



HAL
open science

Effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux des glucocorticoïdes chez l'homme et l'animal

Rémi Thomasson

► **To cite this version:**

Rémi Thomasson. Effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux des glucocorticoïdes chez l'homme et l'animal. Médecine humaine et pathologie. Université d'Orléans, 2011. Français. NNT : 2011ORLE2012 . tel-00635368

HAL Id: tel-00635368

<https://theses.hal.science/tel-00635368>

Submitted on 25 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ D'ORLÉANS



ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

LABORATOIRE AMAPP

THÈSE présentée par :
Rémi THOMASSON

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**
Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

**Effets ergogéniques, métaboliques et
hormonaux des glucocorticoïdes chez
l'homme et l'animal**

MEMBRES DU JURY :

Mr Tobias HEVOR
Mme Katia COLLOMP

Mr Michel AUDRAN

Mr Patrick MUCCI

Mr Jean-François CLOIX

Mme Corinne CAILLAUD

Professeur, Université d'Orléans,
Professeur, Université d'Orléans,
Professeur, Université de Montpellier 1,
Professeur, Université de Lille 2,
Chercheur CNRS, Université d'Orléans,
Senior lecturer, HDR, Université de Sydney,

Président
Directrice de thèse
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examinatrice

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire AMAPP de l'Université d'Orléans, dirigé par le Pr. Katia Collomp.

Je remercie Katia Collomp pour m'avoir accueilli dans son laboratoire dès mon master 2, pour son initiation à la recherche et pour le temps et la confiance qu'elle m'a accordé tout au long de ce travail. Vous avez su être patiente et rigoureuse avec moi. Vous m'avez mis sur le bon chemin tout au long de ces 3 ans et continuez à le faire en me mettant en contact avec le Dr Corinne Caillaud de l'Université de Sydney. Je tiens donc aussi à montrer toute ma gratitude au Dr Corinne Caillaud d'avoir accepté de siéger dans mon jury ainsi que de m'accueillir au sein de son laboratoire pour mon post-doctorat.

Je remercie les professeurs Michel Audran et Patrick Mucci d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Malgré votre emploi du temps très chargé et vos nombreuses implications au niveau national et international, vous avez pris le temps d'apporter à mon travail des critiques constructives.

Je tiens à montrer toute ma gratitude au Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur et à l'Ecole Doctorale de Sciences et Techniques d'Orléans pour l'allocation de recherche qu'ils m'ont accordé afin de mener dans de bonnes conditions ces 3 années de thèse.

Je remercie également l'Agence Mondiale Antidopage et l'Agence Française de Lutte contre le Dopage pour le support financier ou logistique qu'ils ont alloué à notre équipe de recherche et qui m'a permis de mener à bien mes différentes expérimentations.

Je tiens à dire un très grand merci à ma famille et plus particulièrement à mes parents pour leur soutien de tous les instants. Quelque soit le choix que j'ai pu faire vous avez été là pour me soutenir et m'appuyer. Sans vous, cette thèse n'aurait sûrement jamais été écrite, en tous cas pas par moi. Papa, mon choix de vivre sur Paris, alors que mon laboratoire se trouvait à Orléans, t'a paru étrange jusqu'à ce que tu comprennes que tu pourrais plus facilement faire tes courses au Vieux Campeur. Maman tu as été ma plus fidèle lectrice et sûrement une des rares, à toi seule, tu as eu entre tes mains mes 16 versions de thèse pour y apporter une touche orthographique. Mamie, c'est Docteur que je vais être et pas médecin, donc non, je ne pourrai toujours pas te soigner. Je ne peux vous dire qu'un grand merci à tous pour tout !

A vous mes amis, je tiens à vous écrire quelques mots. Matthias, Sébastien, Etienne, que dire à part merci. Vous avez été là avant, pendant et très certainement après. Vous m'avez beaucoup apporté, d'une bière au retour sur Paris après une longue journée au laboratoire à un soutien et des conseils. Merci aussi à Gauthier, Dominique et Olivier pour votre hospitalité lors de mes nombreux moments parisiens sans domicile fixe et pour ces bons moments passés aux Invalides. Désolé mes amis, mais je ne peux pas tout écrire, ma thèse fait déjà beaucoup de pages !!

Un grand merci à Olivia qui a partagé les moments les plus durs d'une thèse (la fin, pour ceux qui n'en feront jamais) et su me supporter dans tous les sens du terme.

Remerciements

Merci au Dr A-Marie Lecoq et au Dr Virgile Amiot de m'avoir ouvert les portes de leur Service de médecine du sport du CHR d'Orléans et donné accès à leurs infrastructures.

Un très grand merci au laboratoire de neurobiologie du Pr. Hevor qui m'a accueilli et fait découvrir ce nouveau domaine. Merci Tobias de m'avoir fait confiance. Merci Jean-François pour m'avoir appris à dompter l'HPLC (machine très récalcitrante et capricieuse pour ceux qui ont la chance de ne pas le connaître) ainsi que pour votre soutien, votre écoute et votre aide. Merci aussi à Philippe pour t'être occupé de mes petites souris, m'avoir aidé dans mes manips, avoir sauvé ma dernière étude quand la SNCF refusait de rouler sous la neige. En résumé, je vous remercie tous pour votre disponibilité et votre gentillesse à mon égard.

Je remercie également mes collègues et maintenant amies Béné, Aurélie et Laetitia pour ces bons moments en congrès et au laboratoire.

Je remercie aussi les filles qui ont participé à mes premières expérimentations de thèse, Adeline, Anne Charlotte, Anouk, Carmen, Coralie, Julie, Justine, Laétitia T, Laétitia J, Marie et Oriane ; merci à vous pour votre implication.

Je tiens à remercier aussi les sujets de mes autres expérimentations pour leur implication totale, pour leur don de soi, merci mes petites souris Swiss. Certaines ont été récalcitrantes, pas très sportives, pas très motivées certains jours, mais toujours, une fois le courant passé, vous vous êtes dépassées avec ardeur et m'avez suivi sans poser de questions.

Enfin, un très gros clin d'œil à toutes les autres personnes qui ont gravité autour de moi pendant ces 3 ans.

Remerciements	1
Sommaire	3
Abréviations	7
Liste des travaux	9
Objectifs généraux	10
A. Partie bibliographique	11
I. Généralités	11
1. <i>Le système endocrinien</i>	11
2. <i>L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien</i>	11
3. <i>Les glandes surrénales</i>	12
4. <i>La médullo-surrénale</i>	13
5. <i>La cortico-surrénale</i>	15
5.1. <i>Les androgènes surrénaliens.</i>	16
5.2. <i>Les minéralocorticoïdes</i>	17
5.3. <i>Les glucocorticoïdes</i>	19
6. <i>Mode d'action des glucocorticoïdes</i>	23
6.1. <i>Les récepteurs</i>	23
6.2. <i>Relation structure-activité</i>	26
7. <i>Propriétés pharmacologiques</i>	28
7.1. <i>Action sur les métabolismes</i>	28
7.2. <i>Action sur le métabolisme hydro-électrolytique</i>	30
7.3. <i>Action anti-inflammatoire</i>	30
7.4. <i>Effet immuno-modulateur</i>	33
7.5. <i>Effet antiallergique</i>	33
7.6. <i>Effets sur les tissus</i>	34
7.7. <i>Autres activités</i>	39
8. <i>Utilisation en thérapeutique</i>	40
8.1. <i>Indication thérapeutique</i>	40

8.2. Contre indication.....	42
8.3. Effets secondaires.....	42
8.4. Durée d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	44
8.5. Principales interactions médicamenteuses.....	48
II. Exercice et hormones : effet du genre.....	51
1. <i>ACTH</i>	51
1.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal.....	51
1.2. Effet de l'exercice supramaximal-force.....	57
2. <i>Cortisol</i>	60
2.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal.....	60
2.2. Effet de l'exercice supramaximal-force.....	74
3. <i>DHEA et DHEAS</i>	79
3.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal.....	79
3.2. Effet de l'exercice supramaximal-force.....	85
4. <i>GH et IGF-1</i>	89
4.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal.....	89
4.2. Effet de l'exercice supramaximal-force.....	101
III. Effets d'une prise de glucocorticoïdes à l'exercice.....	108
1. <i>Chez l'animal</i>	108
1.1. Prise systémique.....	108
2. <i>Chez l'homme</i>	110
2.1. Prise locale.....	110
2.2. Prise systémique.....	110
IV. Fatigue centrale.....	126
1. <i>La fatigue centrale et l'exercice physique</i>	127

