

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE : 1994

THESE N° 202.

**EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE LA DEXAMETHASONE
CHEZ LE SUJET SAIN A L'EFFORT ET DEPISTAGE
DE LA PRISE ABUSIVE.
-PERFORMANCES ET METABOLISME
-HEMODYNAMIQUE
-EXCRETION URINAIRE DES STEROÏDES**

T H E S E
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 17 janvier 1994

PAR

Christèle ARVIS
Née le 30 juin 1969 à Aurillac

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur	F.X. GALEN	- Président
M. le Professeur	A.P. CHASSAIN	- Juge
M. le Professeur	G. HABRIOUX	- Juge
Mme	M. LARTIGUE, Maître de Conférences	- Juge
M. le Docteur	J.P. LAFARGE	- Membre invité
M. le Docteur	P. MARQUET	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE: : Monsieur le Professeur RABY
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	MICROBIOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
GUICHARD Claude	TOXICOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
NICOLAS Jean Albert	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE PARASITOLOGIE
ODART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
POMMARET Maryse

Je remercie Monsieur le Professeur GALEN de la confiance qu'il m'a témoignée en me confiant ce sujet et de l'honneur qu'il me fait de présider le jury de cette thèse.

Qu'il trouve par ce travail le témoignage de ma gratitude et de ma sympathie.

Je remercie Monsieur le Professeur CHASSAIN de l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur HABRIOUX pour la confiance, le dévouement et la disponibilité qu'il m'a toujours témoignés.

Je remercie le Docteur Pierre MARQUET de l'intérêt qu'il a porté à l'élaboration de ce travail, de son aide précieuse et de la gentillesse qu'il a manifestée à mon égard.

Qu'il trouve par ce travail le témoignage de ma sympathie.

Je remercie Madame LARTIGUE de l'honneur qu'elle me fait en acceptant de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur LAFARGE de l'intérêt qu'il a porté à la mise en oeuvre du protocole d'étude et de l'honneur qu'il me fait en participant au jury de cette thèse.

Je remercie le Docteur François DALMAY et Madame CHAISEMARTIN de leur collaboration dans l'élaboration et l'exécution du protocole d'étude expérimental.

Je dédie ce travail :

- à mon arrière grand-mère pour sa centième année,
- à ma grand-mère,
- à mes parents pour leur affection et leur soutien,
- à Christophe,
- à ma famille,
- à mes amis.

- P L A N -

- INTRODUCTION -

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I : LE DOPAGE.

- A - HISTORIQUE**
- B - DEFINITION**
- C - LEGISLATION**
- D - AVENIR LEGISLATIF**
- E - LE DOSAGE**

CHAPITRE II : LES CORTICOÏDES DE SYNTHÈSE.

- A - DEFINITION**
- B - SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**
- C - PHARMACOLOGIE**
- D - PHARMACOCINETIQUE**
- E - PROPRIETES ET INDICATIONS**
- F - EFFETS INDESIRABLES - DANGERS DE LA CORTICOTHERAPIE**
- G - CORTICOTHERAPIE ET PRATIQUE SPORTIVE**

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I : ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES FONCTIONS RESPIRATOIRE ET CARDIAQUE.

A - LA FONCTION RESPIRATOIRE A L'EXERCICE PHYSIQUE

B - L'ADAPTATION CARDIAQUE A L'EXERCICE PHYSIQUE

C - L'ADAPTATION CIRCULATOIRE PERIPHERIQUE A L'EXERCICE
PHYSIQUE

CHAPITRE II : RÔLE DES SECRETIONS HORMONALES AU COURS DES ACTIVITES PHYSIQUES.

A - INTRODUCTION

B - ETUDE DE TROIS SYSTEMES HORMONAUX

C - LES PRINCIPALES HORMONES ETUDIEES

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I : SITUATION DU SUJET.

- A - OBJECTIFS
- B - HYPOTHESE DE TRAVAIL
- C - NATURE DE LA RECHERCHE
- D - OBJECTIFS SPECIFIQUES
- E - PERSPECTIVES

CHAPITRE II : PROTOCOLE EXPERIMENTAL.

- A - INTRODUCTION - RESULTATS ATTENDUS
- B - MATERIELS ET METHODES
- C - RESULTATS ET DISCUSSION
- D - CONCLUSION

- CONCLUSION -

INTRODUCTION

Nous vivons dans une Société où les médicaments prescrits médicalement ou auto-prescrits sont largement utilisés, non seulement pour soigner les affections, mais aussi pour accélérer leur guérison et améliorer le confort des individus.

Il n'est donc pas surprenant que des athlètes ajoutent quelquefois des médicaments à leur régime d'entraînement dans le but d'améliorer leurs performances au-delà des limites "normales".

Certaines substances dopantes semblent encore largement utilisées par certains sportifs, surtout lorsque leur détection, dans les urines, reste difficile malgré les progrès rapides de la chimie analytique et des méthodes de dosage. Parmi celle-ci, les corticoïdes de synthèse dont l'usage est interdit par le Comité International Olympique (C.I.O.) en dehors d'applications cutanées, d'aérosols bronchiques et d'injections locales ou intra-articulaires, seraient à la mode dans certains sports d'endurance, sous forme orale et au long cours. Ils seraient supposés stimuler la volonté et posséder des effets euphorisant, antalgique, antiasthénique et antistress.

Nous avons donc choisi d'étudier, plus particulièrement, le dopage aux corticostéroïdes, car leurs effets thérapeutiques et secondaires, bien connus au repos, semblent n'avoir jamais fait l'objet d'aucune étude en ce qui concerne l'effort physique.

Après un rappel général sur le dopage et la législation en vigueur, nous étudierons les corticoïdes de synthèse, leur mode d'action, leur utilisation en thérapeutique et leur usage illicite dans la pratique sportive.

Ensuite, nous analyserons les effets de l'exercice physique sur les fonctions respiratoire, cardiaque et hormonale.

Enfin, nous présenterons un protocole expérimental, demandé et réalisé pour le compte du Ministère de la Jeunesse et des Sports, visant à étudier l'évolution de paramètres physiologiques et hormonaux chez le sujet sain soumis à un effort physique après la prise d'un corticoïde de synthèse : la dexaméthasone.

La synthèse et l'analyse des résultats de l'expérimentation nous permettront de mesurer les effets de la prise de dexaméthasone sur le profil de l'excrétion urinaire des stéroïdes et sur l'évolution des hormones impliquées dans l'hémodynamique du sujet sain soumis à un effort physique, d'évaluer une interaction éventuelle des corticoïdes de synthèse avec la physiologie de l'effort et de proposer éventuellement des "indices indirects" pour le dépistage de leur utilisation dans le dopage.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

LE DOPAGE

A - HISTORIQUE

I - LE DOPAGE DE L'ANTIQUITE A NOS JOURS

On peut s'interroger pour savoir si le dopage est un phénomène des temps modernes, lié au développement du sport dans le monde, et aux enjeux qu'il met en oeuvre.

Il semble au contraire que le dopage soit une pratique fort ancienne :

- L'Antiquité avait instauré des pratiques mutilantes : "courir comme un dératé" ;
- Les Chinois utilisaient des feuilles d'Ephédra à l'aube des temps historiques ;
- Les Barbares venus du Nord ingurgitaient des extraits d'Amanites tue-mouches ;
- Les Indiens d'Amérique du Sud employaient des feuilles de Coca ;
- Les Incas surconsommaient "l'herbe qui fait courir" une variété de gentiane.

L'aspect folklorique du dopage pratiqué dans l'Antiquité prête à sourire lorsqu'on évoque les décoctions et autres recettes diététiques d'alors.

Malheureusement, des apprentis sorciers n'ont pas hésité à administrer aux sportifs des temps modernes, les médicaments extraits de végétaux et plus récemment des substances chimiques de synthèse pour en détourner les propriétés vers une amélioration artificielle des performances humaines.

II - LES TROIS EPOQUES DU DOPAGE (Lafarge et Dumas, 1979)

1. Dopage empirique :

En 1879, de nombreuses substances furent utilisées par les sportifs pour les 144 heures de course cycliste. Ces substances étaient à base de caféine, d'éther, d'alcool ou même de trinitrine pour les sprinters.

Au début du XXe s., les pugilistes prenaient des pilules de strychnine en association avec de l'alcool ou de la cocaïne.

Au milieu du XXe s., les sportifs ont recours aux médicaments prescrits comme toniques tels que l'Arsenic, la Strychnine, la Caféine, voire même la Cocaïne et l'Héroïne.

Puis à la période Empirique succéda la période symptomatologique.

2. Dopage symptomatologique :

Les sportifs se mettent à utiliser des substances en rapport avec leur propriété pharmacologique dominante telles que les tonicardiaques qui ralentissent le coeur, les amphétamines qui font reculer la sensation de fatigue. C'est ainsi qu'apparaît la classification des substances dopantes, par propriétés pharmacologiques.

3. Dopage hormonal ou étiologique :

En 1960, l'utilisation des androgènes par des athlètes américains fut importante du fait de leurs performances pharmacologiques.

Aujourd'hui, ils sont même considérés comme médicaments de l'entraînement, permettant ainsi d'en augmenter la durée et l'intensité.

B - DEFINITIONS

Malgré les études et les travaux sur le dopage, il a toujours été difficile d'en trouver une définition satisfaisante. Il s'est néanmoins dégagé un consensus admettant que le recours au dopage pour améliorer les performances sportives :

- présente des dangers pour la santé des athlètes,
- va à l'encontre de l'éthique sportive et médicale,
- constitue une infraction aux lois et règlements en vigueur.

L'Article 1er de la Loi du 28 Juin 1989, donne aujourd'hui une nouvelle définition légale du dopage :

"Il est interdit à toute personne d'utiliser, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou agréées par les fédérations sportives ou en vue d'y participer, les substances et les procédés qui, de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou procédés ayant cette propriété, sont déterminés par arrêté conjoint des ministres chargés des sports et de la santé".

C - LEGISLATION

LOI N° 89-432 DU 28 JUIN 1989

Loi n° 89432 du 28 juin 1989 relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

Article 1er

I. - Il est interdit à toute personne d'utiliser, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou agréées par des fédérations sportives ou en vue d'y participer, les substances et les procédés qui, de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou de procédés ayant cette propriété, sont déterminés par arrêté conjoint des ministres chargés des sports et de la santé.

Dans les mêmes conditions, il est interdit, sans préjudice du principe de la liberté des prescriptions à des fins thérapeutiques, d'administrer les substances définies au précédent alinéa ou d'appliquer les procédés visés à cet alinéa d'inciter à l'usage de telles substances ou de tels procédés ou de faciliter leur utilisation.

Le médecin qui, à des fins thérapeutiques, prescrit un traitement à une personne est tenu, à la demande de celle-ci, de lui indiquer si ce traitement fait appel à des substances ou des procédés interdits en vertu du premier alinéa du présent article.

II. - Dans les mêmes conditions que celles définies au paragraphe 1 du présent article, il est interdit d'administrer ou d'appliquer aux animaux des substances ou procédés qui, de nature à produire les mêmes effets que ceux définis au paragraphe 1 du présent article, sont déterminés par arrêté conjoint des ministres chargés des sports, de la santé et de l'agriculture.

Il est interdit de faciliter l'administration de telles substances ou d'inciter à leur administration ainsi que de faciliter l'application de tels procédés ou d'inciter à leur application.

Titre 1er

DE LA PREVENTION

Article 2

Pour garantir un développement des activités physiques et sportives conforme aux principes définis par l'article 1er de la loi n° 86-610 du 16 juillet 1984 relative à l'organisation et à la promotion des activités physiques et sportives, le ministre chargé des sports, en liaison avec les autres ministres concernés, s'assure que des

actions de prévention et d'éducation sont mises en oeuvre pour lutter contre le dopage.

Ces actions comprennent :

- une campagne d'information auprès des jeunes, notamment dans le cadre du sport scolaire ;
- l'intégration dans les programmes de formation dispensés aux éducateurs, enseignants et entraîneurs ainsi qu'aux médecins du sport, d'éléments sur les dispositifs de lutte contre le dopage ;
- un programme de recherche sur les effets des substances dopantes sur l'être humain à moyen et à long terme ainsi que sur la préparation des athlètes de haut niveau ;
- la mise en place d'un suivi médical spécifique en faveur des sportifs de haut niveau, notamment par une surveillance médicale systématique des athlètes et par la création de structures médicales adaptées.

Titre II

DE LA COMMISSION NATIONALE DE LUTTE CONTRE LE DOPAGE

Article 3

Il est institué, auprès du ministre chargé des sports, une commission nationale de lutte contre le dopage présidée par une personnalité nommée par le ministre chargé des sports et composée à parts égales de représentants de l'Etat, de dirigeants et de sportifs de haut niveau représentant le mouvement sportif et de personnalités qualifiées, notamment de spécialistes médicaux ou scientifiques de la lutte contre le dopage.

Cette commission est chargée de proposer au ministre chargé des sports toute mesure tendant à prévenir et à combattre le dopage et à assurer entre toutes les disciplines une égalité au regard des contrôles réalisés en vertu des articles 6 et 8.

Elle remet chaque année, à l'ouverture de la seconde session ordinaire, au Gouvernement et au Parlement, un rapport d'évaluation des actions menées en matière de lutte contre le dopage. Ce rapport devra comprendre à la fois le bilan des mesures et des sanctions prises en ce domaine par les fédérations sportives et le compte-rendu d'exécution de la présente loi.

Dans les conditions définies à l'article 10, la commission est saisie ou se saisit des cas d'infraction aux dispositions de la présente loi et propose, dans les conditions prévues par l'article 11, au ministre chargé des sports des sanctions administratives à l'encontre des contrevenants.

La commission peut collaborer aux travaux du Comité national de la recherche et de la technologie institué par la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 précitée.

Les membres et les agents de la commission sont astreints au secret professionnel pour les faits, actes et renseignements dont ils ont pu avoir connaissance en raison de leurs fonctions, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal.

Titre III

DU CONTROLE

Article 4

Les ministères compétents agréent des agents de l'inspection de la jeunesse et des sports, des médecins ou des vétérinaires pour procéder, sur instruction du ministre chargé des sports, aux enquêtes et contrôles nécessaires à l'application de la présente loi. Ces enquêtes et contrôles peuvent être également demandés par les fédérations sportives. Dans les mêmes conditions, les agents de l'inspection de la jeunesse et des sports agréés en application de l'alinéa précédent peuvent seul procéder à des perquisitions et saisies selon les modalités prévues à l'article 7.

Article 5

Les enquêtes, contrôles, perquisitions et saisies prévus par le présent titre donnent lieu à l'établissement de procès-verbaux.

Les procès-verbaux sont transmis aux ministres compétents, aux fédérations concernées et à la Commission nationale de lutte contre le dopage. Un double en est laissé aux parties intéressées. Ils font foi jusqu'à preuve contraire.

Article 6

Les personnes mentionnées à l'article 4 peuvent accéder aux lieux où se déroulent les compétitions ou les manifestations visées à l'article 1er, lors des dites compétitions ou manifestations ou des entraînements y préparant, ainsi qu'aux lieux où sont organisés des entraînements par les fédérations sportives, entendre les personnes ou se faire présenter les animaux s'y trouvant et recueillir tout renseignement nécessaire à l'accomplissement de leur mission. Les informations nominatives à caractère médical ne sont recueillies que par les médecins agréés.

Article 7

Sans préjudice des dispositions de l'article 6, les agents de l'inspection mentionnés à l'article 4 ne peuvent effectuer de visites en tous lieux où les pièces, objets et documents se rapportant aux infractions aux dispositions définies par la présente loi sont susceptibles d'être détenus, et procéder à leur saisie, que sur autorisation judiciaire donnée par ordonnance du président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel sont situés les lieux à visiter ou d'un juge délégué par lui. Lorsque ces lieux sont situés dans le ressort de plusieurs juridictions et qu'une

action simultanée doit être menée dans chacun d'eux, une ordonnance unique peut être délivrée par l'un des présidents compétents.

Le juge doit vérifier que la demande d'autorisation qui lui est soumise est fondée : cette demande doit comporter tous les éléments d'information de nature à justifier la visite.

La visite et la saisie s'effectuent sous l'autorité et le contrôle du juge qui les a autorisées. Il désigne un ou plusieurs officiers de police judiciaire chargés d'assister à ces opérations et de le tenir informé de leur déroulement. Lorsqu'elles ont lieu en dehors du ressort de son tribunal de grande instance, il délivre une commission rogatoire pour exercer ce contrôle au président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel s'effectue la visite.

Le juge peut se rendre dans les locaux pendant l'intervention. A tout moment, il peut décider la suspension ou l'arrêt de la visite.

L'ordonnance mentionnée au premier alinéa du présent article n'est susceptible que d'un pourvoi en cassation selon les règles prévues par le code de procédure pénale. Ce pourvoi n'est pas suspensif.

La visite, qui ne peut commencer avant six heures ou après vingt et une heures, s'il s'agit de lieux privés, est effectuée en présence de l'occupant des lieux ou de son représentant. Toutefois, elle pourra avoir lieu à toute heure du jour ou de la nuit s'il s'agit de lieux ouverts au public ou recevant du public.

L'officier de justice judiciaire veille au respect du secret professionnel et des droits de la défense, conformément aux dispositions du troisième alinéa de l'article 56 du code de procédure pénale ; l'article 58 de ce code est applicable.

Les agents de l'inspection mentionnés à l'article 4, l'occupant des lieux ou son représentant ainsi que l'officier de police judiciaire peuvent seuls prendre connaissance des pièces et documents avant leur saisie.

Les inventaires et mises sous scellés sont réalisés conformément à l'article 56 du code de procédure pénale.

Les originaux du procès-verbal et de l'inventaire sont transmis au juge qui a ordonné la visite.

Les pièces et documents qui ne sont plus utiles à la manifestation de la vérité sont restitués à l'occupant des lieux.

Article 8

Sous peine des sanctions prévues à l'article 11, toute personne participant aux compétitions et manifestations visées à l'article 1er et aux entraînements y préparant ou organisés par une fédération sportive est tenu de se soumettre aux prélèvements et examens médicaux, cliniques et biologiques effectués par les médecins agréés à cet effet et destinés à déceler éventuellement la présence de

substances interdites dans l'organisme et à mettre en évidence, le cas échéant, l'utilisation de procédés prohibés.

Dans le même but, les vétérinaires agréés à cet effet peuvent procéder aux mêmes prélèvements et examens sur tout animal participant aux compétitions, manifestations et entraînements visés au premier alinéa du présent article.

Les médecins et vétérinaires mentionnés ci-dessus sont assistés, à leur demande, par un membre délégué de la fédération sportive compétente.

Un décret en Conseil d'Etat détermine les examens et prélèvements autorisés pour l'application du premier alinéa au présent article.

Article 9

Toute personne appelée à intervenir dans les enquêtes, contrôles, perquisitions et saisies est tenu au secret professionnel dans les termes de l'article 378 du code pénal et passible des peines prévues au dit article.

D - AVENIR LEGISLATIF

La liste des spécialités pharmaceutiques françaises contenant des substances dopantes éditée en avril 1991 apporte quelques modifications dont il faudra tenir compte au niveau de la législation.

Cette réactualisation fait apparaître la notion de "justification thérapeutique" ("J"). Tous les produits portant cette mention sont strictement interdits. Cependant l'utilisation de telles substances entraînera l'engagement par le sportif d'une procédure spécifique pour prouver qu'il a absorbé ces produits à des fins exclusivement thérapeutiques.

Les produits concernés sont :

- les β -bloquants
- les anesthésiques locaux
- certains antidouleurs
- certains excitants

A la date du 16 mai 1991, le Professeur Jean Paul Escande précise les implications de la notion de "justification thérapeutique".

La prescription de certains produits sera autorisée sans que le sportif ne soit sanctionné pour dopage et ce, à condition qu'il n'existe pas d'équivalent non dopant et qu'ils figurent sur la liste 3 des substances dopantes.

L'intérêt de cette nouvelle législation est qu'il existe dans la pratique quotidienne, un grand nombre de petits médicaments d'appoint dont le principe actif appartient à la liste des produits interdits. Le nombre de prescriptions, et la délivrance importante de ces médicaments pouvaient sanctionner le sportif, le pharmacien et le médecin. Cette justification thérapeutique pourra être retenue si le médecin fait la preuve, bien avant la compétition, que pour soigner son patient sportif, il a dû recourir à une des substances de la liste, à l'exclusion de toute autre.

Actuellement, les textes et les lois relatifs à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives, font l'objet d'une harmonisation au niveau européen sous l'égide du conseil européen de lutte contre le dopage.

E - LE DOSAGE

I - INTRODUCTION

Actuellement, seuls seize laboratoires dans le Monde sont habilités à effectuer des contrôles dans les grandes compétitions sportives. Le laboratoire antidopage français existe depuis 1966. Comme tous les laboratoires spécialisés, son objectif est de détecter à un moment donné, des substances dopantes dans un échantillon urinaire de faible volume. L'analyse est très complexe : on peut trouver le principe actif inchangé ou sous forme de métabolites, sans qu'aucun diagnostic médical n'ait été fait pour orienter le diagnostic biologique.

Elle nécessite donc une méthodologie précise et rigoureuse.

II - LES METHODES ANALYTIQUES

Il existe deux niveaux d'analyse :

- un dépistage rapide des substances éventuellement présentes permet de séparer les échantillons négatifs et les échantillons présentant une anomalie.

Les méthodes utilisées sont très sensibles (elles utilisent un volume minimal de l'échantillon) et très spécifiques (elles orientent de deuxième dépistage).

A l'issue de cette phase de dépistage, environ 95 % des échantillons sont déclarés négatifs. Il faudra confirmer la positivité des 5 % restants.

- dans le deuxième dépistage, l'analyse est déjà orientée, et les échantillons à traiter sont peu nombreux ; on repart toujours de l'échantillon biologique initial. Le cycle analytique est achevé lorsque la substance ou le métabolite sont formellement identifiés.

III - TECHNIQUES DE DETECTION

Les techniques analytiques sont imposées en partie par le C.I.O. Les méthodes de séparation sont les chromatographies liquides, les chromatographies gazeuses, équipées de détecteurs spécifiques. L'identification des substances est obtenue par spectrométrie de masse. Pour les substances stupéfiantes, les tests immunologiques sont très utilisés.

Aux dosages qualitatifs, on associe souvent des dosages semi-quantitatifs.

Exemples :

- la codéine est déclarée positive à un taux urinaire supérieur à 1 µg/ml.
- l'éphédrine est déclarée positive à un taux urinaire supérieur à 5 µg/ml.

IV - LES LIMITES DES LABORATOIRES

La possibilité d'erreur dans la détection des substances interdites est quasiment nulle : il n'y a pas de faux positifs ni de faux négatifs.

Cependant certains produits ne sont pas éliminés par voie urinaire. Il faudra donc faire d'autres prélèvements de liquides organiques tels que le sang.

De plus, des substances prises à petites doses et au long court telles que les corticoïdes de synthèse sont excrétées à des concentrations très faibles dans les urines, ce qui limite actuellement leur détection.

V - LES CONTRE-EXPERTISES

Elles ne sont pas systématiques mais peuvent être demandées soit par le sportif, soit par les fédérations. Les contre-expertises sont réalisées par le contre-expert désigné par le sportif ou la fédération, le laboratoire se contentant de mettre son matériel à la disposition de l'expert. Les contre-expertises sont généralement effectuées dans le laboratoire qui a eu en charge les premières déterminations analytiques pour la seule raison que l'échantillon de réserve s'y trouve conservé depuis la date du prélèvement. Mais les contre-expertises peuvent parfaitement être effectuées dans un autre laboratoire accrédité par le C.I.O.

CHAPITRE II

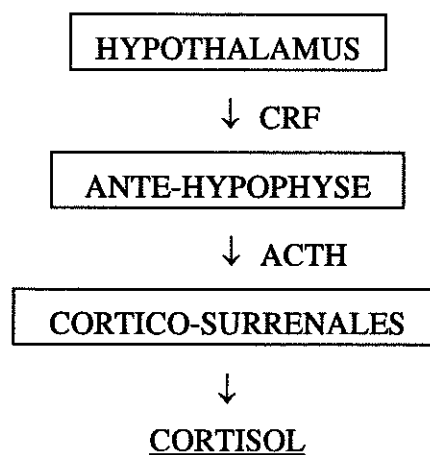
LES CORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

A - DEFINITION

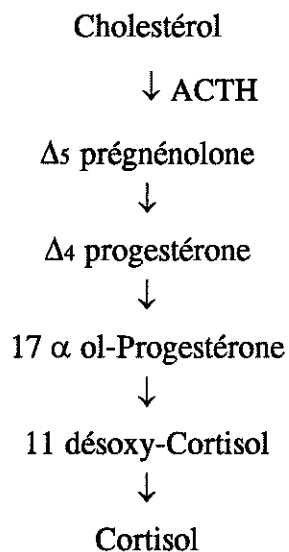
Les corticostéroïdes dérivent tous des glucocorticoïdes naturels sécrétés par les zones fasciculée et réticulée de la corticosurrénale de l'organisme.

Les deux principales hormones naturelles à forte propriété glucocorticoïde sont le Cortisol et la Cortisone synthétisées à partir du Cholestérol. Cette sécrétion du cortisol est soumise à une régulation qui met en jeu le système hypothalamo-hypophysaire.

* Le système hypothalamo-hypophysaire dans la sécrétion du Cortisol :

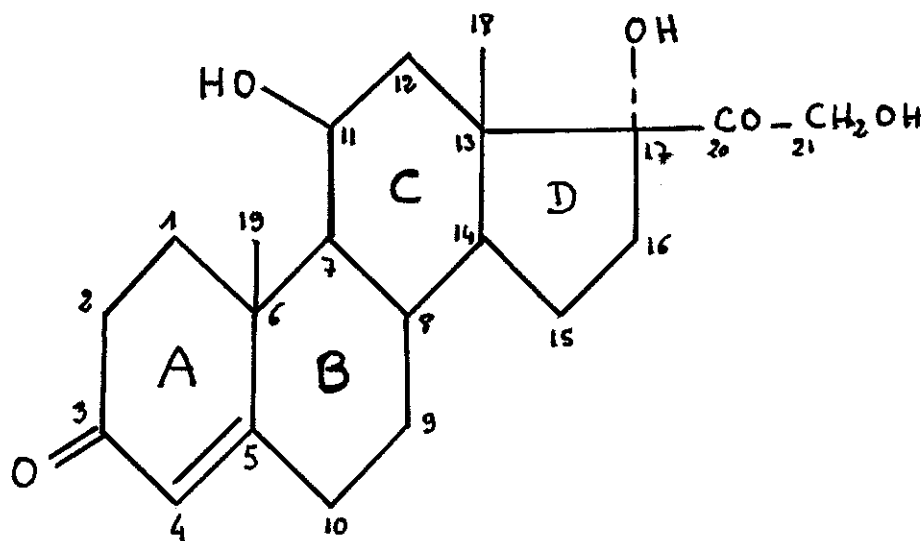


* Biosynthèse du Cortisol par la Corticosurrénale :



Les corticoïdes de synthèse sont des molécules obtenues par modifications chimiques à partir du noyau du cortisol subissant des substitutions diverses notamment au niveau des Carbones : C₁, C₂, C₆, C₉, C₁₁, C₁₆ et C₁₇. Ces substitutions visent à augmenter les propriétés pharmacologiques glucocorticoïdes des molécules tout en minorant au maximum les propriétés minéralocorticoïdes inhérentes à tous les corticoïdes.

* le noyau CORTISOL



B - SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

DCI	SPECIALITES	FORMES GALENIQUES
Prednisone	CORTANCYL	Comprimés
Prednisolone	SOLUPRED	Comprimés et gouttes buvables
Méthylprednisolone	MEDROL SOLUMEDROL SOLPREDONE DEPO-MEDROL	Comprimés Soluté injectable d'action rapide Soluté injectable d'action rapide Soluté injectable à effet retard
Bétaméthasone	CELESTENE CELESTENE REPETABS CELESTAMINE (+ 2mg de Dexchlorphéniramine) BETNESOL injectable CELESTENE-CHRONODOSE DIPROSTENE	Comprimés et gouttes buvables Comprimés Comprimés Soluté injectable d'action rapide Soluté injectable à effet retard Soluté injectable à effet retard
Dexaméthasone	DECADRON DECTANCYL SOLUDECADRON	Comprimés Comprimés Soluté injectable d'action rapide
Cortivazol	DIASTER	Comprimés
Triamcinolone	KENACORT-RETARD	Soluté injectable à effet retard

D'après le Guide pratique des médicaments - Ph. DOROSZ - 11e édition - 1991

C - PHARMACOLOGIE

Les glucocorticoïdes sont des médicaments utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antiallergiques. Ils améliorent le profil de certaines maladies d'origine inflammatoire, allergique ou immunologique.

Cependant la corticothérapie par voie générale expose les sujets à des risques graves.

I - EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES

Ils agissent à différents stades du processus inflammatoire quelle que soit son étiologie.

Ils ont une action complète et très efficace au niveau de l'inflammation, ce sont de très bons anti-inflammatoires mais leur maniement est délicat en raison de leurs nombreux effets secondaires.

II - EFFETS METABOLIQUES

1. Action sur le métabolisme glucidique :

Ce sont des molécules hyperglycémiantes par augmentation de la néoglycogénèse hépatique et de la sécrétion de glucagon ainsi que par la diminution de l'utilisation périphérique du glucose.

2. Action sur le métabolisme protidique :

L'augmentation de la néoglycogénèse se fait aux dépens des protéines qui sont dégradées : on assiste donc à un catabolisme protéique augmenté touchant tous les tissus de l'organisme : peau, muscle, tissu osseux, ... Cet hypercatabolisme se double de l'inhibition de l'anabolisme.

Donc les corticoïdes provoquent une négativation du bilan azoté.

3. Action sur le métabolisme lipidique :

Les corticoïdes provoquent une lipolyse permanente importante, on note donc une augmentation des acides gras libres circulants plasmatiques lors de leur utilisation.

4. Action sur le métabolisme phosphocalcique :

Les corticoïdes ont une action anti-vitamine D :

on aura donc une hypocalcémie pouvant provoquer des fractures spontanées à fortes doses pour une négativation du bilan calcique et une diminution de la réabsorption rénale du Calcium.

5. Action sur le métabolisme hydro-électrolytique :

Les glucocorticoïdes de synthèse présentent à des degrés divers des propriétés minéralocorticoïdes qui vont favoriser la rétention de l'ion sodium : Na^+ et une augmentation de l'élimination urinaire de l'ion potassium : K^+ .

La rétention de Na^+ est variable selon les composés mais l'élimination urinaire de K^+ est inévitable et commune à tous les dérivés.

III - EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les corticoïdes provoquent un ralentissement du rythme électro-encéphalographique, ils augmentent le seuil d'excitabilité corticale, ainsi, la sensation de fatigue se fait-elle moins ressentir.

IV - EFFETS OCULAIRES

Sous corticostéroïdes, on a noté des dépôts de mucopolysaccharides au niveau de la cornée perturbant la transparence de l'oeil.

V - EFFETS SUR LE SANG ET L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Les corticostéroïdes provoquent :

- une diminution de la vitesse de sédimentation
- une diminution du nombre des éosinophiles circulants
- une augmentation des neutrophiles
- une augmentation de la coagulabilité sanguine.

VI - EFFETS IMMUNITAIRES

Ils ont une action immunosuppressive par dépression des défenses immunitaires naturelles de l'organisme ce qui leur procure de ce fait une action antiallergique.

D - PHARMACOCINETIQUE

I - LES VOIES D'ADMINISTRATION (Legrand, 1965)

- La voie orale est la plus utilisée pour une corticothérapie en ambulatoire surtout dans les traitements au long cours.

- La voie parentérale intramusculaire ou en intraveineuse, est choisie en cas d'urgence thérapeutique ou lors de traitement à effet retard.

- Différentes voies locales peuvent être utilisées en fonction de l'affection à traiter, mais le passage systémique devra toujours être pris en compte pour les effets secondaires pouvant apparaître à la suite d'une corticothérapie.

Les principales voies d'administration locales sont :

- . traitement local cutané : dermocorticothérapie
- . voie intra-articulaire
- . voie intrarachidienne
- . voie oculaire
- . voie bronchopulmonaire
- . voie rectale
- . voie sublinguale.

Les formes galéniques de présentation des corticoïdes de synthèse devront donc être adaptées à ces différentes voies d'administration.

Les formes galéniques mises sur le marché sont :

Comprimés, gélules, solutions injectables d'action rapide ou d'action lente, pommades, crèmes, sprays, gouttes nasales, gouttes auriculaires, gouttes oculaires, suppositoires, aérosols, comprimés sublinguaux, suspensions.

II - ABSORPTION

La résorption digestive est bonne et rapide.

En cas de traitement local il y aura toujours un passage systémique à prendre en compte pour prévenir d'éventuels effets secondaires inévitables à la corticothérapie.

III - TRANSPORT

La diffusion intra-cellulaire se fait par fixation de la fraction libre du dérivé de synthèse sur une protéine cytosolique .

IV - BIOTRANSFORMATION-ELIMINATION

L'inactivation dans l'organisme des corticoïdes de synthèse se fait par des biotransformations (hydroxylations) en 17-cétostéroïdes éliminés par les urines en majeure partie sous forme conjuguée.

E - PROPRIETES ET INDICATIONS

I - PROPRIETES

Les propriétés des corticoïdes de synthèse retenues en thérapeutique sont les suivantes :

- activité antiexsudative
- activité antiallergique
- activité antalgique
- activité antiproliférative surtout en ce qui concerne les organes lymphatiques
- activité sur le métabolisme :
 - . des glucides : élévation de la glycémie et augmentation de la réserve hépatique en glycogène ; néoglycogénèse
 - . des protides : catabolisme, dégradation des protéines en Acides Aminés
 - . des lipides : mobilisation des Acides gras.

II - MODE D'EMPLOI (D'après le Guide pratique des médicaments - DOROSZ Ph.)

- Réduction de l'inertie hypophyso-surrénalienne : l'administration des cortisoniques se fait en 1 prise matinale, 1 jour sur 2, à dose double de la dose quotidienne, et surtout il faut diminuer la posologie par paliers lors du sevrage : réduction de la posologie de 10 % tous les 8 à 15 jours, afin d'éviter tout risque d'insuffisance surrénalienne consécutive à un arrêt brutal de la corticothérapie.

- Régime et traitements associés : le régime alimentaire pendant une corticothérapie devra être riche en protides, calcium, potassium ; pauvre en glucides et en lipides et désodé au dessus de 0,5 mg/kg/j de prednisone ou équivalent. On peut éventuellement adjoindre à ce régime du potassium, du calcium, de la Vit. D, du fluor et des antiacides ou des antisécrétoires gastriques si besoin.

La surveillance au cours du traitement et environ 3 mois après son interruption portera essentiellement sur la tolérance clinique, la tension artérielle, le poids, la kaliémie, la créatininémie, la glycémie et des dosages hormonaux.

- En cas de stress (interruption chirurgicale, traumatisme, infection) : il est recommandé d'augmenter la posologie habituelle en cas de corticothérapie au long cours.

III - PRECAUTIONS D'EMPLOI (lors des traitements prolongés)

Selon le terrain, il est conseillé d'utiliser avec prudence une corticothérapie chez l'enfant, la femme ménopausée, les sujets ayant des antécédents ulcéreux ou psychiatriques, une hypertension artérielle, une ostéoporose, un diabète, une colite ulcéreuse, une épilepsie. Dans le cas des femmes enceintes il y a un risque d'insuffisance surrénalienne néonatale chez l'enfant et chez la mère un risque de diabète, d'hypertension artérielle et de prise de poids excessive.

IV - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

1. Associations contre-indiquées :

- Vaccins à virus vivants.

2. Associations déconseillées :

- Médicaments responsables de torsade de pointe : Amiodarone, antiarythmiques de la classe Ia, bépridil, sotalol, fénoxédil, lidoflazine, prénylamine, vincamine.

3. Associations à surveiller :

- Anticoagulants
- Antidiabétiques
- Antihypertenseurs
- Antiinflammatoires non stéroïdiens
- Ciclosporine
- Digitaliques
- Inducteurs enzymatiques
- Salicylés
- Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B par voie IV, diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, perfusions insulino-glucosées.

V - ACTIVITE RELATIVE DES GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

(D'après le Guide pratique des médicaments - DOROSZ Ph.)

DCI	Activité minéralo-corticoïde	Activité anti-inflammatoire	Dose équivalente
Cortisone	1	0,8	25 mg
Hydrocortisone	1	1	20 mg
Prednisone Prednisolone	0,8	4	5 mg
Méthylprednisolone	0,5	5	4 mg
Triamcinolone	0	5	4 mg
Paraméthasone	0	10	2 mg
Bétaméthasone Dexaméthasone	0	25-30	0,75 mg
Cortivazol	0	60	0,3 mg

VI - INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES CORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

- Réactions allergiques sévères ;
- Réactions inflammatoires sévères ;
- Affections pulmonaires ;
- Maladies autoimmunes ;
- Hypercalcémies : leur utilisation est possible en shoots notamment dans le myélome : Méthyl-prednisolone : 3 assauts de 1 gr en association avec une perfusion de bicarbonate.
- Divers : exemples : rhumatisme articulaire aigu, leucémie, syndrome myéloprolifératif, scléroses en plaques, transplantations d'organes ...

VII - INDICATIONS DANS L'EXPLORATION FONCTIONNELLE

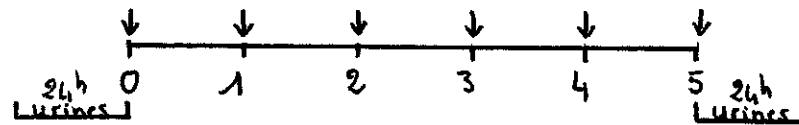
- Epreuves de freination :

Ces tests sont destinés à vérifier le détecteur hypothalamique par l'administration de corticoïdes qui dépriment la sécrétion de la stimuline correspondante, l'ACTH, et par conséquent la stimulation physiologique de la glande qui se trouve au repos et dont l'activité sécrétante est abaissée.

Le corticoïde employé est un corticoïde de synthèse : Dexaméthasone.

* Test de freinage standard dans les urines :

. Technique : on administre 1 mg toutes les 8 heures pendant 5 jours.



. Résultats : on dose les 17-corticostéroïdes et les 17-OH :

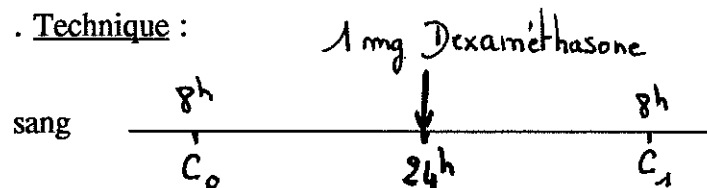
. les 17-OH sont effondrés et voire même indosables.

. les 17-corticostéroïdes ne sont pas nuls car dans la fraction des 17-Cs se trouvent les métabolites des androgènes gonadiques, puis on effectue une chromatographie des 17-Cs.

* Test de freinage minute :

Il présente la particularité de juger l'intensité du freinage sur les variations du cortisol plasmatique.

. Technique :



. Résultat : sous freination C₁ doit être inférieure à 10 mg/100 ml.

Ce test présente l'intérêt d'être :
- rapide
- inoffensif
- simple.

Ce test explore le mécanisme de rétrocontrôle. Il sert donc essentiellement à distinguer les hypercorticismes réactionnels (obésité) qui sont freinables, du syndrome de Cushing.

F - EFFETS INDESIRABLES - DANGERS DE LA CORTICOTHERAPIE

Les effets indésirables et les dangers encourus par la prise de corticoïdes de synthèse sont proportionnels à la posologie et à la durée du traitement.

→ Rebond des infections

pour toutes les infections bactériennes ainsi que pour :

- la tuberculose,
- les viroses,
- les mycoses,
- l'anguillulose,
- la trypanosomiase,
- la toxoplasmose,
- le risque de facilitation bactérienne au-delà de 0,3 mg/kg/j (abcès).

→ Troubles métaboliques en cas :

- de rétention hydro-sodée,
- d'alcalose,
- d'hypokaliémie,
- d'effet orexigène et diabétogène,
- d'augmentation du catabolisme protéique (amyotrophie et faiblesse musculaire, ostéoporose, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, fractures pathologiques, retard de croissance, retard de cicatrisation des plaies).

→ Troubles endocriniens en cas :

- de syndrome cushingoïde,
- d'atrophie cortico-surrénalienne secondaire (maximale avec la bêtaméthasone et la dexaméthasone),
- d'aménorrhée, de galactorrhée.

→ Troubles digestifs (<2 %) :

- risque d'ulcère gastro-duodéal surtout chez les sujets à risque,
- risque de perforation ou d'hémorragie digestive, parfois inaugurales.

→ Troubles psychiques :

- euphorie,
- insomnie,
- excitation,
- états maniaques ou confusionnels.

→ Troubles divers :

- acné,
- hypertrichose,
- atrophie et hémorragies cutanées,
- vergetures,
- cataracte postérieure sous-capsulaire,
- pancréatite aiguë plus rarement,
- lithiase urinaire calcique,
- glaucome,
- convulsions.