Sommaire

1.1. Le flux tryptophane dans le cerveau	127
1.2. Sérotonine (5-HT) et la fatigue	127
1.3. Les acides aminés et la fatigue	130
1.4. L'entraînement en endurance et la sensibilité des récepteurs à la sérotonine	132
2. <i>Effets pharmacologiques centraux des glucocorticoïdes et rôle du glycogène cérébral</i>	134
V. Présentation du travail de thèse	136
B. Partie expérimentale	139
I. Chez l'Homme	139
1. <i>Matériel et Méthodes</i>	139
1.1. Sujets	139
1.2. Protocole expérimental - Etude préliminaire	140
1.3. Traitements	141
2. <i>Etude n°1 : Etude des effets ergogénique, métaboliques et hormonaux d'une prise de courte durée de corticoïdes chez la sportive non asthmatique</i>	143
2.1. Matériel et Méthodes	143
2.2. Résultats	145
2.3. Discussion	149
3. <i>Etude n°2 : Prise de courte durée de glucocorticoïdes et réponse métabolique au cours d'un exercice de longue durée</i>	152
3.1. Matériel et Méthodes	152
3.2. Résultats	153
3.3. Discussion	159
4. <i>Etude n°3 : Réponses salivaires de la DHEA et du cortisol suite à une inhibition par l'administration de courte durée de corticoïdes</i>	162
4.1. Introduction	162

Sommaire

4.2. Matériel et Méthodes	162
4.3.Résultats	163
4.4.Discussion	165
II. Chez l'animal – Etude n°4.....	168
1. <i>Introduction</i>	168
2. <i>Matériels et méthodes</i>	170
2.1. Animaux.....	170
2.2. Traitement.....	171
2.3.Test et Exercice aigu	171
2.4.Entraînement.....	171
2.5.Etudes biochimiques	173
2.6. Analyses statistiques.....	176
2.7.Résultats.....	176
2.8.Discussion.....	183
III. Discussion générale.....	186
IV. Perspectives.....	191
Bibliographie.....	192
Annexes.....	227

Abréviations

- 5-HIAA	Acide-5-hydroxyindolacétique – métabolite de la 5-HT
- 5-HT	5-hydroxytryptamine - sérotonine
- 5-HT _{1A}	Récepteur de la 5-HT
- 5-HT _{2A}	Récepteur de la 5-HT
- ACTH	Adrénocorticotrophique Hormone
- ADN	Acide désoxyribonucléique
- AMA	Agence Mondiale Antidopage
- ANOVA	Analyse Of VAriance
- ARN	Acide ribonucléique
- ARNm	Acide ribonucléique messenger
- AVK	Anti-Vitamine K
- AVP	Arginine-vasopressine
- BCAA	Branched Chain Amino Acids
- CBG	Cortisol Binding Globulin
- CO	Contraceptif Oral
- CRF	Corticotropin Releasing Factor
- CRH	Corticotropin Releasing Hormon
- DA	Dopamine
- DHEA	Déhydroépiandrostérone
- DHEA-S	Déhydroépiandrostérone sulfate
- DOPAC	Acide dihydroxyphényl acétique – métabolite de la dopamine
- EAA	Acide Aminé Essentiel
- ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- EPO	Erythropoïétine
- FEV1	Volume Expiratoire Maximal en une seconde
- FFA	Free Fatty Acids
- FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
- GH	Growth Hormone
- Glu	Glycémie
- GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
- HHS	Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

- HPLC	High Performance Liquid Chromatography
- INH	Isoniazide
- PG	Prostaglandines
- GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone - Gonadolibérine
- GR	Glucocorticoids receptors
- GRE	Glucocorticoid Responsive Element
- HR	High reactor
- HSP	Heat Shock Protein
- Ig	Immunoglobulines
- IGF	Insulin-like Growth Factor
- IGFBP	IGF Binding Protein
- IL	Interleukine
- IMC	Indice de Masse Corporelle
- Ins	Insuline
- Lac	Lactate
- LH	Luteinizing Hormone
- LNAA	Large Neutral Amino Acids
- LR	Low Reactor
- LPS	Lipopolysaccharides
- LT	Lymphocytes T
- NA	Noradrénaline
- PEPCK	Phosphoénolpyruvatecarboxykinase
- pH	Potentiel hydrogène
- PRF	Prolactin Releasing Factor
- PRL	Prolactine
- RM	Répétition Maximale
- SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
- SNA	Système Nerveux Autonome
- TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
- TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
- TSH	Thyroid Stimulating Hormone
- VMA	Vitesse Maximale Aérobie
- $\dot{V}O_2$	Volume d'Oxygène

Liste des travaux

Articles parus :

- **Thomasson R.**, Rieth N., Jollin L., Amiot V., Lasne F., Collomp K. Short-term glucocorticoids intake and metabolic responses during long-lasting exercise. *Horm. Metab. Res.* 2011 Jan 13 (sous presse).
- Baillot A., Vibarel-Rebot N., **Thomasson R.**, Jollin L., Amiot V., Emy P., Collomp K. Serum and saliva adrenocortical hormones in diabetic obese men during submaximal exercise. *Horm. Metab. Res.* 2010 Oct 5 (sous presse).
- Jollin L., **Thomasson R.**, Le Panse B., Baillot A., Vibarel-Rebot N., Lecoq A.M., Amiot V., De Ceaurriz J., Collomp K. Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010 Feb;40 (2):183-6.
- **Thomasson R.**, Baillot A., Jollin L., Le Panse B., Lecoq A.M., Amiot V., Lasne F., Collomp K. Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise. *J. Physiol. Sci.* 2010 Nov;60(6):435-9.
- Le Panse B., **Thomasson R.**, Jollin L., Lecoq A.M., Amiot V., Rieth N., De Ceaurriz J., Collomp K. Short-term glucocorticoid intake improves exercise endurance in healthy recreationally trained women *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009 Nov;107(4):437-43.
- Arlettaz A., Le Panse B., Portier H., Lecoq AM., **Thomasson R.**, De Ceaurriz J., Collomp K. Salbutamol intake and substrate oxidation during submaximal exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009 Jan;105(2):207-13.

Affiches :

- Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise. 15^{ème} congrès annuel européen du collège des sciences du sport, Antalya (Turquie), juin 2010.
- Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake. Forum des Ecoles Doctorales, Tours (France), juin 2009.

Objectifs généraux

Les corticoïdes sont des substances pharmacologiques très utilisées en thérapeutique, mais manifestement détournées de leur usage premier par les sportifs. En effet au cours des dernières années, on a assisté à une augmentation exponentielle de leur utilisation. Etant donné qu'il apparaît peu plausible que tous ces sportifs nécessitent une administration de corticoïdes à visée thérapeutique, cet engouement semble résulter d'un effet bénéfique direct ou indirect de cette substance sur la performance. Cette hypothèse a conduit l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) à interdire l'administration par voie générale de l'ensemble des corticoïdes. En pratique, cette interdiction de toute administration systémique de corticoïde chez le sportif est actuellement contestée dans un certain nombre de pays car elle ne repose pas sur des résultats scientifiques suffisants.

Ce travail s'intéressera à la fois aux répercussions ergogéniques, hormonales et métaboliques chez la femme ainsi qu'aux répercussions au niveau central chez l'animal d'une prise de prednisone. Le but de ce travail sera de compléter la littérature uniquement présente chez l'homme et d'essayer de répondre à l'hypothèse d'une origine centrale à l'amélioration de la performance.

A. Partie bibliographique

I. Généralités

1. Le système endocrinien

Le système endocrinien, système important de communication de l'organisme, se compose de différentes glandes endocrines qui sont l'hypophyse, l'épiphyse ou glande pinéale, la thyroïde et les parathyroïdes, le thymus, les îlots de Langerhans (dans le pancréas), les surrénales, les testicules et les ovaires.