G - CORTICOSTEROÏDES ET PRATIQUE SPORTIVE

I - EFFETS RECHERCHES PAR LE SPORTIF

Au vu des nombreux effets secondaires dus à la prise de corticoïdes de synthèse au long cours on peut se demander quels bénéfices les sportifs peuvent bien rechercher dans l'utilisation de ces molécules. Rappelons que les dangers de leur consommation sont le reflet de la posologie et de la durée d'administration; un dosage adapté pendant une durée limitée pourrait-il induire certains effets pouvant améliorer le comportement, le "bien-être" du sportif et de ce fait la performance de l'épreuve physique ?

Les effets recherchés par les sportifs lors de la prise de corticoïdes de synthèse sont :

- une stimulation de la volonté,
- une action euphorisante,
- un effet antalgique,
- une sensation antiasthénique;
- un effet antistress.
- une action antiinflammatoire (tendinites, entorses)

II - DISCIPLINES SPORTIVES CONCERNEES

- alpinisme
- cyclisme
- hippisme (chevaux)
- gymnastique (arrêt de la croissance)

III - LISTE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES A BASE DE CORTICOSTEROÏDES CONTENANT DES SUBSTANCES DOPANTES Etablie sur la base de l'arrêté du 3 Janvier 1991 (Loi du 28 Juin 1989), Edition Novembre 1991.

- Cortisone et autres corticoïdes par voie générale :

- | | |
|-------------------------------|------------------------------|
| - ALTIM | - CELESTAMINE |
| - ANTI HEMORROIDAIRE CASSENNE | - CELESTENE |
| - AUXISONE | - CELESTENE CHRONODOSE |
| - BECONASE | - CELESTENE REPETABS 1MG |
| - BETNESOL | - CIRKAN A LA PREDNACINOLONE |
| - BETNEVAL BUCCAL | - COLOFOAM |

- CORTANCYL
- CORTISONE ROUSSEL
- DECADRON
- DECTANCYL
- DELIPROCT
- DEPOMEDROL
- DERINOX
- DERMICLONE
- DERMOCALM
- DILAR
- DIPROSTENE
- FADIAMONE
- HEPARINE HYDROCORTISONE
FOURNIER
- HEXATRIONE LONGUE DUREE
- HYDROCORTANCYL
- HYDROCORTISONE ROUSSEL
- HYDROCORTISONE UPJOHN
- KENACORT
- MEDROL
- ORBEC ROTACAPS
- OROPIVALONE BACITRACINE
- OSCORT
- PANOTILE
- PHLEBOIDINE
- PROCTOCORT
- RECTOVALONE
- SOLUDECADRON
- SOLUPRED
- SYNCORTYL
- TEDAROL
- TERGYNAN
- THIOVALONE
- ULTRAPROCT
- VENTIDE
- CORTIVAZOL
- HYDROCORTISONE-BENZACAINE (J)-
FUTOFORME (J)

- DEXAMETHASONE
- BECLOMETHASONE
- BETAMETHASONE
- BETAMETHASONE
- BETAMETHASONE
- BETAMETHASONE
- BETAMETHASONE
- BETAMETHASONE
- DESONIDE - LIDOCAINE (J)
- HYDROCORTISONE
- PREDNISONE
- CORTISONE
- DEXAMETHASONE
- DEXAMETHASONE
- PREDNISOLONE - CINCHOCAINE (J)
- METHYLPREDNISOLONE
- PHENYLEPHRINE (J) - PREDNISOLONE
- HYDROCORTISONE -LIDOCAINE (J)
- LIDOCAINE (J) - HYDROCORTISONE
- PARAMETHASONE
- BETAMETHASONE
- TESTOSTERONE - PREGNENOLONE
- HYDROCORTISONE
- TRIAMCINOLONE
- PREDNISOLONE
- HYDROCORTISONE
- HYDROCORTISONE
- TRIAMCINOLONE
- METHYLPREDNISOLONE
- BECLOMETHASONE
- TIXOCORTOL
- DEFLAZACORT
- FLUOROCORTISONE - LIDOCAINE (J)
- HYDROCORTISONE
- HYDROCORTISONE
- TIXOCORTOL
- DEXAMETHAZONE
- PREDNISOLONE

- DESOXYCORTONE
- TRIAMCINOLONE
- PREDNISOLONE

- FLUOCORTOLONE - CINCHOCAINE (J)
- TIXOCORTOL
- SALBUTAMOL (J) BECLOMETHASONE

(J) Substances ou classes de substances dont l'utilisation peut faire l'objet d'une justification thérapeutique.

IV - REGLEMENTATION DE L'UTILISATION DES CORTICOSTEROÏDES DANS LA PRATIQUE SPORTIVE

Règlementation - Date des premières interdictions

1965 - Association britannique de médecine du sport

"Lorsqu'elles sont administrées systématiquement, les hormones (naturelles ou synthétiques) sont prohibées à moins que sur prescription médicale, les sportifs les aient utilisées depuis un mois ou plus".

1966 - Décret n° 66-373 du 10 juin 1966 de la loi française du 1er juin 1965

Il précise quelles sont les substances destinées à accroître artificiellement et passagèrement les possibilités sportives et qui, par conséquent, sont interdites dans le cadre des compétitions sportives.

1. "Substances vénéneuses visées à l'article R 5.149 du Code de la Santé Publique, c'est-à-dire toutes les spécialités inscrites aux tableaux A, B et C : Tableau A : toxique (corticothérapie par voies générale).

1967 - Liste Union Cycliste internationale (UCI)

Les corticostéroïdes sont interdits et émarginent au groupe 7 : hormones et hormonoïdes.

1968 - Liste UCI

Cet organisme distingue deux listes A et B. Les hormones et hormonoïdes figurent dans la liste B. Tous les produits inscrits sur la liste A sont totalement interdits alors que ceux du groupe B ne le sont qu'en dehors d'une prescription médicale.

Pour justifier l'emploi de ces médicaments, le coureur devra présenter, avant le contrôle antidopage, un certificat médical récent et écrit mentionnant la thérapeutique en cours. La commission médicale (UCI ou Fédération Française de Cyclisme) se réserve le

1970 - Liste UCI : hormones et hormonoïdes supprimés de la liste

Les hormones telles que corticostéroïdes, anabolisants et hormone de croissance, disparaissent de la liste des substances prohibées, étant donné les grandes difficultés de dosage auxquelles leur contrôle donnerait lieu. Ceci ne signifie nullement que leur usage n'est ni nocif ni ne puisse être considéré comme un dopage. Mais la commission médicale de l'UCI suit comme règle de n'interdire que des produits ou procédés décelables.

1975 - Liste Comité International Olympique (CIO) : restreindre leur usage

Depuis 1975, la commission médicale du CIO s'est efforcée de restreindre leur usage pendant les Jeux Olympiques en exigeant une déclaration des médecins d'équipe. Il est en effet patent que les corticostéroïdes sont utilisés dans un but non thérapeutique dans certains sports, par voie orale, intramusculaire ou même par voie intraveineuse.

1978 - Liste UCI

Première apparition individualisée des corticostéroïdes.

1984 - Jeux Olympiques de Los Angeles

Corticostéroïdes : ces hormones se trouvent également à l'état naturel dans le corps humain, donc à l'état endogène, et peuvent également être administrées par voies médicamenteuses exogènes.

Contrairement à ce qui s'est passé avec la testostérone, la différenciation des substances endogènes et des substances exogènes n'étaient pas encore possible en laboratoire mais les recherches en étaient arrivées à un point où il semblait possible de la réaliser dans un avenir proche. Ces substances ne sont donc pas reprises dans la liste des substances prohibées par la CM-CIO. Cette liste doit être faite trois ans avant les Jeux Olympiques afin de permettre aux laboratoires accrédités de prendre toutes les mesures nécessaires. Cependant, vu les graves dangers de la prise de corticostéroïdes, la CM-CIO met en garde les athlètes contre cette pratique qu'elle condamne de la façon la plus formelle.

Guide médical des Jeux de Los Angeles, Lausanne, pp.13-14 CIO éd., 1984.

1987-1991 - Listes CIO et UCI : classe des substances soumises à certaines restrictions

Les corticostéroïdes naturels ou synthétiques sont utilisés avant tout comme des substances anti-inflammatoires qui soulagent aussi la douleur. Ils influencent également les concentrations de corticostéroïdes naturels en circulation dans le corps. Ils entraînent une certaine euphorie et ont de tels effets secondaires que leur usage médical, sauf en application locale, exige une surveillance médicale. A l'heure actuelle, il n'est toujours

pas possible de faire la différence entre l'hormone naturelle administrée par voie médicamenteuse et celle qui est sécrétée normalement par les propres glandes surrénales du sujet. A l'inverse de la testostérone, on n'a pas pu établir un seuil légal au-delà duquel le dopage est certain. En conséquence, les préparations à base de corticoïdes font partie depuis 1987, tant pour la liste du CIO que de l'UCI, d'une classification spéciale intitulée : "substances soumises à certaines restrictions".

L'utilisation de corticostéroïdes est interdite, à l'exception de leur utilisation en application locale (voie auriculaire, ophtalmologique ou dermatologique), en inhalations (asthme, rhinites allergiques), ainsi qu'en injections locales ou intra-articulaires. Tout médecin d'équipe désirant administrer des corticostéroïdes à un concurrent par voie intra-auriculaire ou en application locale doit en informer par écrit la commission médicale du CIO ou de l'UCI.

La réglementation ci-dessus est toujours en vigueur pour 1991.

Celle-ci n'a que peu de portée dans la mesure où il est toujours impossible de faire la part entre une sécrétion naturelle et l'apport exogène. Malgré cette impuissance à débusquer les contrevenants, la France, avec l'Arrêté du 3 janvier 1991, interdit formellement la cortisone et autres corticoïdes par voie générale.

V - PRINCIPALES AFFAIRES SPORTIVES MISES EN LUMIERE SUR L'UTILISATION ILLICITE DES CORTICOÏDES DANS LE MONDE SPORTIF (De Mondenard J.P., 1991)

Principales affaires :

1960 - Une mise en garde prémonitoire

Dans l'hebdomadaire sportif "Le Miroir des Sports" du 25 juillet 1960, le docteur Boncour, alors médecin-adjoint du Tour de France, annonçait : "D'effroyables dangers menacent la vie du champion-cobaye transformé en champion-suicide (...). Notre inquiétude de médecins pénétrés de notre mission est immense. Car les conséquences des manoeuvres chimiques auxquelles sont soumis les sportifs en mal de rendement sont parfaitement prévisibles. Les anciennes méthodes de doping, déjà très nocives, utilisaient entre autres les amphétamines diverses et la strychnine ; le danger était au coeur, au foie, au rein, au système nerveux. Dysfonctions neurovégétatives, hypertension, insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale parfois mortelles pénalisaient les fins de carrière précoces des abonnés de ces méthodes. Les nouvelles méthodes, issues des découvertes relativement récentes de la pharmacologie pathologique, utilisent les hormones et les corticoïdes. S'il est permis de déterminer une hiérarchie dans les risques que toutes ces

méthodes comportent et pour fixer les idées, ces dernières sont infiniment plus dangereuses. On peut affirmer que l'emploi irrationnel d'hormone mâle ou de corticoïdes divers, et j'insiste, comporte un effroyable danger qui menace la vie même du coureur-cobaye en un laps de temps impossible à déterminer. En cela, il importe au plus haut degré que les intéressés, c'est-à-dire les sportifs en général et les coureurs en particulier en soient dûment et clairement avertis".

Le Miroir des Sports, 1960, n° 811, 25 juillet, 2.

1969 - Cyclisme : le docteur Maigre révèle l'usage courant des corticoïdes

"Dans un communiqué publié par le service-presse du Tour de France, le docteur Maigre, Médecin-Chef du Tour, s'élève contre les articles de presse qui laissent entendre qu'il aurait "découvert" la préparation du coureur Eddy Merckx, de même que la préparation d'autres coureurs de l'épreuve nominale désignés. Le docteur Maigre a toutefois constaté l'usage de plus en plus fréquent de produits hormonaux et par-hormonaux, corticoïdes en particulier. Il met l'accent sur le danger de ces produits utilisés sans surveillance médicale, mais il constate l'évolution de la préparation des cyclistes, dans un sens plus scientifique et biologique, les amphétamines et les grands analgésiques étant progressivement abandonnés. Le cyclisme sort de la phase empirique, c'est certain. La confiance et la franchise entre coureurs et médecins ne peuvent que favoriser l'installation de ce sport magnifique dans sa phase moderne".

Signé : Docteur L. Maigre.

1978 - La cortisone remporte au moins deux Tours de France

"J'ai été dopé à la cortisone pendant trois ans, c'est pour cela que je ne suis plus en état de remonter sur une bicyclette" a avoué Bernard Thévenet, double vainqueur du Tour de France, à Pierre Chany, journaliste à l'Equipe. Il ajoute : "Je prends de la cortisone depuis trois ans et ils sont nombreux dans mon cas".

Paris-Match, n° 1539, 26.11.78, pp.93 et 112.

Jean-Pierre Danguillaume, coureur professionnel, équipier de Thévenet, évoque cette situation en des termes lourds de signification : "Bernard Thévenet s'est retrouvé seul à l'hôpital et il a eu peur. Cela l'a conduit à parler. Moi aussi j'ai eu peur. C'est pourquoi j'accroche mon vélo au clou".

Des personnages douteux, dont certains ont déjà eu à rendre des comptes à la justice hantent le milieu cycliste, offrant des produits dopant et jouant sur la crédulité de la clientèle ; c'est pour leur échapper et se soustraire à une éventuelle tentation que le jeune coureur américain Jonathan Boyer a quitté la France avant la fin de l'été 1978 et déclarait : "Je vois des types foncer comme des bolides durant trois semaines pour s'effondrer ensuite. Ils ont le visage bouffi et les yeux en amandes. Si je ne "prends"

rien, je serai toujours le dindon de la farce, et si je plonge, je risque ma santé ; je préfère renoncer définitivement à mon rêve de gosse et regagner la Californie".

1979 - Roger Pingeon : "Je connais la question".

L'ancien vainqueur du Tour de France 1967 aborde les problèmes du dopage et notamment de la cortisone avec le journaliste de l'Equipe, Noël Couedel :

"La cortisone n'est rien. Si l'on redonne à un organisme la dose de cortisone qui lui manque ce n'est pas grave. C'est ce que l'on appelle le rééquilibrage et qu'en toute conscience on ne peut pas considérer comme du dopage. Mais ce que l'on fait aujourd'hui est autrement plus dangereux. On absorbe des produits qui dopent les surrénales et les excitent au maximum. Le taux normal est de huit milligrammes par litre (NDLA : 5 à 25 microgrammes par litre), on le fait passer alors artificiellement à onze. On marche au super, on tire de gros braquets. Mais ce que l'on oublie c'est que les glandes surrénales ne marcheront plus jamais normalement et que les effets secondaires sont terribles. Je le sais, je l'ai fait. Cela m'a permis de faire illusion en fin de carrière. Mais je sais ce que je faisais. Je ne faisais confiance qu'à moi-même et là-dessus, je peux parler d'égal à égal avec n'importe quel médecin généraliste. Je connais la question".

L'Equipe, 10.07.1979.

Jacques Anquetil "des braquets plus importants"

Le Normand adepte des revitalisants en tout genre a utilisé la cortisone pour essayer ; "De la cortisone j'en ai pris deux fois. La première m'a réussi, la seconde pas du tout. Dans la réussite, j'éprouvais la sensation de décupler mes forces et en conséquence, pouvoir pousser des braquets plus importants ...".

"J. Anquetil répond à vos questions", l'Equipe, 11.07.79.

1984 - Dans le peloton des espoirs

"J'ai des gamins de 16 ans qui se piquaient à la cortisone avant une course locale, tout cela pour gagner un saladier".

Docteur Freddy Safar in Médicale, 1984, n° 16, 24 mai , 21.

1986 - Cyclisme : le pourvoyeur de cortisone

"... le cycliste professionnel William Tackaert avait voulu jouer son petit Freddy Maertens mais s'était planté plus rapidement que son modèle. C'est une certitude : les tocards prennent plus et plus souvent de doping que les champions. Heureusement pour Tackaert, il ne deviendra jamais une épave ... comme Maertens. Convaincu de dopage à la cortisone, il a lâché le nom de son pourvoyeur : le même que celui de Freddy Maertens...".

Sport 80 Magazine - Belgique, 1986, n° 9, 17 décembre.

1987 - Maertens à "coeur ouvert"

Est-ce que tu as pris de la cortisone ? ... Après un temps - "Oui, mais seulement sur avis médical. De temps en temps, on a besoin de ce genre de choses. Pourquoi ces produits existeraient-ils sinon ? Je ne suis pas le seul dans ce cas. Si Merckx dit qu'il n'a jamais pris de cortisone, il ment !".

Propos recueillis par Eric de Falleur, Vélomédia, n° 12, novembre 1987.

1988 - Ben Johnson : des corticostéroïdes en plus du stanozolol (stéroïde anabolisant)

A l'occasion d'une interview pour la chaîne de télévision Canadian Broadcasting Corporation (CBC), M. Mario Astaphan, médecin personnel de Ben Johnson, a indiqué, mercredi 28 septembre, qu'il lui avait prescrit des corticostéroïdes en mai dernier, lorsque le sprinter s'était blessé pour la seconde fois à la jambe gauche ...

Le Monde, 30.09.1988.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I

ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES FONCTIONS RESPIRATOIRE ET CARDIAQUE

A - LA FONCTION RESPIRATOIRE

I - GENERALITES

L'augmentation de la dépense énergétique aérobie dépend, pour une part essentielle, des possibilités d'adaptation du système des échanges gazeux respiratoire et circulatoire. La Figure 1. représente schématiquement l'organisation de ce système, lequel est chargé de prélever les molécules d'oxygène dans le milieu ambiant, puis de les transporter et finalement de les livrer aux tissus et en particulier aux muscles actifs. Ce système comporte une étape ventilatoire où est assurée la convection d'air et d'O₂ du milieu extérieur jusqu'aux alvéoles pulmonaires, une étape de diffusion au cours de laquelle l'O₂ traverse la membrane alvéolo-capillaire pour pénétrer dans le sang grâce à la perméabilité membranaire et à la différence de pression d'O₂ entre le sang capillaire et l'alvéole, une étape circulatoire où la pompe cardiaque assure la convection de l'O₂ vers les capillaires musculaires, et enfin une étape tissulaire qui comporte l'oxydoréduction des substrats au niveau des mitochondries.

Lors de l'exercice, tous les éléments des systèmes convectifs et diffusifs doivent s'adapter et augmenter le transfert d'O₂ en fonction du besoin des échanges. Les équations de la Figure 1. expriment les facteurs qui interviennent dans cette adaptation.

II - L'ADAPTATION DE LA VENTILATION

Le prélèvement d'oxygène, comme le rejet de dioxyde de carbone (CO₂) au niveau des poumons, dépend du débit ventilatoire et de la différence de concentration entre l'air inspiré et le gaz expiré (voir équations fig. 1).

ÉQUATIONS pour O₂ et CO₂

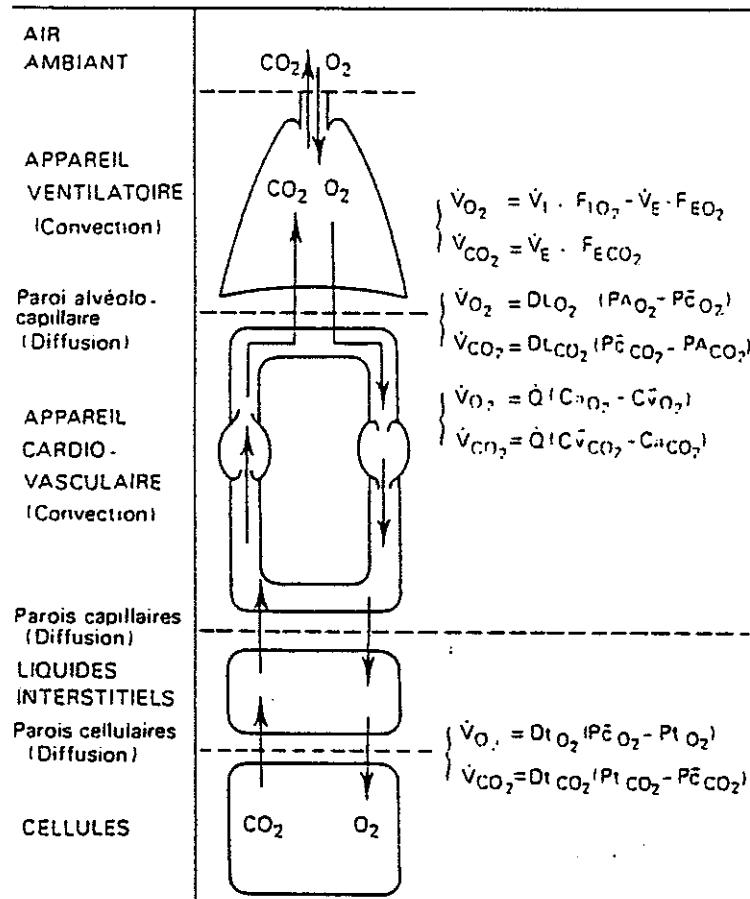


Figure 1 : Le système d'échanges gazeux. Les équations fondamentales de convection et de diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone sont indiquées à chaque étape.

1. La ventilation pulmonaire

a - modifications observées

La Figure 2. illustre l'évolution du débit ventilatoire au cours des différentes phases de l'exercice : la ventilation augmente instantanément dès le début = accrochage ventilatoire puis croît progressivement = phase d'installation, pour atteindre une valeur stable en quelques minutes = état stable.

A l'arrêt de l'exercice, une diminution du débit ventilatoire survient brusquement = décrochage ventilatoire.

Plusieurs minutes sont cependant nécessaires avant que le niveau ventilatoire de repos ne soit atteint. Ce délai de retour au calme est d'autant plus élevé que l'intensité de l'épreuve a été plus importante.

Le débit ventilatoire observé à l'état stable augmente de façon linéaire avec la consommation d'O₂ d'exercice, jusqu'à une intensité d'exercice qui varie selon les sujets entre 60 et 90 % de VO₂ max (fig. 3). Les valeurs mesurées lors d'un exercice maximal sont fonction de la puissance atteinte. Le débit ventilatoire qui au repos, chez l'Homme adulte, est d'environ 5 à 8 l.min⁻¹ peut atteindre, lors de l'exercice maximal, des valeurs de 100 à 120 l.min⁻¹ chez les sujets modérément entraînés et de 150 à 200 l.min⁻¹ chez les athlètes de haut niveau.

La ventilation maximale d'exercice est également reliée aux dimensions corporelles : taille, poids et surface cutanée. Elle diminue avec l'âge.

Pour une même consommation d'O₂, le débit ventilatoire est influencé par le type d'exercice : par exemple, il est plus élevé lors d'un exercice des bras que lors d'un exercice des membres inférieurs ; il est également lié au degré d'entraînement, c'est ainsi qu'il est plus bas chez le sportif que chez le sédentaire.

Au cours de l'exercice, la consommation d'oxygène augmente linéairement avec la puissance développée jusqu'à une valeur limite qui reste constante, même si la puissance imposée est encore accrue.

Cette valeur limite correspond à la consommation maximale d'oxygène = VO₂ max. La puissance à partir de laquelle celle-ci est atteinte correspond à la puissance maximale aérobie = PMA.

L'augmentation de la ventilation lors de l'exercice est due à l'augmentation simultanée du volume courant et de la fréquence ventilatoire (fig. 4). Le

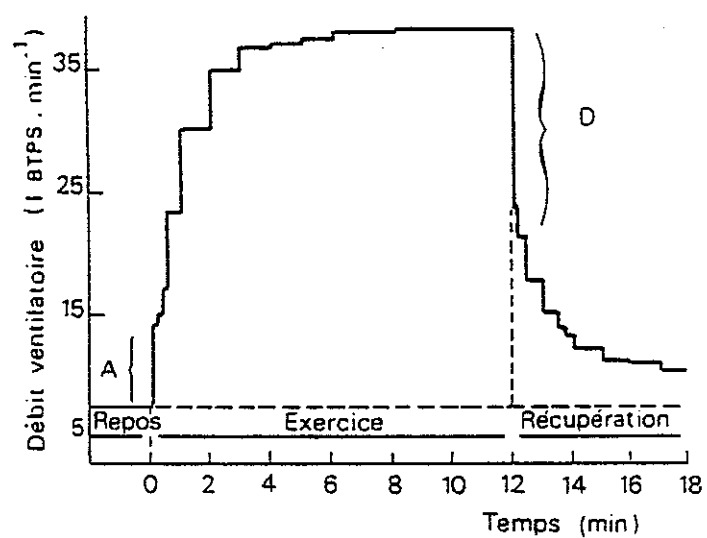


Figure 2 : Evolution du débit ventilatoire au cours d'un exercice musculaire d'intensité modérée. L'augmentation et la diminution instantanées, au début et à la fin de l'exercice, constituent respectivement l'accrochage (A) et de décrochage (D) ventilatoires.
(D'après Dejours et al, 1956)

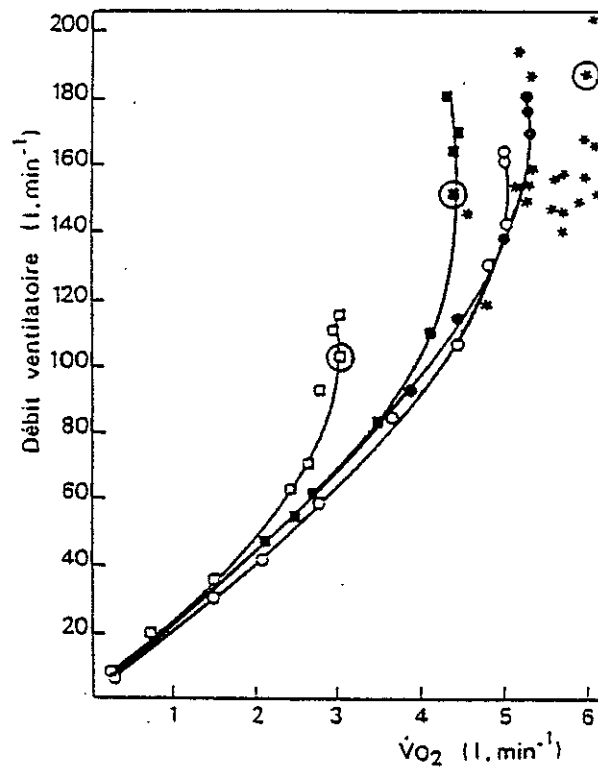


Figure 3 : Débit ventilatoire en fonction de $\dot{V}O_2$ pour des exercices d'intensité croissante. Courbes individuelles de 4 sujets d'aptitude différente. Les étoiles représentent des valeurs pour des athlètes de haut niveau effectuant un exercice à la puissance maximale aérobie. (D'après Saltin et Astrand, 1967).

volume courant augmente avec la puissance d'exercice, essentiellement aux dépens du volume de réserve inspiratoire ; de sa valeur de repos, 500 à 600 ml, il croît régulièrement jusqu'à l'intensité maximale où il ne représente encore qu'environ 50 à 60 % de la capacité vitale. Le volume courant est donc augmenté d'environ 6 fois par rapport à sa valeur de repos. Il constitue un facteur important de l'augmentation du débit. La fréquence respiratoire augmente aussi régulièrement avec la puissance. Elle peut ainsi varier chez l'adulte d'environ 12 min⁻¹ au repos à 40-45 min⁻¹ à l'exercice, soit 3 à 4 fois la fréquence de repos.

b - mécanisme de l'adaptation ventilatoire

Le caractère immédiat de la réponse ventilatoire au début ainsi qu'à l'arrêt de l'exercice, alors que les modifications de propriétés du sang artériel ne peuvent agir qu'après un délai supérieur à une dizaine de secondes, est un argument favorable à l'existence d'un mécanisme nerveux de contrôle. Par ailleurs, l'augmentation et la diminution progressives du débit ventilatoire au cours des phases transitoires, qui précèdent respectivement l'état d'équilibre de l'exercice et le retour au calme, permettent d'évoquer l'influence d'un mécanisme humoral de contrôle. On peut donc affirmer que la ventilation pulmonaire d'exercice est réglée grâce à un double mécanisme nerveux et humoral.

*** Les mécanismes nerveux centraux ou périphériques :**

On sait que l'activation de certaines régions corticales ou sous-corticales peut modifier la ventilation et que la stimulation électrique de certaines zones du diencephale augmente le débit ventilatoire en même temps d'ailleurs qu'elle provoque des réactions circulatoires. On sait enfin, que la ventilation peut être modifiée par la volonté. Il est cependant difficile de définir la part des mécanismes centraux dans le contrôle ventilatoire d'exercice car elle peut varier selon les individus et leur degré d'entraînement.

*** Les mécanismes humoraux :**

Les mécanismes humoraux de contrôle ventilatoire sont représentés par les modifications physiques ou chimiques du sang circulant agissant sur les centres respiratoires soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des chémorécepteurs artériels. Parmi ces mécanismes, certains interviennent déjà au repos : PaO₂ ; PaCO₂ ; pH, mais leur rôle respectif peut être modifié au cours de l'exercice.

D'autres facteurs de contrôle apparaissent lors de l'exercice : métabolites, catécholamines, hyperthermie, ...

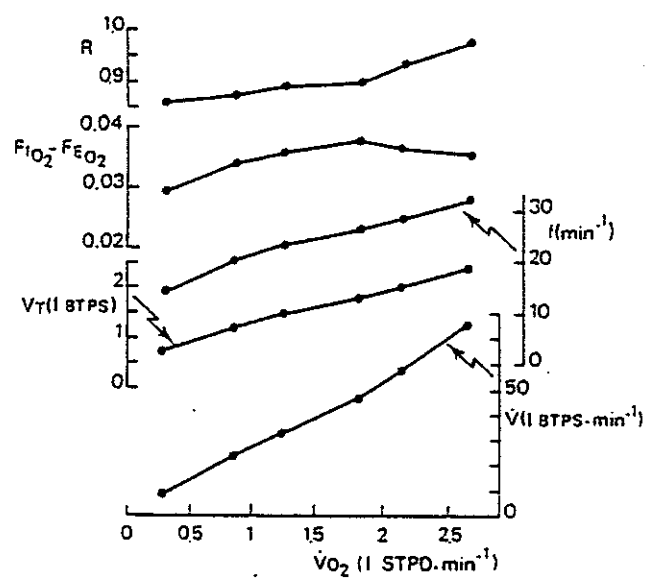


Figure 4 : Grandeurs respiratoires à la phase d'équilibre d'exercices d'intensité faible, moyenne ou modérée.
 Cas d'un homme jeune et peu entraîné (1m73, 73 kg).
 (D'après Flandrois et al, 1961).

2. Evolution du gaz expiré

La Figure 4. montre l'évolution de la différence entre les fractions d'oxygène dans l'air inspiré et dans le gaz expiré. Elle augmente d'abord par rapport à sa valeur de repos, puis se stabilise et diminue même légèrement quand on s'approche de l'intensité maximale d'exercice.

Elle peut quelquefois devenir inférieure à sa valeur de repos. Cette évolution est liée à celle du gaz expiré, puisque la composition de l'air inspiré est normalement constante.

B - L'ADAPTATION CARDIAQUE A L'EXERCICE PHYSIQUE

I - GENERALITES

Le transport d'O₂ vers les muscles actifs en fonction des besoins dépend des possibilités d'adaptation du débit cardiaque et de la différence de concentration en O₂ et en CO₂ entre le sang artériel et le sang veineux.

Il dépend également de mécanismes vasculaires périphériques comportant une redistribution du débit sanguin entre les territoires actifs et inactifs avec un abaissement des résistances vasculaires.

II - LE DEBIT CARDIAQUE

La plupart des méthodes de détermination du débit cardiaque chez l'Homme ne sont applicables qu'à l'état d'équilibre, de sorte que l'on ignore comment évolue exactement le débit cardiaque au début et à la fin de l'exercice. (Actuellement la nouvelle technique du "Doppler pulsé" permet d'améliorer les recherches).

On possède cependant quelques indications grâce aux observations faites chez l'animal. C'est ainsi que le débit mesuré au niveau de l'aorte à l'aide d'un débitmètre augmente dès le début de l'exercice pour se stabiliser rapidement à un niveau qui est fonction de la puissance imposée.

Dès la fin de l'exercice, le débit diminue brusquement puis revient progressivement à sa valeur initiale de repos.

III - LA FREQUENCE CARDIAQUE

Elle augmente brusquement dès le début de l'exercice, puis plus lentement jusqu'à une valeur d'équilibre. Le délai nécessaire pour atteindre cet équilibre, de même que l'importance de l'accélération cardiaque, dépend de la puissance imposée et du degré d'entraînement. Ainsi, chez un même individu, la fréquence cardiaque d'équilibre est atteinte en 2 minutes lors d'un exercice de 150 watts et en 5 minutes lors d'un exercice de 300 watts. Le plateau d'équilibre de la fréquence cardiaque est rarement parfait, sinon pour des exercices d'intensité modérée et de courte durée.

Lors de l'exercice sous-maximal prolongé, on observe généralement une augmentation de la fréquence cardiaque, légère mais régulière.

A l'arrêt de l'exercice, une diminution survient brutalement, suivie d'une évolution plus lente et progressive vers la fréquence cardiaque de repos.

Le délai de récupération de cette dernière augmente avec la puissance d'exercice par rapport aux possibilités maximales, il diminue avec le degré d'entraînement.

C - L'ADAPTATION CIRCULATOIRE PERIPHERIQUE A L'EXERCICE PHYSIQUE

I - GENERALITES

Le débit cardiaque ne dépend pas seulement de mécanismes d'adaptation centraux, mais aussi des conditions hémodynamiques où interviennent la pression artérielle et les résistances périphériques.

II - LA PRESSION ARTERIELLE

L'augmentation du débit et la diminution globale des résistances périphériques entraînent une variation de la pression artérielle. Le début de l'exercice s'accompagne d'une diminution légère et transitoire des pressions systolique et diastolique. Ces pressions reviennent rapidement à leur niveau initial puis s'élèvent vers une valeur qui dépend de la puissance de l'exercice.

La Figure 5. illustre la variation des pressions systolique, diastolique et moyenne en fonction de l'intensité relative d'exercice. Chez l'individu normal, la pression artérielle systolique dépasse rarement 175 Torr pour un exercice correspondant à VO_2 max. L'évolution de la pression artérielle dépend aussi du type d'exercice. A VO_2 max égale, elle est plus élevée pour un exercice des bras que pour un exercice des membres inférieurs.

III - LES RESISTANCES PERIPHERIQUES

Il existe une diminution globale des résistances vasculaires qui se manifeste alors que le débit sanguin local augmente de façon considérable et en proportion de la puissance développée. A l'exercice, le débit sanguin musculaire total peut atteindre 90 % du débit cardiaque alors qu'au repos il n'en représente que 15 à 20 %.

Parallèlement à cette augmentation intervient une nouvelle répartition du débit cardiaque appelée balancement circulatoire : les débits sanguins locaux splachnique, hépatique, rénal et cutané diminuent notablement (10 à 20 %) grâce à une vasoconstriction locale (fig. 6).

Le débit cérébral reste pratiquement inchangé, seul, le débit coronaire augmente proportionnellement au travail du coeur, c'est-à-dire, à l'intensité de l'exercice. Le débit

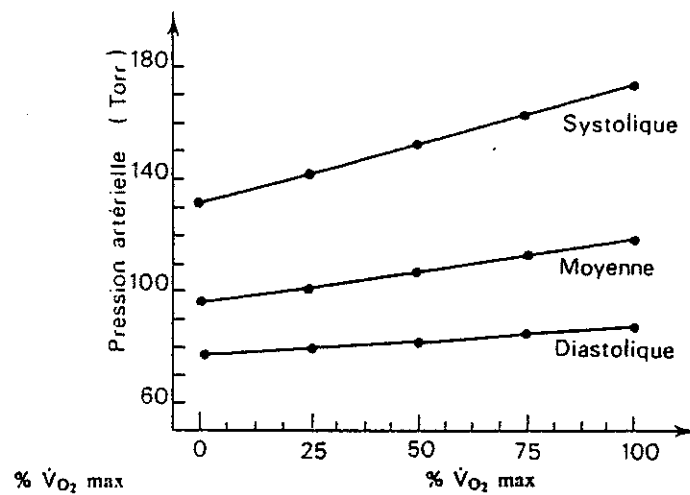


Figure 5 : Pression artérielle et intensité relative d'exercice.

La pression systolique augmente régulièrement en fonction de la puissance alors que la pression diastolique reste pratiquement constante.
(D'après Flandrois et Lacour, 1977).

sanguin au niveau des muscles actifs peut, grâce à ces mécanismes, augmenter de 40 à 50 fois comparé à sa valeur de repos.

Une telle adaptation est rendue possible par une vasodilatation des artérioles et une augmentation du volume du lit capillaire à laquelle participent des capillaires normalement fermés au repos. En conséquence, les résistances à l'écoulement du sang diminuent au niveau des muscles actifs et augmentent dans la plupart des autres territoires vasculaires. Une telle adaptation permet de dériver vers les muscles une partie essentielle du débit cardiaque.

Le mécanisme de cette adaptation est à la fois nerveux et humoral. La vasodilatation d'origine nerveuse est sous le contrôle d'influx cholinergiques qui empruntent le trajet du système nerveux parasympathique.

La vasodilatation d'origine humorale fait également intervenir des agents locaux parmi lesquels il faut citer la baisse de PO_2 au niveau des muscles actifs, l'augmentation de la PCO_2 et l'apparition de certaines substances vasodilatatrices libérées du fait de l'exercice, dont la plus importante semble être le potassium.

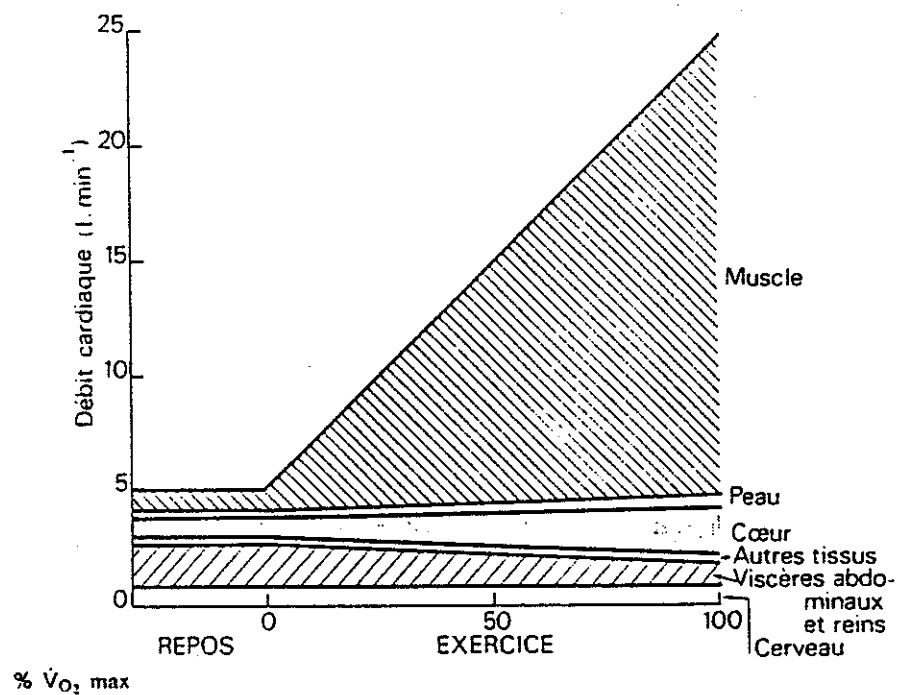


Figure 6 : Répartition du débit cardiaque dans les territoires périphériques.

La part prise par le territoire vasculaire des muscles squelettiques augmente avec l'intensité de l'exercice et fait plus qu'absorber la totalité de l'augmentation du débit cardiaque.

(D'après Flandrois et Lacour, 1977).

CHAPITRE II

ROLE DES SECRETIONS HORMONALES AU COURS DES ACTIVITES PHYSIQUES

A - INTRODUCTION

L'exercice musculaire s'accompagne d'une adaptation des diverses fonctions impliquées dans le métabolisme énergétique.

Les hormones jouent un rôle important dans la régulation de ce dernier, mais les modifications de leur sécrétion, à l'occasion de l'exercice, sont très mal connues malgré les très nombreux travaux consacrés ces dernières années à leur sujet. (En effet, les études expérimentales sont très souvent effectuées chez le Rat, quelquefois chez le Chien, animaux qui, sur le plan du métabolisme d'exercice comme sur le plan endocrinien, sont quelquefois assez éloignés de l'Homme).

Les difficultés techniques de ces études chez l'Homme, sont telles que l'on est le plus souvent réduit à ne considérer que les concentrations d'hormones dans le plasma.

Or l'assimilation des variations de celles-ci à des changements dans la sécrétion est incertaine car plusieurs facteurs peuvent intervenir pour faire varier une concentration : les conditions de l'exercice, le moment où il est effectué, la puissance, la durée, la masse musculaire impliquée, le degré d'entraînement, les modifications circulatoires au niveau du foie et du rein, organes-clés dans le catabolisme des hormones, le stress lié à l'exercice, le niveau des stocks métabolique et hydrique au début de l'exercice, le taux de renouvellement des hormones. Tous ces paramètres devront donc être pris en compte pour de meilleures analyses et une interprétation des résultats obtenus plus fiable.