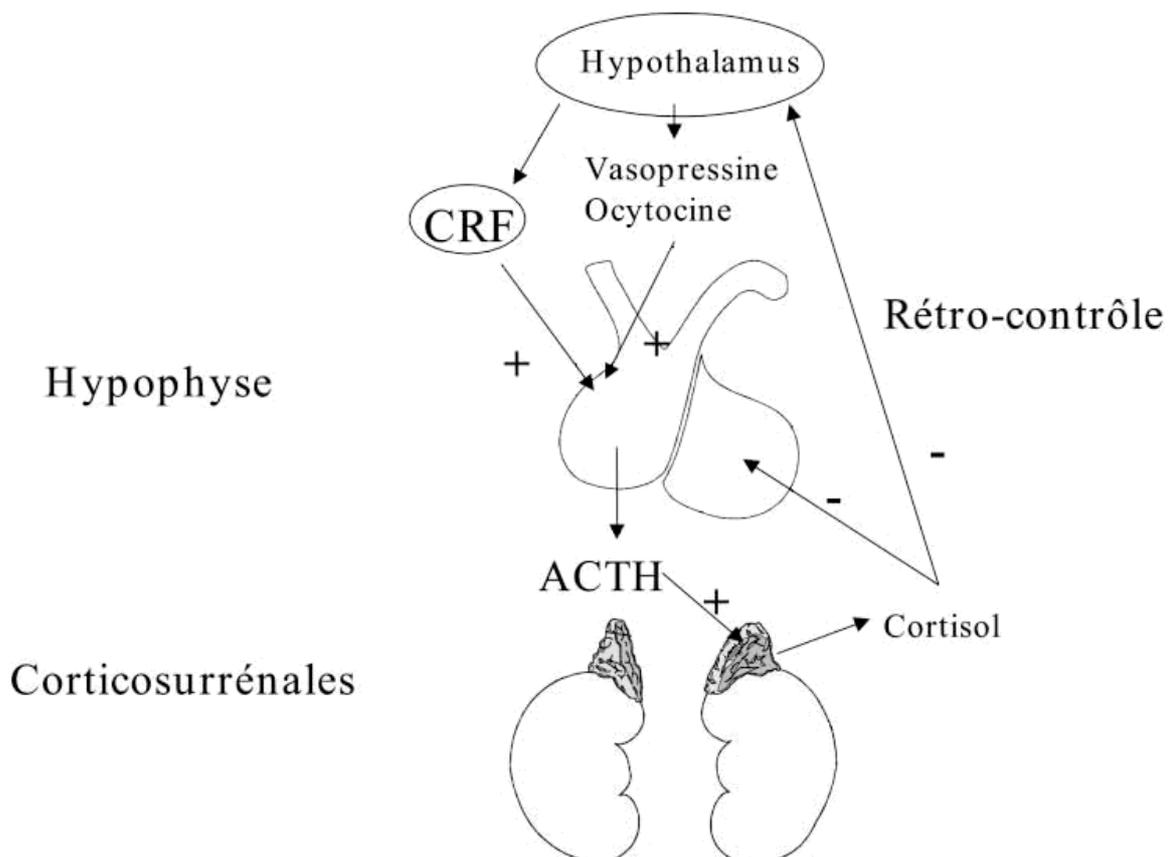
Ces glandes endocrines sécrètent des substances chimiques appelées hormones, lesquelles sont véhiculées dans tout le corps par l'intermédiaire du réseau sanguin et permettent de réguler l'action des organes et des cellules.

Le système endocrinien non seulement contribue à régler l'activité des muscles lisses, du muscle cardiaque et de certaines glandes, mais il influe aussi sur presque tous les autres tissus. Les hormones modifient le métabolisme, régulent la croissance et le développement, et influent sur la reproduction.

2. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

7

Figure n°1 : L'axe corticotrope.



L'hypothalamus, sous dépendance d'afférence limbique (l'amygdale et l'hippocampe), stimule la libération dans le système "porte" de la circulation hypophysaire des neuro-hormones, CRH (pour Corticotropin Releasing Factor ou corticolibérine).

La CRH a pour cible les cellules endocrines (cellules corticotropes) de l'antéhypophyse qui répondent au CRH en sécrétant l'hormone hypophysaire ACTH (hormone adrénocorticotrope).

L'adénohypophyse sécrète alors plus d'ACTH, laquelle agit au niveau du cortex surrénalien en faisant augmenter la sécrétion de glucocorticoïdes.

La CRH est le principal stimulus hypothalamique de l'axe hypophyso-corticosurrénalien. Outre cette hormone, l'ACTH est également stimulée par l'hormone arginine-vasopressine (AVP) mais dans de plus faibles proportions (Vale et coll., 1981 ; Gillies et coll., 1982 ; Lamberts et coll., 1984 et Absou-Samra et coll., 1987).

Les hormones AVP et CRH sont sécrétées de manière pulsatile et circadienne à raison de 3 à 4 épisodes par heure dans des situations de non stress (Engler et coll., 1989 ; Horrocks et coll., 1990 ; Calogero et coll., 1992). Concernant l'amplitude des pulsations au repos de ces hormones, ces dernières augmentent tôt le matin ce qui entraîne la sécrétion d'ACTH puis de cortisol qui seront retrouvées dans la circulation (Horrocks., 1990 ; Chrousos et coll., 1998). Les changements d'éclairage, d'alimentation ou d'activité (stress) peuvent perturber les variations diurnes de la pulsatilité de l'ACTH et du cortisol.

Le rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur l'hypophyse et sur l'hypothalamus, site de sécrétion de la CRH (Sapolsky et coll., 1990 ; Brady et coll., 1992) contribue au maintien de l'homéostasie des produits de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette activité de rétrocontrôle (sur les sécrétions de CRH ainsi que celles d'ACTH) est essentielle puisqu'elle permet de préserver l'organisme d'une surexposition à ces hormones et ainsi limiter leur activité catabolique, immunosuppressive et autre (De Kloet et coll., 1991).

3. Les glandes surrénales

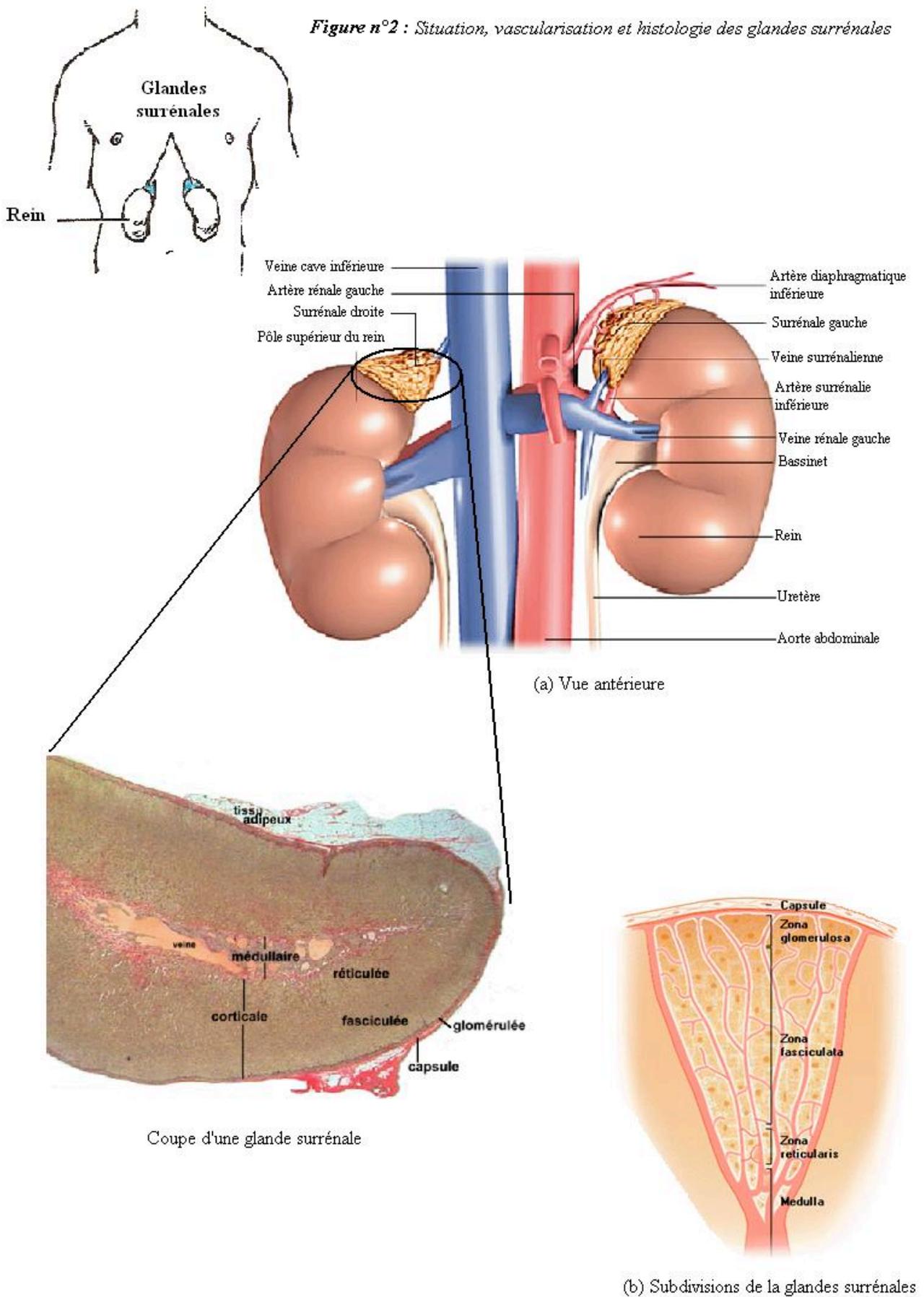
Les deux glandes surrénales, dont chacune coiffe un rein (figure 2.a), ont une forme pyramidale aplatie. Chez l'adulte, chaque glande surrénale mesure de 3 à 5cm de hauteur et de 2 à 3 cm de largeur et un peu moins de 1 cm d'épaisseur. Elle pèse de 3,5 à 5 g. Durant

le développement embryonnaire, les glandes surrénales se différencient en deux régions distinctes sur les plans structural et fonctionnel : un grand cortex surrénal situé en périphérie, qui constitue 80 à 90% de la masse de la glande et se développe à partir du mésoderme ; une petite médullosurrénale située au centre qui se développe à partir de l'ectoderme.