B - ETUDE DE TROIS SYSTEMES HORMONAUX

I - LE SYSTEME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

→ L'hypothalamus est une glande minuscule située à la base du cerveau où elle fait la jonction entre le système nerveux et le système hormonal ; cette glande est composée de l'hypothalamus proprement dit et d'un prolongement appelé post-hypophyse.

- L'hypothalamus a une structure complexe avec :

- . des noyaux de cellules formant les centres végétatifs : faim-satiété, soif, pulsion sexuelle ;
- . des cellules sécrétrices d'hormones qui sont de deux types : neurosécrétats et hormones hypophysiotropes.

- Les deux neuro-sécrétats produits par l'hypothalamus sont :

- . l'ADH qui va agir sur le néphron
- . l'ocytocine qui va agir sur les cellules contractiles de l'utérus et de la glande mammaire.

→ L'anté-hypophyse est une glande minuscule située immédiatement sous l'hypothalamus dont elle est séparée anatomiquement.

L'hypothalamus sécrète deux hormones hypophysiotropes ; GRF et PRF qui vont agir sur l'hypophyse.

L'hypophyse stimulée par ces hormones va sécréter deux hormones qui vont agir sur les cellules :

- . l'hormone de croissance : GH encore appelée hormone somatotrope : STH va agir sur de nombreuses cellules participant à la croissance et à la fourniture de substrats énergétiques ;
- . la prolactine va agir sur les cellules de la glande mammaire.

II - LE SYSTEME HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSE GLANDES ENDOCRINES PERIPHERIQUES

L'hypothalamus sécrète les hormones hypophysiotropes : TRH, CRH (encore appelée CRF) et GnRH.

L'hypophyse stimulée par ces hormones va sécréter des hormones autrefois appelées stimulines qui vont agir sur des cellules de glandes endocrines périphériques : TSH, ACTH, FSH et LH.

La glande endocrine périphérique stimulée par l'hormone hypophysaire spécifique va sécréter une hormone allant agir sur des cellules banales.

- . La thyroïde stimulée par la TSH produit deux hormones thyroïdiennes : T₃ et T₄ ;

- . La cortico-surrénale stimulée par l'ACTH produit du cortisol (glucocorticoïde) et des androgènes surrénaliens ;

- . Le testicule et l'ovaire réagissent de deux façons :

- la FSH stimule leur fonctionnement exocrine aboutissant à la formation de spermatozoïdes et d'ovules.

- la LH stimule leur fonctionnement endocrine aboutissant à la sécrétion de testostérone chez l'homme, d'oestrogènes et de progestérone chez la femme.

Les cellules de l'organisme accrochent l'hormone pour laquelle elles ont un récepteur et répondent d'une manière spécifique.

III - CERTAINES GLANDES PERIPHERIQUES

Elles ont une commande non pas hormonale mais humorale :

→ Le pancréas sécrète :

- L'insuline par les cellules β lorsque la glycémie s'élève ;

- Le glucagon par les cellules α lorsque la glycémie s'abaisse ;

→ Les cellules de la parathyroïde sécrètent de la parathormone : PTH ;

→ Les cellules C de la thyroïde sécrètent de la thyrocalcitonine : TCT ;

→ Certaines cellules de la cortico-surrénale sécrètent de l'aldostérone : minéralocorticoïde ;

→ L'appareil juxta-glomérulaire est disséminé dans le rein sur chaque néphron où existe une plage de cellules spécialisées formant la macula densa qui fabriquent et stockent une enzyme : la Rénine qui intervient dans la formation de l'angiotensine.

IV - LE FONCTIONNEMENT DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSE - GLANDES ENDOCRINES PERIPHERIQUES - TISSUS

C'est un système à 4 étages qui fonctionne en rétro-contrôle : feed-back négatif de façon à assurer une constance de la concentration hormonale.

Nous prendrons comme exemple d'explication le Cortisol :

- L'hypothalamus sécrète de Releasing-Factors (appelés Releasing-Hormones lorsque la composition chimique est connue) qui sont déversées dans le sang du minuscule système porte hypophysaire pour aller stimuler l'anté-hypophyse.

→ Dans notre exemple, le Releasing-Factor est le CRF.

- L'anté-hypophyse stimulée sécrète des stimulines qui correspondent aux Releasing-Factors et qui sont déversées dans le sang pour toucher les glandes endocrines périphériques.

→ Dans notre exemple, la stimuline est l'ACTH.

- Les glandes périphériques sous l'action des stimulines qui sont spécifiques sécrètent des hormones qui sont déversées dans le sang pour toucher tous les tissus.

→ Dans notre exemple, l'hormone est le Cortisol.

- Les tissus réagissent aux hormones circulantes s'ils ont les récepteurs correspondants ; la liaison hormone-récepteur entraîne une série de réactions dont l'impact final est la modification du métabolisme.

→ Dans notre exemple, le Cortisol agit sur la membrane des lysosomes en limitant le phénomène inflammatoire et sur la néoglucogénèse.

Le système endocrinien travaille en constance par rétro-contrôle négatif avec les séquences suivantes en conservant l'exemple du Cortisol.

- Lorsqu'il y a un taux bas de cortisol circulant, l'hypothalamus sécrète une quantité importante de CRF ;

- Par la chaîne CRF puis ACTH la cortico-surrénale stimulée sécrète en abondance du cortisol ;

- La finesse du processus explique la relative constance du taux sanguin du cortisol ; pour cette hormone, on a mis très tôt en évidence l'existence du cycle nycthéméral, c'est-à-dire que le taux sanguin est variable au cours de la journée, mais suivant une loi très précise : le taux est élevé à 6 h et on observe les taux les plus bas à 24 h.

Le rétro-contrôle négatif est un phénomène général assurant l'homéostasie. Dans le cas des hormones de l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes endocrines périphériques, cela a deux conséquences :

- une conséquence bénéfique qui est la vie organique sans "à-coup" ;
- une conséquence maléfique d'atrophie de la glande endocrine si on a fait pendant longtemps un apport exogène important de l'hormone correspondante dans le cas d'une corticothérapie au long cours, par exemple.

Si on administre régulièrement du cortisol, il y a dépression de la chaîne CRF → ACTH d'où une atrophie de la glande cortico-surrénale et une suppression de la sécrétion normale de cortisol : c'est le cas de l'insuffisance surrénalienne qui survient après l'arrêt brutal d'une corticothérapie.

De même, si on administre régulièrement de la testostérone, il y a dépression de la chaîne GnRH → LH d'où une atrophie du testicule et une suppression de la sécrétion normale de testostérone.

Le rétro-contrôle négatif explique un des dangers de ces hormones utilisées dans le Dopage.

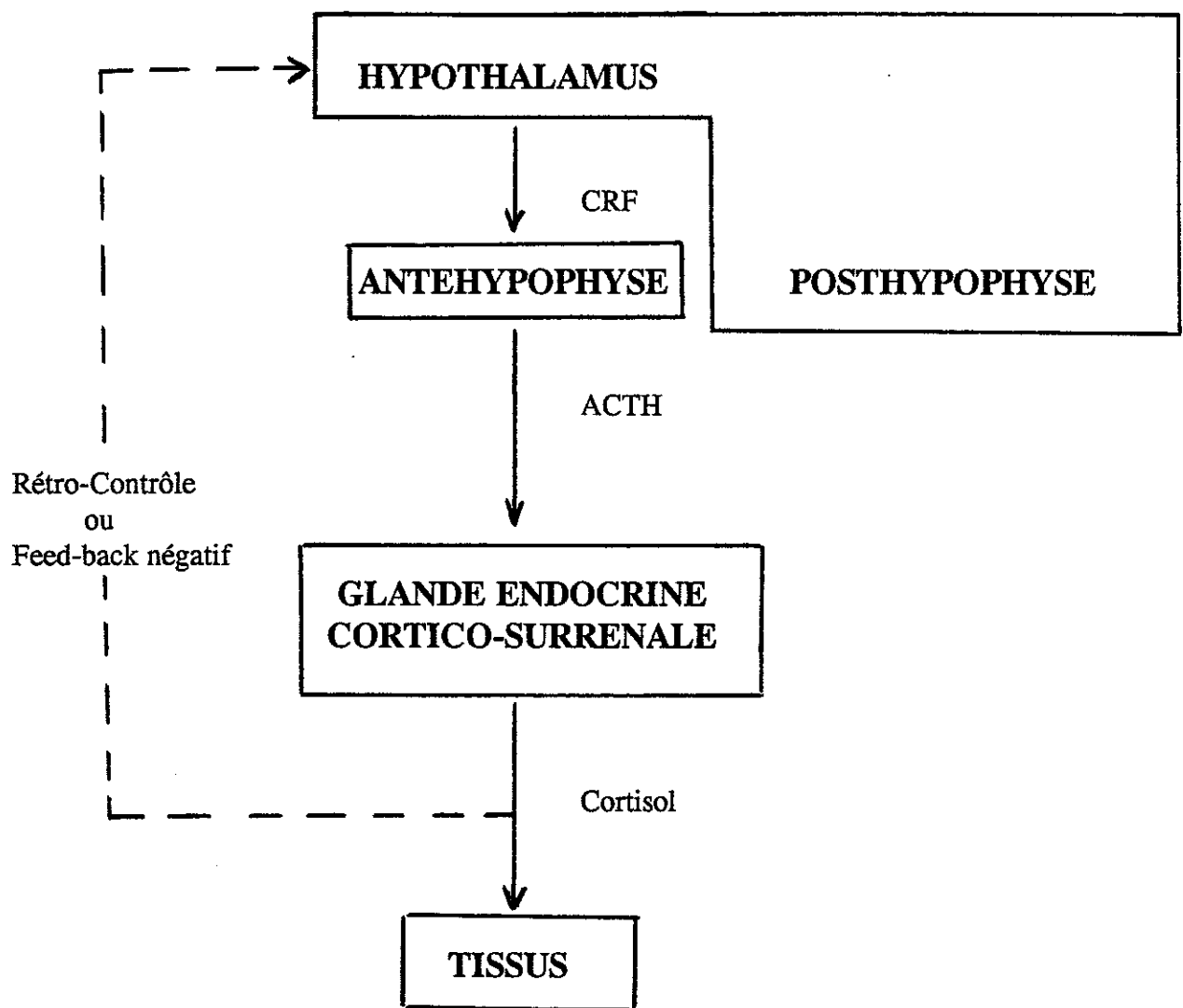


Schéma de l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes endocrines périphériques-tissus en prenant comme glande périphérique la cortico-surrénale sécrétant le Cortisol.

C - LES PRINCIPALES HORMONES ETUDIEES

I - INTRODUCTION

Nous allons étudier dans ce chapitre différentes hormones du système endocrinien et plus particulièrement : leurs fonctions au repos, leur contribution à l'activité physique et leur rôle de régulateur du métabolisme énergétique.

II - LES GLUCOCORTICOÏDES

1. Définition

Le cortisol est la principale hormone glucocorticoïde chez l'Homme. Il est sécrété par la zone fasciculée du cortex surrénal.

Il favorise le stockage du glycogène par le foie et le muscle, il diminue l'utilisation tissulaire du glucose.

Il favorise, de plus, la néoglucogénèse par son action protéolytique. Son action est par conséquent hyperglycémiante.

Il intervient également dans la mobilisation des lipides.

2. Evolution au cours de l'exercice

Lors de l'exercice de faible intensité, l'augmentation de la cortisolémie est si faible que sa variation nycthémerale peut suffire à la masquer (Cornil et al, 1965 ; Hartley et al, 1972 a ; Davies et Few, 1973 ; Bloom et al, 1976 ; Sutton, 1978 ; Follenius et Brandenberger, 1974). Quand la puissance d'exercice dépasse 60 % de la PMA, la cortisolémie augmente d'autant plus que la puissance est plus élevée (Davies et Few, 1973).

La prolongation de l'exercice a des effets variables. Après un exercice intense et prolongé de 3 heures, la concentration de cortisol peut atteindre 3 à 4 fois sa valeur de repos (Sundsford et al, 1975 ; Dessypris et al, 1976). En revanche, on a pu mesurer des valeurs plus faibles à la fin d'un "marathon non compétitif" (1,8 fois la concentration de base) et même une concentration plus faible qu'au repos après abandon au 15e km du marathon (Maron et al, 1977).

HORMONE	RÉPONSE À L'EXERCICE	TYPE DE RELATION	SIGNIFICATION PROBABLE
Catecholamines	Augmentées	Augmentation plus importante au cours d'un exercice intense; noradrénaline > adrénaline; augmentation moindre après l'entraînement à l'exercice sous-maximal	Augmente la glycémie
Hormone de croissance (GH)	Augmentée	Augmente davantage chez les sujets en mauvaise condition physique; diminue plus vite chez les sujets en bonne condition physique	?
ACTH-cortisol	Augmentés	Augmente davantage au cours de l'exercice intense; augmente moins après entraînement à exercice sous-maximal	Augmente la gluconéogenèse hépatique
TSH-thyroxine	Augmentées	Augmentation du taux de renouvellement de la thyroxine avec l'entraînement, mais sans effets toxiques évidents	?
LH	Inchangée	—	—
Testostérone	Augmentée	—	?
Estradiol-progesterone	Augmentées	Augmentent lors de la phase lutéale du cycle	?
Insuline	Diminuée	Diminue moins après l'entraînement	Diminue le stimulus d'utilisation du glucose
Glucagon	Augmenté	Augmente moins après l'entraînement	Augmente le glucose sanguin par la glycogénolyse et la néoglucogénèse
Rénine-angiotensine-aldostérone	Augmenté	Même augmentation après entraînement chez le rat	Rétention du sodium afin de maintenir le volume plasmatique
Hormone anti-diurétique (ADH)	Augmentation ?	—	Rétention d'eau afin de maintenir le volume plasmatique
Parathormone (PTH) calcitonine	?	—	Nécessaire au développement osseux
Érythropoïétine	?	—	Stimule l'érythropoïèse
Prostaglandines	Peuvent augmenter	Peuvent augmenter en réponse à une contraction isométrique soutenue; augmentation peut être due à une ischémie	Vasodilatation locale probable

Résumé des modifications hormonales au cours de l'exercice et après entraînement.
(D'après Terjung R.L., 1979).

Après l'exercice, le retour de la cortisolémie à sa valeur basale est d'autant plus long que la cortisolémie d'exercice était élevée. Le délai peut varier de 1 à 3 heures (Hartley et al, 1972 a et b ; Davies et Few, 1973 ; Kuoppasalmi et al, 1980).

L'entraînement détermine une augmentation de la cortisolémie d'exercice et un allongement du délai de récupération après l'arrêt (Sutton et al, 1969 ; Hartley et al, 1972 a et b ; Bloom et al, 1976 ; Raxzyska et al, 1980).

3. Signification fonctionnelle

La surrénalectomie chez le rat diminue nettement son aptitude à l'exercice prolongé. Cette aptitude peut être restaurée par la perfusion de glucose. Inversement, l'administration de cortisol ou d'ACTH chez l'animal intact augmente considérablement son aptitude à l'exercice prolongé (Tharp, 1975). L'action métabolique n'est pas évidente : le cortisol n'exerce pas de potentialisation de l'action de l'adrénaline sur l'adipocyte du rat entraîné (Askew et al, 1975).

De même, la méthylprednisolone ne diminue pas chez le Chien l'utilisation cellulaire du glucose pendant l'exercice, mais augmente l'endurance probablement par une augmentation des stocks initiaux de glycogène hépatique plutôt que par une augmentation de la gluconéogenèse (Issekutz et Allen, 1971). Il est difficile d'évaluer les conséquences de l'hypercortisolémie d'exercice sur la gluconéogenèse.

La part du catabolisme protidique dans l'apport énergétique est considéré comme négligeable pendant l'exercice (Durnin, 1979), et celui-ci, chez le Rat, empêche l'atrophie musculaire provoquée normalement par l'administration de glucocorticoïdes (Gardiner et al, 1980).

Cette hypercortisolémie pourrait finalement être un simple témoin des contraintes : stress, imposées à l'organisme, ou bien un facteur d'adaptation métabolique, ou encore un agent régulateur du comportement par l'intermédiaire d'une action sur le système nerveux central.

Les effets de la sécrétion de glucocorticoïdes sont parfaitement adaptés pour affronter les situations graves de stress.

En fait, le stress émotif ou le stress que l'on rencontre lors d'épuisement physique entraînent une réponse périphérique nerveuse via l'hypothalamus. Celui-ci sécrète alors une substance libératrice de corticotrophine qui stimule l'hypophyse antérieure et lui fait

sécréter de l'ACTH. A son tour, l'ACTH entraîne le cortex surrénalien à libérer du cortisol dans la circulation.

4. Mécanisme de mise en jeu

L'augmentation de la cortisolémie pendant l'exercice est la conséquence d'actions opposées :

- augmentation de la destruction du cortisol par les tissus périphériques (Few, 1974 ; Cashmore et al, 1977) ;
- diminution du taux de clairance hépatique ;
- augmentation de la sécrétion d'ACTH sous l'influence de mécanismes qui d'ailleurs sont discutés, parmi lesquels l'adrénalinémie et le stress (Severson et al, 1977).

Sans dépendre directement de la concentration d'adrénaline dans le plasma, la sécrétion d'ACTH peut intervenir avec une intensité directement fonction de la contrainte liée à l'exercice.

En effet, un exercice de puissance donnée élève la concentration de cortisol de façon plus importante si le travail est effectué avec une seule jambe que s'il est effectué avec les deux jambes (Davies et al, 1974).

De même, l'augmentation de concentration du cortisol dans le plasma à l'exercice est plus nette quand celui-ci est fourni après épuisement des réserves glycogéniques (Galbo et al, 1979 ; 1981).

En résumé, on remarque que les résultats rapportés dans la littérature, au sujet de la sécrétion de cortisol en réaction à divers niveaux d'activité physique, sont quelquefois contradictoires.

Certains rapports indiquent un accroissement, d'autre une diminution et certains, aucun changement de la concentration de cortisol à la suite d'un exercice léger ou modéré.

Au cours d'un exercice intense, cependant, la sécrétion de cortisol semble augmenter et demeure élevée pendant une période pouvant atteindre 2 heures après l'exercice.

Ces résultats reflètent probablement les fonctions antistress des glucocorticoïdes, ainsi que leur effet néoglucogénique au niveau du foie. Le cortisol pourrait également permettre d'augmenter la quantité de glucose disponible au cours de l'exercice.

III - LES HORMONES ANDROGENES

1. Définition

Les androgènes sont des hormones pouvant avoir des origines différentes :

- les androgènes d'origine gonadique

La Testostérone et l'Epitestostérone sont sécrétées par les glandes testiculaires, elles ont une action sur la sphère sexuelle, un effet anabolisant sur le métabolisme protidique en particulier au niveau de la matrice protéique de l'os et au niveau des muscles squelettiques.

- les androgènes d'origine surrénalienne

Androstènedione et 11 bêta-hydroxyandrostène dione, déhydroépiandrostérone et sulfate de déhydroépiandrostérone.

2. Evolution au cours de l'exercice

L'exercice de durée brève détermine une légère augmentation du taux plasmatique de testostérone (Galbo et al, 1977 c ; Wilkerson et al, 1980).

Cette augmentation dépend de la puissance relative d'exercice.

Elle atteint 13 % après un exercice supramaximal ; elle est alors associée à une augmentation beaucoup plus nette de l'androstènedione : 34 % (Kuoppasalmi et al, 1976). Une élévation importante de la concentration de testostérone plasmatique a été observée après une séance d'haltérophilie d'intensité maximale d'une durée de 1 heure (Fahey et al, 1976).

La prolongation d'un exercice détermine une diminution de la testostéronémie. Ainsi, une baisse moyenne de 50 % a été observée à la fin d'un marathon (Dessypris et al, 1976) et après une course de 100 km effectuée en 14 heures (Morville et al, 1979) ;

Dans ce dernier cas, la concentration d'androstènedione avait augmenté. Lors d'un exercice prolongé de 80 minutes à 75 % de la PMA, la concentration de testostérone est maximale au bout de 40 min. puis diminue ; cependant, à l'arrêt de l'exercice, elle est encore supérieure à celle de repos (d'après Galbo H., 1977).

L'arrêt de l'exercice détermine une diminution de la testostéronémie (Galbo et al, 1977), les valeurs les plus basses étant observées entre les 3e et 6e h suivantes (Kuoppasalmi et al, 1976 ; Kuoppasalmi et al, 1980). Cette diminution reste encore manifeste 24 h plus tard (Kuoppasalmi et al, 1976) ; une élévation de la valeur de repos semble lui succéder (Morville et al, 1979).

L'entraînement n'a aucun effet sur la concentration plasmatique de testostérone au repos. Son influence sur la sensibilité du muscle à l'action des androgènes est à préciser : alors que Mc Manus et al, 1975 n'ont observé chez le cobaye aucune augmentation de l'utilisation tissulaire de la testostérone sous l'influence de l'entraînement à l'exercice de longue durée, Rogozkin (1979) a mis en évidence chez le rat une augmentation de l'activité des récepteurs musculaires cytoplasmiques à la testostérone.

3. Signification fonctionnelle

Il est difficile de comprendre le rôle des faibles variations de la concentration de testostérone à l'exercice. L'administration de doses physiologiques de cette hormone à un sujet dont la fonction testiculaire est normale n'a guère d'effet sur les métabolismes, si ce n'est une légère élévation du glycogène musculaire (Lamb, 1975). Par ailleurs, la castration ne modifie pratiquement pas l'aptitude du rat à l'exercice (Gollnick et Ianuzzo, 1975). L'hypotestostéronémie post-exercice pourrait avoir plusieurs conséquences fondamentales ; en réduisant l'activité de la glycogène-synthétase musculaire, elle pourrait diminuer localement la vitesse de reconstitution du stock de glycogène ; il a été en effet observé que la surcharge glycogénique musculaire, secondaire à l'épuisement des réserves ne se produit pas chez le rat castré. La baisse de testostérone pourrait diminuer la synthèse protéique par levée de l'action antagoniste qu'exerce la testostérone sur les récepteurs cytosoliques du cortisol et par diminution de l'activité propre qu'exerce cette hormone sur l'activité ARN-polymérase. Elle pourrait enfin diminuer l'érythropoïèse et altérer le comportement à type de combativité ou agressivité. En faveur de ces hypothèses, il faut noter les effets bénéfiques d'une supplémentation en androgènes après un exercice prolongé (Sutton et al, 1973 et Morville et al, 1978 ; 1979).

4. Facteurs de contrôle

L'augmentation de la concentration d'androsténone pendant l'exercice est le plus souvent associée à celle du cortisol ; elle est considérée comme liée à une activation cortico-surrénaliennne. Les variations de la testostéronémie semblent indépendantes de celles de l'hormone lutéinisante : LH (Sutton et al, 1973 ; Dessypris et al, 1976 ; Galbo et al, 1977 c ; Kuoppasalmi et al, 1980). Après un exercice supramaximal, une augmentation importante de la concentration plasmatique de LH a pu être observée (Kuoppasalmi et al, 1976) alors qu'un athlète très entraîné avait pu terminer un marathon sans diminution de la testostéronémie, ceci coïncidant avec une augmentation de la concentration de LH (Dessypris et al, 1976).

IV - LES HORMONES DU METABOLISME HYDROMINERAL

1. Les minéralocorticoïdes

Le rôle des minéralocorticoïdes est de réguler les taux de sodium et de potassium dans le liquide des espaces extracellulaires de l'organisme. Les minéralocorticoïdes sont des hormones surrénaliennes sécrétées par la zone glomérulée de la surrénale, à partir du cholestérol.

L'aldostérone est la plus importante du point de vue physiologique et représente près de 95 % de tous les minéralocorticoïdes.

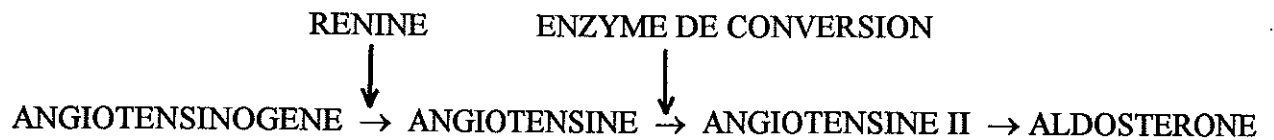
a - Action physiologique de l'aldostérone

L'aldostérone agit principalement sur le rein et particulièrement au niveau de la partie terminale de la branche ascendante de l'anse de Henlé et au niveau du tube contourné distal du néphron, en favorisant la réabsorption du Na^+ et de l'eau ainsi que l'excrétion du K^+ .

La réabsorption du Na^+ est accompagnée d'une réabsorption d'eau ce qui permet de maintenir constants les volumes des liquides extracellulaires et donc sanguins, ainsi l'aldostérone joue un rôle dans le maintien de la pression artérielle.

b - Régulation de la sécrétion d'aldostérone

- Par le système Rénine-Angiotensine



Quatre mécanismes principaux sont responsables de l'activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

* Facteurs hémodynamiques intrarénaux : la sécrétion de Rénine est liée à une diminution de la pression dans l'artère rénale afférente au glomérule.

* Facteurs hémodynamiques du système vasculaire : une diminution du volume sanguin ou un changement de répartition de ces volumes déclenche la sécrétion de Rénine. On a localisé des volorécepteurs dans la paroi des grosses veines afférentes au coeur qui vont réguler la sécrétion de Rénine par l'intermédiaire du système nerveux sympathique.

* Participation du système nerveux sympathique : les cellules épithéliales de l'artère afférente au glomérule possèdent des récepteurs bêta-adrénergiques qui ont une riche innervation sympathique en provenance des nerfs rénaux et toute stimulation nerveuse fait augmenter la sécrétion de Rénine.

* Facteurs liés à la réabsorption de Na^+ : les cellules de la macula densa du tube contourné distal sont sensibles à l'augmentation de la concentration du sodium urinaire pour stimuler la sécrétion de rénine. Ainsi, toute diminution de la réabsorption de Na^+ va augmenter la libération de rénine dans le sang.

- Par l'ACTH :

A forte dose uniquement, l'ACTH stimule la synthèse de l'aldostérone, car son action est prépondérante au niveau des zones réticulées et fasciculées de la glande surrénale.

- Par Na^+ et K^+

Une augmentation de la kaliémie et une diminution de la natrémie stimulent la production d'aldostérone par la surrénale.

- Par l'A.N.F.

L'ANF freine la sécrétion de l'aldostérone en agissant sur des enzymes de sa biosynthèse.

2. L'hormone antidiurétique et le système rénine-angiotensine

L'exercice intense et de longue durée détermine une déperdition hydrique importante liée à la sudation qui peut atteindre, en ambiance thermique normale, plusieurs litres d'eau et, en conséquence, s'accompagne d'une perte de poids corporelle.

Selon Costill et al, 1976, 1 % de perte de poids diminue respectivement de 2,5 % et 1,1 % les volumes plasmatiques et interstitiels. Il se produit également une redistribution de la masse sanguine. Ces altérations de l'équilibre hydrique, et leurs conséquences, mettent en jeu les différents systèmes hormonaux qui interviennent dans la régulation de la volémie.

La Figure 7 représente schématiquement les divers mécanismes hormonaux impliqués dans le contrôle de l'équilibre de l'eau et des sels :

a - l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine (AVP) :

C'est une hormone peptidique sécrétée au niveau de l'hypophyse postérieure sous l'effet des variations d'osmolalité plasmatique et de la volémie.

L'angiotensine II est un puissant stimulant de la sécrétion d'ADH.

Interviennent aussi, dans cette sécrétion d'ADH, la chaleur, la douleur, l'émotion.

b - Le système rénine-angiotensine

La rénine est une enzyme sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire du rein ; elle agit sur un substrat, l'angiotensinogène, en libérant l'angiotensine I.

Celle-ci, sous l'action de l'enzyme de conversion devient l'angiotensine II, hormone physiologiquement active, puissant agent vasoconstricteur et principal stimulant de la sécrétion d'aldostérone.

Il se forme aussi de l'angiotensine III, sous l'action d'une aminopeptidase, composé actif sur la libération de l'aldostérone.

L'angiotensine II stimule la sécrétion de catécholamines par le système adrénergique au niveau périphérique.

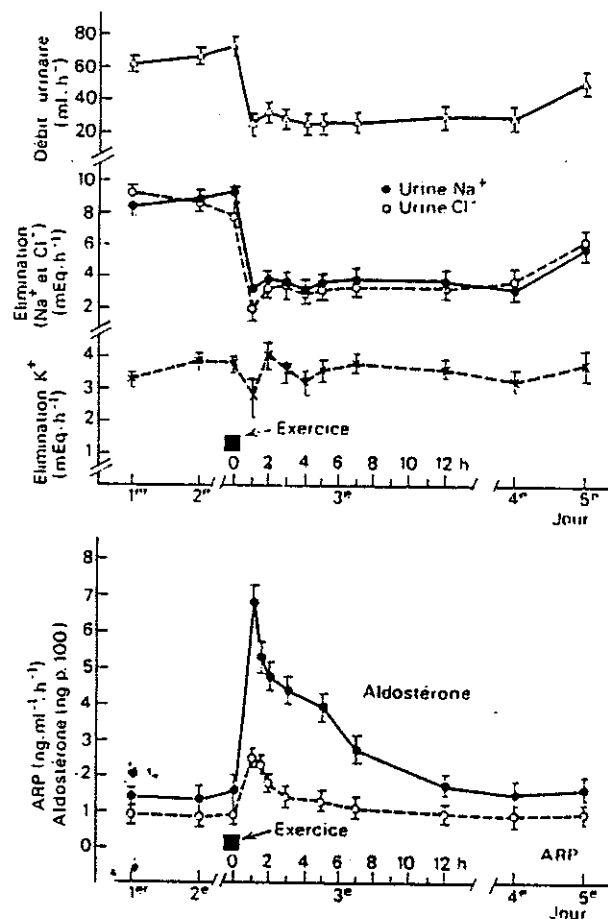
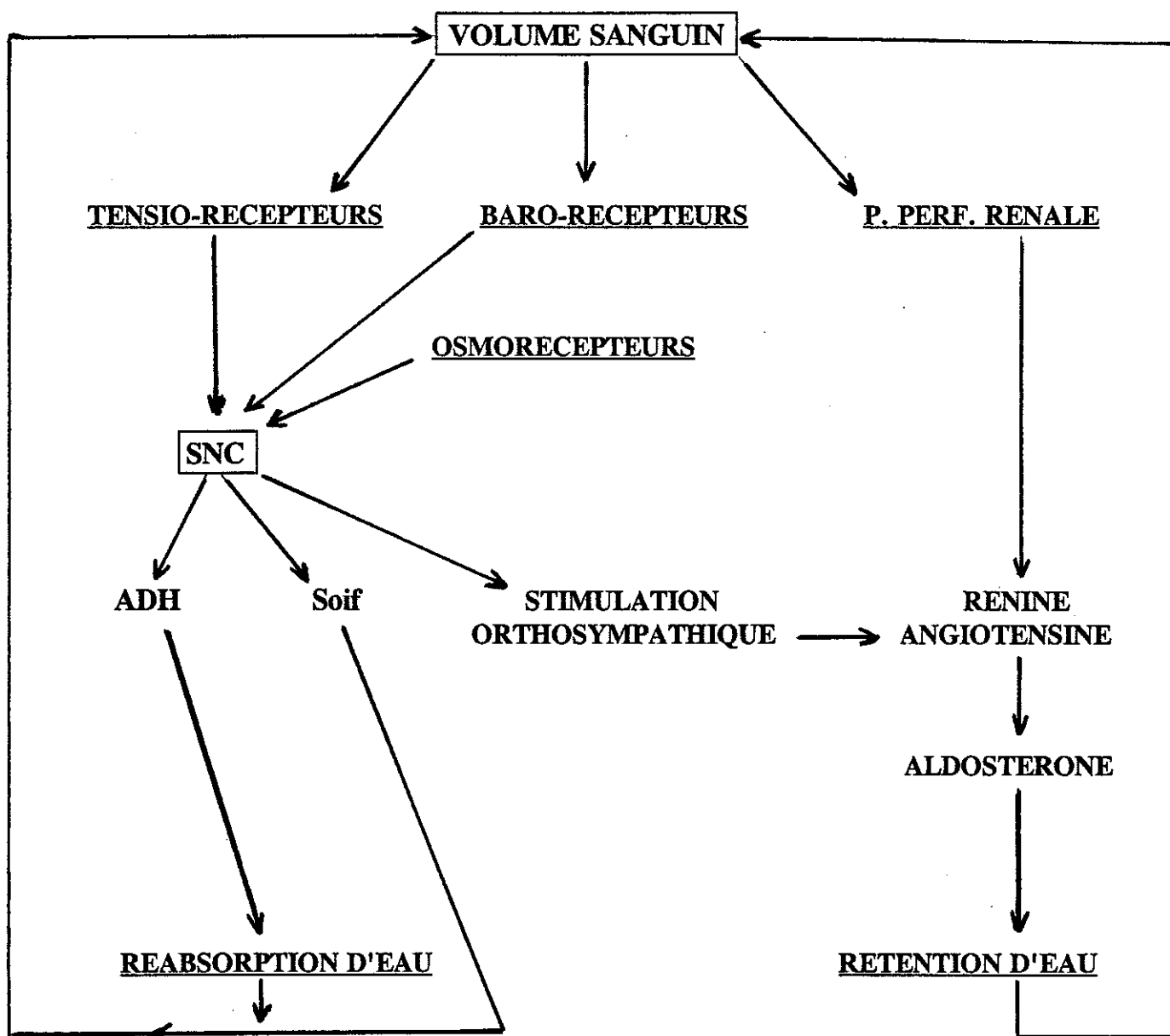


Figure 7 : Volume plasmatique, osmolalité plasmatique, AVP et ARP avant et après entraînement.

Les valeurs moyennes pour 4 sujets de 19 à 29 ans sont portées en fonction de la puissance musculaire.

(D'après Convertino et al, 1980).



Mode d'action des variations du volume sanguin sur les systèmes hormonaux.

Le mécanisme de contrôle hormonal destiné à maintenir le volume liquidien au cours de l'exercice se résume ainsi :

→ L'exercice stimule la libération d'ADH et entraîne la libération de Rénine.

Les stimuli de ces changements sont :

- l'augmentation de l'activité du système sympathique
- la perte du sodium
- la réduction du volume du plasma
- l'augmentation de l'osmolarité du plasma.

→ L'ADH provoque la rétention d'eau en agissant sur les tubules collecteurs du rein.

La Rénine participe donc à la libération d'aldostérone qui augmente la rétention de Na^+ ce qui entraîne la réabsorption d'eau.

c - Effet de l'exercice sur les hormones du métabolisme hydrique et sodé

L'activité rénine plasmatique (ARP) augmente lors de l'exercice (Bozovic et al, 1967 ; Aurel et Vikgren, 1971 ; Lacour et al, 1970 ; Sundsfjord et al, 1975 ; Costil et al, 1976) avec la puissance et la durée de celui-ci (Sundsfjord et al, 1975 ; Wade et Claybaugh, 1980). A l'exercice maximal, la concentration d'ARP peut être 3 à 4 fois supérieure à sa valeur de repos.

L'aldostérone augmente également lors de l'exercice, mais le plus souvent relativement moins que l'ARP.

L'hormone ADH augmente aussi avec l'intensité de l'exercice (Baïssset et Montastruc, 1974 ; Beardwell et al, 1975) pour atteindre à la PMA une valeur égale à 4 à 6 fois celle de repos. Le délai de retour à la normale de ces concentrations hormonales est variable ; il dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice (Convertino et al, 1980 b), ainsi que de la durée de vie très différente des hormones, en particulier très courte pour les hormones polypeptidiques.

D'une manière générale, les exercices intenses avec une contrainte thermique importante sollicitent plus longtemps le système rénine-angiotensine-aldostérone (Costill et al, 1976).

Les études concernant l'entraînement ont conduit à des résultats contradictoires, le plus souvent à ceux des protocoles d'entraînement très différents en durée et intensité.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on doit constater que les effets de l'entraînement sont peu manifestes et qu'ils interviennent différemment sur les divers éléments de la chaîne rénine-angiotensine-aldostérone sans que l'intervention de facteurs tels que la concentration plasmatique de potassium puisse apporter une explication satisfaisante.

d - Signification fonctionnelle

L'augmentation des concentrations plasmatiques des hormones responsables de l'équilibre hydrominéral est liée à la redistribution de la masse sanguine aux dépens d'organes, qui normalement, inactivent ces systèmes hormonaux, c'est-à-dire le foie et le rein. Ces hormones vont par ailleurs agir sur le rein dont la fonction est réduite.

L'action de l'angiotensine II sur les vaisseaux est difficile à différencier de celle de la noradrénaline.

La restauration du volume plasmatique et la rétention du Na^+ et Cl^- après l'exercice sont probablement sous la dépendance des deux systèmes hormonaux principaux, l'ADH et l'aldostérone. Mais la relation entre ceux-ci et l'évolution du volume plasmatique ou la rétention de sodium et de chlore n'est pas absolue. Ainsi, la rétention continue à se manifester plusieurs jours après l'exercice alors que la concentration d'aldostérone est retournée à sa valeur de base dès la 6e h (Costill et al, 1976).

e - Mécanisme de contrôle

L'augmentation d'activité du système adrénergique sous l'effet de la contrainte et la diminution de la volémie peuvent expliquer l'augmentation de l'ARP d'exercice. La mise en jeu serait essentiellement adrénergique car il n'a pas été trouvé de corrélation entre l'augmentation de l'ARP et la diminution du volume plasmatique ou l'augmentation de l'osmolalité (Convertino et al, 1980).

L'action du système adrénergique s'exerce directement sur les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire. En revanche l'aldostérone semble varier de façon plus indépendante.

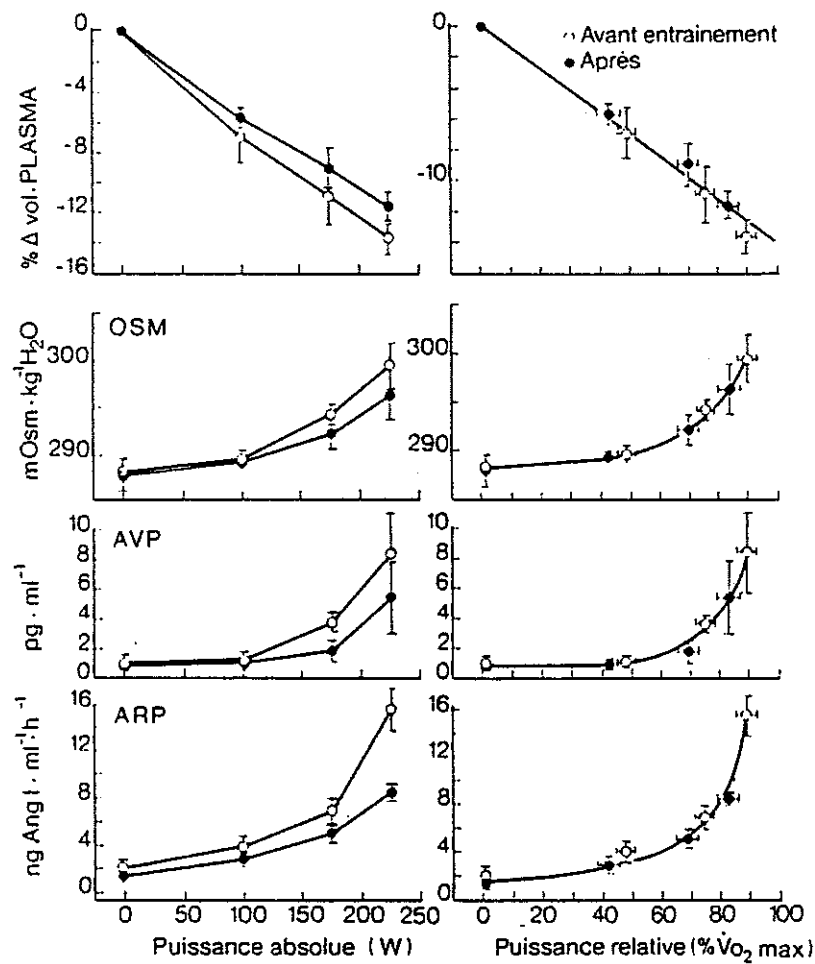


Figure 8 : ARP, Aldostéronémie et équilibre hydrominéral après exercice.

De haut en bas : débit urinaire, élimination urinaire de sodium, chlore et potassium, ARP et aldostéronémie, avant exercice puis jusqu'au 5e jour après celui-ci.

(D'après Costill et al, 1976).

D'autres facteurs tels que l'ACTH et la concentration plasmatique de potassium doivent par conséquent intervenir pour modifier indépendamment l'aldostéronémie.