4. La médullo-surrénale

La médullosurrénale est composée de cellules endocrines appelées cellules chromaffines (figure n°2.b), blotties autour de grands vaisseaux sanguins. Ces cellules sont innervées directement par des neurones préganglionnaires de la partie sympathique du système nerveux autonome (SNA) et proviennent du même tissu embryonnaire que tous les autres neurones sympathiques postganglionnaires. Par conséquent, ce sont des cellules sympathiques postganglionnaires spécialisées qui sécrètent des hormones plutôt qu'un neurotransmetteur. Comme le SNA agit directement sur les cellules médullaires, la libération d'hormones s'effectue très rapidement.

Les deux principales hormones synthétisées par la médullosurrénale sont l'adrénaline et la noradrénaline (catécholamines). L'adrénaline constitue environ 80% de la sécrétion totale de la glande. Les deux hormones sont sympathomimétiques – leurs effets imitent ceux de la partie sympathique du SNA.



5. La cortico-surrénale

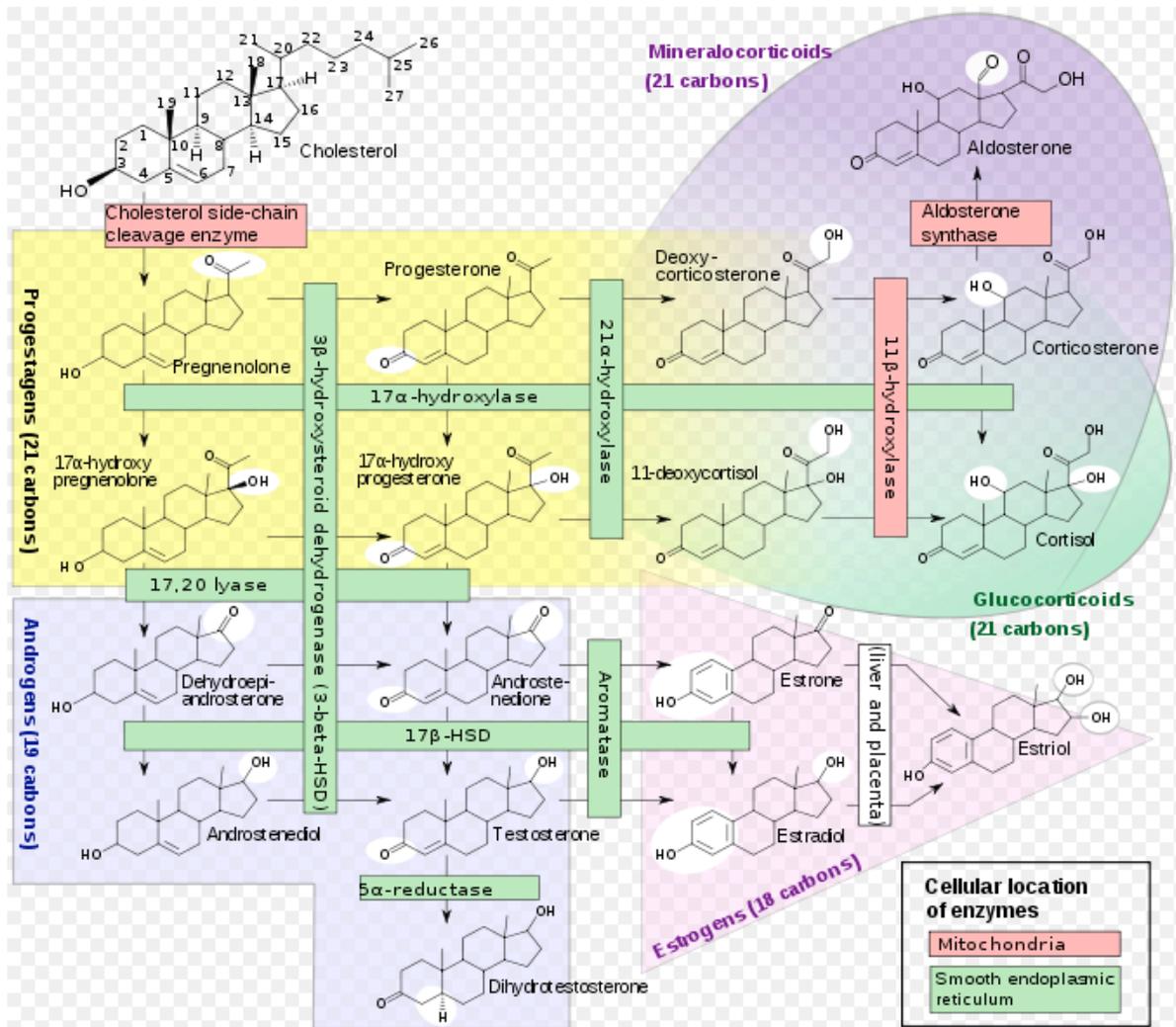
Le cortex surrénal est divisé en trois couches, ou zones, qui sécrètent une trentaine d'hormones stéroïdiennes distinctes, dont l'activité concerne les régulations métaboliques organiques (figure n°2.b), elles mêmes contrôlées par l'hypophyse. La couche externe, située immédiatement sous la capsule de tissu conjonctif, est appelée zone glomérule (*glomerulus* = petite boule). Ses cellules, serrées les unes contre les autres en amas sphériques et en colonnes arquées, sécrètent des hormones nommées minéralocorticoïdes (essentiellement l'aldostérone) car elles influent sur l'homéostasie de certains minéraux, tels le sodium et le potassium. La couche du milieu, appelée zone fasciculée (*fasciculus* = petit paquet), est la plus large des trois couches. Elle est constituée de cellules qui forment de longs cordons droits. Ces cellules sécrètent surtout des glucocorticoïdes (essentiellement le cortisol), ainsi nommés parce qu'il influent sur l'homéostasie du glucose. Les cellules de la couche interne, appelée zone réticulée (*réticulum* = petit filet), forment des cordons ramifiés. Elles synthétisent de petites quantités d'androgènes (*andros* = homme) faibles, hormones stéroïdes à effets « masculinisant » (essentiellement la déhydroépiandrostérone et l'androsténédione).

Concernant les corticoïdes, ils ont été isolés à la fin des années 1930, et utilisés pour la première fois avec succès pour traiter une femme atteinte d'une maladie rhumatismale grave, à la fin des années 40. Depuis, la recherche a fait d'énormes progrès et les laboratoires ont développé, à partir d'une version de synthèse, une multitude de produits à action générale ou locale.

L'ensemble des hormones sécrétées par le cortex surrénal est synthétisé à partir du cholestérol, selon une séquence de réaction catalysée par des enzymes initiée par une hormone peptidique antéhypophysaire, l'hormone adrénocorticotrope ou ACTH, dans une proportion minime au niveau du réticulum endoplasmique lisse des cellules corticales, à partir de l'acétate. Du cholestérol aux hormones actives, la biosynthèse procède par l'intermédiaire de nombreuses activités enzymatiques. La première étape transformant le cholestérol en Δ^5 prégnénolone, déterminant la vitesse globale de la biosynthèse, est faite de plusieurs réactions enzymatiques (figure n°3).

Figure n°3 : Les différentes voies de stéroïdogénèse incluant celle du cortisol.

(<http://fr.wikipedia.org>)



5.1. Les androgènes surrénaliens

Les principaux androgènes surrénaliens sécrétés par la glande surrénale sont le déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androsténédione. Tous les androgènes possèdent des effets similaires à ceux de la testostérone, mais étant beaucoup moins puissants que la testostérone, ils ont une importance physique minime chez l'adulte (Vander et coll., 2004).

Concernant la DHEA, c'est un biochimiste allemand, Prix Nobel de chimie, Adolf Buternandt, qui l'a observé pour la première fois au niveau des urines humaines en 1931. Puis, deux chercheurs, Migeon et Plager, l'isolent dans le sang en 1954. Quatre ans plus tard, le professeur Max Fernand Jayle parvient à doser précisément la décroissance quasi

linéaire de la DHEA chez l'homme et la femme au fur et à mesure du vieillissement. En 1960, un de ses élèves, le docteur Etienne-Emile Baulieu découvre que la DHEA est synthétisée par la glande surrénale, sous forme de sulfate de DHEA.

La DHEA est un produit de la transformation du cholestérol dans les glandes stéroïdogènes. Elle est produite à 70 % chez la femme et à 80 % chez l'homme par les surrénales; environ 15 % proviennent des gonades, ovaires et testicules, le reste est le produit de la conversion périphérique de la DHEA en sulfate.