L'augmentation de la concentration d'ADH peut résulter de l'augmentation de l'ARP, de l'osmolalité, ainsi que de la diminution du volume plasmatique. Pour ce dernier facteur, on observe en effet que l'hyperhydratation pendant un exercice réduit l'augmentation de l'ADH plasmatique (Wade et Claybough, 1980). Cependant, ce facteur n'est pas le seul, puisqu'une même diminution de la volémie, provoquée par une exposition à la chaleur ou un exercice, a moins d'effet dans le premier cas (Wade et Claybaugh, 1980). Enfin, après l'exercice, la concentration plasmatique d'ADH diminue, même sans réhydratation ; l'osmolalité joue donc aussi : il existe une corrélation étroite entre celle-ci et la concentration d'ADH au cours d'exercices de puissances relatives différentes, mais pas avec l'ARP laquelle serait moins impliquée dans cette mise en jeu.

3. Le facteur natriurétique auriculaire

a - Définition

L'ANF ou facteur natriurétique atrial est une hormone isolée récemment en 1981. Ce sont des histologistes qui ont découvert l'existence de granules de sécrétion endocrine dans les oreillettes. Les physiologistes ont ensuite montré l'existence d'un facteur natriurétique dans l'oreillette en administrant des homogénats de cet organe chez le rat ou dans des systèmes de rein perfusé isolé.

Ils ont observé une natriurèse massive et immédiate. En fait, tout le coeur semble participer à l'élaboration du facteur natriurétique. Le ventricule est en effet capable, lors de l'expansion sodée aiguë ou chronique, de synthétiser des quantités importantes de peptides natriurétiques.

b - Action physiologique

Plusieurs études mettent en évidence que l'augmentation de volume ou de pression au niveau des oreillettes cardiaques stimule la sécrétion plasmatique de l'ANF par étirement des cardiocytes atriaux.

Les effets hémodynamiques globaux de l'ANF sont le résultat d'effets sur le rein, les vaisseaux et le système rénine-angiotensine (Corvol et Galen, 1987).

- Au niveau du rein :

La perfusion d'ANF chez l'Homme normal provoque immédiatement une élévation du débit urinaire, de la natriurèse et de la chlorurèse. Son effet kaliurétique est moins marqué que son effet natriurétique. En outre, l'ANF accroît l'excrétion des phosphates et du calcium. Ces effets sont expliqués essentiellement par une élévation de la filtration glomérulaire et de la fraction filtrée : $\frac{\text{Filtration glomérulaire}}{\text{flux plasmatique rénal}}$, le flux sanguin rénal ne variant pratiquement pas.

L'ANF agirait essentiellement sur la vasomotricité des artères et des artéioles rénales et pourrait, en outre exercer une action tubulaire directe à un site distal du néphron.

- Au niveau vasculaire :

L'ANF provoque une vaso-relaxation des vaisseaux préalablement constricés, notamment par l'angiotensine II et à moindre degré par la noradrénaline. L'ANF provoque, en outre, une augmentation de l'hématocrite par le biais d'une augmentation de la perméabilité capillaire, une fuite des liquides extravasculaires dans le secteur interstitiel et donc une hémococoncentration.

- Au niveau du système rénine-angiotensine :

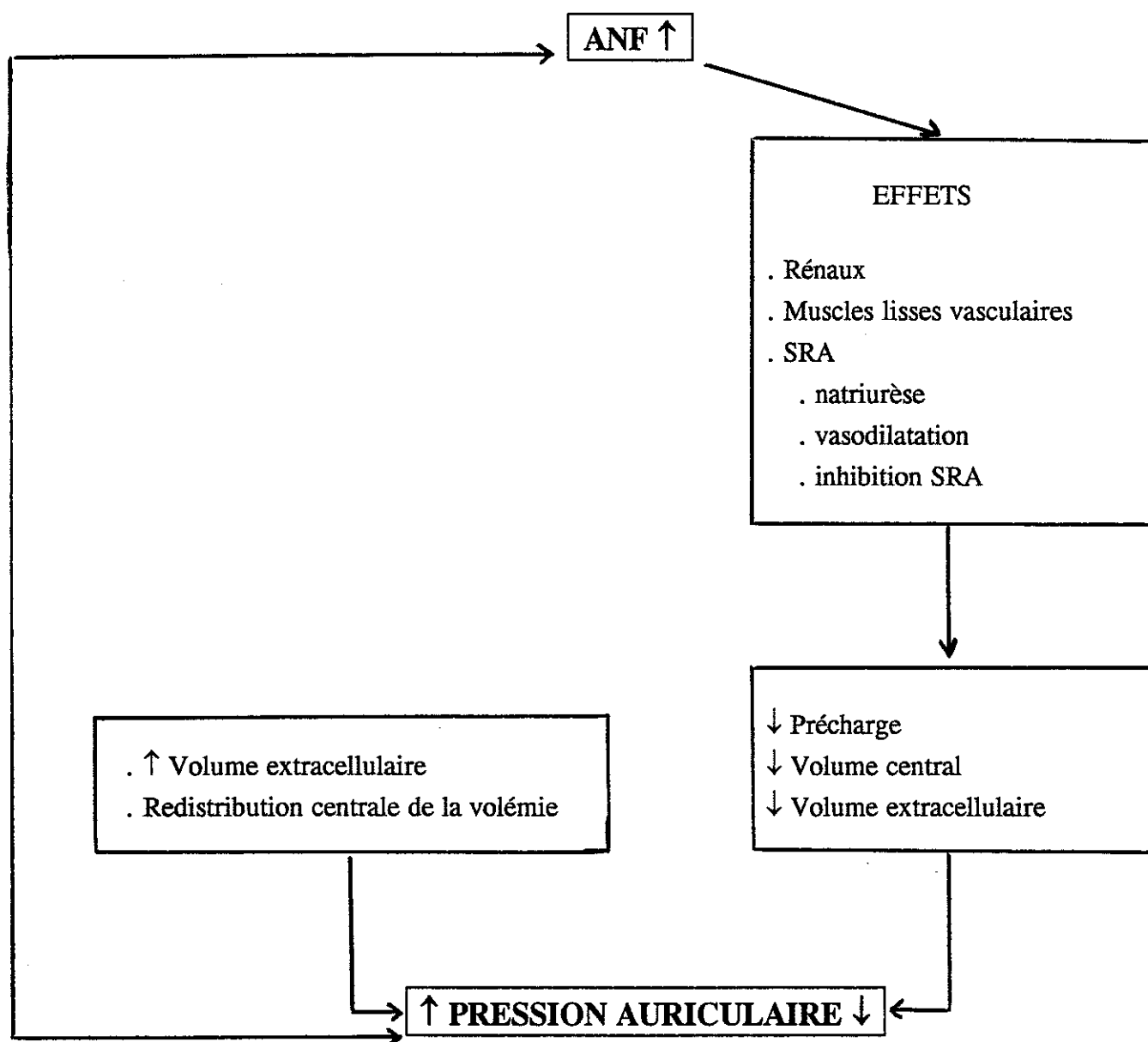
L'ANF baisse la production de rénine, notamment lorsque celle-ci se trouve stimulée, par une action directe au niveau des cellules juxtaglomérulaires. Il freine aussi la sécrétion de l'aldostérone. Si l'on ajoute à ces actions l'antagonisme entre l'ANF et l'angiotensine II au niveau vasculaire ainsi que la natriurèse induite par l'ANF qui s'oppose à la rétention sodée induite par l'aldostérone, on conçoit que l'ANF ait pu être appelé un "antagoniste naturel" du système rénine.

- Au niveau hémodynamique général :

La perfusion d'ANF entraîne une baisse de la perfusion systolique et diastolique chez l'Homme, de façon parfois très marquée et imprévisible.

La baisse de la pression artérielle résulte d'une diminution de la pré-charge et de la post-charge. L'ANF abaisse les résistances périphériques et élève la fréquence cardiaque.

L'ANF, à doses élevées, peut abaisser le débit cardiaque.



Boucle de régulation de la sécrétion de l'ANF

c - Mécanisme de contrôle

Si l'augmentation de la tension dans les oreillettes est le principal stimulus de la sécrétion de l'ANF, il est logique de penser que la redistribution du volume sanguin circulant au niveau cardiothoracique et la surcharge sodée doivent être des facteurs physiologiques responsables de la libération d'ANF.

La régulation de sa sécrétion se ferait de façon logique et simple : toute augmentation de la pression intra-cardiaque et plus particulièrement intra-auriculaire, s'accompagne d'une libération de l'ANF stockée dans les granules endocrines puis de la mise en jeu de la synthèse. L'excrétion d'eau et de sel, l'augmentation de la perméabilité capillaire et la vasodilatation qui suivent permettent d'améliorer rapidement la fonction cardiaque (Galen et al, 1988).

d - Evolution au cours de l'exercice

L'exercice physique pourrait être aussi un puissant stimulus de la sécrétion d'ANF puisqu'il existe dans ces conditions un accroissement du retour veineux et un transfert de liquide interstitiel.

De fait, plusieurs groupes ont montré une élévation de l'ANF au cours de l'exercice physique, élévation qui peut être proportionnelle à l'intensité de l'exercice (Tanaka et al, 1986 ; Aldigier et al, 1987).

Des études démontrent qu'un exercice intense augmente de façon significative les paramètres cardio-vasculaires : VO_2 , fc, PAS ainsi que les hormones : FNA, RA, A II, Aldo, surtout pour des intensités d'exercice supérieures à 60 % de VO_2 max.

L'activation du système nerveux adrénergique qui accompagne l'exercice physique est responsable également de la stimulation du SRAA, ainsi que de la fréquence et de la force contractile du coeur. L'aldostérone, seule, augmente dès le début de l'exercice. Bien que le FNA exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, on pense que l'élévation des catécholamines plasmatiques pendant l'exercice est un stimulus beaucoup plus puissant du SRAA que l'élévation du FNA n'est est un frein.

D'ailleurs, ces deux systèmes hormonaux SRAA et FNA dont les effets s'opposent, sont mis en jeu par des mécanismes différents qui sont tous deux stimulés par l'exercice physique.

La diminution de la pression de perfusion rénale et du volume plasmatique durant l'exercice stimule le SRAA, ainsi que l'effet direct β -adrénergique sur les cellules

juxtaglomérulaires. Pour le FNA c'est plutôt l'accroissement du volume sanguin central, ainsi que l'augmentation du retour veineux et son retentissement sur l'oreillette droite qui sont responsables de sa sécrétion.

Parallèlement, il a été démontré que les catécholamines entraînaient un relargage de FNA in vitro.

On peut donc penser qu'au cours de l'exercice, l'augmentation de la précharge et de la fréquence cardiaque ainsi que l'effet direct des catécholamines seraient responsables de cette libération de FNA plasmatique. De plus, la pression systolique dans l'artère pulmonaire et dans le ventricule droit augmentent considérablement lors du passage du repos à l'exercice. Cette hypertension artérielle pulmonaire proportionnelle à la charge de travail, pourrait entraîner un recrutement ventriculaire droit pour la sécrétion de FNA.

Le FNA libéré au cours de l'exercice pourrait jouer deux rôles (Aldigier et al, 1992) :

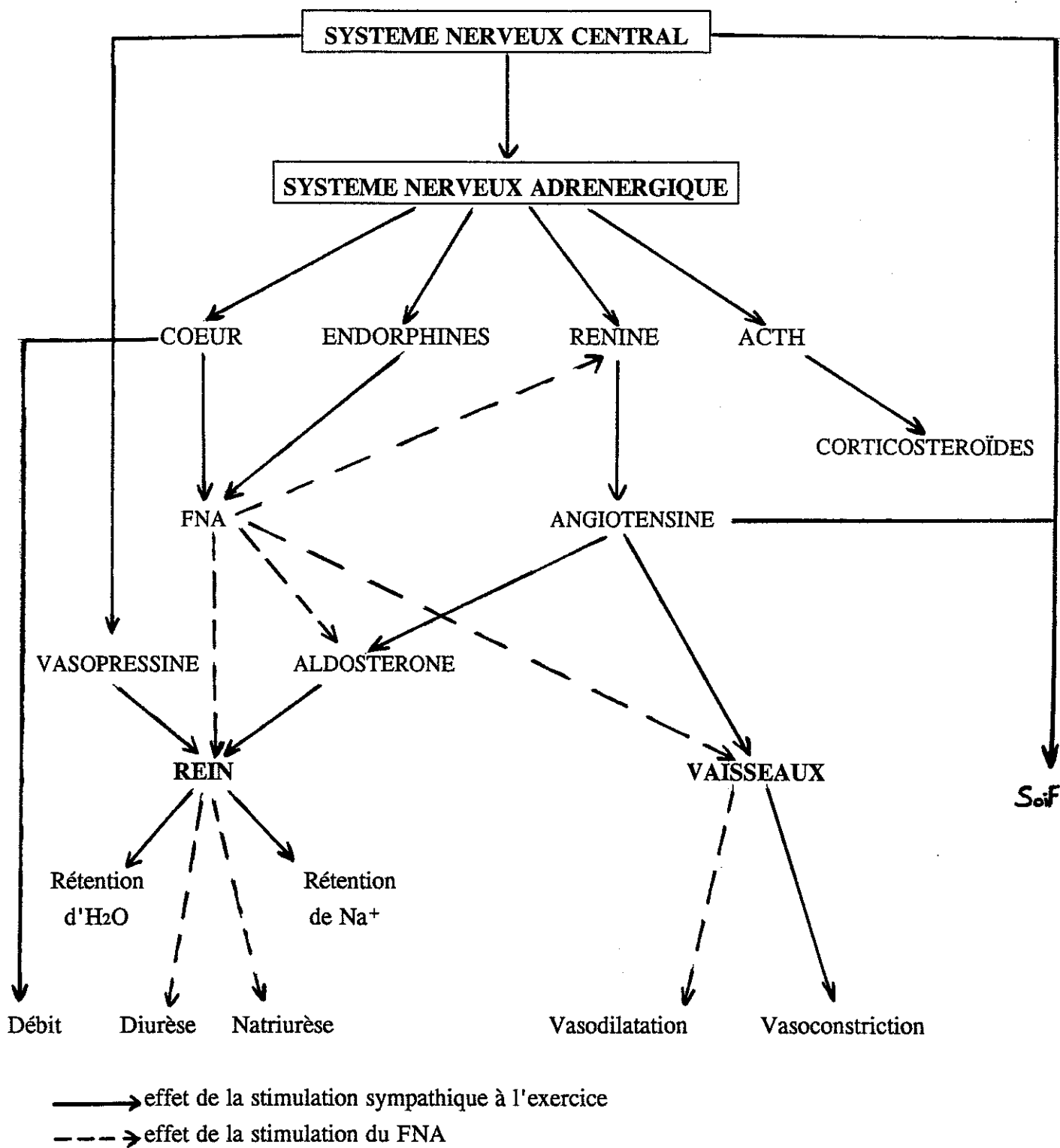
- le premier, sur la circulation pulmonaire, en augmentant la vasodilatation, améliorerait le débit sanguin pulmonaire et donc le rapport ventilation/perfusion favorable à l'hématose ;

- le deuxième, sur la circulation capillaire périphérique, pourrait expliquer la diminution du volume plasmatique constatée devant l'exercice. En effet, en augmentant la perméabilité capillaire le FNA serait responsable au moins en partie de la fuite du liquide plasmatique vers le secteur interstitiel.

Ces deux rôles du FNA pourraient concourir à une même finalité : accroître l'apport d'O₂ aux muscles en activité, en augmentant d'une part la captation pulmonaire d'O₂, et d'autre part sa libération périphérique par le biais de l'augmentation de l'hématocrite, due à la réduction du volume plasmatique et à la production d'hématies, puisque le FNA stimule la sécrétion de l'érythropoïétine qui accroît l'hématopoïèse.

e - Signification fonctionnelle

L'exercice physique représente donc une situation physiologique extrême où à la fois 2 systèmes antagonistes sont puissamment stimulés : le FNA, vasodilatateur et natriurétique, et le SRAA, vasoconstricteur et antinatriurétique. Toutefois ces deux systèmes pourraient concourir à la même finalité, favorable à la dérivation du flux



Principales hormones du métabolisme hydrominéral impliquées dans l'exercice physique.

sanguin oxygéné et des métabolites actifs, vers les muscles au travail. L'augmentation de la PAS à laquelle concourt le SRAA favorise le débit sanguin des muscles vasodilatés dont la perméabilité capillaire est augmentée par le FNA.

De plus, les effets de rétrocontrôles que ces 2 systèmes exercent au repos, l'un sur l'autre et sur eux-mêmes, s'estompent au cours de l'effort.

Les résultats des expériences physiologiques effectuées chez l'Homme suggèrent donc que l'ANF est bien relargué rapidement lors d'une situation d'urgence, à savoir l'élévation brutale de la pression intracardiaque.

L'ANF par ses multiples actions : natriurèse, vasodilatation et passage des liquides dans le secteur interstitiel, permettrait une restauration rapide de la fonction cardiaque.

V - LES CATECHOLAMINES : ADRENALINE ET NORADRENALINE

1. Définitions

Les catécholamines sont sécrétées par les glandes médullosurrénales ou par les terminaisons nerveuses sympathiques. Elles exercent une action sur la fonction cardio-vasculaire. L'adrénaline principalement, par une action β -adrénergique, augmente le débit cardiaque grâce à une élévation de la fréquence cardiaque et de la puissance contractile du myocarde.

La noradrénaline essentiellement, par un effet α -adrénergique, exerce une vasoconstriction, excepté sur les coronaires.

L'adrénaline a des effets vasculaires plus complexes, tantôt vasoconstricteurs, tantôt vasodilatateurs. L'adrénaline surtout, la noradrénaline plus modestement (8 à 10 fois moins) ont des effets métaboliques importants. Ceux-ci s'exercent en particulier sur la mobilisation des substrats énergétiques.

2. Evolution au cours de l'exercice

Les concentrations plasmatiques des catécholamines augmentent au cours de l'exercice. L'augmentation de la concentration de ces hormones est liée à l'intensité du travail : plus l'intensité est grande, plus la hausse est importante.

De plus, les concentrations des catécholamines ne sont pas aussi élevées après l'entraînement à un même niveau d'exercice sous-maximal : fig. 9.

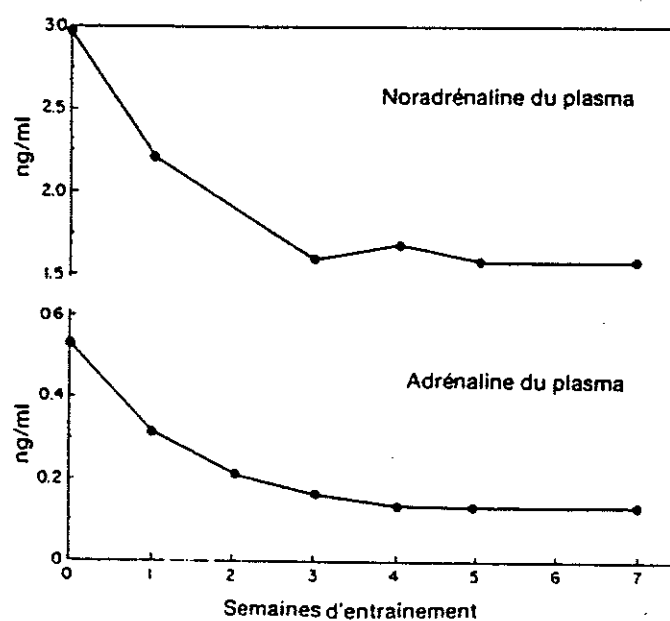


Figure 9 : Les concentrations plasmatiques des catécholamines (Adrénaline et Noradrénaline) sont moins élevées au cours de l'entraînement en exercice sous-maximal.
(D'après Winder et al, 1978).

Paramètres	Adrénaline	Noradrénaline
<u>Coeur</u>		
Fréquence cardiaque	+	-
Contractibilité	+ + +	0, -
Débit cardiaque	+ + +	- -
<u>Effets vasculaires</u>		
Pression artérielle moyenne	+	+ + +
Pression systolique	+ +	+ + +
Pression diastolique	+, 0, -	+ +
Résistance périphérique totale	-	+ +
<u>Effets métaboliques</u>		
Hyperglycémie	+ + +	0, +
Thermogénèse	+ +	0, +
Conc. Plasm. d'Ac. Lactique	+ + +	0, +
Mobilisation des Ac. gras libres	+ + +	0
<u>Système Nerveux Central</u>		
Stimulation	+ + +	+ + +

+ : augmenté

0 : inchangé

- : diminué

Actions comparées de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'Homme

La concentration de noradrénaline à l'exercice diminue de 50 % et celle de l'adrénaline de 70 % après quelques semaines d'entraînement.

Après seulement une semaine d'entraînement, le taux d'adrénaline accuse une diminution de 40 % et la noradrénaline, une diminution de 25 %.

Il persiste des facteurs de variation des catécholamines à l'exercice : les facteurs suivants peuvent modifier l'évolution décrite ci-dessus :

- la position du corps
- la durée de l'exercice
- un exercice statique
- l'entraînement
- la pression partielle d'O₂
- le sexe et l'âge
- la température corporelle
- les facteurs psychologiques
- l'hydratation.

3. Signification fonctionnelle

Lors de l'exercice, les catécholamines concourent à l'adaptation cardiaque et circulatoire permettant d'assurer les besoins d'échanges gazeux. Par leur action métabolique qui s'exerce en particulier sur la mobilisation des substrats énergétiques, elles contribuent en même temps à fournir aux fibres musculaires les substrats indispensables (Galbo et al, 1978).

La diminution de la sécrétion de catécholamines par l'entraînement, contemporaine d'une augmentation de la participation des lipides au métabolisme énergétique, s'explique par une augmentation de la sensibilité du tissu adipeux à l'adrénaline (Smith, 1980).

4. Facteurs de mise en jeu

L'activité des centres bulbaires adrénalino-sécréteurs est déterminée par des facteurs nerveux liés au stress physique ou émotionnel. Des facteurs métaboliques interviennent certainement ; la tendance à l'hypoglycémie est un facteur de stimulation centrale du système adrénergique.

Cette sécrétion pourrait être liée à une stimulation des glucorécepteurs du SNC par l'hypoglycémie. Cependant, en l'absence d'hypoglycémie comme c'est le cas lors d'exercices d'intensité élevée, l'augmentation des catécholamines pourrait s'effectuer grâce à la mise en jeu de chémorécepteurs musculaires en réponse à une baisse de la saturation veineuse en O₂ ou des réserves énergétiques locales (d'après Pequinot et al, 1980).

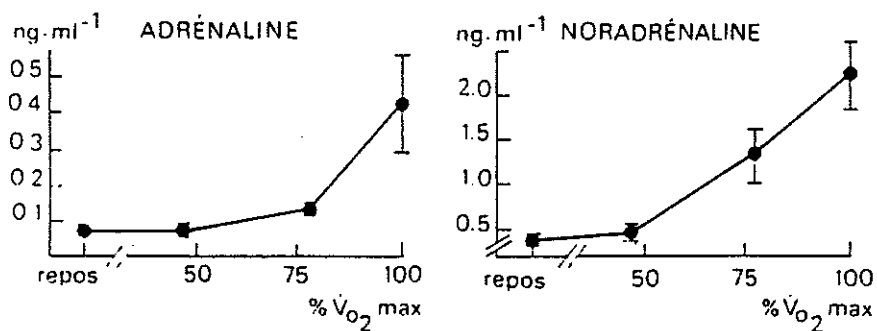


Figure 10 : Concentrations plasmatiques moyennes des catécholamines.
Moyennes des écarts types pour 8 sujets au repos et lors d'exercice d'intensité croissante.
(modifié d'après Galbo et al, 1975).

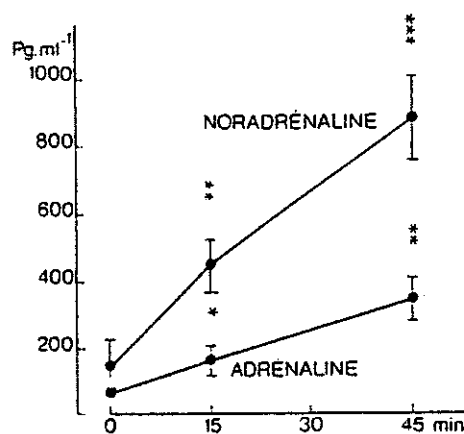


Figure 11 : Durée de l'exercice et concentrations plasmatiques des catécholamines.
Exercices musculaires dynamiques à 80 % de $\dot{V}O_2$ max moyennes et écarts types observés sur 7 sujets.
(D'après Péquignot et al, 1980).

VI - L'HORMONE DE CROISSANCE

1. Définition

L'hormone de croissance (GH : growth hormone) agit essentiellement sur la synthèse protéique au niveau de tous les tissus. Elle agit aussi sur le métabolisme lipidique en faisant libérer les acides gras non estérifiés par stimulation de l'activité lipasique cellulaire. Elle augmente ainsi leur teneur dans le plasma.

Un certain nombre de faits indique enfin que la GH diminue la tolérance de l'organisme au glucose et que ses effets s'opposent en ce domaine à l'insuline.

2. Evolution au cours de l'exercice

La concentration de l'hormone de croissance s'élève durant l'exercice ; plus l'exercice est intense, plus la concentration est élevée (Hartley et al, 1972 a ; Lassare et al, 1974 ; Nilsson et al, 1975 ; Bloom et al, 1976 ; Sutton et Lazarus, 1976).

Pour l'étude illustrée à la Figure 12, les sujets devaient pédaler durant 20 minutes sur une bicyclette ergométrique. Dans le cas des exercices peu intenses (ex : 30 kgm/min), la concentration sanguine de l'hormone de croissance ne s'élève pas. Toutefois, avec une charge de travail de 900 kgm/min, la concentration est d'environ 35 fois celle relevée au repos. Bien que cela n'apparaissent pas dans la Figure 12, la concentration de l'hormone de croissance ne s'élève pas immédiatement durant l'exercice : elle s'élève progressivement avec le temps.

Cette observation réfute l'idée qu'une plus grande libération de l'hormone de croissance durant l'exercice joue un rôle significatif dans la mobilisation et le métabolisme des acides gras libres. Il semble que la réaction de l'hormone de croissance au cours de l'exercice soit liée à la condition physique du sujet.

On peut appuyer cette hypothèse de deux façons :

- lors d'un exercice de même intensité, l'élévation de la concentration de l'hormone de croissance est moins prononcée chez les sujets entraînés que chez les sujets sédentaires (Sutton et al, 1969 ; Rennie et al, 1974 ; Bloom et al, 1976) ;

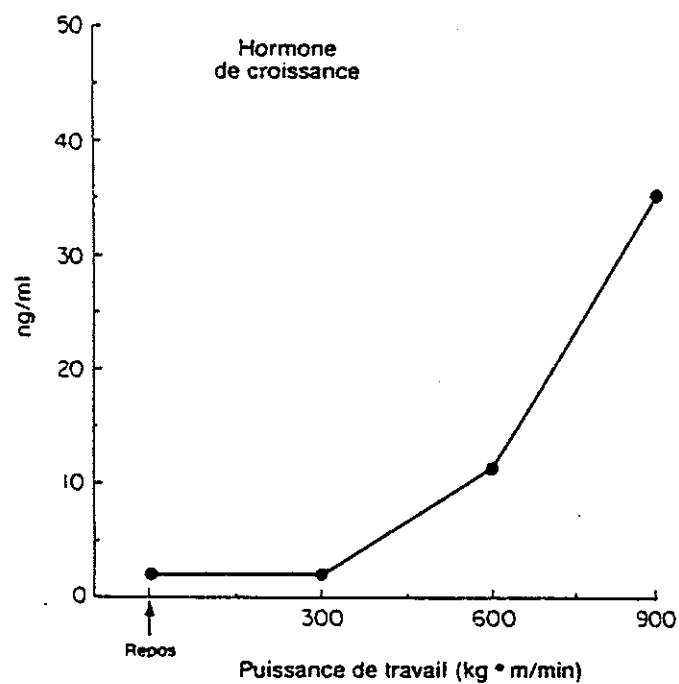


Figure 12 : Réponse de l'hormone de croissance (GH) après un exercice sur ergocycle. Avec des charges légères, la concentration de GH ne s'élève pas. Par contre, avec des charges plus importantes, le taux de GH s'élève de façon prononcée. (D'après Sutton et al, 1973).

- après un exercice épuisant, la diminution de la concentration de l'hormone de croissance est plus rapide chez les sujets entraînés que chez ceux qui ne le sont pas.

Bien qu'on ne connaisse pas exactement la signification de ces différences entre les sujets entraînés et non entraînés, ceci suggère que l'entraînement physique chronique provoque des différences dans le processus de contrôle de l'hormone de croissance.

3. Facteurs de mise en jeu

La mise en jeu de la sécrétion de GH semble assurée par des mécanismes centraux. Deux hormones hypothalamiques interviennent, l'une stimulante : GRF (growth releasing factor) et l'autre inhibitrice : la somatostatine. La libération de ces hormones est réglée par des neurones hypothalamiques adjacents. Plusieurs neurotransmetteurs pourraient être impliqués dans cette régulation de la sécrétion.

Plusieurs des manifestations humorales qui interviennent au cours de l'exercice sont susceptibles d'agir sur la sécrétion d'hormone de croissance :

- Le Lactate : Sutton et al, 1969 ont montré chez l'Homme qu'une perfusion de lactate pratiquée pendant un exercice détermine une augmentation du taux plasmatique de l'hormone de croissance. Lassarre et al, 1974, ont établi une corrélation entre le taux plasmatique de cette hormone et le déficit en oxygène contracté en début d'exercice submaximal.

Par ailleurs, la prolongation de l'exercice s'accompagne d'une augmentation progressive du taux plasmatique de l'hormone de croissance alors que la concentration sanguine du lactate diminue.

- Les acides gras libres (AGL) : s'ils inhibent la libération d'hormone de croissance pendant le repos et le sommeil, les AGL semblent abandonner ce rôle pendant l'exercice ; on observe une évolution parallèle des taux plasmatiques d'AGL et d'hormone de croissance pendant l'exercice, lorsque celui-ci se prolonge, ainsi que sous l'influence de l'entraînement.

- Le niveau de la glycémie : il est possible que l'hyperglycémie qui se manifeste aux puissances maximales ou supramaximales soit responsable de la baisse du taux plasmatique de l'hormone de croissance.

VII - L'INSULINE ET LE GLUCAGON

1. Définitions

a - L'insuline

L'insuline est une hormone du pancréas endocrine, sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans de la glande pancréatique. Elle remplit plusieurs fonctions dans l'organisme, toutes directement liées au métabolisme cellulaire. La fonction principale de l'insuline est d'assurer la régulation du métabolisme du glucose dans tous les tissus sauf le cerveau. Ceci se réalise par une augmentation du taux de transport du glucose à travers les membranes des cellules musculaires et adipeuses. L'insuline est essentiellement un médiateur de facilitation de la diffusion grâce auquel le glucose se combine à un transporteur qui le véhicule à l'intérieur des cellules. De cette façon, l'insuline contrôle véritablement le niveau du métabolisme cellulaire du glucose, et à un moindre degré le métabolisme lipidique.

L'insuline favorise le stockage musculaire du glycogène, diminue la glycosécrétion hépatique et augmente le catabolisme du glucose : elle est un facteur hypoglycémiant. Elle favorise également la lipogénèse directement et indirectement par la voie des glucides.

b - Le glucagon

Les cellules α des îlots de Langerhans sécrètent le glucagon. À l'inverse de l'insuline, la fonction principale du glucagon est d'accroître le taux de glucose sanguin. Le glucagon augmente la disponibilité cellulaire du glucose en stimulant à la fois la glycogénolyse et la glucogénogénèse au niveau du foie ; il diminue également la lipogénèse.

Le glucagon est donc à l'inverse de l'insuline un facteur hyperglycémiant.

2. Evolution au cours de l'exercice

- Le taux plasmatique de l'insuline diminue au cours de l'exercice de durée brève (Sutton et al, 1969 ; Hartley et al, 1972 a ; Galbo et al, 1975 ; Bloom et al, 1976 ; Sutton, 1978).

La prolongation de l'exercice a pour effet d'accentuer l'abaissement du taux plasmatique de l'insuline si la puissance relative est inférieure à 70 % (Galbo et al, 1977 a ; Gyntelberg et al, 1977 ; Winder et al, 1979). Aux puissances relatives comprises entre 70 et 85 % de la PMA, l'insulinémie se maintient au niveau atteint dès les premières minutes de l'exercice (Hartley et al, 1972 b ; Galbo et al, 1975). L'entraînement peut avoir pour effet d'abaisser le taux plasmatique d'insuline de repos (Rennie et Johnson, 1974 ; Rennie et al, 1974 ; Lohmann et al, 1978 ; Winder et al, 1979, Wirth et al, 1981).

On note par ailleurs chez le sujet entraîné une diminution de la réponse insulinique à l'administration de glucose. Ce phénomène peut être observé chez l'homme au repos (Lohmann et al, 1978) et au cours de l'exercice (Winder et al, 1981).

- Au cours de l'exercice de durée brève la concentration plasmatique de glucagon diminue très légèrement en fonction de la puissance relative, jusqu'à 75 % de la PMA (Nilsson et al, 1975 ; Galbo et al, 1975). Lorsque l'exercice se prolonge, cette concentration plasmatique s'élève régulièrement en fonction du temps pour atteindre des valeurs de 50 à 300 % plus élevées qu'au repos.

L'entraînement a pour effet de diminuer le taux plasmatique de glucagon au repos. Cette diminution se manifeste également pendant l'exercice, que celui-ci soit de durée brève (Bloom et al, 1976) ou de longue durée (Gyntelberg et al, 1977 ; Geysant et al, 1979 ; Winder et al, 1979).

La Figure 13. illustre un exemple de ces changements au cours de l'exercice et après une période d'entraînement. Les sujets devaient effectuer un exercice sous-maximal de 60 minutes sur bicyclette à 60 % de VO_2 max. Le programme d'entraînement consistait à courir et à pédaler durant 40 minutes par jour, 4 fois par semaine durant 10 semaines. Les taux d'insuline s'abaissent alors que le taux de glucagon s'élève pendant l'exercice. Bien que ceci ait été observé avant et après l'entraînement, les changements les plus prononcés sont survenus avant l'entraînement. Les changements moins importants des concentrations d'insuline et de glucagon après l'entraînement peuvent s'expliquer par une diminution de la libération des catécholamines (A et NA) au cours de l'exercice sous-maximal après l'entraînement physique. La libération de glucagon et d'insuline est probablement contrôlée en grande partie par la libération de catécholamines.

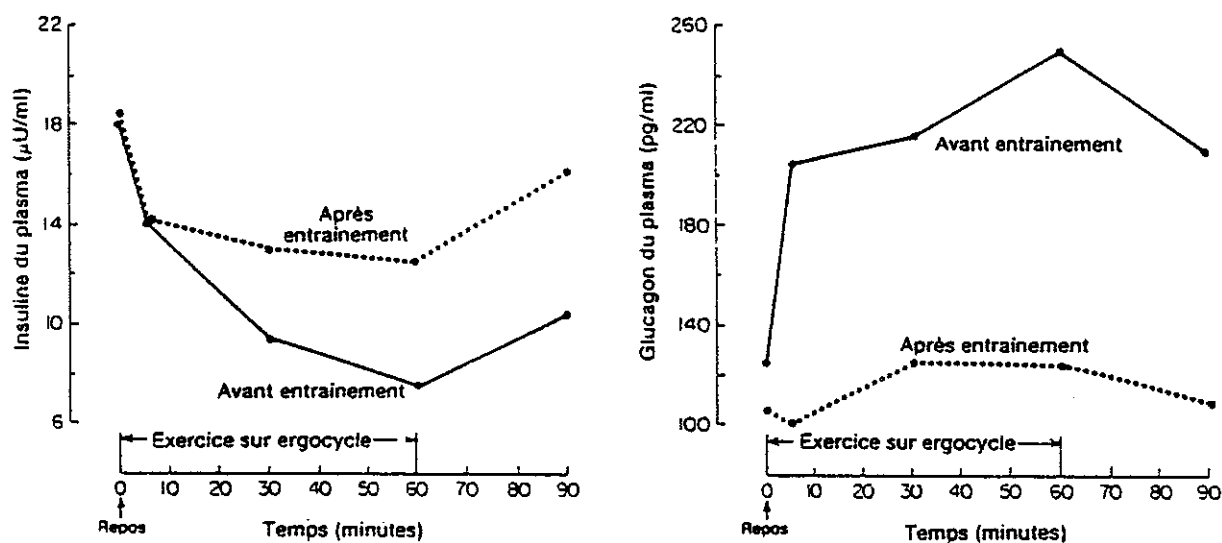


Figure 13 : Changements des concentrations d'insuline et de glucagon pendant et après un exercice à bicyclette de 60 minutes effectué avant et après avoir subi un entraînement. Les taux d'insuline s'abaissent tandis que les taux de glucagon s'élèvent pendant l'exercice. L'entraînement physique est associé à une diminution de ces réponses.
(D'après Gyntelberg et al, 1977).

3. Facteurs de mise en jeu

Comme un exercice léger augmente les taux de glucose sanguin circulant, il est raisonnable de s'attendre à une réaction glucostatique semblable à l'effort. Cette réaction comporte une décharge sympathique immédiate, une augmentation des taux plasmatiques de glucagon et une réduction de l'insuline plasmatique.

L'effet sympathique combiné à l'élévation du glucagon est d'augmenter le taux sanguin de glucose au moyen de la glycogénolyse hépatique. De plus, le glucagon fournit une source alternative de glucose en stimulant les processus de gluconéogenèse. Par contre, la réduction de la sécrétion d'insuline semble faciliter ces deux processus destinés à maintenir des taux adéquats de glucose sanguin.

VIII - LES PEPTIDES OPIOÏDES ENDOGENES

1. Définition

Au cours des années 70, des chercheurs, étudiant les effets analgésiques des peptides opioïdes sur le fonctionnement cérébral (Morphine), découvrirent que ces substances possédaient des propriétés neurotransmettrices qui agissaient, selon toutes probabilités, sur des récepteurs spécifiques situés dans le cerveau. Cette découverte a permis de formuler l'hypothèse que le cerveau lui-même pouvait produire des substances endogènes de type opioïde, susceptibles de modifier l'humeur (Hugues et al, 1975).

La preuve de l'existence de substances opioïdes endogènes ayant les propriétés des opiacés fut apportée au milieu des années 70, alors qu'on parvint à isoler et à purifier deux pentapeptides opioïdes, la méthionine-enképhaline et la leucine-enképhaline.

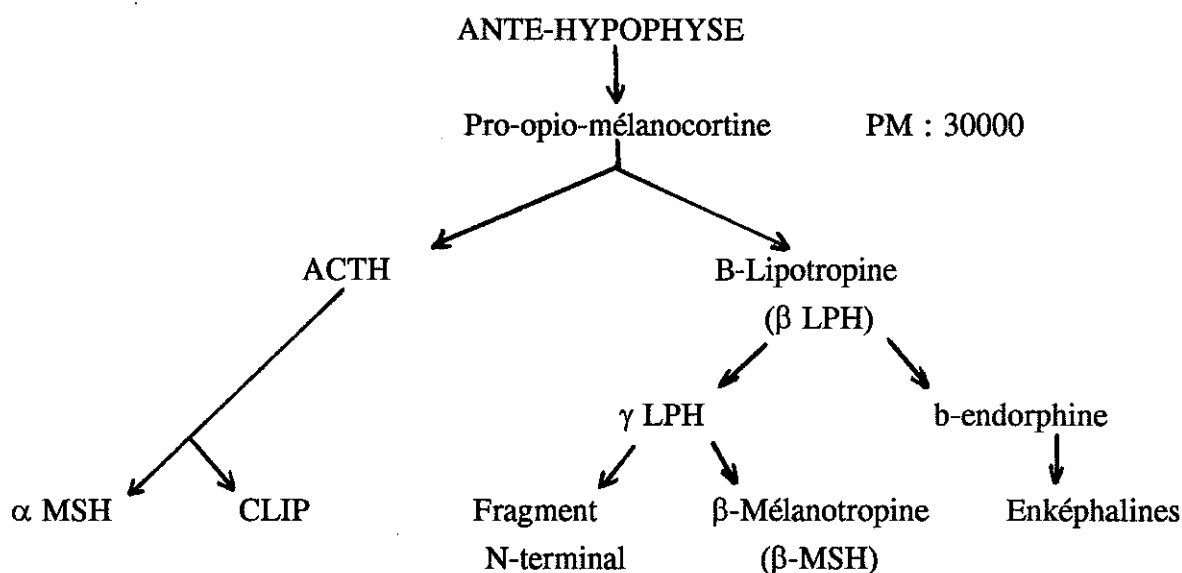
Les endorphines se trouvent dans les cellules nerveuses situées à la base de l'hypothalamus et dans les cellules endocrines du lobe antérieur de l'hypophyse. Ces opioïdes font partie d'une plus grosse molécule d'un précurseur : la pro-opiomélanocortine produite au niveau de l'hypophyse. Plusieurs autres opioïdes ont été identifiés, dont la β -lipotrophine et la β -endorphine et plus récemment la dynorphine. Dérive aussi de ce précurseur (la pro-opiocortine) l'hormone hypophysaire ACTH. Les effets de ces opioïdes, produits de façon endogène, sont vastes et vont de leur fonction de neuro-hormone à celle de neurotransmetteur.

Ce sont des "morphines" endogènes : elles possèdent des actions comparables à celle de la morphine : analgésie, effets cardio-respiratoires, comportement de bien-être, d'euphorie.