Le DHEA-S est sécrété à près de 40 % dans les glandes surrénales, chez l'homme et chez la femme, et 60 % sont d'origine périphérique, issus de la conversion de la DHEA sécrétée. En effet, la DHEA est en permanence transformée en DHEA-S par l'action de sulfuryl-transférases essentiellement hépatiques. En retour, le DHEA-S est hydrolysé en DHEA par l'action de sulfatases. Ainsi, il y a une interconversion permanente entre DHEA et DHEA-S. Au total, le DHEA-S mesuré dans le sang provient à près de 80 % des surrénales.

Dans le sang la DHEA dosée a, comme le cortisol, un rythme circadien bien marqué. Des variations très importantes sont constatées entre le matin et le soir, auxquelles se surajoutent des pics de sécrétion. En conséquence, il existe une grande instabilité d'un moment à l'autre des taux sériques de la DHEA.

Les taux sériques du DHEA-S sont en revanche beaucoup plus stables, aussi bien au cours de la journée (il existe un rythme circadien, mais il est très émoussé), que d'un jour à l'autre. En outre, la concentration sanguine du DHEA-S est environ 500 fois plus élevée que celle de la DHEA, de l'ordre du microgramme/ml, alors que celle de la DHEA est de l'ordre du nanogramme/ml.

5.2. Les minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes participent au maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique. Ils agissent en particulier sur la concentration des ions sodium (Na^+) et potassium (K^+). Le cortex surrénal sécrète aussi l'adostérone, hormone appartenant à la classe des minéralocorticoïdes et représentant environ 95% de l'activité de ce groupe. Cette hormone exerce son action sur des récepteurs spécifiques (récepteur minéralocorticoïde, MR) exprimés au niveau du tubule contourné distale du rein et régule directement l'expression des gènes codants pour les protéines qui contrôlent la

réabsorption de Na^+ . En stimulant le retour de Na^+ dans le sang, l'aldostérone prévient la déplétion de cet ion dans l'organisme. La réabsorption de Na^+ entraîne aussi celle de Cl^- (ions chlorure), de HCO_3^- (ions bicarbonate) et de molécules d'eau. En même temps, l'aldostérone favorise la sécrétion de K^+ et augmente son excrétion dans l'urine. Elle favorise aussi la sécrétion de H^+ dans l'urine ; cette évacuation des acides du corps contribue à prévenir l'acidose (pH sanguin inférieur à 7,35)

5.3. Les glucocorticoïdes

Les principaux glucocorticoïdes endogènes sont la cortisone, le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez le rongeur.

5.3.1. La cortisone

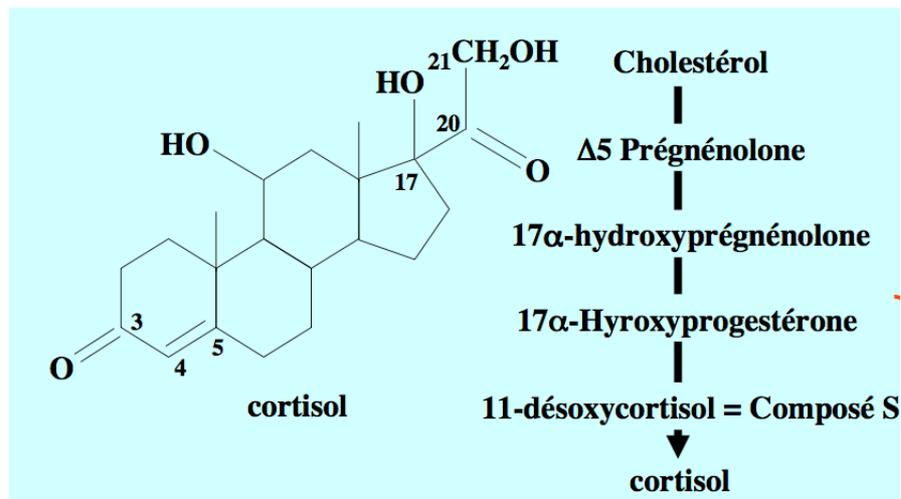
La cortisone, produite au niveau de la zone fasciculata des cortico-surrénales situées au niveau du pôle supérieur des reins (figure n°2.b), est un précurseur inactif du cortisol. L'activité biologique de la cortisone représente 5% de l'activité glucocorticoïde totale dans l'organisme, le cortisol représentant les 95% restants. La cortisone est activée en cortisol par une enzyme : la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

5.3.2. Le cortisol

(1) Biosynthèse du cortisol

La synthèse du cortisol a lieu principalement dans la zone fasciculée du cortex surrénalien. L'étape limitante à la biosynthèse du cortisol est la conversion mitochondriale du cholestérol en prégnénolone par le cytochrome P450 scc (*side-chain cleavage*).

Figure n°4 : Biosynthèse du cortisol.



La conversion de la prégnénolone en cortisol se fait selon la voie suivante : la prégnénolone est transférée de la mitochondrie dans le réticulum endoplasmique où le cytochrome P450 c17 la transforme en 17-hydroxyprégnénolone. Ensuite, la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, Δ^5 - Δ^4 isomérase, transforme la 17-

hydroxyprégnénone en 17-hydroxyprogestérone, laquelle sera convertie en 11-désoxycortisol par la 21-hydroxylase, localisée dans le réticulum endoplasmique lisse. Ce dernier stéroïde est transféré vers la mitochondrie où a lieu la dernière étape de la biosynthèse du cortisol qui est une 11-hydroxylation catalysée par le cytochrome P450 c11.

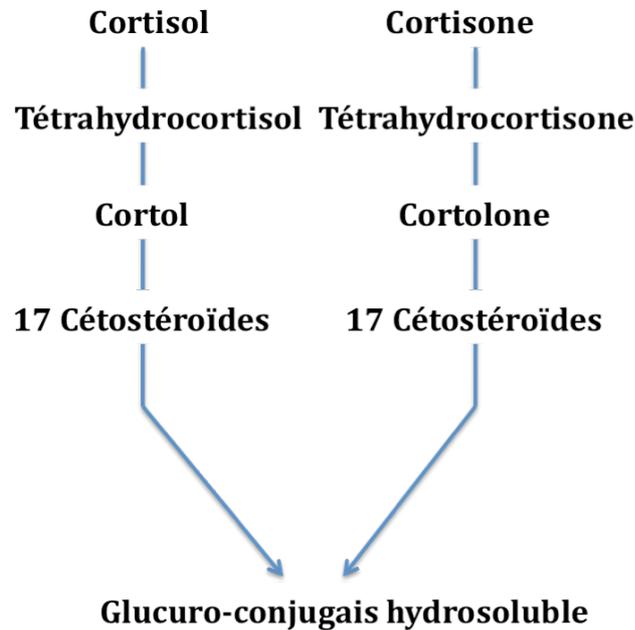
Le cortisol, ainsi formé, est en grande partie libéré dans la circulation alors qu'une faible fraction reste stockée dans la surrénale.

(2) Cinétique et métabolisme

Le cortisol est libéré dans la circulation sanguine sous forme épisodique, en réponse à des stress physiques et métaboliques. Cette libération est dominée par un cycle nyctéméral, l'activité corticotrope demarrant vers 3-4 heures le matin : la concentration sanguine de cortisol est alors maximale le matin entre 6 et 8 heures (15 µg/100 ml de sang) et minimale le soir. Ce cycle de sécrétion suit de quelques heures celui de l'ACTH, dont le pic est situé en milieu de nuit. Dans le sang, le cortisol circule en partie lié à l'albumine (5%) mais surtout à une protéine spécifique de transport de cortisol, la transcortine ou CBG (Cortisol Binding Globulin) à un taux de 90%. Environ 5% du cortisol circulent librement et constitue la fraction physiologiquement active. La demi-vie dans le plasma est de 60 à 70 minutes. Le cortisol, libéré rapidement après un stress, peut ainsi présenter des concentrations sanguines fluctuantes au cours de la journée.

La destruction et l'élimination du cortisol se fait au niveau du foie. Il est transformé par une 11β-déshydrogénase en cortisone d'activité biologique pratiquement égale à celle du cortisol et cette réaction est réversible. Les deux hormones, cortisol et cortisone, subissent ensuite les mêmes transformations métaboliques dont les quatre principales étapes sont les suivantes :

Figure n°5 : Destruction et élimination du cortisol.



La destruction du cortisol ainsi que de la cortisone se fait par la voie suivante : suppression de la double liaison entre C4 et C5 menant au dihydrocortisol, réduction du groupe 3-céto en 3-dyhydro avec formation de tétrahydrocortisol et de tétrahydrocortisone, réduction du groupe C20 donnant le cortol à partir du cortisol et la cortolone à partir de la cortisone, la séparation de la chaîne latérale en 17 créant ainsi des 17 céstéroïdes.

Quantitativement, 1% de la cortisone et du cortisol est excrétée sous forme intacte dite libre. La majeure partie de tous les métabolites est excrétée sous forme de glucuro-conjugés hydrosolubles (60 à 70%).

(3) Milieux biologiques

- *Le sang*

Le cortisol sérique est dosé classiquement par immunodosage et correspond à la mesure du cortisol total circulant (libre et lié). Les valeurs usuelles de cortisol sérique, pour un adulte sont données ci-dessous à titre indicatif :

- entre 8 heures à 10 heures AM : 250 à 700 nmol/l, soit 100 à 250 ng/ml,
- entre 16 heures à 24 heures PM : 50 à 350 nmol/l, soit 20 à 120 ng/ml.

Pour un même sujet, les taux de cortisol du matin sont environ le double de ceux du soir. Il est important de laisser le patient se reposer avant le prélèvement, le stress induit entraînant des poussées de sécrétion de l'ACTH, et donc du cortisol. Pour une personne travaillant la nuit, le cycle nyctéméral est inversé, aussi le taux maximal sera à son réveil.

Chez l'enfant, le rythme circadien apparaît entre 6 et 10 ans et les taux circulant rejoignent ceux de l'adulte après l'adrénarchie (maturation de la fonction androgénique des glandes surrénales, vers 7-8 ans).

La détermination de la concentration sanguine en cortisol est utile au dépistage ou au diagnostic des états d'hypo- ou d'hypercorticisme. C'est d'ailleurs davantage au cours d'épreuves de stimulation ou de freination que le dosage sanguin du cortisol fournit une aide au diagnostic. En effet, la détermination d'un dosage unique de cortisol a parfois peu de valeur, car de nombreux facteurs influent sur son taux de sécrétion. Une hypercortisolémie ou une hypocortisolémie ne sont ainsi pas toujours synonymes d'hyper- ou d'hypofonctionnement surrénalien. En premier lieu, la concentration en transcortine (CBG), dont la synthèse hépatique augmente avec la grossesse ou les traitement par dose forte d'estrogènes, génère une hypercortisolémie sans variation de la fraction libre. Un taux élevé de cortisol circulant masque les variations dues au seul rythme nyctéméral.

- *L'urine*

Le fraction libre du cortisol (environ 5%) constitue la fraction physiologiquement active mais aussi la fraction rapidement métabolisée par le foie ou éliminée par les urines. Environ 1% de la production journalière de cortisol se trouve inchangé, non métabolisé, dans les urines.

Malgré la disponibilité de dosages sanguins fiables et rapides du cortisol et de l'ACTH, le dosage du cortisol libre urinaire sur une diurèse de 24 heures demeure un des éléments essentiels du diagnostic positif de certaines maladies telle que le syndrome de Cushing, à condition de disposer d'une technique avec une phase préanalytique permettant d'éliminer la plupart des substances pouvant interférer.

- *La salive*

Dans sa forme liée, le cortisol est biologiquement inactif, et elle est également trop volumineuse pour passer dans la salive. Seule une petite fraction non liée de l'hormone est disponible (5%) pour se diffuser au niveau salivaire. Ce faible niveau d'hormone mesuré

dans la salive est considéré comme une mesure directe de l'activité biologique, correspondant donc à la fraction libre dans le sérum (Gozansky et coll., 2005). Un nombre croissant d'études ont mis en évidence les avantages de la salive à cet égard (Kirschbaum et coll., 1999, 2000; Lac et coll., 2001). Les tests salivaires présentent de nombreux avantages tant dans la mise en œuvre que dans le reflet de ses résultats.

Premièrement, le prélèvement de salive est noninvasif et plus facile à effectuer chez des sujets dont la réponse de l'axe HHS est potentiellement plus sensible aux interventions stressantes (Bandelow et coll., 2000). En effet, cette méthode permet de limiter les variations qui pourraient survenir suite à une prise de sang. Ce mode de recueil permet aussi des prélèvements multiples pouvant être réalisés aisément par les sujets/patients et conservés au froid.

Troisièmement, les résultats du dosage du cortisol dans la salive ne sont pas influencés par les variations physiologiques ou pathologiques de la sécrétion de la protéine porteuse du cortisol, CBG. Elle permet donc une évaluation directe et sûre des sécrétions de l'axe HHS.

De nombreuses études ont démontré une corrélation positive entre les concentrations sériques et les valeurs salivaires de cortisol (Walker et coll., 1978; Vining et coll., 1983; McCracken et coll., 1989; Lac et coll., 1993; Obminski et coll., 1997; Kirschbaum et coll., 1999; Rantonen et coll., 2000; Gallagher et coll., 2006; Poll et coll., 2007) au repos. Compte tenu de cette corrélation entre le sérum et la valeur hormonale salivaire au repos, des études ont été réalisées à l'exercice afin de valider cette corrélation entre salive et sang (O'Connor et coll., 1987; Port et coll., 1991; del Coral et coll., 1994; Paccotti et coll., 2005; Cadore et coll., 2008). L'ensemble de ces études valident l'utilisation de cette méthode d'investigation de l'axe HHS tant au repos qu'à l'exercice.

6. Mode d'action des glucocorticoïdes

6.1. Les récepteurs

Les glucocorticoïdes, du fait de leur solubilité, traversent librement les membranes cellulaires cytoplasmiques. Ils agissent sur leurs tissus cibles par l'intermédiaire de récepteurs de deux types : le récepteur des minéralocorticoïdes (qui possède une forte affinité pour le cortisol) et le récepteur des glucocorticoïdes (GR : Glucocorticoids

receptors) dont l'affinité pour le cortisol est beaucoup plus faible. Les GR appartiennent à la super famille des récepteurs nucléaires tout comme les récepteurs aux minéralocorticoïdes, à la progestérone, aux hormones thyroïdiennes... (Robinson-Rechavi et coll., 2001). Il existe deux isoformes du GR : l'isoforme α (GR α) et l'isoforme β (GR β). Le GR α est actif tandis que le GR β est inactif puisqu'il est incapable de se lier au cortisol. Ainsi, les glucocorticoïdes agissent via le GR α , la forme fonctionnelle majeure du GR (Roumestan et coll., 2004). Au niveau structural, le GR α se différencie par trois parties distinctes (figure n°6):

- Le domaine de liaison au ligand correspondant à la partie C-terminale,
- Le domaine de régulation transcriptionnelle correspondant à la partie N-terminale,
- Le domaine de liaison à l'ADN correspondant à la partie intermédiaire.

Figure n°6 : Structure de l'isoforme α du récepteur aux glucocorticoïdes.



En l'absence de ligand, les GR α se trouvent dans le cytoplasme en association avec d'autres protéines, notamment à deux molécules HSP 90 (Heat Shock Protein) qui lui permettent certainement de les maintenir à l'état inactif. L'ensemble représente un complexe protéique.

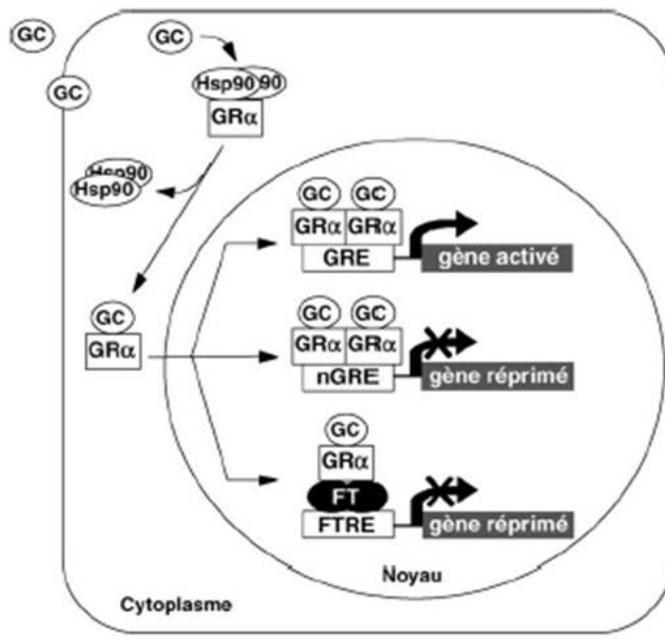
Seule la fraction libre du corticoïde (soit 5%) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur. La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer une modification de la configuration du récepteur ainsi qu'une dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire). Ce changement de configuration lui permet d'interagir avec la molécule d'ADN par l'intermédiaire des protéines à doigt de zinc. Les GR ainsi activés reconnaissent des séquences spécialisées de l'ADN, dont le GRE (Glucocorticoid Responsive Element). Ces séquences se situent en amont du gène cible. La liaison ligand-récepteur-ADN permet l'activation de facteurs transcriptionnels qui sont à l'origine de l'activation de l'ARN polymérase II, elle-même à l'origine de la synthèse de nouveaux ARNm (figure n°7). Une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires (interleukine, etc.) est ainsi retrouvée. Cette liaison peut inhiber également la transcription

de certains gènes (*via* un enroulement plus serré de l'ADN entraînant un accès plus restreint des facteurs de transcription à leurs sites de fixation).