On pense aussi que les opiacés endogènes entraînent une inhibition marquée de la libération des hormones par l'hypophyse postérieure, particulièrement la LH et la FSH. D'un autre côté, la libération d'hormone de croissance et de prolactine serait stimulée par les peptides opioïdes.

Les peptides opioïdes sont classés actuellement en 3 groupes :

- les endorphines et en particulier la β -Endorphine
- les enképhalines : leu-enképhaline et met-enképhaline
- et, accessoirement, les dynorphines.



SCHEMA DE LA SYNTHESE DES PEPTIDES OPIOÏDES ENDOGENES

2. Evolution au cours de l'exercice

Des études montrent que les concentrations sériques d'opioïdes endogènes, en particulier la b β -endorphine, s'élèvent à la suite d'un exercice physique. L'accroissement de la b β -endorphine chez les sujets pratiquant l'activité physique a pu être mesuré, montrant des taux 4 à 5 fois plus élevés que les taux de repos, et il est

probable qu'au niveau du cerveau ces valeurs soient même plus élevées. Toutefois, au cours des différentes études, il a été nécessaire de noter que :

- pour déclencher une élévation significative de bêta-endorphine, l'efficacité d'un exercice physique aigu nécessite une intensité d'au moins 80 % de la VO₂ max (McMurray et al, 1987),
- une grande variabilité de réponses endorphiniques existe pour un même sujet selon les conditions d'étude,
- une importante variabilité de résultats est mise en évidence entre les différents sujets pour un même travail musculaire.

Bien qu'on ignore encore la signification physiologique précise de cette réaction opioïde endogène à l'effort, il convient de considérer plusieurs effets importants. L'effet le plus notable attribué à l'endorphine serait son rôle déclenchant de ce qu'on qualifie "d'euphorie de l'effort" au cours de laquelle l'individu éprouve une gaieté de plus en plus grande au fur et à mesure que l'effort progresse. La sécrétion d'endorphine a aussi été liée à une augmentation de la tolérance à la douleur, à un meilleur contrôle de l'appétit, à une réduction de l'anxiété, de la tension, de la colère et de la confusion.

Outre ces effets au niveau du comportement individuel du sujet, des études ont permis également de découvrir de nouvelles actions des opioïdes sur de grandes fonctions métaboliques. En effet ce "système opioïde" peut moduler nos grandes fonctions d'adaptation à l'effort : cardio-vasculaire, respiratoire... Il peut créer des inhibitions passagères étonnantes de certains systèmes de défense (fonction immunitaire ?). Il participe aux grandes régulations hormonales ; mais son excès peut faire basculer dans une certaine pathologie du sport : aménorrhée, trouble du développement chez les adolescentes sportives de haut niveau, ... car les opioïdes sont aussi impliquées dans la régulation de la modulation, de façon inhibitrice, de la sécrétion de LH et de FSH. Les endorphines ont également été rattachées à la modification de la réaction de nombreuses autres hormones dont l'hormone de croissance, l'ACTH, la prolactine, les catécholamines, le cortisol et récemment l'ANF (Louisy et al, 1989).

On possède peu d'informations sur les effets chroniques de l'entraînement sur la sécrétion des opioïdes, leur régulation ou la sensibilité de l'organisme à leur égard. Dans une étude, l'entraînement physique a augmenté la réaction des β -endorphines et des β -lipotrophines au cours de l'exercice.

Il est tentant de penser que par l'entraînement physique, l'individu devient plus sensible aux effets des opioïdes, de telle façon qu'il suffirait d'une concentration hormonale moindre pour produire un effet spécifique. Dans cette direction, l'exercice physique régulier pourrait être considéré comme une sorte "d'addition positive".

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I

SITUATION DU SUJET

TITRE : Effets de la prise d'un corticoïde de synthèse sur le profil de l'excrétion urinaire des stéroïdes et sur l'évolution des hormones impliquées dans l'hémodynamique du sujet sain soumis à un effort physique.

A - OBJECTIFS

Le but de cette étude est :

- d'évaluer les effets de la freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire par une administration de corticoïde de synthèse, sur le taux circulant d'endorphines et sur les systèmes hormonaux impliqués dans la régulation de l'hémodynamique au cours de l'effort, chez le sujet sain et chez le sportif entraîné ;
- de mettre en évidence les variations du profil stéroïdien urinaire.

B - HYPOTHESE DE TRAVAIL

Deux systèmes hormonaux impliqués dans le contrôle hémodynamique sont stimulés au cours de l'exercice physique : le système presseur et antinatriurétique (SRA et aldostérone) et le système vasodilatateur et natriurétique (FNA). Il semble qu'ils jouent dans cette circonstance un rôle complémentaire plutôt qu'antagoniste : augmenter l'afflux de sang oxygéné vers les territoires en activité et augmenter la perméabilité capillaire. Or ces deux systèmes sont reliés à l'axe hypophyso-corticosurrénalien par l'intermédiaire de l'ACTH et des endorphines qui participent à la lutte contre la douleur.

Le but de notre travail est de vérifier l'hypothèse selon laquelle une prise de corticoïde de synthèse (Dexaméthasone) modifie la sécrétion des endorphines au cours de l'exercice physique, intervenant ainsi sur les effets antidouleurs, comme elle le fait pour l'ACTH, avec ses conséquences sur le cortisol plasmatique et le profil des stéroïdes urinaires.

De plus, nous voulons mesurer l'incidence d'un tel blocage sur le SRAA et le FNA ainsi que sur les paramètres hémodynamiques et respiratoires.

C - NATURE DE LA RECHERCHE

Le protocole d'investigation clinique : dexaméthasone contre placebo est constitué de trois épreuves d'effort (EE) effectuées sur des groupes de sujets normaux volontaires de même âge et de sexe masculin.

Le protocole sera soumis à l'approbation du comité d'éthique et au consentement des volontaires qui auront subi un examen médical approprié.

Au cours de cet examen médical, on mesure les paramètres respiratoires par un exercice sur bicyclette qui permet de fixer la VO_2 max de chaque sujet et de déterminer ainsi un degré d'entraînement.

Ainsi, les sujets sont classés en 2 groupes :

- un groupe de sujets non sportifs,
- un groupe de sujets sportifs.

D - OBJECTIFS SPECIFIQUES

Au cours d'un effort musculaire nous voulons étudier le retentissement d'une épreuve de freination par la dexaméthasone :

- sur l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien en déterminant :
 - . la réponse de l'ACTH, de la cortisolémie et du profil stéroïdien urinaire,
 - . la réponse de la bêta-endorphine plasmatique.
- sur les systèmes hormonaux impliqués dans l'adaptation cardiovasculaire à l'effort :
 - . le système presseur et antinatriurétique (SRAA)
 - . le système vasodilatateur et natriurétique (FNA).

Cette étude sera réalisée sur la population homogène de sujets normaux volontaires, afin de comparer les réponses des hormones à l'exercice, mais aussi de leur taux de base, qui peuvent être différents consécutivement à l'effet de l'entraînement.

E - PERSPECTIVES

Ce protocole repose sur un test classique en aigu de freination à la Dexaméthasone. Il n'était pas question de mimer chez des volontaires non sportifs des situations de dopage chronique aux corticoïdes de synthèse.

C'est pourquoi cette étude, outre son aspect fondamental, se propose de mettre en évidence des paramètres physiologiques (hormonaux) qui pourraient servir de marqueurs de l'utilisation de corticoïdes, et donc de signes indirects de dopage, alors même que les prises infimes de corticostéroïdes deviennent indétectables dans les urines. De plus, la baisse attendue de la réponse des endorphines pourrait être liée à une meilleure tolérance à la douleur.

CHAPITRE II

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

A - INTRODUCTION - RESULTATS ATTENDUS

Le métabolisme de l'eau et des électrolytes est modifié au cours de l'effort physique, et plusieurs études ont montré que les grands axes hormonaux qui participent à cette régulation métabolique essentielle, sont sensibles à cette situation physiologique particulière qui constitue l'exercice musculaire.

C'est le cas notamment du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système natriurétique d'origine cardiaque.

L'axe hypothalamo-hypophysaire particulièrement sollicité au cours de l'exercice physique contrôle au moins en partie ces deux systèmes hormonaux par l'intermédiaire notamment de la POMC en tant que précurseur commun de la corticothérapie (ACTH) et des endorphines. En effet, la sécrétion d'aldostérone soumise principalement à l'activation du SRA et à sa stimulation adrénergique, serait néanmoins sous la dépendance de l'ACTH.

La sécrétion de l'ANF sollicitée principalement par l'étirement des oreillettes sous l'effet par exemple d'une augmentation du retour veineux est également contrôlée par les endorphines ainsi que par les catécholamines.

L'objectif de notre travail est d'étudier au cours de l'exercice physique, le retentissement d'une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par un

corticoïde de synthèse, la dexaméthasone, sur ces deux systèmes hormonaux exerçant leurs actions sur le métabolisme hydrominéral (SRAA et ANF).

En effet, on peut s'attendre dans ces conditions à une diminution de la POMC hypophysaire. La chute probable des endorphines pourrait interférer avec la sécrétion d'ANF, mais aussi avoir des répercussions sur la perception par le sujet de sa "forme" physique à l'effort.

D'autre part, le retentissement de la baisse de l'ACTH sera évalué sur la cortisolémie comparativement au cortisol salivaire mais également pour ses conséquences minéralocorticoïdes (aldostérone) et androgéniques surrénaliennes (De-hydro epian-drostérone = DHA et Δ^4 androsténedione).

Enfin le profil des stéroïdes recueillis sur les urines de 24 heures permettra d'étudier l'excrétion des androgènes testiculaires (testostérone, épitestostérone), surrénaliens (dérivés 11 oxygénés) et des androgènes ayant la double origine (androstérone et étiocholanolone).

B - MATERIELS ET METHODES

I - POPULATION ETUDIEE

Vingt-quatre sujets de sexe masculin, âgés de 20 à 38 ans, sans antécédent médical et en bonne santé ont été volontaires pour participer à cette étude. Il s'agit pour une part d'étudiants en médecine, en pharmacie ou en sciences, sportifs ou non, et d'autre part de sportifs de tous niveaux recrutés au niveau du Centre Régional de Médecine du Sport du Limousin, des clubs de sport ou des salles d'entraînement.

Le consentement écrit de chacun d'eux a été obtenu après une réunion d'information exposant clairement la nature des traitements, leurs effets thérapeutiques et indésirables, le calendrier et la nature des épreuves d'effort et des prélèvements.

1. Critères d'inclusion

Les sujets devaient être de sexe masculin, âgés de 18 à 45 ans, ayant un poids compris dans les limites de 20 % du poids idéal compte-tenu de leur taille, défini par :

(Poids idéal = $\text{taille cm} - 100 - \frac{\text{taille} - 150}{4 \text{ pour les hommes et } 2 \text{ pour les femmes}}$). (Godeau et al, 1987)

Ils ne devaient avoir présenté aucun antécédent pathologique d'ordre respiratoire, cardio-vasculaire, rénal, hépatique ou systémique, ni aucun traitement au long cours.

Leur examen clinique, leur ECG de repos ainsi que leur ECG d'effort, recueilli lors d'une épreuve sous-maximale, devaient être strictement normaux.

2. Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude les sujets de sexe féminin, ou hypertendus, ou ayant présenté les antécédents pathologiques suivants (sans que cette liste soit exhaustive) :

- accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire,
- accident cardio-vasculaire : maladie coronarienne, trouble du rythme, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque,
- anomalie rénale ou hépatique significative, clinique ou biologique,
- anomalie de la formule sanguine,
- anomalie plaquettaire ou de la coagulation,

- ulcère digestif, malabsorption digestive,
- diabète, oenolisme.

Sont également exclus les sujets soumis à un traitement médicamenteux pendant ou à proximité immédiate du protocole, les sujets soupçonnés d'utiliser des substances dopantes, les sujets ayant participé à un essai thérapeutique dans les 28 jours avant le début du protocole et enfin les sujets qui, pour l'investigateur, sont susceptibles de ne pas coopérer totalement à l'essai.

II - PROTOCOLE D'EPREUVE D'EFFORT

1. Epreuve d'effort préliminaires pour l'inclusion dans l'étude

Chaque candidat réalise une épreuve sous-maximale de pédalage sur ergocycle SIEMENS 930 durant 6 minutes, permettant la détermination indirecte de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) selon la méthode d'ASTRAND et RYHMING.

La puissance de pédalage est ajustée de manière à entraîner l'accroissement de la fréquence cardiaque jusqu'à une valeur comprise entre 130 et 160 bpm en fin d'épreuve.

Un électrocardiographe SIEMENS cardiostat 701 avec un scope HELLIGE permet la surveillance de l'ECG d'effort et de la fréquence cardiaque en continu.

A partir de la puissance d'effort W, de la fréquence cardiaque atteinte entre la 5^e et la 6^e minutes f_c, et de l'âge du sujet une estimation de VO₂ max est obtenue par la formule :

$$VO_2 \text{ max} = 1,29 \sqrt{\frac{6,12 W}{f_c - 60}} \cdot e^{-0,00884 \text{ âge}} \quad (\text{Dobelin et al, 1967})$$

D'autre part cette épreuve permet d'éliminer des troubles du rythme ou une hypertension artérielle d'effort (la TA étant surveillée par le médecin).

2. Les épreuves d'effort maximales protocolaires

A l'issue de chacune des trois périodes de traitement (Dexaméthazone faible et forte dose contre placebo), chaque sujet est soumis à une épreuve d'effort

maximale sur ergocycle. Il s'agit d'une épreuve d'effort à puissance croissante par paliers, dite "triangulaire". Les paliers ont une durée de 2 minutes pour tous les sujets et leur intensité est ajustée à 30, 40 ou 50 W selon les capacités physiques individuelles préalablement déterminées, de manière à atteindre la consommation maximale d'oxygène et/ou l'épuisement en 12 à 18 minutes.

En plus du matériel précédemment décrit, les gaz respiratoires sont recueillis et analysés en circuit ouvert à l'aide d'un OXYCON 4 MIJNHARDT.

Les critères d'obtention de VO_2 max sont, classiquement :

- une valeur de VO_2 n'augmentant plus malgré l'augmentation de la puissance d'exercice,
- ou à défaut, l'obtention des critères indirects suivants : fréquence cardiaque voisine de la fréquence cardiaque maximale théorique ($\text{FMT} = 220 - \text{âge}$), quotient respiratoire ($R = \frac{\text{VCO}_2}{\text{VO}_2}$) de l'ordre de 1,1 et lactatémie (obtenue secondairement) de l'ordre de 10 mmol.l⁻¹.

Pour un même volontaire, les trois épreuves d'effort sont effectuées dans les mêmes conditions horaires, alimentaires, avec des paliers de même puissance et une même durée totale. Pour être assuré d'atteindre VO_2 max malgré d'éventuelles modifications physiologiques dues au traitement, les épreuves se terminent par un "sprint" de 30 secondes contre la plus grande force de freinage atteinte pendant l'épreuve.

III - PROTOCOLE D'ETUDE CLINIQUE

L'étude des effets de la Dexaméthazone à deux doses différentes contre placebo a été réalisée en double aveugle, les sujets étant leur propre témoin.

1. Les traitements

Chaque sujet a reçu, à trois semaines d'intervalle les trois traitements dans un ordre aléatoire. La dose totale a été répartie en 9 prises, matin et soir pendant les 4 jours précédant l'épreuve d'effort et le matin même de l'épreuve.

T1 = placebo (1 gélule matin et soir)

T2 = 4,5 mg de Dexaméthazone (0,5 mg matin et soir)

T3 = 13,5 mg de Dexaméthazone (1,5 mg matin et soir).

La présentation était identique pour tous les traitements, sous forme de gélules orangées à délitement gastrique, d'un volume de 0,5 ml et d'un poids total de 375 ± 10 mg. Chaque gélule de placebo contenait 290 ± 10 mg d'excipient, constitué d'un mélange, à parties égales d'amidon (SEPISTAB ST 200 R) et de lactose (LACTOSE FAST FLO R). Les gélules de Dexaméthazone contenaient, en plus des 290 ± 10 mg d'excipient, 0,5 mg ("faible dose") ou 1,5 mg ("forte dose") de poudre d'acétate de Dexaméthazone. La masse de ce principe actif pouvant être considérée comme infime par rapport à celle de l'excipient, les trois types de gélules sont physiquement indiscernables.

2. Le plan expérimental

En plus des effets du traitement, qui sont étudiés, deux autres types d'effets sont susceptibles d'intervenir sur les résultats :

- les effets liés aux sujets eux-mêmes, c'est-à-dire aux variations individuelles de toute grandeur biologique,
- l'effet éventuel lié à l'ordre d'administration des traitements. En effet, malgré une latence de 3 semaines entre deux traitements, un effet rémanant d'un traitement sur le suivant ne peut *a priori* être exclu.

Pour ces raisons, et pour permettre au sujet d'être son propre témoin, une structure expérimentale en **répétition de carrés latins** a été adoptée : avec trois traitements, six ordres d'administration sont possibles, à répartir donc entre six sujets représentant un carré latin (fig.1). La répétition de cette structure permet d'augmenter la puissance de l'analyse statistique par augmentation du nombre de sujets ; mais surtout, si elle est calquée sur la répétition chronologique d'un même protocole d'épreuves, de prélèvements et de dosages, elle a le mérite de permettre la mesure et l'élimination de plusieurs effets parasites :

- variation des conditions climatiques et physiologiques au cours d'un protocole réalisé sur 4 mois,
- augmentation de l'habileté des expérimentateurs,
- variabilité des lots de réactifs de dosage par exemple.

Dans cette étude, 4 répétitions d'un carré latin 6 x 3 (6 sujets, 3 traitements) ont été considérées comme un bon compromis entre la recherche d'une bonne puissance d'analyse et le coût matériel et financier de l'étude. Aucun calcul préalable du nombre de sujets nécessaire n'était possible, étant donné le grand nombre et la nature différente des variables étudiées.

Figure 1 : Plan expérimental en répétition de carrés latins

C1

PERIODE	type de boîte - CODE DU SUJET					
	a - A	b - D	c - C	d - B	e - F	f - E
P1	T1 *	T2	T3	T1	T2	T3
P2	T2 □	T3	T1	T3	T1	T2
P3	T3 ~	T1	T2	T2	T3	T1

C2

PERIODE	type de boîte - CODE DU SUJET					
	a - L	b - K	c - G	d - J	e - H	f - I
P1	T1	T2	T3	T1	T2	T3
P2	T2	T3	T1	T3	T1	T2
P3	T3	T1	T2	T2	T3	T1

C3

PERIODE	type de boîte - CODE DU SUJET					
	a - Q	b - R	c - M	d - T	e - U	f - N
P1	T1	T2	T3	T1	T2	T3
P2	T2	T3	T1	T3	T1	T2
P3	T3	T1	T2	T2	T3	T1

C4

PERIODE	type de boîte - CODE DU SUJET					
	a - W	b - S	c - O	d - X	e - V	f - P
P1	T1	T2	T3	T1	T2	T3
P2	T2	T3	T1	T3	T1	T2
P3	T3	T1	T2	T2	T3	T1

* T1 : Placébo

□ T2 : Dexaméthasone à 1 mg/j

~ T3 : Dexaméthasone à 3 mg/j

A partir des 3 types de gélules fabriquées, 6 types de boîtes de traitement ont été confectionnés, de a à f, correspondant aux 6 ordres possibles d'administration. Chaque boîte contient 3 tubes de gélules, numérotés de 1 à 3 dans l'ordre d'administration (Tableau I). Ont donc été obtenues, par exemple, 4 boîtes de type d contenant du placebo dans le premier tube, des gélules à 1,5 mg de Dexaméthazone dans le deuxième tube et des gélules à 0,5 mg de Dexaméthazone dans le troisième. Puis, pour reconstituer une structure en carré latin, des lots ont été constitués en réunissant une boîte de chaque type, de a à f. Les nombres de 1 à 6 ont été attribués par tirage au sort aux boîtes du premier lot, puis les nombres de 7 à 12 aux boîtes du deuxième, etc...

Enfin le caractère aléatoire global de l'expérimentation et la structure en répétition de carrés latins ont été simplement obtenus en demandant aux sujets volontaires, répartis par groupes de 6 selon leur ordre d'arrivée, de tirer au sort leur boîte de traitement parmi les 6 boîtes du lot correspondant : ainsi, les sujets A à F ont tiré dans le lot des boîtes 1 à 6, et les sujets S à X parmi les boîtes 19 à 24. Chaque sujet a donc eu la même chance d'obtenir un ordre de traitement donné.

Les sujets volontaires n'avaient aucune chance de deviner leur traitement, n'ayant qu'une boîte contenant des tubes numérotés de 1 à 3 de gélules apparemment identiques. Quant aux expérimentateurs, ils n'avaient pas accès au tableau de correspondance entre le numéro de la boîte et son type, ni à celui entre ce type et l'ordre des traitements, qui étaient enfermés dans une enveloppe cachetée, ouverte à la fin de l'étude.

3. Les prélèvements biologiques

Chaque sujet volontaire est convoqué au laboratoire au moins une heure avant le début de son épreuve d'effort. Un cathéter en PTFE vierge siliconné VASCULON® 2 lui est immédiatement introduit dans une veine de l'avant bras et obturé avec un mandrin. Puis le sujet est mis au repos en décubitus dorsal pendant une heure avant les prélèvements sanguins et salivaire.

Trente-cinq millilitres de sang sont prélevés à l'extrémité du cathéter à l'aide d'une seringue sèche, puis immédiatement répartis dans les tubes prévus pour chaque dosage. Le sujet doit également remplir un tube de 5 ml avec sa salive.

Les mêmes prélèvements sont effectués dans les cinq minutes suivant la fin de l'épreuve d'effort, toujours en décubitus dorsal.

Tableau I : Répartition aléatoire de l'ordre des traitements dans les boîtes et au sein de chaque carré latin

	CODES DES BOITES DE TRAITEMENT					
	a	b	c	d	e	f
Tube 1 (1ère période)	T1 *	T2	T3	T1	T2	T3
Tube 2 (2ème période)	T2 □	T3	T1	T3	T1	T2
Tube 3 (3ème période)	T3 ~	T1	T2	T2	T3	T1

* T1 : Placébo

□ T2 : Dexaméthasone à 1 mg/j

~ T3 : Dexaméthasone à 3 mg/j

Numéro des boîtes de traitement

	CODES DES BOITES DE TRAITEMENT					
	a	b	c	d	e	f
CARRE 1 (de 1 à 6)	3	5	6	2	4	1
CARRE 2 (de 7 à 12)	9	10	7	11	12	8
CARRE 3 (de 13 à 18)	18	16	14	13	15	17
CARRE 4 (de 19 à 24)	19	21	24	23	22	20

D'autre part, le sujet ayant vidé sa vessie le matin de l'épreuve au lever, il doit conserver toutes ses urines pendant 24 h dans un ou plusieurs récipients de 2 l et les ramener au laboratoire le lendemain matin. Leur volume total est mesuré et un aliquot prélevé pour analyses.

Tous les tubes de prélèvements, sanguins, salivaires ou urinaires sont codés avec la lettre représentant le sujet, le numéro de son épreuve, etc..., pour être parfaitement anonymes pour les biologistes chargés des dosages.

4. Les paramètres étudiés et les méthodes de dosage

a - Paramètres plasmatiques

Les dosages hormonaux suivants ont été effectués, par méthode radio-immunologique : cortisol, ACTH, Aldostérone, ANF, DHA et sulfate de DHA, $\Delta 4$ androstène-dione et β -endorphine.

L'hématocrite a été mesurée par centrifugation, la glycémie, la kaliémie et la protidémie par analyseur automate, la CBG par la méthode de LAURELL, le lactate par la méthode de HOHORST modifiée par NOLL H., 1974.

b - paramètres urinaires

Sur les urines de 24 h du jour de l'épreuve ont été mesurés :

- le volume total,
- la créatinine,
- trois catégories de stéroïdes urinaires, essentiellement androgéniques, caractérisés et dosés par spectrométrie de masse (CG/SM), après hydrolyse par la β -glucuronidase :

- * *les androgènes d'origine gonadique* : Testostérone (T) et Epitestostérone (ET)

- * *les androgènes d'origine surrénalienne (dérivés 11 oxygénés)* : 11 hydroxy-androstérone (11OHA), 11 hydroxy-étiocholanolone (11OHE), 11 céto-androstérone (11KA), 11 céto-étiocholanolone (11KE)

- * *les androgènes ayant la double origine* : Androstérone (A), Etiocholanolone (E).

5. L'analyse statistique

a - Analyse du plan en répétition de carrés latins

Il s'agit d'une analyse de variance, c'est à dire d'une décomposition de la variance totale des résultats en plusieurs parties, respectivement liées :

- à la variabilité entre sujets,
- à la période étudiée (1ère, 2ème ou 3ème épreuve d'effort),
- à la variabilité entre sous-groupes, ou carrés latins,
- à la différence entre les traitements,

la part restante, ou **variance résiduelle**, étant considérée comme totalement aléatoire et donc non liée aux conditions expérimentales. C'est à cette dernière que seront comparées les variances entre traitements et entre groupes en particulier. Leur rapport est comparé à la valeur de la variable F de Fisher, calculée pour les mêmes degrés de liberté et pour un seuil de signification (risque de premier ordre α) à 5%.

Cette analyse a été programmée puis effectuée, à partir du tableau des résultats de mesure de chaque variable, avec le logiciel EXCEL® 4.0 de MICROSOFT (Tableau II). L'interprétation des tests de F calculés a été faite par les expérimentateurs, par comparaison avec des valeurs tabulées (LELLOUCH et LAZAR, 1974). Dans le cas d'effet significatif des traitements ou des périodes, une comparaison des facteurs 2 à 2 par le calcul de leur "range studentisé" permet de détecter l'origine de la différence constatée (par exemple : entre placebo et faible dose de Dexaméthazone ou entre faible et forte dose).

b - Analyse de l'effet du niveau sportif

La prise en compte du niveau sportif des sujets a ensuite été réalisée selon les mêmes méthodes. Un index de quantification de la valeur sportive a été construit en tenant compte de l'interrogatoire des sujets et de mesures objectives (Tableau III). Il s'agit d'une somme pondérée de la valeur de VO_{2max} , de la durée hebdomadaire moyenne d'entraînement au cours de la saison, de la durée hebdomadaire d'entraînement pendant la durée du protocole et d'un critère de résultats sportifs ainsi défini :

- 0 = pas de sport
- 10 = sport de loisir (pas de compétitions)
- 20 = compétitions locales
- 30 = compétitions régionales
- 40 = compétitions nationales.

**Tableau II : Plan d'analyse statistique de la structure en répétition de carrés latins
(exemple des concentrations plasmatiques de delta-4-androstène-dione).**

Tableau des données

Périodes	P1		P2		P3	
Sujets	Repos	Effort	Repos	Effort	Repos	Effort
A	1.76	1.65	0.35	0.48	0.46	0.54
B	1.43	1.73	0.43	0.58	0.52	0.66
C	0.5	0.52	1.12	1.25	0.48	0.47
D	0.7	0.8	0.52	0.8	1.56	2.07
E	0.4	0.5	0.61	0.65	1.51	1.62
F	0.5	0.64	1.45	1.9	0.43	0.55
G	0.52	0.7	1.51	2.5	0.6	0.63
H	0.75	0.42	0.81	1.62	0.48	0.54
I	0.62	0.63	0.91	1.09	1.89	2.84
J	1.41	1.63	0.59	0.61	0.49	0.56
K	0.49	0.68	0.28	0.35	1.11	1.3
L	0.95	1.96	0.5	0.7	0.61	0.63
M	0.35	0.5	1.8	3.1	1.9	3
N	0.5	0.5	0.5	0.8	1.1	1.6
O	0.5	0.6	1.7	1.8	0.6	0.6
P	0.4	0.6	0.5	0.9	1.4	2.1
Q	1.7	2	0.6	0.7	0.7	0.8
R	0.6	0.7	0.4	0.6	1.4	2
S	0.7	1.1	0.6	0.9	1.1	2.4
T	2.1	2.9	0.5	0.6	0.6	0.6
U	0.6	0.6	1.1	1.9	0.5	0.5
V	0.9	1.3	1.6	2.6	1.1	1.1
W	0.9	1.6	0.4	0.7	0.3	0.5
X	1.9	3	0.4	0.4	0.4	0.6

Valeurs de repos (en carrés latins)

C1

	a - A	b - D	c - C	d - B	e - F	f - E
T1	1.76	1.56	1.12	1.43	1.45	1.51
T2	0.35	0.7	0.48	0.52	0.5	0.61
T3	0.46	0.52	0.5	0.43	0.43	0.4

C2

	a - L	b - K	c - G	d - J	e - H	f - I
T1	0.95	1.11	1.51	1.41	0.81	1.89
T2	0.5	0.49	0.6	0.49	0.75	0.91
T3	0.61	0.28	0.52	0.59	0.48	0.62

C3

	a - Q	b - R	c - M	d - T	e - U	f - N
T1	1.7	1.4	1.8	2.1	1.1	1.1
T2	0.6	0.6	1.9	0.6	0.6	0.5
T3	0.7	0.4	0.35	0.5	0.5	0.5

C4

	a - W	b - S	c - O	d - X	e - V	f - P
T1	0.9	1.1	1.7	1.9	1.6	1.4
T2	0.4	0.7	0.6	0.4	0.9	0.5
T3	0.3	0.6	0.5	0.4	1.1	0.4

ANALYSE DE VARIANCE

<i>Effet</i>	<i>ddl</i>	<i>SCE</i>	<i>Variance</i>	<i>F</i> <i>calculé</i>	<i>F théo à</i> <i>0.05</i>	<i>p</i>
Carrés	3	0.20143	0.06714	0.92529	F3;20 = 3.10	NS
Sujets(carré)	20	2.27234	0.11361	1.56571	F20;38 = 1.85	NS
Périodes(carré)	8	0.25111	0.03138	0.43255	F8;38 = 2.19	NS
Traitement	2	12.0637	6.03189	83.1230	F2;38 = 3.24	<0.001
Résiduelle	38	2.75750	0.07256			
Totale	71	17.5461				

E(T1) = 1.42958
s(T1) = 0.07065
E(T2) = 0.63333
s(T2) = 0.06197
E(T3) = 0.50375
s(T3) = 0.03318

Contrastes Traitements	Range studentisé	<i>p</i>
T1-T2 : T = 14.4807	q (0.05) = 3.44	<0.001
T1-T3 : T = 16.8373		<0.001
T2-T3 : T = 2.35662	q (0.01) = 4.37	NS

E(P1) = 0.8825
s(P1) = 0.10828
E(P2) = 0.79917
s(P2) = 0.09771
E(P3) = 0.885
s(P3) = 0.10153

Contrastes Périodes	Range studentisé	<i>p</i>
P1-P2 : T = 1.51551	q (0.05) = 3.44	NS
P1-P3 : T = 0.04547		NS
P2-P3 : T = 1.56097	q (0.01) = 4.37	NS

Tableau III : données morphométriques et de niveau sportif de la population étudiée (classement par valeurs décroissantes d'index sportif).

SUJET (code)	AGE (années)	TAILLE (cm)	POIDS (kg)	SPORT	VO2max (ml/min/kg)	entrain. moyen *	entrain. ponctuel s	niveau compétitif	INDEX SPORTIF@
H	22	168,5	59	cyclisme	71	14	20	30	135
G	21	176	70,7	cyclisme	62	30	12	30	134
W	27	172,5	66	judo	60	14	14	30	118
P	22	184,5	79	cyclisme	61	12	12	30	115
R	37	171	71	volley	48	20	20	20	108
N	22	159,5	53,4	boxe franç.	57	18	9	20	104
T	25	182	75,6	boxe franç.	49	11	12	30	102
M	27	180	85,5	rugby triathl.	57	12	12	20	101
F	20	172	79,8	judo	40	10	20	30	100
X	22	184	79	basket	44	16	16	20	96
C	24	180	82	boxe franç.	44	14	6	30	94
V	23	176,5	74	foot	48	13	13	20	94
D	26	178	79	boxe	42	14	20	10	86
K	19	168,5	61	foot-karaté	50	10	6	20	86
B	24	175	74	-	44	2	16	10	72
S	23	180	78	tennis	48	6	6	10	70
E	23	177	68,8	planche	43	0	8	10	61
J	22	170	67,5	voile	40	3	0	10	53
L	19	183	79,5	-	44	4	4	0	52
U	23	179	85	planche	44	2	2	0	48
O	25	183,5	68,5	voile	46	0	0	0	46
I	26	168	62,5	-	43	0	0	0	43
A	28	169,5	86	-	38	0	0	0	38
Q	26	175	69	foot	28,5	4	0	0	32,5
moyenne	24	175,54	73,08		47,98	9,54	9,50	15,83	82,85
ecart_type	3,71	6,31	8,74		9,29	7,64	7,10	11,76	30,52

* entraînement hebdomadaire moyen depuis le début de la saison
s entraînement hebdomadaire pendant le protocole
critère de niveau de compétition sportive (cf texte)
@ index de niveau sportif global = VO2 max + 2(entrain. moyen) + 2(entrain. ponctuel) + niveau sportif

Les facteurs de pondération de ces différents termes ont été définis le plus simplement possible, dans le but d'équilibrer en valeur absolue le poids de la quantité d'entraînement et des résultats de cet entraînement (VO_{2max} et niveau sportif)

Les valeurs de cet index, comme le montre le Tableau III, sont très cohérents avec les valeurs de VO_{2max} ou de niveau compétitif. Ils ont permis de séparer la population en deux sous-groupes, l'un plus sportif, avec un index compris entre 94 et 135, l'autre moins sportif avec des valeurs entre 32,5 et 86. Il est très net que ce 2ème groupe contient bien tous ceux qui ne pratiquent aucun sport ou entraînement, et qu'il ne semble contenir que 2 sujets pratiquant régulièrement un sport de manière relativement intense et participant à des compétitions.

L'homogénéité de ces deux sous-groupes n'est donc pas parfaite, ce qui est inhérent au recrutement qui n'a pas permis de rassembler 12 non-sportifs stricts d'une part, ni 12 sportifs de même niveau pratiquant, dans l'idéal, des disciplines sollicitant la même filière énergétique d'autre part. Si tel avait été le cas d'ailleurs, il aurait fallu stratifier le tirage au sort sur ce caractère sportif, ce qui aurait considérablement alourdi le schéma expérimental et l'analyse ; mais l'effet du niveau sportif aurait pu être évalué avec une plus grande sensibilité.

L'inclusion des sujets de manière aléatoire, selon leur ordre d'arrivée, ne permet plus cette stratification. L'effet du niveau sportif global sur la valeur des différents paramètres doit donc être testé en ignorant la structure en succession de carrés latins, c'est à dire essentiellement les effets "périodes" et "carrés", qui sont ici confondus avec la variance résiduelle (Tableau IV). La résultante en est une inflation de cette dernière, et donc le risque d'une moins grande puissance du test sur l'effet des traitements (par ailleurs mieux apprécié dans l'analyse précédente) et surtout sur l'effet du niveau sportif.

Dans le cas où ont été constatés à la fois un effet significatif lié aux traitements et un effet significatif lié au niveau sportif, l'effet propre des traitements est recherché dans chacun des deux sous-groupes de niveau sportif, par simple décomposition de la variance liée aux traitements.

Tableau IV : Analyse selon le niveau sportif (exemple des concentrations plasmatiques de repos de delta-4-androstène-dione)

Sujets		T1	T2	T3
SPORTIFS	H	0.81	0.75	0.48
	G	1.51	0.6	0.52
	W	0.9	0.4	0.3
	P	1.4	0.5	0.4
	R	1.4	0.6	0.4
	N	1.1	0.5	0.5
	T	2.1	0.6	0.5
	M	1.8	1.9	0.35
	F	1.45	0.5	0.43
	X	1.9	0.4	0.4
NONSPORTIFS	C	1.12	0.48	0.5
	V	1.6	0.9	1.1
	D	1.56	0.7	0.52
	K	1.11	0.49	0.28
	B	1.43	0.52	0.43
	S	1.1	0.7	0.6
	E	1.51	0.61	0.4
	J	1.41	0.49	0.59
	L	0.95	0.5	0.61
	U	1.1	0.6	0.5
TOTAL	O	1.7	0.6	0.5
	I	1.89	0.91	0.62
	A	1.76	0.35	0.46
	Q	1.7	0.6	0.7

ANALYSE DE VARIANCE

Effet	ddl	SCE	Variance	Fcalculé	Fthéo0.05	p
Sport	1	0.005	0.005	0.04456	F1;22=4.30	NS
Sujets(sport)	22	2.46877	0.11221	0.3424	F22;46=1.80	NS
Traitement	2	12.0637	6.03189	18.4089	F2;46=3.21	<0.001
TTTsport	2	5.86133	2.93066	8.94421	F2;46=3.21	<0.001
TTTnonsport	2	6.24950	3.12475	9.53654	F2;46=3.21	<0.001
Résiduelle	46	15.0724	0.32766			
Totale	71	17.5461				

C - RESULTATS ET DISCUSSION

L'ensemble des variables a été étudié dans le groupe des 24 sujets, et les effets des traitements examinés pour les situations de repos, d'exercice et pour la différence (Δ) des valeurs entre ces deux situations. Le traitement statistique a recherché en particulier un effet du traitement, ainsi que l'intervention éventuelle du niveau sportif sur les résultats.

I - EFFETS HORMONAUX (Tableau V)

L'existence d'un effet période significatif aurait pu traduire une adaptation progressive aux épreuves d'effort ou une adaptation psychologique au protocole. Ça n'a été le cas pour aucun taux hormonal.

1. *L'ACTH*

De manière attendue (Gispen-De Wied et al, 1993), les taux d' ACTH (fig. 2a) s'effondrent sous traitement ($p < 0,001$), aussi bien au repos qu'à l'exercice. Il existe un effet dose, visible sur la représentation graphique mais non significatif. Ces taux sont très accrus par l'effort, mais de manière dose-dépendante ($p < 0,001$) : +550% sous placebo contre +150% sous forte dose de corticoïde. La stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'exercice se traduit donc par une libération d'ACTH à partir de son précurseur (Bouissou et al, 1988) la pro-opiomélanocortine (POMC), quelque soit son niveau de synthèse. Et même sous freination de la POMC par forte dose de dexaméthasone, il existe sans doute une forme de réserve à partir de laquelle l'ACTH peut être libérée. Si tel est bien le cas, il est probable que dans des situations de dopage prolongé avec efforts fréquents, l'épuisement de cette forme de réserve doit se traduire par la disparition de l'élévation de l'ACTH à l'effort.

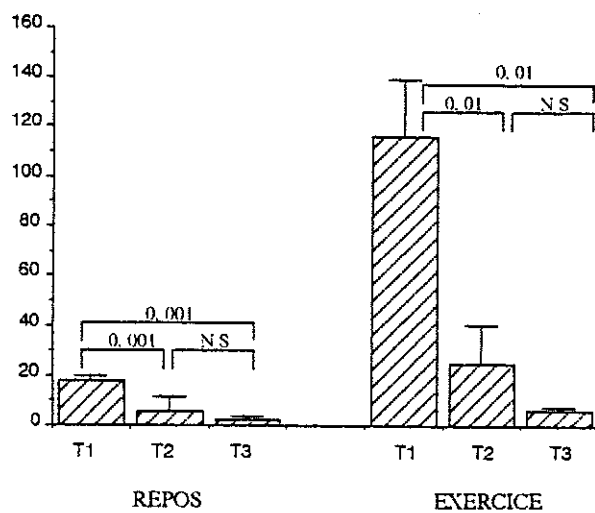
2. *Les β -endorphines*

Les effets sur la β -endorphine (fig. 2b) sont superposables à ceux obtenus pour l'ACTH, avec un effet traitement ($p < 0,001$) au repos, à l'effort et sur la différentielle, dans le sens d'une baisse des taux sous dexaméthasone. Néanmoins, l'augmentation post-exercice classiquement décrite (Rahkila et al, 1987) n'est pas supprimée, restant de 130% sous T3 ($p < 0,01$) contre 230% sous placebo ($p < 0,001$). La β endorphine ayant la POMC comme précurseur commun avec l'ACTH (Rubinstein et al, 1978), ceci confirme les évolutions constatées pour l'ACTH. En effet, bien qu'ils

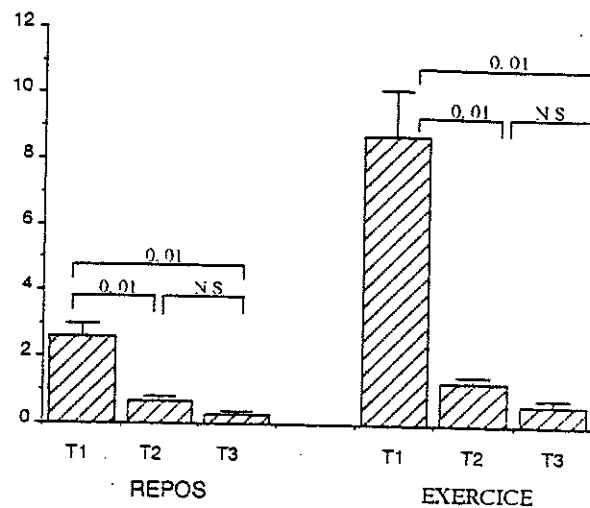
Tableau V : Résultats des analyses statistiques concernant les concentrations hormonales plasmatiques.