Par ailleurs, les glucocorticoïdes n'ont pas seulement une action directe sur les GRE. Ils peuvent également influencer sur des protéines de régulation transcriptionnelle (NF- κ B, NF-IL6) qui vont agir sur l'ADN.

Des études ont montré que les glucocorticoïdes seraient susceptibles d'entraîner une action cellulaire sans aucune fixation préalable sur un récepteur (Hua et coll., 1989 ; Wilkström et coll., 2003). Ces mécanismes d'action sont décrits comme atypiques et contrairement à ce que l'on a pu détailler précédemment, n'ont en aucun cas une action génomique. Pour conclure, il semblerait exister des actions post-transcriptionnelles sur l'ARNm qui pourraient être responsables des effets rapides des corticoïdes.

Figure n°7 : Mode d'action des glucocorticoïdes (Roumestan et coll., 2004).



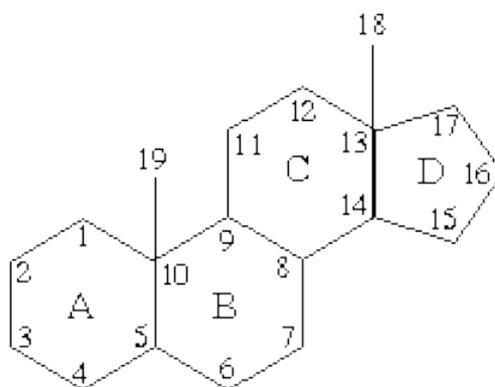
Les glucocorticoïdes se diffusent passivement à travers la membrane plasmique pour atteindre leur récepteur. En l'absence de ligand, le récepteur est complexé à des protéines de choc thermique, en particulier HSP 90. La liaison de glucocorticoïde provoque la dissociation de HSP 90 et la translocation nucléaire de la quasi-totalité des molécules du récepteur. Celle-ci module alors la

transcription de gènes cibles, soit positivement par un processus appelé transactivation, soit au contraire négativement selon deux mécanismes de transrépression distincts.

6.2. Relation structure-activité

Les structures de ces molécules ont été établies dans les années qui suivirent leur isolement. Qu'ils soient naturels comme le cortisol ou obtenus par synthèse, les glucocorticoïdes présentent tous une homogénéité de structure, avec sur le noyau pregnane (figure n°8), des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité.

Figure n°8 : Structure du noyau pregnane.



A partir de ce noyau pregnane (figure n°8), il existe des fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde qui sont :

- Une fonction cétone en 3,
- Une fonction cétone en 20,
- Une double liaison 4-5 sur le cycle A,
- Une fonction hydroxy en 11-β.

Toujours à partir de ce noyau pregnane (figure n°8), les études relatant les relations structure-activité, ont mis en évidence des fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire :

- Une double liaison 1-2 sur le cycle A (favorisant l'effet sur le métabolisme des glucides par rapport à la rétention sodée),
- Un fluor en 6α ou en 9α (augmentant toutes les activités biologiques des corticoïdes),
- Une méthylation en 6α (renforçant l'effet anti-inflammatoire),
- Une fonction hydroxy en 17 et en 21.

Une modulation moléculaire structurale peut conduire à la dissociation de leur activité. Les dérivés obtenus ont alors l'une ou l'autre des propriétés de la molécule mère. Il existe donc une relation entre la structure d'une molécule et son activité. Toute variation structurale imposée à une molécule peut en modifier quelque peu l'activité. Les activités biologiques peuvent être appréhendées au niveau pharmacologique, clinique ou même à celui des récepteurs. Tout cela a permis d'enrichir considérablement l'arsenal thérapeutique des différentes classes de médicaments, y compris celle des corticoïdes. Toutes ces molécules commercialisées ont un effet minéralocorticoïde et anti-inflammatoire déterminé par rapport à la molécule mère, le cortisol (minéralocorticoïde : 1 et anti-inflammatoire : 1).

Ces travaux de synthèse ont fourni, outre l'hormone souhaitée, de nombreux intermédiaires de structures voisines de celle du cortisol.

Tableau 1 : *Equivalences anti-inflammatoires et demi-vie biologiques des principaux corticoïdes.*

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïdes	Equivalence de dose	Demi-vie plasmatique (minute)	Demi-vie biologique (heure)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	90	8-12
Cortisone	0.8	0.8	25 mg	30	8-12
Prednisone	4	0,8	5 mg	60	
Prednisolone*	4	0.8	5 mg	200	12-36
Méthylprednisolone	5	0.5	4 mg	200	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	200-300	12-36
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg	200	36-54
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg	200	36-54
Cortivazol	60	0	0,3mg	> 300	> 60
Budésonide	-	-	-	-	2-3

* *La prednisolone correspond au métabolite pharmacologiquement actif après une prise orale de prednisone.*

7. Propriétés pharmacologiques

7.1. Action sur les métabolismes

7.1.1. Métabolisme glucidique

Les glucocorticoïdes permettent la protection des fonctions glucodépendantes du système nerveux central. Ainsi la formation de glucose est stimulée, tandis que son utilisation périphérique dans les tissus adipeux, la peau, les fibroblastes est diminuée, ce qui permet son stockage sous forme de glycogène (Richard et coll. 1997).

De plus, les glucocorticoïdes facilitent la néoglucogenèse hépatique à partir des acides aminés ainsi qu'à partir du lactate et des lipides. Deux mécanismes apparaissent avec en premier lieu une facilitation de l'entrée des acides aminés dans les cellules hépatiques et de leur transformation en glucose en stimulant l'activité et la synthèse des transaminases hépatiques. Le second mécanisme est la stimulation de la synthèse d'enzymes nécessaires pour la gluconéogenèse comme :

- la glucose 6 phosphatase,
- la phosphoénolpyruvatecarboxykinase (PEPCK),
- la fructose 1-6 diphosphatase,
- la pyruvate carboxylase.

L'exposition prolongée à de fortes doses de glucocorticoïdes provoque l'apparition d'une glycémie élevée à jeun, une résistance à l'insuline augmentée, une tolérance au glucose diminuée et une glycosurie pouvant laisser apparaître un diabète dit cortisonique (peu sensible à l'insuline) (Darmon et coll., 2006).

Mais actuellement, le mécanisme par lequel les glucocorticoïdes inhibent l'utilisation périphérique du glucose dans les tissus (tissu adipeux, peau), les fibroblastes et les thymocytes n'est pas bien connu. Ils s'opposent à l'action de l'insuline sur les tissus périphériques par un mécanisme complexe, à plusieurs niveaux : réduction de l'activité du récepteur de l'insuline, altération des post-récepteurs et accélération de la dégradation de l'insuline.

7.1.2. Métabolisme protidique

L'action catabolique protéique et l'activité anabolique glucidique sont étroitement liées. Les acides aminés circulants, mobilisés à partir de différents tissus, sont les substrats des enzymes impliqués dans la production de glucose et de glycogène.

Dans le muscle, la peau, les tissus adipeux, conjonctifs et osseux, l'incorporation du glucose et des acides aminés est diminuée. Ceci s'accompagne d'une accélération de la dégradation de l'ARN et des protéines, et de la libération des acides aminés de différents tissus, notamment du muscle (augmentation urinaire de l'urée). Le reflet clinique en est la réduction de la masse musculaire, entraînant une amyotrophie musculaire qui peut être importante, l'atrophie des tissus lymphoïdes et celle du tissu de soutien de l'os, aggravant l'ostéoporose. Ces effets secondaires sont les plus fréquents, néanmoins ils sont à considérer uniquement lors de corticothérapie dépassant 3 mois. Un régime alimentaire riche en protéines est donc conseillé lors d'un traitement par les glucocorticoïdes (*La corticothérapie en pratique* de Nathalie et coll., 1998).

7.1.3. Métabolisme lipidique

Les glucocorticoïdes ont deux effets principaux, la redistribution de la graisse d'une part (accumulation au niveau de la face et du dos) (Richard et coll. 1997) et un effet permissif des agents lipolytiques, avec la libération des triglycérides à partir des tissus adipeux et du foie d'autre part. Cette lipolyse va se traduire par une libération d'acides gras et de glycérol. Le glycérol peut être alors utilisé comme substrat au cours de la néoglucogenèse hépatique (Fain et coll., 1983 et Divertie et coll., 1991). Quant aux acides gras libres, ils inhibent l'utilisation du glucose par les tissus périphériques et constituent une source d'énergie. De plus, la synthèse hépatocytaire des triglycérides est probablement stimulée par les glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes inhibent la synthèse des longues chaînes d'acides gras au niveau des adipocytes. De plus, ils favorisent l'action de différentes hormones lipolytiques telles que les catécholamines, le glucagon et l'hormone de croissance. Mais le mécanisme de l'action permissive des glucocorticoïdes n'est pas encore connu (*La corticothérapie en pratique* de Nathalie et coll., 1998).