	REPOS			EFFORT			DIFFERENTIELLE		
	Effet "période"	Effet "traitement"	Effet "Sport"	Effet "période"	Effet "traitement"	Effet "Sport"	Effet "période"	Effet "traitement"	Effet "Sport"
ACTH	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS
Béta-endorphines	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS
ANF	NS	NS	NS	p < 0,05	p < 0,01	NS	NS	NS	NS
Aldostérone	NS	p < 0,01	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,05	NS
Cortisol plasmatique	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	NS	NS
Cortisol salivaire	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	NS	NS
Sulfate de D.H.A.	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	NS	NS
D.H.A.	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS
Delta-4-androstène-dione	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001	NS

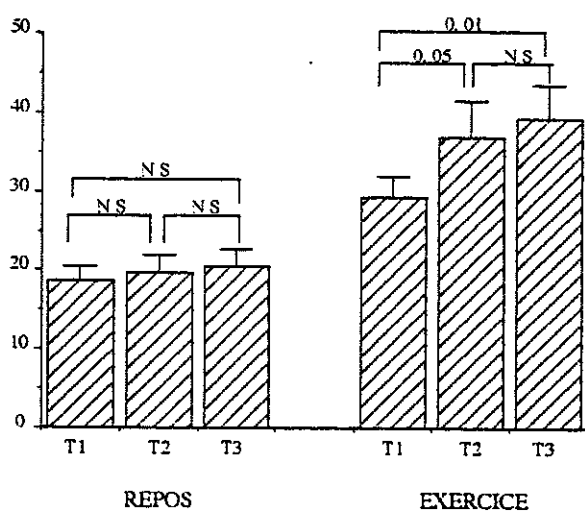
2 a : ACTH pg / ml



2b : β END. pmoles / ml



2c : ANF pg / ml



2 d : ALDOSTERONE pg / ml

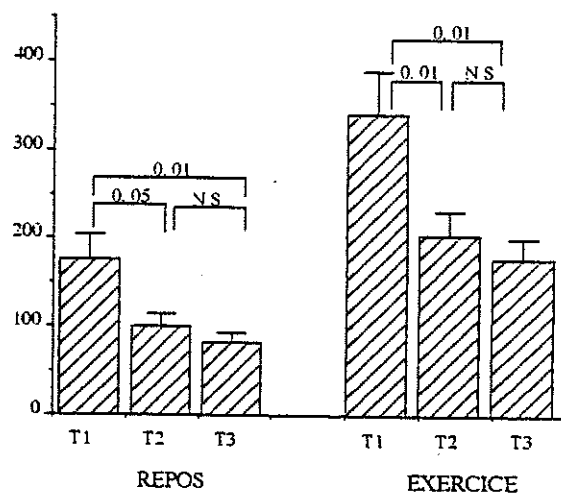


Figure 2 : Concentrations plasmatiques moyennes, au repos et à l'effort, sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de dexaméthasone (T3) d'ACTH (2a), de β endorphine (2b), d'ANF (2c) et d'Aldostérone (2d).

soient significativement plus élevés qu'au repos, les taux de β endorphine au cours de l'exercice sont effondrés sous corticoïde de synthèse par rapport au placebo (baisse de 84 % avec la faible dose et de 93 % avec la forte dose). Ce résultat est à rapprocher d'une tendance, manifestée par les sujets, à éprouver une plus grande difficulté à effectuer l'épreuve d'effort sous dexaméthasone (cf § 3).

3. L'ANF

Au repos, les taux d'ANF (fig. 2c) semblent légèrement augmentés sous traitement mais de façon non significative. L'exercice physique provoque une libération d'ANF ($p < 0,001$) dans tous les cas et révèle l'effet du traitement : la concentration sous T1 est significativement plus basse que sous T2 ($p < 0,05$) et que sous T3 ($p < 0,01$). Enfin un effet "période", inexpliqué (et peut être simplement aléatoire), a été constaté sur les taux d'ANF durant l'exercice. L'accroissement de l'ANF à l'effort a été souvent décrit et serait dû à l'augmentation du retour veineux (Rubinstein et al, 1978). Une des hypothèses à la base de ce travail était que ce taux d'ANF à l'effort était régulé par les endorphines (Louisy et al, 1989) ce qui aurait dû se traduire par une moindre élévation de l'ANF sous T2 et T3. Or il semble que se soit le contraire, bien que les différentielles ne soient pas significativement différentes. L'augmentation de libération d'ANF à l'exercice due à la dexaméthasone, et indépendante des endorphines, pourrait être un effet prédominant du médicament sur l'expression du gène de l'ANF. En effet, il a été montré que la quantité de mRNA codant pour le proANF est augmenté par les glucocorticoïdes (Fullerton et al, 1991). Cet effet qui retentit discrètement sur les taux plasmatiques d'ANF au repos, retrouvés ici, le fait de façon significative à l'exercice. On peut donc supposer que la dexaméthasone augmente la synthèse d'un pool intracardiaque de proANF, qui a une faible incidence sur le taux basal d'ANF au repos, mais qui est révélé au cours de l'exercice. Ceci tendrait à démontrer d'ailleurs que l'exercice physique retentit surtout sur les mécanismes de libération de l'ANF à partir de son précurseur hormonal en stimulant le processus de maturation et de routage intracellulaire, tandis que les glucocorticoïdes agissent sur la synthèse intracardiaque de cette prohormone.

4. L'Aldostérone

La prise de dexaméthasone se traduit par une baisse de l'aldostéronémie (fig. 2d), au repos ($p < 0,01$), à l'effort ($p < 0,01$) et sur la différentielle ($p < 0,05$). Dans tous les cas, l'exercice entraîne une augmentation très hautement significative des taux, de l'ordre de 100% ($p < 0,001$), ce qui est le reflet de l'activation adrénergique du

système rénine-angiotensine (Kotchen et al, 1971). Ces constatations traduisent le fait que la synthèse de l'aldostérone par la glomérulée surrénalienne est également dépendante de l'ACTH (Bouissou et al, 1988), qui a par contre peu d'effet sur sa libération. Celle-ci serait favorisée par l'angiotensine II, dans la situation expérimentale d'un exercice intense de courte durée (Wade et Claybaugh, 1980).

5. Le cortisol plasmatique et salivaire

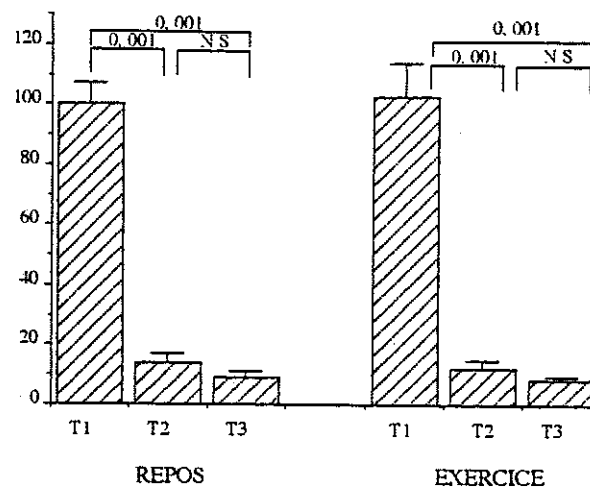
Au repos comme à l'effort la dexaméthasone provoque une chute attendue et très hautement significative ($p < 0,001$) du cortisol plasmatique (fig. 3a). D'ailleurs la cortisolémie est strictement indépendante de l'effort réalisé, et ne semble pas suivre les variations de l'ACTH, pour cet exercice bref. Il apparaît donc que, contrairement à l'aldostérone, la stimulation adrénergique et l'ACTH elle-même n'exercent pas de contrôle évident sur la libération du cortisol par la zone fasciculée, les sujets augmentant peu ou diminuant légèrement leur cortisolémie après l'exercice. D'ailleurs, d'autres facteurs ont pu influencer la libération du cortisol, comme le stress et les variations nyctémérales. Celles-ci sont connues pour pouvoir masquer les faibles variations liées à un exercice de durée brève (Wade et Claybaugh, 1980 ; Sutton, 1978). De plus, à l'exercice, s'opposeraient le catabolisme du cortisol par les tissus périphériques et l'augmentation de sa sécrétion.

Le **cortisol salivaire** (fig. 3b) reflète fidèlement la cortisolémie, avec des concentrations de 20 à 50 fois plus faibles que dans le plasma (Galen et al, 1973). Une corrélation très hautement significative ($r = 0,6$; $p < 0,001$) est retrouvée entre taux plasmatiques et salivaires, ce qui pourrait faire du recueil salivaire une méthode simple et relativement fiable d'exploration du cortisol, qui intégrerait les variations ponctuelles de la cortisolémie. Cependant, là aussi, un effet période inexpliqué était constaté aussi bien au repos qu'à l'exercice.

6. Les androgènes surrénaliens

Le **sulfate de DHA** (fig. 4a) est la forme la plus importante sous laquelle est synthétisé cet androgène surrénalien. Comme pour le cortisol, l'effet traitement est très hautement significatif ($p < 0,001$) dans le sens d'une baisse de concentration aussi bien au repos qu'à l'exercice, sans effet dose net. L'effort n'augmenterait pas sa sécrétion sous placebo, alors qu'il l'augmente faiblement sous dexaméthasone : + 6% sous T2 ($p < 0,05$) et + 10% sous T3 ($p < 0,01$) ; mais cette différence entre les traitements n'est pas significative. En revanche, la **forme libre de DHA** plasmatique (fig. 4b), qui ne représente que 0,16% de la forme sulfatée au repos, est à la fois freinée

3a : CORTISOL PLASMATIQUE ng / ml



3b : CORTISOL SALIVAIRE ng / ml

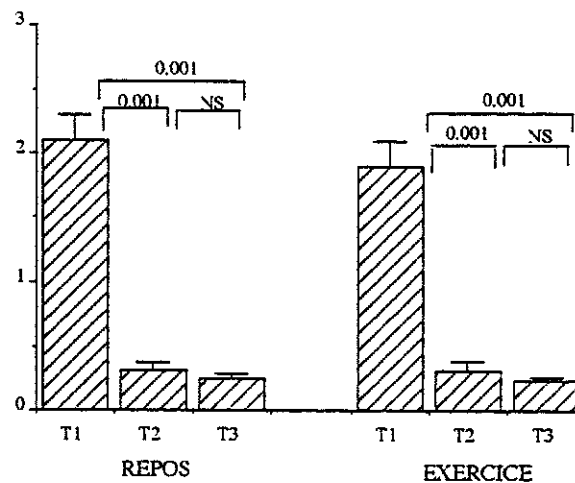
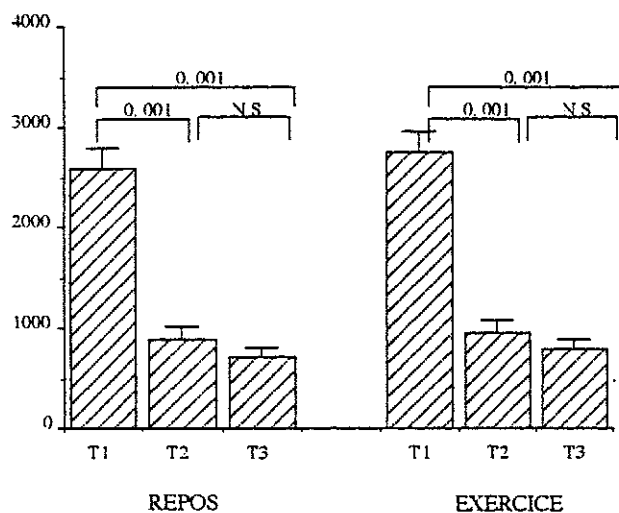
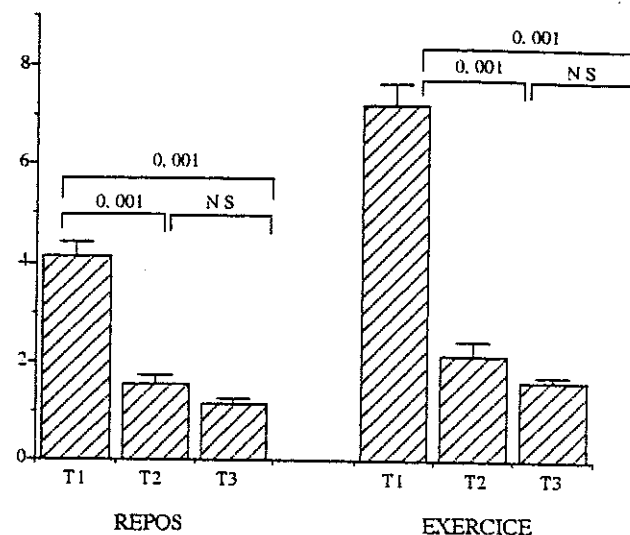


Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes, au repos et à l'effort, sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de dexaméthasone (T3) de cortisol plasmatique (3a) et de cortisol salivaire (3b).

4a : SULFATE de DHA ng / ml



4b : D.H.A. ng / ml



4c : $\Delta 4$ ANDROSTENE - DIONE ng / ml

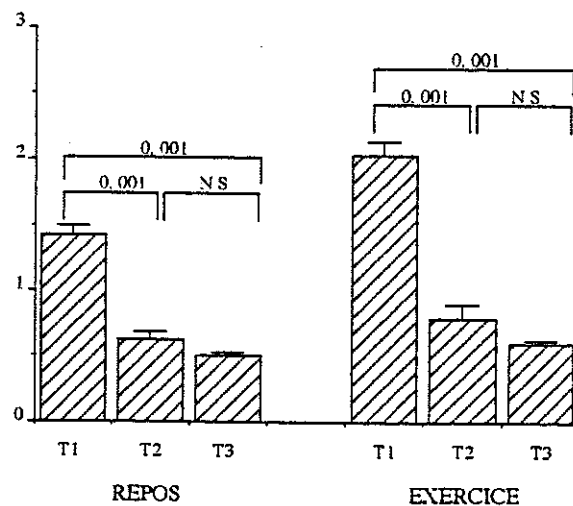


Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes, au repos et à l'effort, sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de dexaméthasone (T3) de sulfate de DHA (4a), de DHA (4b) et de $\Delta 4$ andostène-dione (4c).

par la dexaméthasone au repos et à l'effort ($p < 0,001$), et stimulée par l'exercice, avec un effet traitement très significatif (passant à 0,24% de la forme sulfatée sous placebo, 0,26% sous T2 et 0,28% sous T3). Cet accroissement de la forme libre à l'exercice pourrait être directement liée à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, il a été décrit que l'ACTH stimule la sulfatase hépatique (Dominguez et al, 1975). L'accroissement de l'ACTH à l'exercice se traduirait donc par une hydrolyse accrue du sulfate de DHA.

La réponse du $\Delta 4$ androstène-dione (fig. 4c), autre androgène surrénalien, est superposable à celle de la DHA libre, démontrant sa dépendance vis-à-vis de la sécrétion d'ACTH (Molgrom, 1978) : freination par le traitement au repos et à l'exercice ($p < 0,01$), dose-dépendante dans ce cas, et stimulation par l'effort ($p < 0,001$). L'effet traitement se manifeste également sur le taux d'accroissement à l'effort.

Les effets de l'exercice physique d'une part, et du traitement par un corticoïde de synthèse d'autre part, se traduisent donc de manière similaire sur la synthèse et la libération des androgènes surrénaliens et des glucocorticoïdes, et de manière différente sur celle des minéralocorticoïdes (aldostérone).

Aucun effet du niveau sportif n'a été retrouvé sur ces différents taux hormonaux.

II - EFFETS SUR LA FONCTION RENALE ET L'EXCRETION URINAIRE DES DERIVES STEROÏDIENS

1. Diurèse et créatinurie (Tableau VI)

La diurèse et la créatininurie ne sont pas modifiées par la prise de dexaméthasone. L'augmentation de l'ANF et la diminution de l'aldostérone induites par le traitement auraient pu se traduire au moins transitoirement par un accroissement de l'excrétion de l'eau et de sodium. Mais le recueil des urines sur 24 h n'a pas permis de mettre en évidence cet effet éventuel que l'exercice physique aurait pu révéler. Il est vraisemblable que, indépendamment du traitement, l'effet de l'exercice sur le métabolisme hydrosodé se traduit plutôt par une rétention hydro-minérale due à l'effet minéralocorticoïde de l'aldostérone et à l'augmentation de perméabilité capillaire par l'ANF (Aldigier et al, 1992) (comme le donne à penser l'accroissement de l'hématocrite et du taux de protéines plasmatiques - cf § 5).

Tableau VI : Résultats des analyses statistiques concernant les dosages urinaires.

MESURANDES	Effet "période"	Effet "traitement"	Effet "sport"
Diurèse	NS	NS	NS
Créatinine	NS	NS	NS
Testostérone	NS	NS	NS
Épitestostérone	NS	p<0,05	NS
11 O.H.A. *	NS	p<0,001	NS
11 O.H.E. §	NS	p<0,001	NS
11 K.E. □	NS	p<0,001	p<0,001
Androstérone	NS	p<0,001	NS
Étiocholanolone	NS	p<0,001	NS

* 11 O.H.A. = 11hydroxy-androstérone

§ 11 O.H.E. = 11 hydroxy-étiocholanolone

□ 11 K.E. = 11 céto-étiocholanolone

2. Excrétion des stéroïdes urinaires

Il s'agit d'androgènes d'origine gonadique, d'origine surrénalienne (dérivés 11 oxygénés) ou ayant la double origine, caractérisés et dosés sur les urines de 24 h des 24 sujets soumis aux traitements par spectrométrie de masse après hydrolyse par la β -glucuronidase.

Les résultats sont exprimés en ng de stéroïde/mg de créatinine urinaire, l'hydrolyse des conjugués ayant été effectuée par la β glucuronidase.

a - Androgènes gonadiques (fig. 5)

Les taux de **testostérone (T)** sont de $53,8 \pm 7,8$ ng/mg sous placebo, $58,3 \pm 8,3$ ng/mg sous T2 et $45,9 \pm 6,9$ ng/mg sous T3. Aucune différence significative n'est à signaler entre les différents traitements.

Les taux d'**épitestostérone (ET)** sont respectivement de $46,3 \pm 6,0$ ng/mg, $53,9 \pm 6,4$ ng/mg et $41,1 \pm 5,8$ ng/mg ; on trouve une différence significative entre traitements à l'analyse de variance ($p < 0,05$), mais l'examen des valeurs moyennes et l'étude des contrastes fait apparaître une hausse des taux sous faible dose de dexaméthasone et une baisse sous forte dose, la différence étant située entre ces deux dernières. L'incohérence de cette constatation et son faible niveau de significativité est choisi à 5 %.

Les rapports T/ET sont de $1,454 \pm 0,255$; $1,360 \pm 0,238$ et $1,357 \pm 0,238$ et ne sont pas statistiquement différents. Un seul projet présente un rapport T/ET élevé, respectivement de 4,65 ; 5,30 et 4,35 pour chacune des trois situations. Le seuil maximum accepté par le C.I.O. est de 6. Au delà, une administration de testostérone est établie (International olympic committee medical commission, 1988). Ce sujet âgé de 22 ans et pratiquant le cyclisme de haut niveau sera testé à nouveau à 1 an de distance.

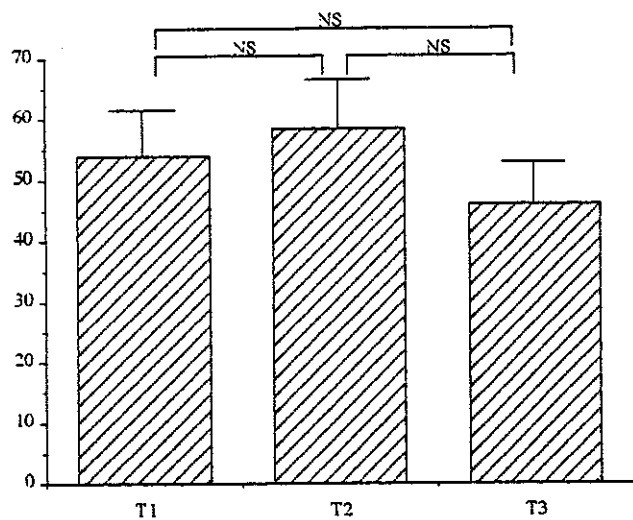
Il semble donc que l'axe hypophyso-gonadique ne soit pas influencé par la dexaméthasone.

On ne retrouve aucune différence entre "sportifs" et "non-sportifs".

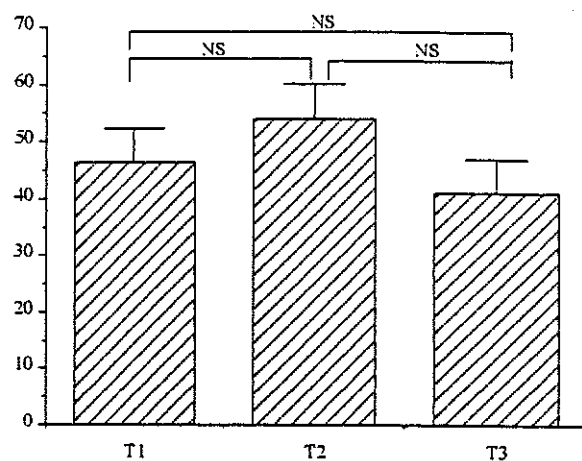
b - Androgènes surrénaliens (fig. 6-8)

Les dérivés 11 hydroxy-androstérone (11OHA), 11 hydroxy-éticholanolone (11OHE), et 11 céto-éticholanolone (11KE) démontrent encore plus clairement que dans le plasma, une chute de l'excrétion des stéroïdes surrénaliens très hautement significative sous traitement (figure 6) : celle-ci s'annule pratiquement chez la plupart des sujets dès la faible dose de dexaméthasone comme le montre la représentation

5a : TESTOSTERONE - URINAIRE (ng/mg de Créat.)



5b : EPITESTOSTERONE - URINAIRE (ng/mg de Créat.)



5c : RAPPORT TESTO/EPITESTO URINAIRE (ng/mg de Créat.)

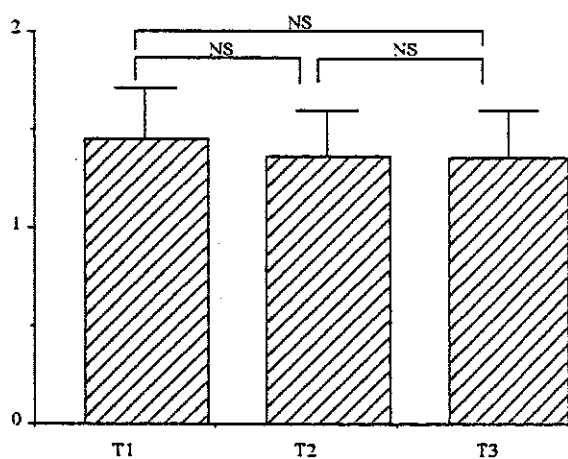
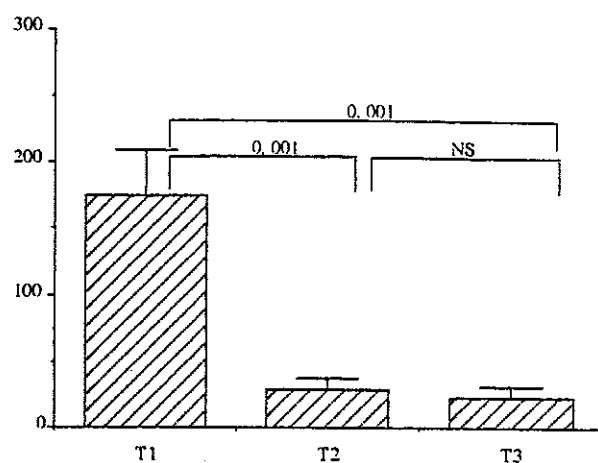
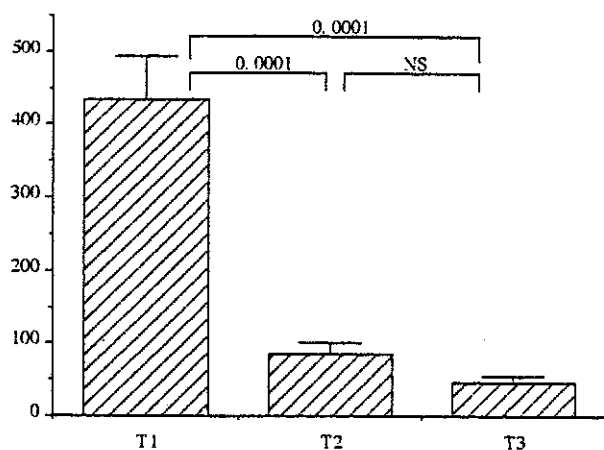


Figure 5 : Concentrations urinaires moyennes, sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de dexaméthasone (T3) de testostérone (5a), d'épitestostérone (5b), androgènes d'origine gonadique, et rapport testostérone/épitestostérone (5c).

6a : 11 HYDROXY ANDROSTERONE (ng/mg de Créat.) 6b : 11 HYDROXY ETIOCHOLANOLONE (ng/mg de Créat.)



6c : 11 CETO ETIOCHOLANOLONE (ng/mg de Créat.)

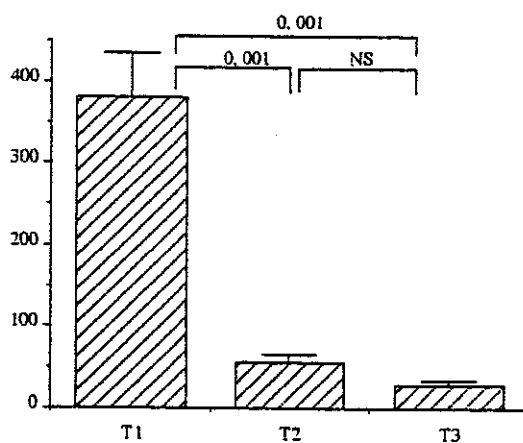


Figure 6 : Concentrations urinaires moyennes, sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de dexaméthasone (T3) de 11 hydroxy-androstérone (11OHA) (6a), de 11 hydroxy-étiocholanolone (11OHE) (6b) et de 11 céto-étiocholanolone (11KE) (6c), androgènes d'origine surrénalienne.

des valeurs individuelles (fig. 7, 8 et 9) ; on ne retrouve donc pas de différence entre T2 et T3. Toutefois certains sujets, comme les n° 3, 9 et 15 (pour les dérivés 11OH) présentent sous placebo un taux faible du même ordre de grandeur que sous freination. De ce point de vue, le dérivé 11KE présente moins de variations individuelles que les dérivés 11OH et il serait un bon indicateur indirect de prise de corticoïde de synthèse, puisqu'il présente un effet "traitement" globalement hautement significatif ($p < 0,01$). Mais il existe un effet "sport" également hautement significatif ($p < 0,01$), avec, à l'intérieur du groupe des "sportifs", des concentrations plus faibles en moyennes et un effet "traitement" non significatif, tandis qu'il est très hautement significatif ($p < 0,001$) dans le groupe des "non sportifs". Ce point mérite un éclaircissement, que seul un protocole plus adapté sera susceptible d'apporter. En effet, rien n'a été retrouvé dans la littérature concernant une telle constatation, et encore moins son interprétation.

Le dérivé 11 céto-androstérone (11KA) était indétectable dans la majorité des cas, et n'a pas pu faire l'objet d'une exploitation statistique.

c- Androgènes ayant la double origine (fig. 10-12)

Les stéroïdes d'origine gonadique et surrénalienne, essentiellement androstérone et étiocolanolone, sont excrétés en forte quantité quel que soit le traitement (figure 10), démontrant une activité androgénique testiculaire prédominante (Sutton et al, 1973) qui peut masquer partiellement, chez plusieurs individus, la freination de la surrénale par la dexaméthasone (sujet n° 3, 4, 8, 13, 20, 22, 23).

En moyenne les taux d'**androstérone** étaient de 1785 ± 255 ng/mg sous placebo, de 1344 ± 185 ng/mg sous T2 et de 843 ± 154 ng/mg, sous T3. L'effet traitement est net ($p < 0,001$), mais la baisse n'est significative ($p < 0,01$) que pour la dose élevée de dexaméthasone. De même pour l'**étiocolanolone**, où la différence est très hautement significative ($p < 0,001$) entre T1 et T3, les taux d'excrétion urinaire moyens étant respectivement de 1731 ± 225 ng/mg ; 1311 ± 184 ng/mg et 938 ± 168 ng/mg. Dans les deux cas, le niveau sportif n'intervient pas sur les résultats.

Il est remarquable que les profils individuels d'excrétion de l'androstérone (fig. 11) et de l'étiocolanolone (fig. 12) sont quasiment superposables. Aussi afin de mieux traduire l'expression de ces résultats, il a paru intéressant d'étudier les variations, avec le traitement, du rapport de chacun de ces deux androgènes à son dérivé, 11 oxygéné surrénalien.

11 HYDROXY ANDOSTERONE

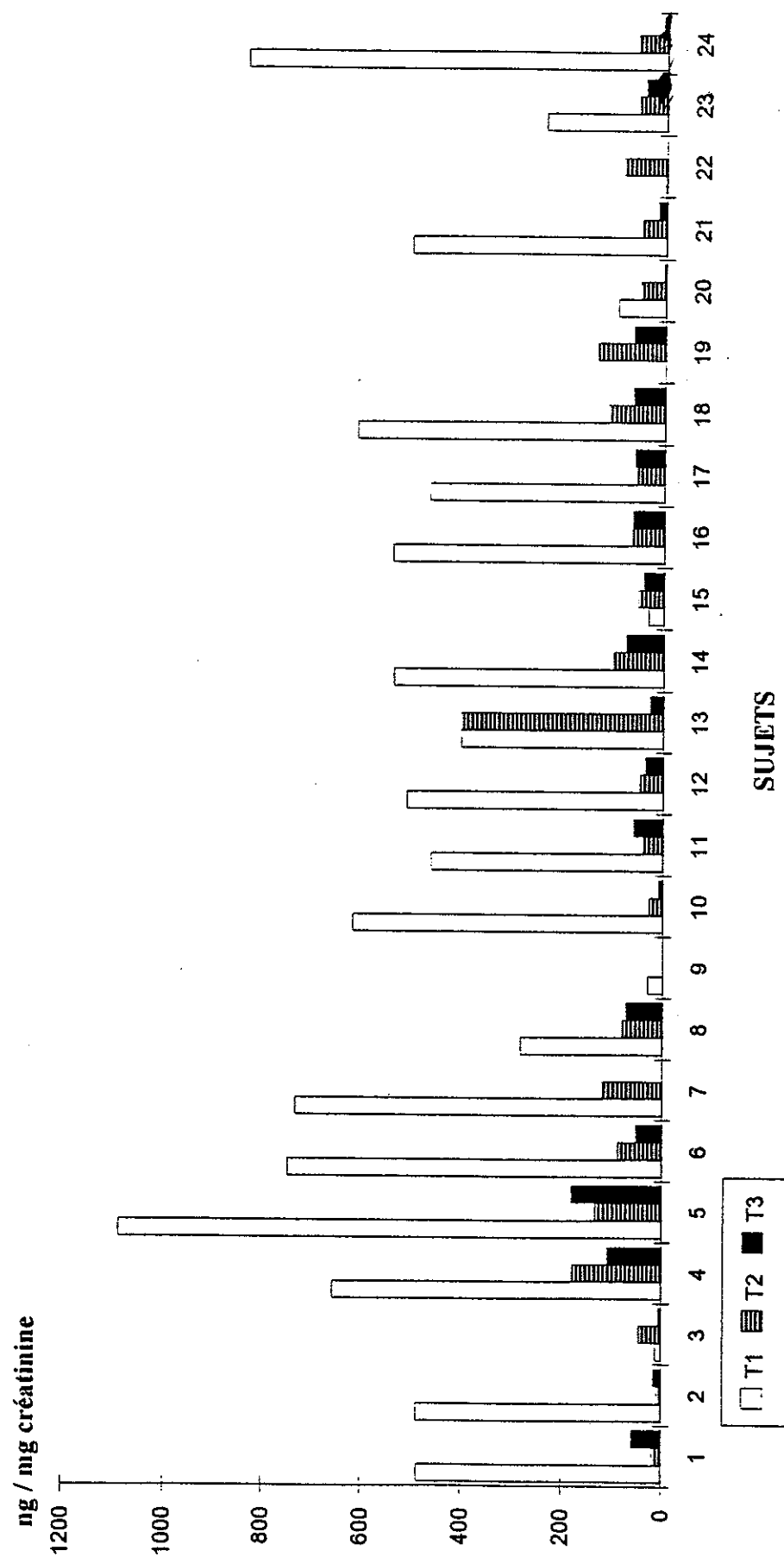


Figure 7 : Concentrations urinaires individuelles de 11 hydroxy-androstérone sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

11 HYDROXY ETIOCHOLANOLONE

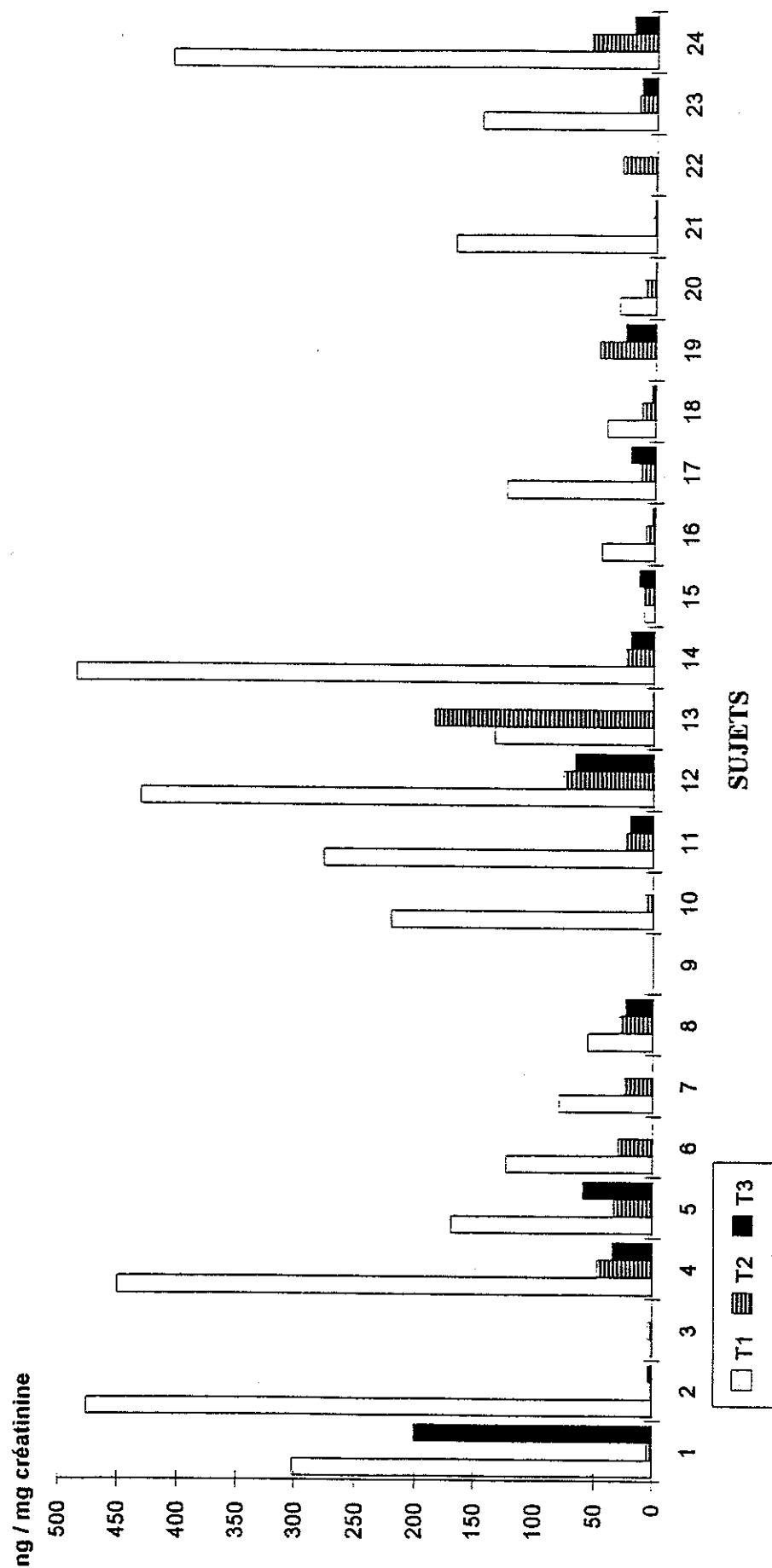


Figure 8 : Concentrations urinaires individuelles de 11 hydroxy-étiocholanolone sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

11 CETO ETIOCHOLANOLONE

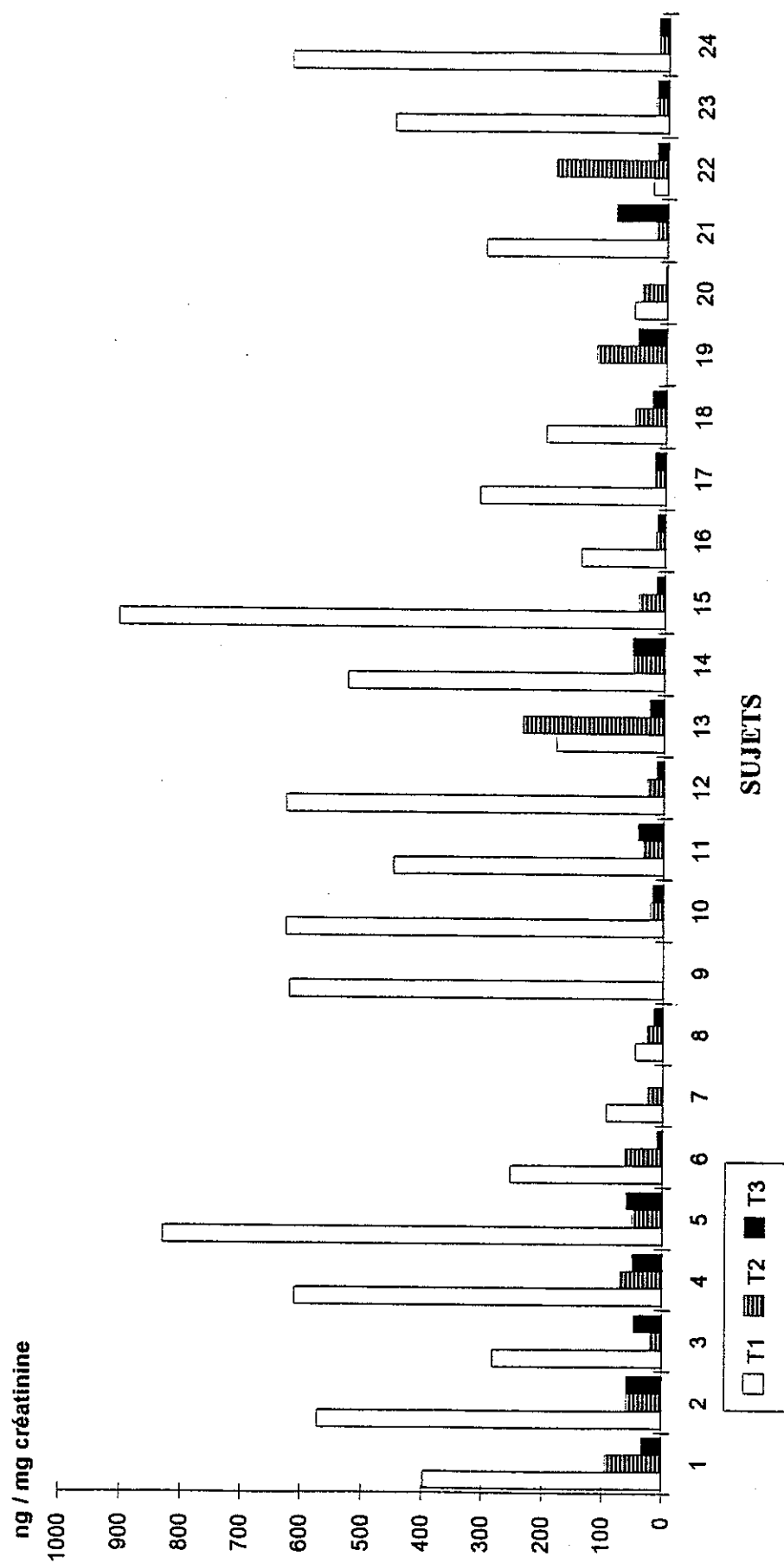
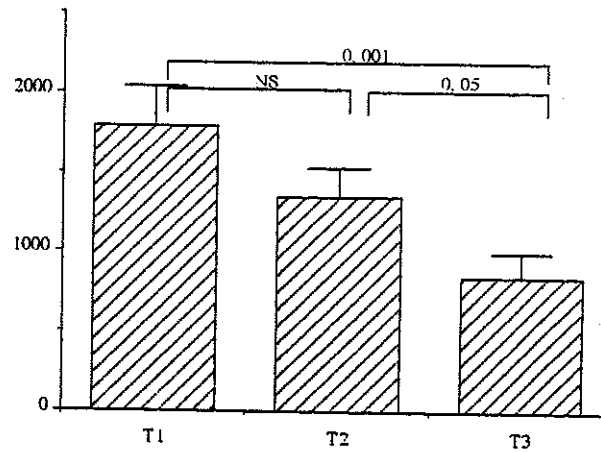


Figure 9 : Concentrations urinaires individuelles de 11 céto-étiocholanolone sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

10a : ANDROSTERONE URINAIRE (ng/mg de Créat.)



10b : ETIOCHOLANOLONE URINAIRE (ng/mg de créat)

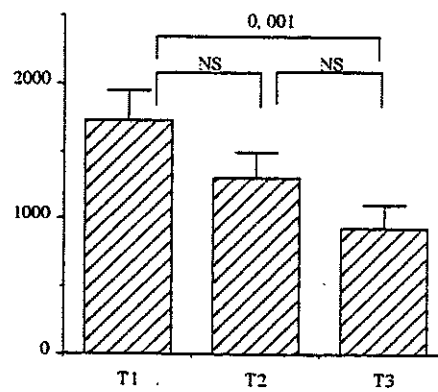


Figure 10 : Concentrations urinaires moyennes, sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de dexaméthasone (T3) d'androsterone (10a) et d'étiocholanolone (10b), androgènes d'origine gonadique et surrénalienne.

ANDROSTERONE

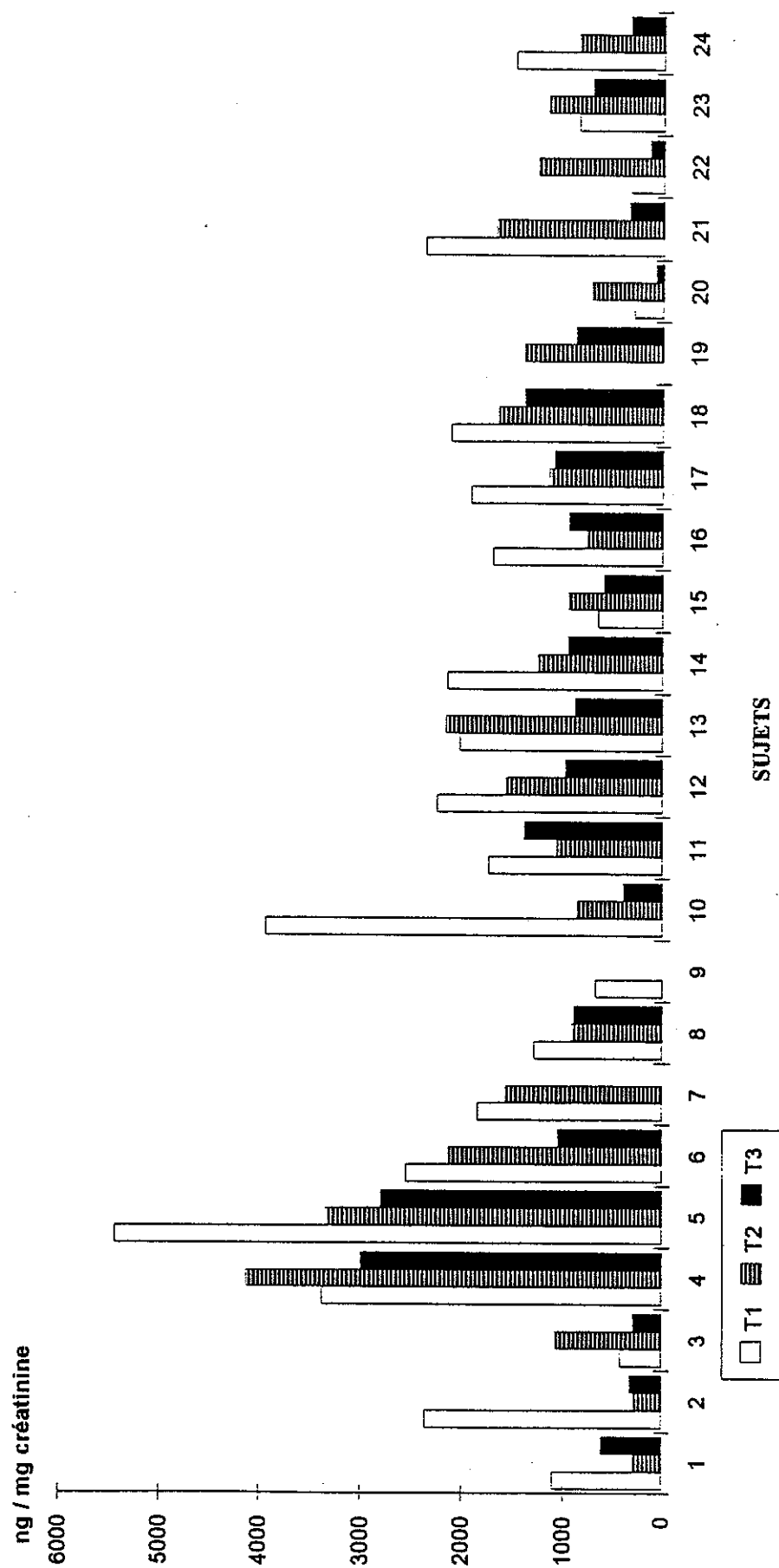


Figure 11 : Concentrations urinaires individuelles d'androsterone sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

ETIOCHOLANOLONE

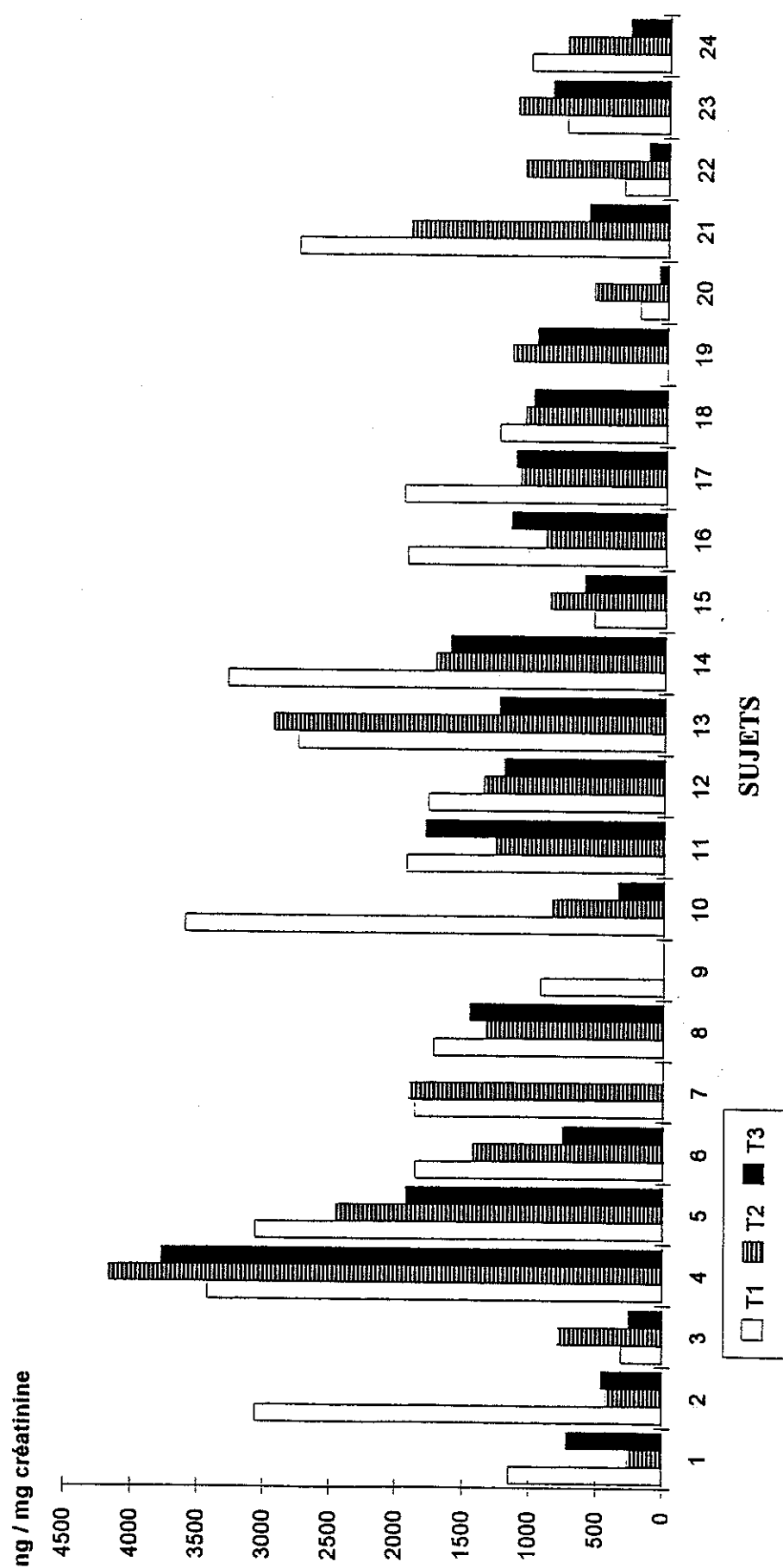


Figure 12 : Concentrations urinaires individuelles d'étiocolanolone sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

d- Rapports A/11OHA, E/11OHE, E/11KE

L'examen des figures 13, 14 et 15 montre que ces index augmentent considérablement chez tous les sujets ayant pris un corticoïde de synthèse et dans de très fortes proportions (le sujet 9 qui n'a pas été exploité sous traitement, est sorti de l'étude : $n = 23$).

Rapport A/11OHA

Si l'on prend arbitrairement comme norme pour cet index la valeur 6 (fig. 13) tous les sujets ayant pris de la dexaméthasone 3 mg/j et 22 des 23 sujets ayant pris la dose 1 mg/j (excepté le sujet n° 13) sont largement au-dessus de cette valeur (plus de 10). Par contre 3 sujets sous placebo n° 3, 15 et 22 sont aussi au-dessus de 6 (faux positifs).

Rapport E/11OHE

Si l'on prend par exemple comme norme pour cet index, la valeur 25 (fig. 14), 18 des 23 sujets sous dexaméthasone ont un rapport E/11OH supérieur à cette valeur (excepté les sujets n° 12, 13, 19, 22 et 24 pour la dose 1 mg/j, et les sujets n° 1, 5, 12, 19 et 24 pour la dose 3 mg/j). En conjugant les résultats pour les 2 doses, seuls 3 sujets (n° 12, 19, 24) sous corticoïdes de synthèse ont un rapport E/11OHE inférieur à 25 (faux négatifs), par contre seulement 2 sujets sous placebo n° 3 et 22 ont un index supérieur à 25 (faux positifs).

Rapport E/11KE

Si l'on prend comme norme pour cet index la valeur 15 (fig. 15), 21 des 23 sujets sous dexaméthasone ont un rapport E/11KE supérieur à ce chiffre pour au moins une des 2 doses (excepté les sujets n° 2 et 22). Par contre les sujets n° 7 et 8 sous placebo ont un index également supérieur à 15 (faux positifs).

La détermination de deux des trois index définis ci-dessus permet de détecter les effets d'un corticoïde de synthèse (dexaméthasone) à la dose de 1 à 3 mg/j au 4^e jour.

En effet si l'on conjugue les résultats des 2 index A/11OHA et E/11OHE, ils permettent de détecter tous les positifs (les sujets n° 12, 19, 24 considérés comme faux négatifs avec le rapport E/11OHE, ne l'étant plus avec le rapport A/11OHA). Mais les sujets 3 et 22 sont encore considérés comme faux positifs (Tableau VII).

RAPPORT ANDROSTERONE / 11 HYDROXY ANDROSTERONE URINAIRE

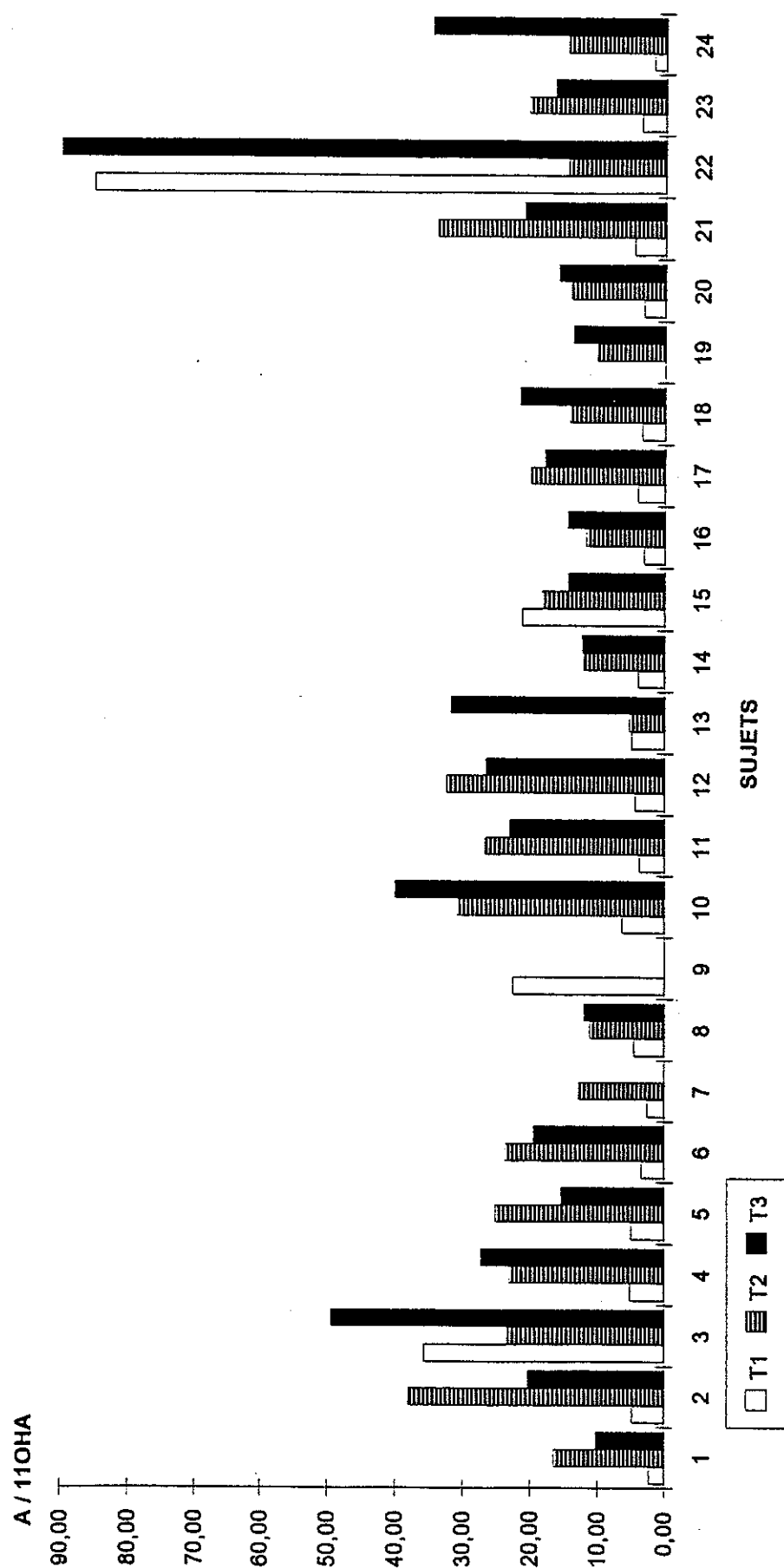


Figure 13 : Rapport androstérone/11 hydroxy-androstérone urinaires sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

RAPPORT ETIOCHOLANOLONE / 11 HYDROXY ETIOCHOLANOLONE URINAIRE

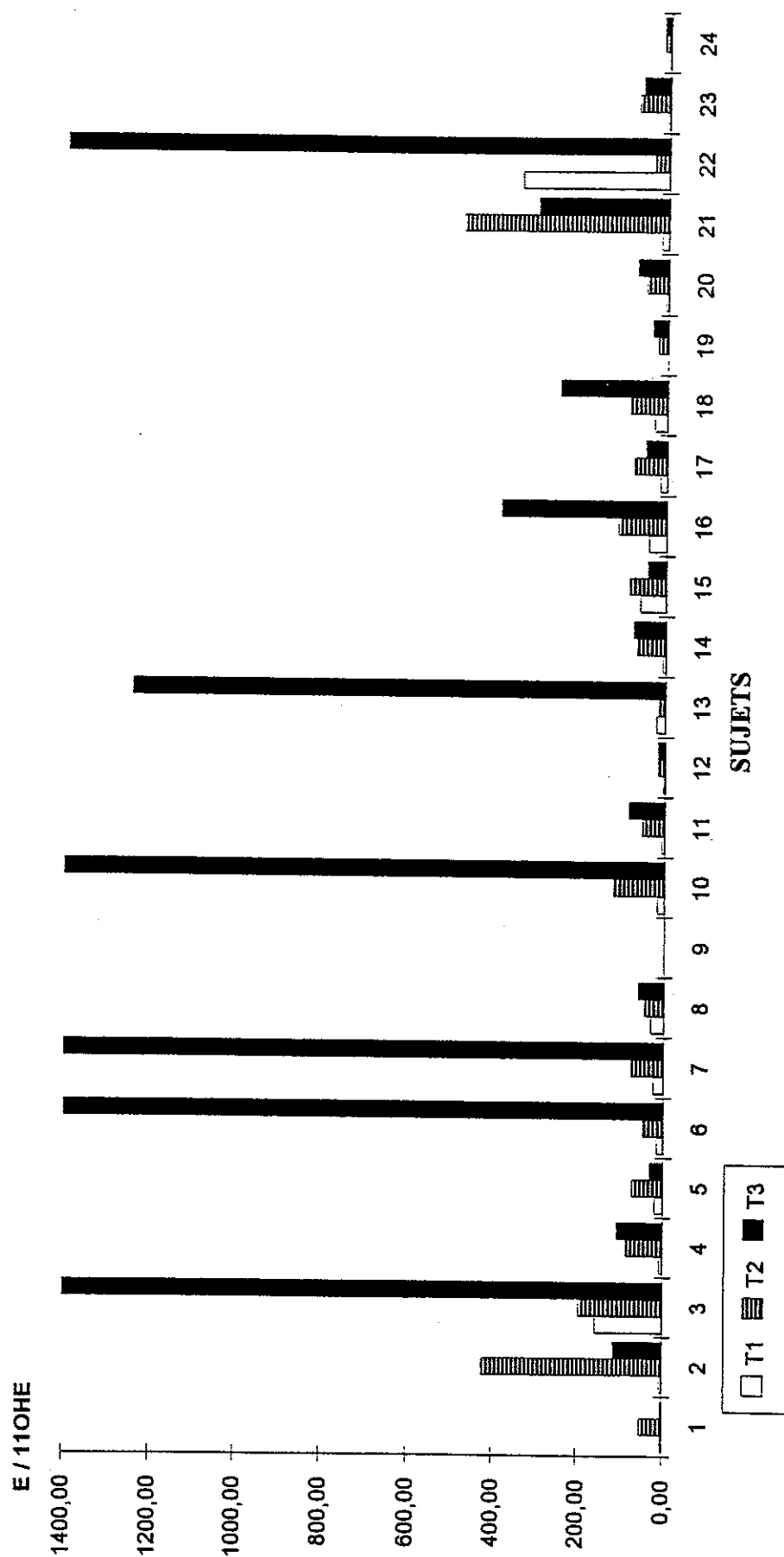


Figure 14 : Rapport étiocholanolone/11 hydroxy-étiocholanolone urinaires sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

RAPPORT ETIOCHOLANOLONE / 11 CETOETIOCHOLANOLONE

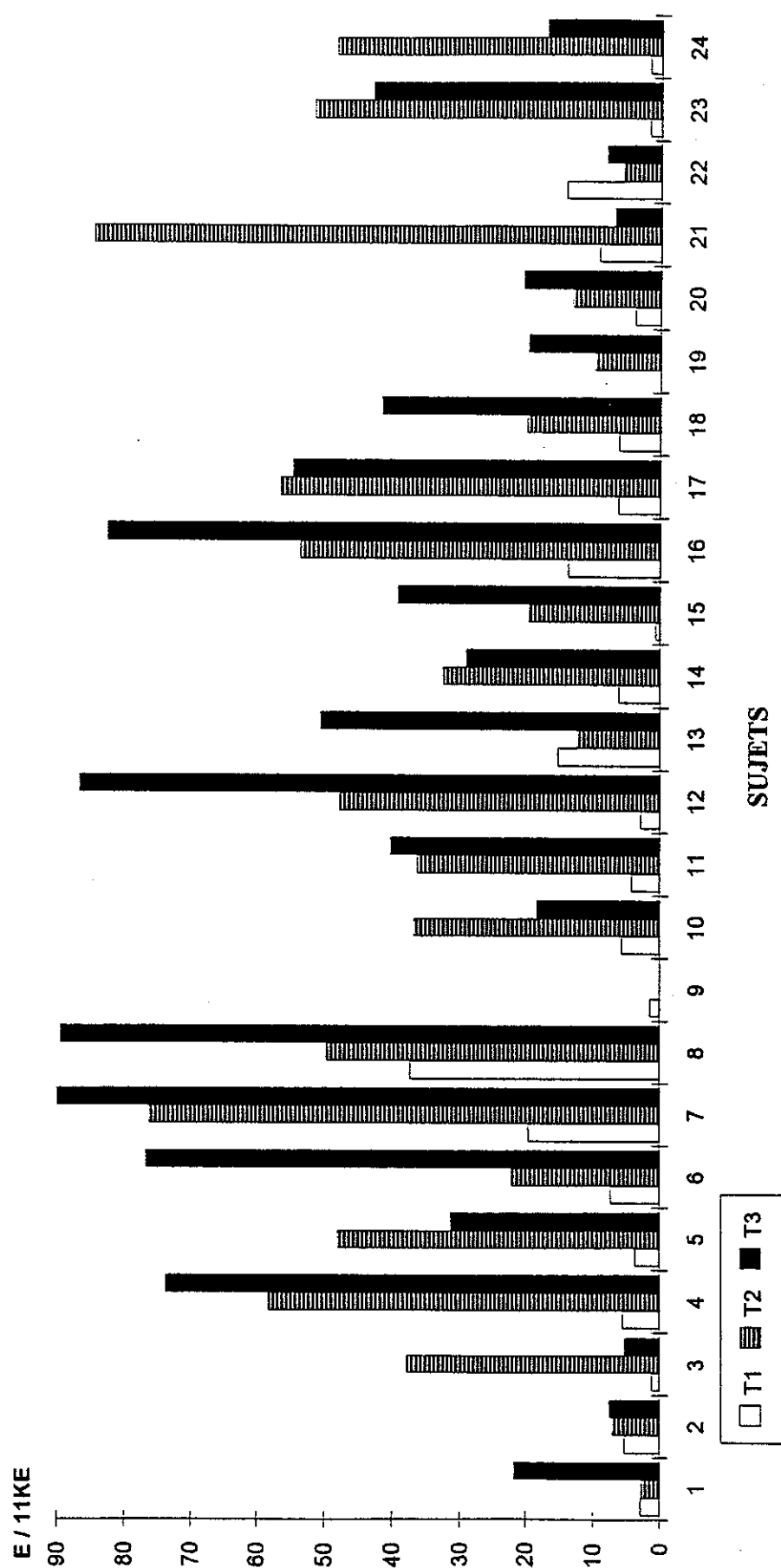


Figure 15 : Rapport étiocholanolone/11 céto-étiocholanolone urinaires sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose de Dexaméthasone (T3).

Tableau VII : Sensibilité et spécificité des différents critères de détection de la prise de dexaméthasone, basés sur le dosage des dérivés stéroïdiens urinaires.

INDEX Sujets litigieux	A/110HA		E/110HE		E/11KE		Conjugaison des Index					
	= AOH		=EOH		=EK		AOH & EOH		AOH & EK		EOH & EK	
	faux +	faux -	faux +	faux -	faux +	faux -	faux +	faux -	faux +	faux -	faux +	faux -
2	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N
3	N	N	O	N	N	N	O	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N
12	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N
13	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
15	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
19	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N
22	O	N	O	N	N	O	N	N	N	N	N	N
24	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N
Total sujets litigieux	3	1	2	3	2	2	2	0	0	0	0	0

O veut dire que le sujet est litigieux pour cet index (faux + ou faux -)

N veut dire que le sujet est négatif sous placebo, positif sous dexaméthasone c'est-à-dire qu'il n'est pas litigieux pour cet index.

Par contre en conjugant de la même manière les index A/11OHA avec E/11KE tous les sujets sont détectés sans faux positifs. De même en conjugant les index E/11OHE avec E/11KE.

Par conséquent la détermination des rapports d'un androgène à son dérivé oxygéné surrénalien conduit à 2 conclusions :

- Il est possible d'établir une valeur discriminative de ces rapports pour une population donnée.

Dans notre exemple, 6 pour le rapport	A/11OHA
25 pour le rapport	E/11OHE
15 pour le rapport	E/11KE

- L'obtention chez un sujet de 2 de ces 3 rapports supérieurs à cette valeur conduit à soupçonner la prise de corticoïde de synthèse.

III - EFFETS SUBJECTIFS

Un questionnaire était appliqué aux volontaires avant chaque épreuve d'effort, concernant son état de forme et la qualité de son sommeil pendant la période thérapeutique, et un autre juste après l'épreuve pour apprécier la difficulté de celle-ci relativement aux précédentes. Ces données qualitatives ont été exploitées par des test de χ^2 .

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur l'**état de forme** (ou de fatigue) perçu pendant le traitement, ni sur la **qualité du sommeil**. Plusieurs sujets ont fait état d'une excitation psychique ou de troubles du sommeil, effets secondaires connus des corticoïdes de synthèse, mais ceux-ci sont survenus aussi bien pendant la prise de placebo que pendant celle de dexaméthasone et pourraient aussi bien être attribués à la perspective de l'expérimentation à venir (encore qu'il n'y ait pas de différence significative entre la première épreuve, potentiellement plus anxiogène, et les suivantes).

L'effet des traitements sur la **perception de la difficulté de l'effort** est également non significatif ; néanmoins les sujets semblent avoir éprouvé une plus grande difficulté à effectuer l'épreuve d'effort sous dexaméthasone ($p < 0,30$). Cette tendance est à rapprocher de l'effondrement du taux plasmatique d'endorphine lors de la prise de dexaméthasone (Paulev et al, 1989 ; Mc Gowan et al, 1993).

Il n'y a aucune différence entre sportifs et non sportifs quant à ces paramètres.

IV - EFFETS METABOLIQUES ET CARDIO-VASCULAIRES A L'EFFORT

(Tableau VIII)

La consommation maximale d'oxygène à l'effort ($\text{VO}_2 \text{ max.}$) (fig. 16a), qui est en moyenne de $3,5 \text{ lO}_2 \cdot \text{min}^{-1}$, n'est pas modifiée par le traitement ; par contre une différence très hautement significative ($p < 0,001$) se manifeste entre le groupe des "sportifs" et celui des "non-sportifs", ce qui était attendu puisque la $\text{VO}_2 \text{ max.}$ était prise en compte dans l'index ayant servi à définir ces 2 groupes.

Aucun effet des traitements ne se manifeste sur les **lactatémies** (fig. 16b) de repos et de fin d'épreuve ; dans tous les cas, l'accroissement de la lactatémie au décours de l'effort est très hautement significatif ($p < 0,001$), pour atteindre des concentrations de 10 mM.l^{-1} en moyenne.

Les **fréquences cardiaques** (fig. 16c) de repos et de fin d'effort sont significativement plus basses sous dexaméthasone que sous placebo (respectivement $p < 0,01$ et $p < 0,05$), de même que leur différentielle, c'est à dire l'accroissement de cette fréquence au cours de l'épreuve ($p < 0,05$). Or la fréquence cardiaque est directement sous le contrôle des catécholamines, et la prise de dexaméthasone entrave la manifestation de leurs effets en diminuant la réponse adrénérergique (28). Indépendamment du traitement pris, les fréquences cardiaques maximales atteintes à l'effort dans le groupe "sportif" sont plus basses que dans le groupe "non-sportif" ($p < 0,05$).

Aucun effet du traitement ni du niveau sportif ne se manifeste sur les **tensions artérielles** (fig. 17), minimale, maximale ou différentielle. On observe classiquement, au cours de l'exercice, un abaissement de la tension minimale (de 7,8 à 6,6 en moyenne, $p < 0,05$) et une augmentation de la tension maximale (de 12,1 à 19,8 en moyenne, $p < 0,001$) (23).

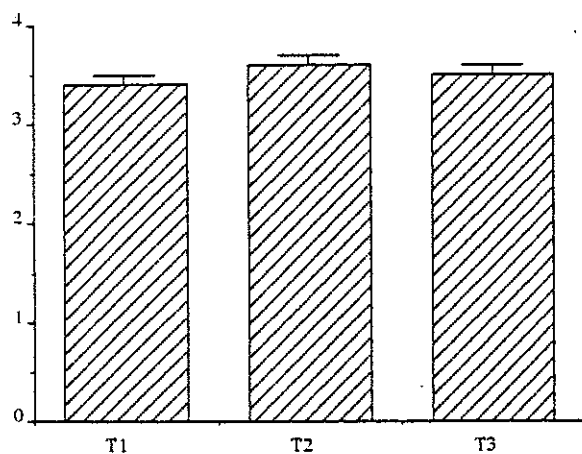
V - EFFETS SUR LES PARAMETRES SANGUINS (fig. 18)

L'**hématocrite** croît de 12% en moyenne au cours des épreuves d'effort ($p < 0,001$) et la **concentration protéique totale** de 16% ($p < 0,01$). Le traitement est sans effet sur ces valeurs, qui sont le reflet du passage transcapillaire de la phase liquidienne du plasma vers le liquide interstitiel par effet Starling, sans doute favorisé par

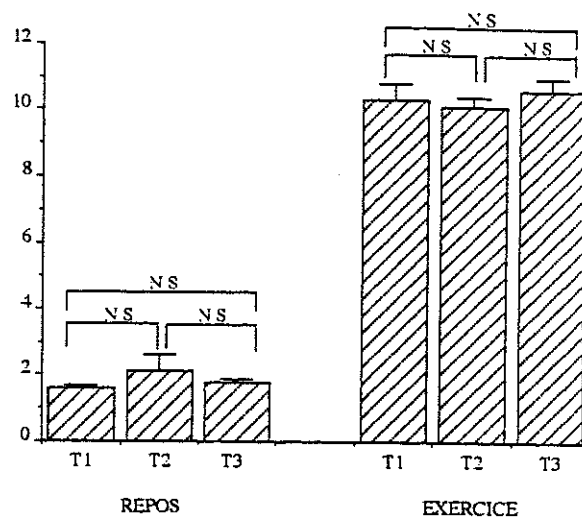
**Tableau VIII : Résultats des analyses statistiques concernant les effets métaboliques et cardiovasculaires
et divers paramètres sanguins.**

	REPOS		EFFORT		DIFFERENTIELLE	
	Effet "période"	Effet "traitement"	Effet "période"	Effet "traitement"	Effet "période"	Effet "traitement"
	Effet "sport"	Effet "sport"	Effet "sport"	Effet "sport"	Effet "sport"	Effet "sport"
VO2 max	-	-	NS	NS	p<0,001	-
Lactatémie	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Fréquence cardiaque	NS	p<0,01	NS	p<0,05	p<0,05	NS
Tension artérielle : maxima	NS	NS	NS	NS	NS	NS
minima	NS	NS	NS	NS	NS	NS
différentielle	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Hématocrite	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Protéinémie totale	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Glycémie	NS	p<0,05	NS	p<0,001	NS	p<0,001
Kaliémie	NS	NS	NS	p<0,05	NS	NS
C.B.G. plasmatique	NS	p<0,05	NS	p<0,001	NS	NS

16a : VO₂ max (l/min)



16b : LACTATEMIE (mM / l)



16c : FREQUENCE CARDIAQUE (b.p.m)

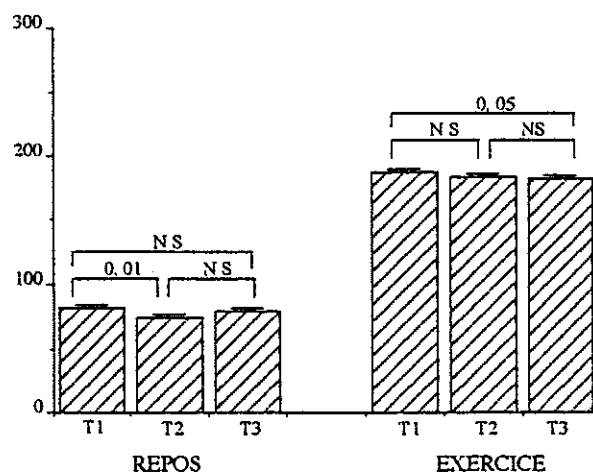
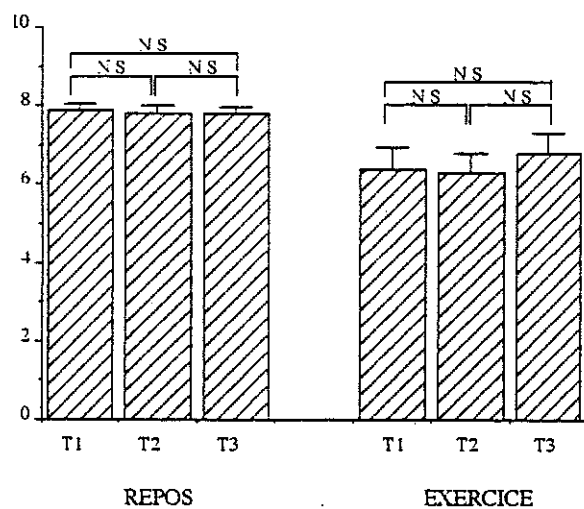
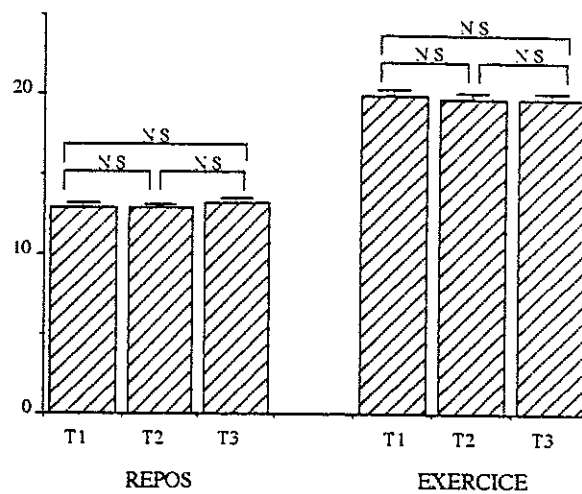


Figure 16 : Valeurs moyennes de VO₂ max. (16a), de lactatémie de repos et d'effort (16b) et de fréquence cardiaque de repos et d'effort (16c), sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose (T3) de dexaméthasone.

17a : TENSION MINIMA (mmHg)



17b : TENSION MAXIMA (mmHg)



17c : TENSION DIFFERENTIELLE (mmHg)

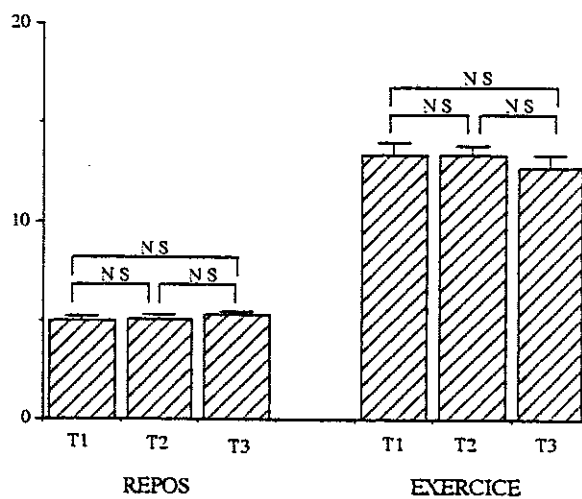
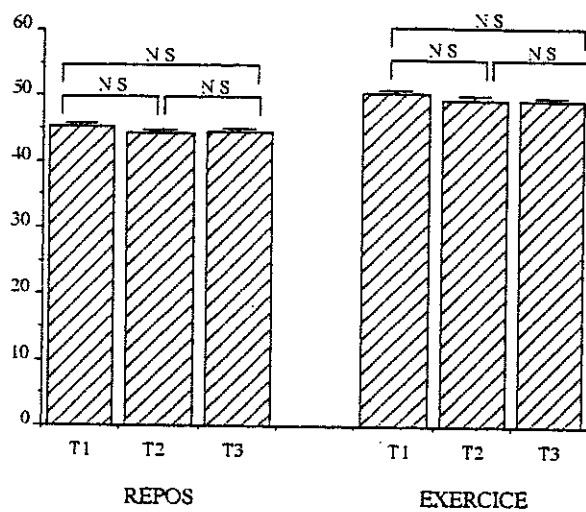
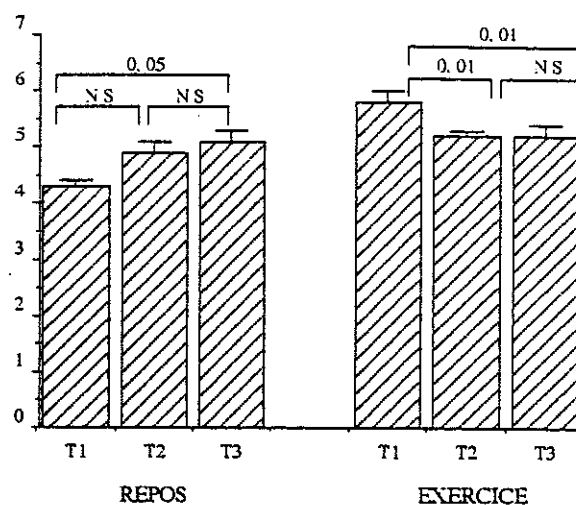


Figure 17 : Valeurs moyennes des tensions artérielles, minima (17a), maxima (17b) et différentielle (17c) sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose (T3) de dexaméthasone.

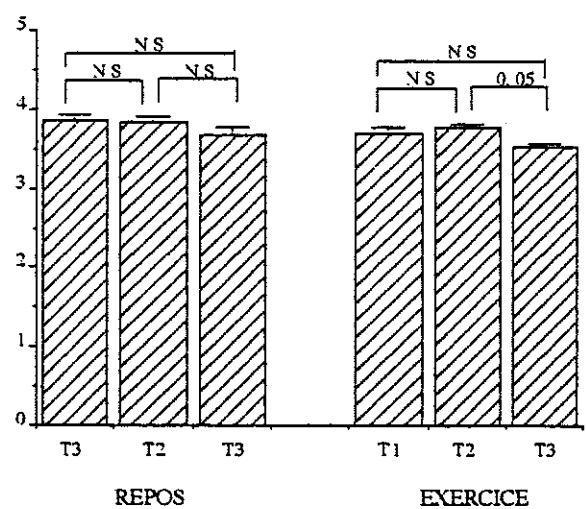
18a : HEMATOCRITE (%)



18b : GLYCEMIE (mmoles / l)



18c : KALIEMIE (mmoles / l)



18d : C.B.G. ($\mu\text{g} / \text{ml}$)

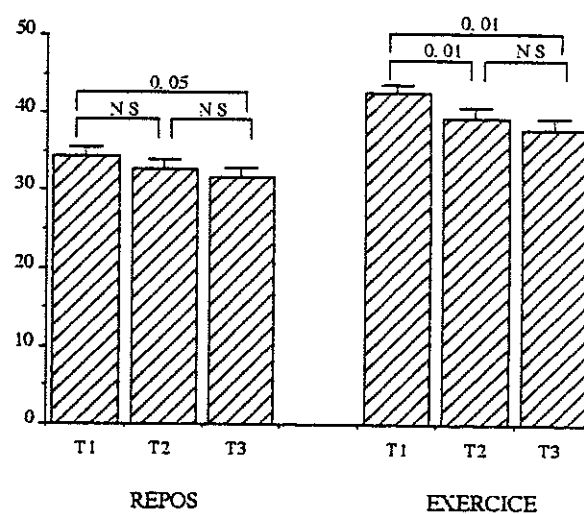


Figure 18 : Valeurs moyennes d'hématocrite (18a), de glycémie (18b), de kaliémie (18c) et de *Cortisol Binding Globulin* plasmatique (18d) sous placebo (T1), faible dose (T2) et forte dose (T3) de dexaméthasone.

l'accroissement classique des taux plasmatiques d'ANF à l'effort (Aldigier et al).

L'effet de la dexaméthasone sur la glycémie est différent au repos et à l'exercice. Au repos, son effet glucocorticoïde induit une augmentation significative, dose-dépendante, de la glycémie ($p < 0,05$), due à la stimulation de la néoglucogénèse. Après exercice, la glycémie est augmentée de 35 % ($p < 0,001$) sous placebo, sous l'effet de la glycogénolyse hépatique et musculaire d'origine adrénargique (Jarhult et Holst, 1979), de la baisse de l'insuline (Bloom et al, 1976) et de l'élévation du glucagon (Wahren J., 1977) au niveau des territoires splanchniques observées par certains auteurs ; sous dexaméthasone, cette élévation de la glycémie est quasiment abolie et les taux restent voisins de ceux de repos (+ 6% sous T₂ et + 2% sous T₃) ; cette différence entre placebo et dexaméthasone est très significative ($p < 0,001$), sans effet dose. Ce phénomène est tout à fait remarquable car il tend à démontrer une limitation de la mobilisation des substrats énergétiques au cours de l'exercice chez les sujets ayant pris un corticoïde de synthèse. La dexaméthasone diminue-t-elle les taux de glucagon et/ou de catécholamines à l'effort, ou s'agit-il plus probablement d'une baisse de sensibilité des tissus hépatique et musculaire à ces hormones hyperglycémiantes (par une baisse du taux de récepteurs) ? Une étude complémentaire mérite d'être faite dans ce domaine, rien n'ayant été retrouvé dans la littérature récente.

La kaliémie n'a pas été modifiée par les exercices effectués, bien que des accroissements aient été rapportés pour des exercices de plus longues durées (Bouissou et al, 1989), attribués à une libération de K⁺ par la cellule musculaire au travail. Par contre, le traitement par dexaméthasone semble abaisser la kaliémie, effet qui devient significatif au décours de l'effort et pour la plus forte dose administrée (baisse de 4,6% entre T₁ et T₃, $p < 0,05$). Cet effet minéralo-corticoïde, discret, est donc révélé par l'effort.

La concentration plasmatique de *Cortisol Binding Globulin (CBG)* est augmentée d'environ 20% après l'effort ($p < 0,001$), ce qui pourrait refléter seulement l'hémoconcentration. Mais surtout elle est diminuée par la dexaméthasone, au repos (-4,4% sous T₂ et -7,3% sous T₃ ; $p < 0,05$) comme à l'effort (-7,5% et -10,8% respectivement ; $p < 0,001$). L'effet dose semble présent, mais il n'est pas significatif. Ceci tend à montrer que la synthèse de la protéine porteuse des corticostéroïdes plasmatiques est, elle aussi, sous la dépendance de l'ACTH, et donc sensible à la freination par la dexaméthasone.

Aucun effet du niveau sportif n'a été retrouvé pour ces différentes grandeurs.

D - CONCLUSION

Le nombre de 24 sujets retenu pour cette étude, qui a conduit à réaliser 96 épreuves d'effort, a suffi à mettre en évidence des effets significatifs, voire très significatifs, du traitement par dexaméthasone. Le plan expérimental, avec sa structure en répétition de carrés latins a en effet permis de réduire considérablement les variances résiduelles et d'objectiver les effets intéressants. C'est le rôle de l'effet "carré latin", qui, lorsqu'il est significatif, neutralise une variabilité des conditions expérimentales, qu'elles soient liées aux expérimentateurs (pourtant toujours identiques), à la période de l'année (entre septembre et janvier), etc...

L'étude de l'influence du niveau sportif n'a pas pu bénéficier de cet avantage. Mais lorsque l'effet "sport" n'est pas significatif, il s'agit probablement, le plus souvent, d'une réalité physiologique, comme en témoignent des valeurs très faibles de sa variance : il existe alors une grande similitude des résultats concernés entre les groupes des "sportifs" et des "non sportifs".

La dexaméthasone possède un rôle bradycardisant, au repos comme à l'effort, pour des épreuves à charge progressive jusqu'à $\text{VO}_2 \text{ max.}$, durant de 12 à 18 min. Il est difficile d'interpréter cette constatation, que ce soit dans le sens d'une amélioration des possibilités d'adaptation par diminution des résistances vasculaires périphériques, ou dans le sens d'une baisse du débit cardiaque. Les tensions artérielles de repos et d'effort et la consommation maximale d'oxygène n'étant pas affectées par le traitement, la mesure de la différence artério-veineuse en O_2 , couplée à celle du débit cardiaque, devrait être en mesure d'élucider cette question. Les lactatémies de repos et d'effort sont également insensibles au traitement dans les conditions expérimentales, tandis que la glycémie est très affectée : augmentée au repos, elle ne croît pratiquement plus à l'effort sous corticoïde, ce qui pourrait signifier une baisse des apports glucidiques d'origine hépatique.

L'approche plus précise de ces effets, de même que celle de leur retentissement sur la physiologie de l'effort nécessite une étude sur des efforts d'endurance, de plus longue durée.

Mais déjà, bien qu'aucun des effets cliniques secondaires habituels des corticoïdes n'ait pu être mis en évidence, la prise de dexaméthasone semble concomitante d'une plus grande difficulté à effectuer l'épreuve d'effort. Cet argument contre le dopage mérite lui aussi d'être vérifié.

Les effets hormonaux de la dexaméthasone ont été très nets, en général :

- Baisse de l'ACTH et des β endorphines, au repos comme après l'effort, avec conservation d'une libération supplémentaire à l'effort ; la synthèse de la POMC est inhibée, mais il existe probablement une forme de réserve, sollicitée lors de l'exercice.

- Augmentation, légère au repos mais significative à l'effort, des taux d'ANF plasmatique, probablement due à une action stimulante des corticoïdes sur le mRNA codant pour cette hormone, dans les cellules cardiaques. L'hypothèse évoquée d'une régulation de l'ANF par les endorphines est sans doute supplantée par l'action inverse de la dexaméthasone.

- Baisse de l'aldostéronémie, en rapport probable avec celle de l'ACTH, entraînant une baisse de kaliémie à l'effort ; malgré toutes ces modifications des systèmes contrôlant le métabolisme de l'eau et des électrolytes, l'hématocrite et la protidémie d'une part, la diurèse et la créatininurie des 24 h d'autre part, sont inchangées. Mais pour ces dernières, l'étude des urines excrétées pendant l'exercice pourrait permettre de faire apparaître des variations.

- Baisse du cortisol plasmatique et salivaire au repos, qui restent inchangés par l'effort dans ces conditions expérimentales.

- Baisse des taux d'androgènes surrénaliens, au repos et à l'effort, avec conservation d'un accroissement de leur libération au décours de l'exercice.

L'excrétion urinaire des stéroïdes surrénaliens est quasiment supprimée par la dexaméthasone, tandis que celle des androgènes d'origine surrénalienne et gonadique est moins fortement inhibée.

La détermination par chromatographie gazeuse avec spectrométrie de masse des rapports androstérone/11 hydroxy-androstérone, étiocholanolone/11 hydroxy-étiocholanolone et étiocholanolone/11 céto-étiocholanolone devrait permettre de dépister avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité la prise abusive de dexaméthasone. Les limites supérieures admissibles fixées expérimentalement pour ces différents rapports sont respectivement de 6, 25 et 15. Une étude complémentaire en double aveugle chez un plus grand nombre de volontaires sains est prévue pour établir ces différents rapports, au repos, après la prise d'autres corticoïdes de synthèse, contre placebo.

Si les effets dopants de la dexaméthasone restent à prouver, en dehors de son action sur la douleur et l'inflammation, il est difficile de nier ses nombreux effets hormonaux et métaboliques qui, pour beaucoup, interfèrent voire s'opposent à

l'adaptation à court terme à l'effort physique intense, et pour d'autres interfèrent avec la régulation des fonctions sexuelles et de reproduction.

Outre ses nombreux prolongements prévus ou prévisibles, cette étude mériterait d'être répétée dans une population féminine chez qui un certain nombre des variations hormonales observées pourraient se révéler différentes.

CONCLUSION

On ne combat bien que ce que l'on connaît bien et les méfaits du dopage, en particulier de la prise de corticoïdes au long cours, justifie l'intérêt de cette étude.

Le moyen le plus efficace de dissuasion de l'utilisation de substances interdites reste le contrôle antidopage et, par le passé, l'annonce de la découverte de moyens de dépistage a suffi à faire baisser de manière significative leur consommation.

Ainsi, de la même manière que le rapport testostérone/épitestostérone urinaire est le meilleur marqueur de la prise abusive de testostérone d'après la Commission Médicale du C.I.O., l'étude de l'excrétion urinaire des androgènes testiculaires (testostérone et épitestostérone), surrénaliens (dérivés 11 oxygénés) et des androgènes ayant la double origine (androstérone et étiocolanolone) a permis de mettre en évidence une modification des proportions de ces différentes hormones, associée à la prise de dexaméthasone.

C'est sans nul doute, l'amorce d'une voie d'avenir pour la détection du dopage aux corticostéroïdes dans la pratique sportive.

BIBLIOGRAPHIE

- ALDIGIER J.C., DALMAY F., HABRIOUX G., LARTIGUE M., CHASSAIN A.P., GALEN F.X.
Facteur natriurétique auriculaire et système rénine-angiotensine : implications dans les modifications cardiovasculaires au cours d'un exercice physique intense.
Sciences & Sports, 1992 ; 7 (2) : 77 -83.

- ALDIGIER J.C., HUANG H., DALMAY F., LARTIGUE M., BAUSSANT T., CHASSAIN A.P., LEROUX-ROBERT C., GALEN F.X.
Angiotensin-Converting Enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase, during exercise in humans.
J. Cardiovasc. Pharmacol., 1987.

- ASKEW E.W., HUSTON R.L., PLOPPER C.G., HECKER A.L.
Adipose tissue cellularity and lipolysis.
J. Clin. Invest., 1975 ; 56 : 521-529.

- AURELL M., VIKGREN P.
Plasma renin activity in supine muscular exercise.
J. Appl. Physiol., 1971 ; 31 : 839-841.

- BAISSSET A., MONTASTRUC P.
Influence de divers types d'exercices physiques sur l'activité antidiurétique du sérum sanguin chez l'homme.
Med. du Sport, 1974 ; 48 : 56-59.

- BEARDWELL C.G., GEELEN G., PALMER H.M., ROBERTS D., SALAMONSON L.
Radio immuno assay of plasma vasopressin in physiological and pathological states in man.
J. Endocr., 1975 ; 67 : 189-202.

- BLOOM S.R., JOHNSON R.H., PARK D.M., RENNIE M.J., SULAIMAN W.R.
Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclists and untrained individuals.
J. Physio.(London), 1976 ; 258 : 1-18.

- BOUISSOU P., GUEZENNEC C.Y., DEFER G., GALEN F.X., FIET J., PESQUIES P.C.
Dissociated response of aldosterone from plasma renin activity during prolonged exercise during hypoxia.
Horm. Metab. Res., 1988 ; 20 : 517-521.
- BOUISSOU P., RICHALET J.P., DUBRAY C., LARTIGUE M., ALDIGIER J.C., HABRIOUX G., GALEN F.X.
Effet du blocage des récepteurs bêta-andrénergiques sur le facteur natriurétique auriculaire (FNA), l'aldostérone, et l'activité rénine plasmatique au cours d'un exercice physique.
Arch. Mal. Coeur Vais., 1989 ; 82 (7) : 1241-1243.
- BOZOVIC L., CASTENFORS J., PISCATOR M.
Effect of prolonged heavy exercise on urinary protein excretion and plasma renin activity.
Acta Physiol. Scand., 1967 ; 70 : 143-146.
- CASHMORE G.C., DAVIES C.T.M., FEW J.D.
Relationship between increases in plasma cortisol concentration and rate of cortisol secretion during exercise in man.
J. Endocr., 1977 ; 72 : 109-110.
- CHAN S.C., TOROK-BOTH, BILLAY D.M., PRZYBYLSKI, GRADEEN C.Y., PAP K.M., PETRUZELKA.
Drug analysis at the 1988 Olympic Winter Games in Calgary.
Clin. Chem., 1991 ; 37 (7) : 1289-1296.
- CONVERTINO V.A., GREENLEAF J.E., BERNAUER E.M.
Role of thermal and exercise factors in the mechanism of hypervolemia.
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1980 a ; 48 : 657-664.
- CONVERTINO V.A., BROCK P.J., KEIL L.C., BERNAUER E.M., GREENLEAF J.E.
Exercise training-induced hypervolemia : role of plasma albumin, renin and vasopressin
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1980 b ; 48 : 665-669.
- CORNIL A., DE COSTER A., COPINSCHI G., FRANKSON J.R.M.
Effect of muscular exercise on the plasma level of cortisol in man.
Acta. Endocr., Copen., 1965 ; 48 : 163-169.
- COSTILL D.L., BRANAM G., FINK W., NELSON R.
Exercise induced sodium conservation : changes in plasma renin and aldosterone.
Med. Sci. Sports, 1976 ; 8 : 209-213.
- DAVIES C.T.M., FEW J.D.
Effects of exercise on adrenocortical function.
J. Appl. Physiol., 1973 ; 35 : 887-891.

- DAVIES C.T.M., FEW J.D., FOSTER K.G., SARGEANT A.J.
Plasma catecholamine concentration during dynamic exercise involving different muscle groups.
Eur. J. Appl. Physiol., 1974 ; 32 : 195-206.
- DEJOURS et al.
J. Physiol.(Paris), 1956 ; 48 : 484-488.
- DE MONDENARD J.P.
Corticostéroïdes, Aspects pharmacologiques, Pratique sportive.
In : Dictionnaire des substances et procédés dopants en pratique sportive.
1991 ; 70-75 Ed. MASSON.
- DESSYPRIS A., KUOPPASALMI K., ADLERCREUTZ H.
Plasma cortisol, testosterone, androstenectone and luteinizing hormone (L.H.) in a non-competitive marathon run.
J. Steroid. Biochem., 1976 ; 7 : 31-37.
- DEUSTER P.A., CHROUSOS G.P., LUGER A., DEBOLT J.E., BERNIER L.L., TROTSMANN U.H., KYLE S.B., MONTGOMERY L.C., LORIAUX D.L.
Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained and highly trained men to three exercise intensities.
Metabolism, 1989 ; 38 (2) : 141-148.
- DOBELIN W.V., ASTRAND I., BERGSTROM A.
An analysis of age and other factors related to maximal oxygen uptake.
J. Appl. Physiol., 1967 ; 22 (5) : 934-938.
- DOMINGUEZ O.V., VALENCIA S.A., LOZA A.C.
On the role of steroid sulfates in hormone biosynthesis.
J. Steroid. Biochem., 1975 ; 6 : 301-309.
- DOROSZ Ph.
Guide pratique des médicaments.
11e édition - 1991.
- DURNIN J.V.G.A.
Besoins protéiques et activité physique.
In : Place de l'alimentation dans la préparation biologique à la compétition.
C.R. Colloque de Saint-Etienne, J.R. Lacour Ed., 33-39.
- FAHEY T.D., ROLPH R., MOUNGMEE P., NAGEL J., MORTARA S.
Serum testosterone, body composition and strength of young adults.
Med. Sci. Sports, 1976 ; 8 : 31-34.
- FEW J.D.
Effect of exercise on secretion and metabolism of cortisol in man.
J. Endocr., 1974 ; 62 : 341-353.

- FLANDROIS et al.
Biotypol., 1961 ; 22 : 66-84.
- FOLLENIUS M., BRANDENBERGER G.
Influence de l'exercice musculaire sur l'évolution de la cortisolémie et de la glycémie chez l'homme.
Eur. J. Appl. Physiol., 1974 ; 33 : 23-33.
- FRIEDRICH A., SCHULZ R., MEYER H.H.D.
Use of enzyme immunoassay and reverse-phase high-performance liquid chromatography to detect and confirm identity of dexamethasone in equine blood.
Am. J. Vet. Res., 1992 ; 53 (12) : 2213-2220.
- FULLER TON M.J., KROZOWSKI Z.S., FUNDER J.W.
Adrenalectomy and dexamethasone administration : effect on atrial natriuretic peptide synthesis and circulating forms.
Molecular and Cellular Endocrinology, 1991 ; 82 : 33-40.
- GALBO H., HOLST J.J., CHRISTENSEN N.J.
Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man.
J. Appl. Physiol., 1975 ; 38 : 70-76.
- GALBO H., CHRISTENSEN N.J., HOLST J.J.
Glucose-induced decrease in glucagon and epinephrine responses to exercise in man.
J. Appl. Physiol. : Resp. Environ. Exercise Physiol., 1977 a ; 42 : 525-530.
- GALBO H., RICHTER E.A., HOLST J.J., CHRISTENSEN N.J.
Diminished hormonal response to exercise in trained rats.
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1977 b ; 43 : 953-958.
- GALBO H., RICHTER E.A., HILSTED J., HOLST J.J., CHRISTENSEN N.J., HENRICKSSON J.
Hormonal regulation during prolonged exercise.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1977 c ; 301 : 72-80.
- GALBO H., RICHTER E.A., HOLST J.J., CHRISTENSEN N.J.
Lack of influence of glucagon on glucose homeostasis after prolonged exercise in rats.
Pflügers Arch., 1977 d. ; 369 : 21-25.
- GALBO H., HUMMER L., PETERSEN J.B., CHRISTENSEN N.J., BIE N.
Thyroid and testicular hormone responses to graded and prolonged exercise in man.
Europ. J. Appl. Physiol., 1977 e ; 36 : 101-106.
- GALBO H., HOLST J.J., CHRISTENSEN N.J.
The effect of different diets and of insulin on the hormonal response to prolonged exercise.
Acta. Physiol. Scand., 1979 ; 107 : 19-32.

- GALBO H., CHRISTENSEN N.J., MIKINES K.J., SONNE B., HILSTED J., HAGEN C., FAHRENKRUG J.
The effect of fasting on the hormonal response to graded exercise.
J. Clin. Endocr. Metab., 1981 ; 52 : 1106-1112.
- GALEN F.X., PESQUIES P., MENARD J., CORVOL P.
Excretion des stéroïdes parotidiens en relation avec les variations de la cortisolémie.
Ann. Biol. Clin., 1973 ; 31 : 459-465.
- GARDINER P.F., HIBL B., SIMPSON D.R., ROY R., EDGERTON V.R.
Effects of a mid weight-lifting program on the progress of glucocorticoid-induced atrophy in rat hindlimb muscles.
Pflügers Arch., 1980 ; 385 : 147-153.
- GEYSSANT A., COUDERT J., DENIS C., PEQUIGNOT J.M., BIZOLLON A., RIFFAT J., LACOUR J.R.
Influence de l'entraînement sur la concentration plasmatique de glucagon, insuline, cortisol, hormone de croissance et catécholamines pendant l'exercice prolongé.
J. Physiol. (Paris), 1979 ; 75 : 17 A.
- GISPEN-DE WIELD C.C., D'HAENEN H., VER HOE VEN W.M.A., WYNNE H.J., WESTENBERG H.G.M., THIJSEN J.H., VAN REE J.M.
Inhibition of the pituitary-adrenalaxis with dexamethasone and cortisol in depressed patients and healthy subjects : a dose-response study.
Psychocuroendocrinology, 1993 ; 18 (3) : 191-204.
- GODEAU P., PIETTE J.C., HERSON S.
Traité de Médecine.
Ed. Flammarion, 2e édition, Paris, 1987.
- GOLLNICK P.D., IANUZZO C.D.
Acute and chronic adaptations to exercise in hormone deficient rats.
Med. Sci. Sports, 1975 ; 7 : 12-19.
- GYNTELBERG F., RENNIE M.J., HICKSON R.C., HOLLOSKY J.O.
Effect of training on the response of plasma glucagon to exercise.
J. Appl. Physiol., 1977, 43 : 302-305.
- HARTLEY L.H., MASSON J.W., HOGAN R.P., JONES L.G., KOTCHEN T.A., MOUGEY E.H., WHERRY F.E., PENNINGTON L., RICKETTS P.T.
Multiple hormonal response to graded exercise in relation to physical training.
J. Appl. Physiol., 1972 a ; 33 : 602-606.
- HARTLEY L.H., MASON J.W., HOGAN R.P., JONES L.G., KOTCHEN T.A., MOUGEY E.H., WHERRY F.E., PENNINGTON L., RICKETTS P.T.
Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training.
J. Appl. Physiol., 1972 b ; 33 : 607-610.

- HUGUES J., SMITH T.W., KORSTERLITZ H.W., FOTERGILL L.A.,
MORGAN B.A, MORRIS H.R.
Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist.
Activity nature, 1975 ; 258 : 577-579.

- INTERNATIONAL OLYMPIC COMMITTEE MEDICAL COMMISSION.
Requirements for accreditation and good laboratory practices.
Lausanne (1988).

- ISSEKUTZ B.Jr, ALLEN M.
Effect of methylprednisolone in carbohydrate metabolism of exercising dogs.
J. Appl. Physiol., 1971 ; 31 : 813-818.

- JARHULT J., HOLST J.
The role of adrenergic innervation to the pancreas islets in the control of insulin
release during exercise in man.
Pflügers Arch., 1979 ; 383 : 41-45.

- KOTCHEN T.A., HARTLEY L.H., RICE T.W., MOUGEY E.H., JONES L.G.,
MASON J.W.
Renin, norepinephrine and response epinephrine to graded exercise.
J. Appl. Physiol., 1971 ; 31 : 178-184.

- KUOPPASALMI K., NÄVERI H., REHUNEN S., HÄRKÖNEN M.,
ADLERCREUTZ.
Effect of strenuous anaerobic running exercise on plasma growth hormone, cortisol,
luteinizing hormone, testosterone, androstenedione, estrone and estradiol.
J. Steroid. Biochem., 1976 ; 7 : 823-829.

- KUOPPASALMI K., NÄVERI H., HÄRKÖNEN M., ADLERCREUTZ H.
Plasma cortisol, androstenedione, testosterone and luteinizing hormone in running
exercise of different intensities.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1980 ; 40 : 403-409.

- LACOUR J.R., GHARIB C., QUARD S., SASSARD J.
Influence de l'intensité de l'exercice sur les activités rénine et antidiurétique du plasma
chez l'homme normal.
J. Physiol. (Paris), 1970 ; 62, suppl. 3 : 398-399.

- LACOUR J.R., FLANDROIS R.
Le rôle du métabolisme aérobie dans l'exercice intense de longue durée.
J. Physiol. (Paris), 1977 ; 73 : 89-130.

- LAFARGE J.P., DUMAS P.
Le dopage des sportifs.
In : Travaux de l'institut de sciences criminelles de Poitiers - 2 - Ed. Cujas.

- LAMB D.R.
Androgens and exercise.
Med. Sci. Sports, 1975 ; 7 : 1-5.
- LASSARE C., GIRARD F., DURAND J., RAYNAUD J.
Kinetics of human growth hormone during submaximal exercise.
J. Appl. Physiol., 1974 ; 37 : 826-830.
- LEGRAND J.C.
Physiologie et nomenclature des hormones du cortex surrénal et leurs métabolites.
Ann. Biol. Clin., 1965 ; 23, 1-2, 113-134.
- LELLOUCH J.J., LAZAR P.
In : Méthodes statistiques en expérimentation biologique.
Ed. Flammarion, Paris, 1989.
- LOHMANN D., LEIEBOLD F., HEILMANN W., SENGHER H., POL A.
Diminished insulin response in highly trained athletes.
Metabolism, 1978 ; 27 : 521-529.
- LOUISY F., GUEZENNEC C.Y., LARTIGUE M., ALDIGIER J.C., GALEN F.X.
Influence of endogenous opioids on atrial natriuretic factor release during exercise in man.
Eur. J. Appl. Physiol., 1989 ; 59 : 34-38.
- MANUS B.M., LAMB D.R., JUDIS J.J., SCALA J.
Skeletal muscle leucine incorporation and testosterone uptake in exercised guinea pigs.
Eur. J. Appl. Physiol., 1975 ; 34 : 149-156.
- MARON M.B., HORVATH S.M., WILKERSON J.E..
Blood biochemical alterations during recovery from competitive marathon running.
Eur. J. Appl. Physiol., 1977 ; 36 : 231-238.
- Mc GOWAN R.W., PIERCE E.F., EASTMAN N., TRIPATHI H.L., DEWEY T., OLSON K.
Beta-endorphins and mood states during resistance exercise.
Perceptual and Motor Skills, 1993 ; 76 : 376-378.
- Mc MURRAY R.G., HILL D.W., NOWACKI J.M., FIELD K.L.
Diurnal effects of exercise on beta-endorphin.
Med. Sci. in Sports Exerc., 1987 ; 21, 2 up : 536.
- MILGROM.
Les hormones stéroïdes.
In : "hormones", E.E. BAULIEU et col.
Ed Hermann, 1978, Paris.

- MORVILLE R., PESQUIES P., MAROTTE H., SERRURIER B.D., COBRON C.
Effets d'un apport d'oxygène de dihydrotestostérone sur les variations des androgènes plasmatiques au cours d'efforts prolongés.
Méd. du Sport, 1978 ; 53 : 37-44;
- MORVILLE R., PESQUIES P., GUEZENNEC C.Y., SERRURIER B.D., GUIGNARD M.
Plasma variations in testicular and adrenal androgens during prolonged physical exercise in man.
Anna. Endocr., 1979 ; 40 : 501-510.
- NILSSON K.O., HEDING L.G., HÖKFELT B.
The influence of short term submaximal work on the plasma concentrations of catecholamines, pancreatic glucagon and growth hormone in man.
Acta. Endocr., 1975 ; 79 : 286-294.
- NOLL H.
Methoden der enzymatischen analyse.
Ed. H.V. Bergmeyer, 3e édition, tome II, 1974, Verlag chemie, Weinheim, 1521.
- PARK J., PARK S., LHO D., CHOO H.P., YOON C., MIN H., JA CHOI M.
Drug testing at the 10 th Asian Games and 24 th Seoul Olympic Games.
J. Anal. Toxicol., 1990 ; 14 : 66-72.
- PAULEV P.E., THORBOLL J.E., NIELSEN U., KRUSE P., JORDAL R., BACH F.W., FENGER M., POKORSKI M.
Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man.
Jap. J. Physiol., 1989 ; 39 : 67-74.
- PEQUIGNOT J.M., PEYRIN L., PERES G.
Catecholamine-fuels interrelationships during exercise in fasting men;
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1989 ; 48 : 109-113.
- RACZYNSKA B., LUKASEWSKA J., WOJCIESZAK I., WIERZYNSKA-STAROSTA A.
Influence de l'effort physique sur la sécrétion du cortisol chez les sportifs de différentes disciplines.
Médecine du Sport, 1980 ; 54 : 204-212.
- RAHKILA P., HAKALA E., SALMINEN K., LARTIKAIKEN T.
Response of plasma endorphines to running exercises in male and female endurance athletes.
Med. Sci. Sports & Exercise, 1987 ; 19 (5) : 451-455.
- RENNIE M.J., JENNETT S., JOHNSON R.H.
The metabolic effects of strenuous exercise : a comparison between untrained subjects and racing cyclists.
Quart. J. Exp. Physiol., 1974 ; 59 : 201-212.

- RENNIE M.J., JOHNSON R.H.
Alteration of metabolic and hormonal responses to exercise by physical training.
Eur. J. Appl. Physiol., 1974 ; 33 : 215-226.
- ROGOZKIN V.
Metabolic effects of anabolic steroid on skeletal muscle.
Med. Sci. Sports, 1979 ; 11 : 160-163.
- RUBINSTEIN M., STEIN S., UDENFRIEND J.
Characterisation of pro-opiocortin, a precursor to opioids peptide and corticotropin.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1978 ; 75 (2) : 669-671.
- SALTIN et ASTRAND;
J. Appl. Physiol., 1967 ; 23 : 353-358.
- SEVERSON J.A., FELL R.D., VANDERTUIG, GRIFFITH D.R.
Adrenocortical function in aging exercise-trained rats.
J. Appl. Physiol., : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1977 ; 43 : 838-843.
- SMITH U.
Adrenergic control of human adipose tissue lipolysis.
Europ. J. Clin. Invest., 1980 ; 10 : 343-344.
- SUNDSFJORD J.A., STROMME S.B., AAKVAAG A.
Plasma aldosterone, plasma renin activity and cortisol during exercise.
In : Metabolic adaptation to prolonged physical exercise.
Howald H. and Poortmans J.R. Eds, Birkhauser, Basel, 308-314.
- SUTTON J.R., YOUNG J.D., LAZARUS L., HICKIE J.B., MASKVYTIS J.
The hormonal response to physical exercise.
Austral. Ann. Med., 1969 ; 18 : 84-94.
- SUTTON J.R., COEMAN M.J., CASEY J., LAZARUS L.
Androgen responses during physical exercise.
Brit. Med. J., 1973 ; 1 : 520-522.
- SUTTON J.R., LAZARUS L.
Growth hormone in exercise : comparison of physiological and pharmacological stimuli.
J. Appl. Physiol., 1976 ; 41 : 523-527.
- SUTTON J.R.
Hormonal and metabolic responses to exercise in subjects of high and low work capacities.
Med. Sci. Sports, 1978 ; 10 : 1-6.

- TANAKA H., SHINDO M., GUTKOWSKA J., KINOSHITA A., URATA H.,
IKEDA M., ARAKAWA K.
Effect of acute exercise on plasma immunoreactive atrial natriuretic factor.
Life Sci., 1986 ; 39 : 1685-1693.

- TERJUNG R.L.
Endocrine systems.
In : Strauss R.H. (ed.) : Sports Medicine and Physiology, Philadelphie,
W.B. Saunders Co., 147-165.

- THARP G.D.
The role of glucocorticoids in exercise.
Med. Sci. Sports, 1975 ; 7 : 6-11.

- WADE C.E., CLAYBAUGH J.R.
Plasma renin activity, vasopressin concentration and urinary excretory responses to
exercise in men.
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1980 ; 49 : 930-936.

- WAHREN J.
Métabolisme du glucose pendant l'exercice de longue durée.
In : Facteurs limitants l'endurance humaine, C.R. Colloque de Saint-Etienne,
Lacour J.R. Ed. 1977 : 115-120.

- WILKERSON J.E., HORVATH S.M., GUTIN B.
Plasma testosterone during breadmill exercise.
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1980 ; 49 : 249-253.

- WINDER W.W., HAGBERG J.M., KICKSON R.C., EHSANI A.A.,
Mc LANE J.A.
Time course of sympathoadrenal adaptation to endurance exercise training in man.
J. Appl. Physiol., 1978 ; 45 : 370-374.

- WINDER W.W., HAGBERG J.M., KICKSON R.C., EHSANI A.A.,
Mc LANE J.A.
Training-induced changes in hormonal and metabolic responses to submaximal exercise.
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1979 ; 46 : 766-771.

- WINDER W.W., GARHART S.J., PREMACHANDRA B.N.
Peripheral markers of thyroid status unaffected by endurance training in rats.
Pflügers Arch., 1981 ; 389 : 195-198.

- WIRTH A., DIEHM C., MAYER H., MÖRL H., VOGEL I., BJORNTORP P.,
SCHLIERF G.
Plasma C-peptide and insulin in trained and untrained subjects.
J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol., 1981 ; 50 : 71-77.

- TABLE DES MATIERES -

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	
<u>CHAPITRE I : LE DOPAGE</u>	3
A - HISTORIQUE	3
I - Le dopage de l'Antiquité à nos jours	3
II - Les trois époques du dopage	4
1 - Le dopage empirique	4
2 - Le dopage symptomatologique	4
3 - Le dopage hormonal ou étiologique	4
B - Définition	5
C - Législation	6
D - Avenir législatif	11
E - Le dosage	12
I - Introduction.....	12
II - Méthodes analytiques	12
III - Techniques de détection	12
IV - Les limites des Laboratoires	13
V - Les contre-expertises.....	13
<u>CHAPITRE II : LES CORTICOÏDES DE SYNTHÈSE</u>	14
A - Définition	14
B - Spécialités pharmaceutiques	16
C - Pharmacologie	17
I - Effets antiinflammatoires	17
II - Effets métaboliques	17
1. Action sur le métabolisme glucidique	17
2. Action sur le métabolisme protidique	17
3. Action sur le métabolisme lipidique	17
4. Action sur le métabolisme phosphocalcique.	18
5. Action sur le métabolisme hydroélectrique	18
III - Effets sur le système nerveux central	18
IV - Effets oculaires	18

	Pages
V - Effets sur le sang et l'appareil cardio-vasculaire.....	18
VI - Effets immunitaires.....	18
D - Pharmacocinétique.....	19
I - Les voies d'administration	19
II - Absorption.....	19
III - Transport.....	19
IV - Biotransformation - Elimination.....	20
E - Propriétés et indications.....	21
I - Propriétés	21
II - Mode d'emploi.....	21
III - Précautions d'emploi.....	22
IV - Interactions médicamenteuses.....	22
1. Associations contre-indiquées.....	22
2. Associations déconseillées.....	22
3. Associations à surveiller	22
V - Activité relative des glucocorticoïdes de synthèse	23
VI - Indications thérapeutiques	23
VII - Indications dans l'exploration fonctionnelle	23
- Epreuves de freination	23
F - Effets indésirables - Dangers de la corticothérapie.....	25
- Rebond des infections.....	25
- Troubles métaboliques	25
- Troubles endocriniens.....	25
- Troubles digestifs.....	25
- Troubles psychiques.....	26
- Troubles divers	26
G - Corticostéroïdes et pratique sportive	27
I - Les effets recherchés par les sportifs	27
II - Les disciplines sportives concernées	27
III - Liste des spécialités pharmaceutiques françaises à base de corticostéroïdes contenant des substances dopantes.....	27
IV - Règlementation de l'utilisation des corticostéroïdes dans la pratique sportive	29
V - Principales affaires sportives mises en lumière sur l'utilisation illicite des corticostéroïdes dans le monde sportif	31

DEUXIEME PARTIE

Pages

CHAPITRE I : ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE L'EXERCICE PHYSIQUE

<u>SUR LES FONCTIONS RESPIRATOIRE ET CARDIAQUE.....</u>	35
A - La Fonction respiratoire	35
I - Généralités.....	35
II - L'adaptation de la ventilation	35
1. La ventilation pulmonaire	37
a - Modifications observées	37
b - Mécanisme de l'adaptation ventilatoire.....	40
2. L'évolution du gaz expiré	42
B - L'adaptation cardiaque à l'exercice physique	43
I - Généralités.....	43
II - Le débit cardiaque	43
III - La fréquence cardiaque	43
C - L'adaptation circulatoire périphérique à l'exercice physique	45
I - Généralités.....	45
II - La pression artérielle.....	45
III - Les résistances périphériques	45

CHAPITRE II : ROLE DES SECRETIONS HORMONALES AU COURS DES

<u>ACTIVITES PHYSIQUES</u>	49
A - Introduction	49
B - Etude de 3 systèmes hormonaux	50
I - Le système hypothalamo-hypophysaire.....	50
II - Le système hypothalamus-hypophyse-glandes endocrines périphériques	50
III - Certaines glandes périphériques	51
IV - Le fonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyse-glandes endocrines périphériques-tissus	52
C - Les principales hormones étudiées.....	55
I - Introduction.....	55
II - Les glucocorticoïdes.....	55

	Pages
1. Définition	55
2. Evolution au cours de l'exercice	55
3. Signification fonctionnelle.....	57
4. Mécanisme de mise en jeu	58
III - Les hormones androgènes	59
1. Définition	59
2. Evolution au cours de l'exercice	59
3. Signification fonctionnelle.....	60
4. Facteurs de contrôle.....	61
IV - Les hormones du métabolisme hydrominéral.....	61
1. Les minéralocorticoïdes.....	61
a - Action physiologique de l'Aldostérone.....	61
b - Régulation de la sécrétion d'Aldostérone	61
- Par le système rénine-angiotensine	61
- Par l'ACTH.....	62
- Par le sodium et le potassium	62
- Par l'ANF	63
2. L'hormone antidiurétique et le système rénine-angiotensine	63
a - L'hormone antidiurétique	63
b - Le système rénine-angiotensine	63
c - L'effet de l'exercice sur les hormones du métabolisme hydrique et sodé	66
d - Signification fonctionnelle	67
e - Mécanismes de contrôle	67
3. Le facteur natriurétique auriculaire	69
a - Définition.....	69
b - Action physiologique	69
- au niveau du rein	70
- au niveau vasculaire	70
- au niveau du système rénine-angiotensine	70
- au niveau hémodynamique général	70
c - Mécanismes de contrôle	72
d - Evolution au cours de l'exercice	72
e - Signification fonctionnelle	73
V - Les catécholamines : adrénaline et noradrénaline.....	75
1. Définitions.....	75
2. Evolution au cours de l'exercice	75

	Pages
3. Signification fonctionnelle.....	78
4. Facteurs de mise en jeu	78
VI - L'hormone de croissance	80
1. Définition	80
2. Evolution au cours de l'exercice	80
3. Facteurs de mise en jeu	82
VII - L'insuline et le glucagon	83
1. Définitions.....	83
a - L'insuline.....	83
b - Le glucagon	83
2. Evolution au cours de l'exercice	83
3. Facteurs de mise en jeu	86
VIII- Les peptides opioïdes endogènes	86
1. Définition	86
2. Evolution au cours de l'exercice	87

TROISIEME PARTIE

	Pages
<u>CHAPITRE I : SITUATION DU SUJET</u>	90
A - Objectifs.....	90
B - Hypothèse de travail	91
C - Nature de la recherche	92
D - Objectifs spécifiques.....	93
E - Perspectives	94
 <u>CHAPITRE II : PROTOCOLE EXPERIMENTAL</u>	 95
A - Introduction - Résultats attendus.....	95
B - Matériels et méthodes.....	97
I - Population étudiée	97
1. Critères d'inclusion.....	97
2. Critères d'exclusion	97
II - Protocole d'épreuve d'effort	98
1. Epreuve d'effort préliminaire pour l'inclusion dans l'étude.....	98
2. Epreuves d'effort maximales protocolaires	98
III - Protocole d'étude clinique.....	99
1. Les traitements.....	99
2. Le plan expérimental.....	100
3. Les prélèvements biologiques.....	102
4. Les paramètres étudiés et les méthodes de dosage	104
a - Les paramètres plasmatiques.....	104
b - Les paramètres urinaires	104
5. L'analyse statistique.....	105
a - L'analyse du plan en répétition des carrés latins.....	105
b - L'analyse de l'effet au niveau sportif	105
C - Résultats et discussion	111
I - Effets hormonaux	111
1. L'ACTH	111

	Pages
2. Les β -endorphines	111
3. L'ANF	114
4. L'aldostérone.....	114
5. Le cortisol plasmatique et salivaire	115
6. Les androgènes surrénaliens	115
II - Effets sur la fonction rénale et l'excrétion urinaire des dérivés stéroïdiens .	118
1. Diurèse et créatininurie	118
2. Excrétion des stéroïdes urinaires	120
a - Androgènes gonadiques	120
b - Androgènes surrénaliens	120
c - Androgènes ayant la double origine	123
d - Rapports A/11 OHA, E/11OHE, E/11 KE.....	130
III - Effets subjectifs	135
IV - Effets métaboliques et cardio-vasculaires à l'effort.....	136
V - Effets sur les paramètres sanguins	136
D - Conclusion	142
 CONCLUSION.....	 145
 BIBLIOGRAPHIE	 146
 TABLE DES MATIERES	 156

ERRATA

- p 4, 2e §, 2e ligne : lire "... telles que les tonicardiaques digitaliques qui ..."
- p 29, manque les 2 dernières lignes : "... se réserve le droit d'interpréter le résultat des analyses, faites dans un des laboratoires agréés, concernant ces produits et de tenir compte ou non du certificat médical introduit."
- p 45, 2e §, 4e ligne : lire "La pression systolique revient rapidement à son niveau initial puis s'élève ..."
- p 45, 3e §, 3e ligne : lire "... la pression artérielle systolique dépasse souvent 200 Torr ..."
- p 65, schéma : lire "RETENTION HYDRO-SODEE".
- p 66, 2e §, 4e ligne : lire "A l'exercice maximal, l'ARP ..."
- p 67, 1er §, 2e ligne : lire "... le plus souvent dus à des protocoles ..."
- p 70, 5e §, 1e ligne : lire "... une baisse de la pression systolique ..."
- p 82, 7e §, 2e ligne : lire "... soit responsable d'une baisse ..."
- p 94, 2e §, 5e ligne : lire "... la réponse des endorphines pourrait être liée à une moins bonne tolérance à la douleur."

RESUME :

Des substances dopantes semblent largement utilisées par certains sportifs surtout lorsque leur détection dans les urines reste difficile. C'est le cas des corticostéroïdes qui, administrés dans certains sports d'endurance, posséderaient des effets euphorisant, antalgique, antiasthénique et antistress.

L'exercice physique entraîne des modifications de nombreux paramètres physiologiques et hormonaux qu'il faut connaître afin de prévoir l'influence de la prise d'un corticostéroïde sur la physiologie du sportif.

Nous étudierons sur une population de 24 sujets sportifs et non sportifs le retentissement d'une épreuve de freination par la dexaméthasone, sur le profil de l'excrétion urinaire des stéroïdes et sur l'évolution des hormones impliquées dans l'hémodynamique du sujet sain soumis à un effort physique.

Cette étude se propose de mettre en évidence des paramètres hormonaux qui pourraient servir de marqueurs de l'utilisation de corticoïdes et donc de signes indirects de dopage. De plus la baisse attendue de la réponse des endorphines pourrait être liée à une ~~meilleure~~ tolérance à la douleur.
~~moins bonne~~

MOTS CLES :

- DEXAMETHASONE
- CORTICOSTEROÏDES
- DOPAGE
- EXERCICE PHYSIQUE