7.2. Action sur le métabolisme hydro-électrolytique

Le cortisol à forte dose a un effet voisin de celui de l'aldostérone. Il provoque une rétention sodée avec fuite urinaire de potassium et d'ion H^+ : alcalose hypokaliémique. Mais la puissance est minime par rapport à celle de l'aldostérone. Cette rétention est variable selon la molécule choisie (liée à son activité minérolocorticoïde) et dépend de la durée et de la dose prescrite.

A forte dose, le cortisol augmente la calciurie par action sur l'os et le rein.

7.3. Action anti-inflammatoire

Les glucocorticoïdes sont actuellement les anti-inflammatoires les plus puissants et cette propriété est le motif essentiel de leur emploi en thérapeutique. De nombreux progrès ont été réalisés au cours des dernières années dans la compréhension de leur mode d'action, sans que néanmoins ce dernier soit parfaitement élucidé.

Le résultat anti-inflammatoire des corticoïdes est le résultat d'une cascade de réactions débutant à l'intérieur de la cellule et aboutissant à la correction des phénomènes inflammatoires tissulaires. Un bref rappel du déroulement de la réaction inflammatoire aiguë permet de mieux comprendre leur action.

Quel que soit le stimulus (traumatique, physique, chimique ou infectieux), le phénomène inflammatoire se développe, au niveau musculaire, dans les tissus conjonctifs, en cinq phases successives (Russo-Marie F. 1989) :

Elle débute par la reconnaissance de l'agent « étranger » donnant à l'organisme le signal d'initiation et représente un moyen de défense permettant d'éliminer l'agresseur.

La deuxième étape est vasculaire, caractérisée par une vasodilatation importante des artères, veines puis veinules avec accélération du flux sanguin. Les leucocytes adhèrent aux parois des veinules puis migrent dans l'espace extravasculaire.

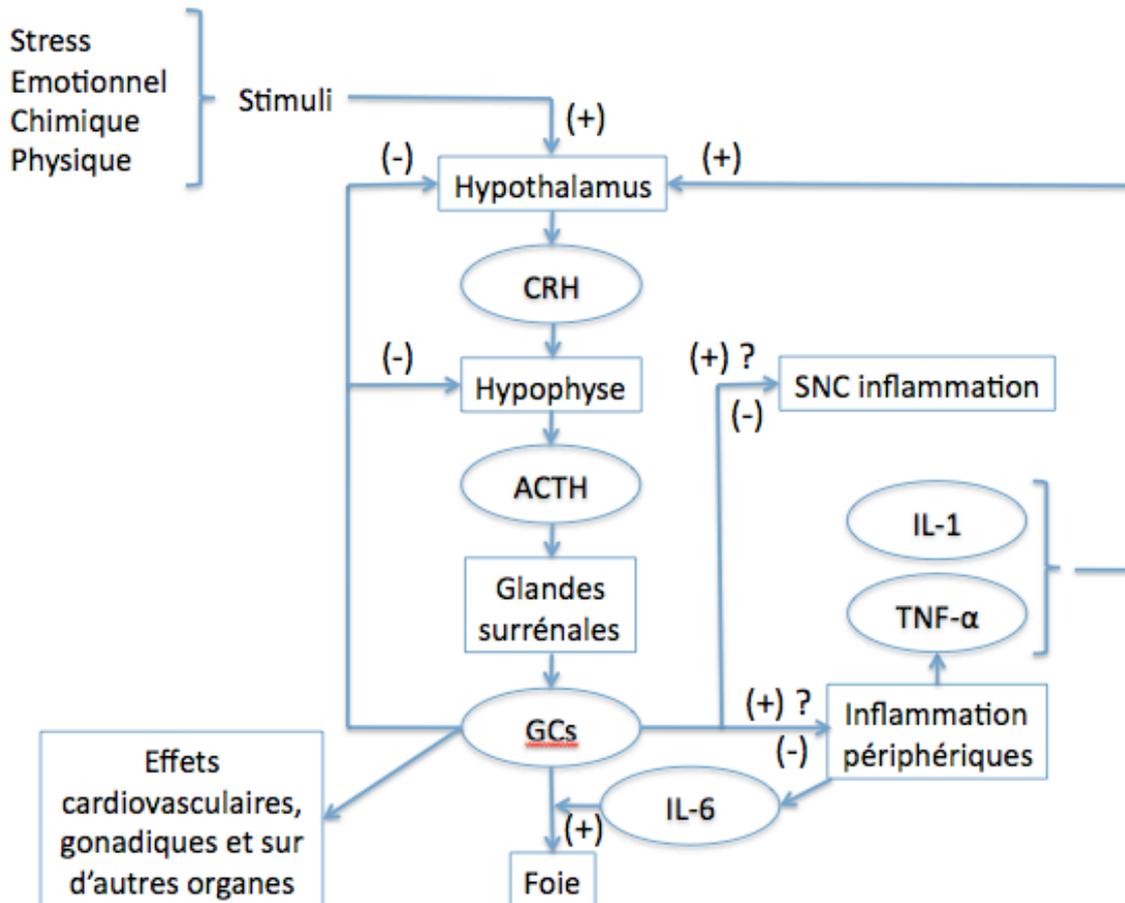
La troisième étape est la modification des vaisseaux et l'activation des cellules endothéliales des veinules et des cellules circulantes (polynucléaires neutrophiles puis monocytes).

La quatrième étape est cellulaire. Les polynucléaires et les macrophages ont pour fonction essentielle l'ingestion des particules de l'élément étranger par pinocytose et

phagocytose, puis leur destruction intracellulaire grâce aux enzymes protéolytiques et hydrolytiques contenues dans leurs lysosomes ; le foyer inflammatoire est ainsi nettoyé.

La dernière étape est la phase de réparation : la prolifération des fibroblastes assure la synthèse des fibres de collagène et des mucopolysaccharides, qui vont former la trame du nouveau tissu conjonctif.

Figure n°9 : L'axe corticotrope et l'inflammation (Dinkel et coll., 2002).



Ce processus inflammatoire se caractérise principalement par la production de cytokines. Parmi de nombreuses cytokines, l'interleukine-1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor* (TNF) jouent un rôle primordial dans la mise en place du processus inflammatoire (Cavaillon, 1995). L'IL-1- β , l'IL-6 et le TNF- α , sécrété localement dans le tissu infecté, se diffusent dans le cerveau *via* la circulation. Ainsi, l'hypothalamus produit le *Corticotropin Releasing Factor* (CRF), qui agit à son tour sur l'hypophyse en stimulant la production de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui va finalement, au niveau surrénalien, amplifier

la production de glucocorticoïdes, puissant inhibiteur de la production de cytokines (figure n°9).

Les glucocorticoïdes agissent à différents niveaux de la réaction inflammatoire. Leur activité anti-inflammatoire serait essentiellement liée à leur effet sur certaines fonctions macrophagiques qui peuvent être immédiates, précoces ou, au contraire, tardives. Les glucocorticoïdes suppriment la production et altèrent la fonction des médiateurs de l'inflammation et inhibent la réponse inflammatoire en contrôlant essentiellement la phase cellulaire.

Les glucocorticoïdes inhibent l'accès des leucocytes au site inflammatoire. Ils bloquent la libération de nombreuses cytokines (IL-2, IL-6, THF- α), diminuent la production et la libération des prostaglandines et des leucotriènes.

Les glucocorticoïdes inhibent la perméabilité vasculaire secondaire à l'action des médiateurs tels l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes. Ils bloquent la synthèse des cytokines par répression du gène de transcription, inhibent la synthèse de certains récepteurs des cytokines (récepteur à l'IL-2), bloquent l'expression du gène IL-6. De plus, ils inhibent la production d'IL-8, facteur chimiotactique pour les polynucléaires et les lymphocytes T. Par ailleurs, les glucocorticoïdes de synthèse ont la capacité d'inhiber la production d'autres mécanismes de l'inflammation (action sur la production de lipocortine-1, agent anti-inflammatoire *via* l'inhibition de la production d'écossanoïdes et d'anion superoxyde) (Goulding et coll., 1993).

L'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est donc très puissante, à la fois précoce et tardive. Ils réduisent les symptômes cliniques (œdème, rougeur, chaleur, douleur) et biologiques (vitesse de sédimentation, fibrogène) de l'inflammation. Ils seront souvent utilisés dans le traitement de diverses maladies rhumatismales.

7.4. Effet immuno-modulateur

Les glucocorticoïdes diminuent le tissu lymphoïde ainsi que le nombre de lymphocytes et le nombre des éosinophiles. De plus, ils diminuent le nombre de plasmocytes et la production d'anticorps.

En effet, ils agissent sur les différentes étapes cellulaires : inhibition de la reconnaissance antigénique, des mécanismes d'amplification de la phase effective de la réponse immunitaire (multiplication des lymphocytes par inhibition de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires activées : IL-1, IL-6, IL-2, INF et TNF) (Emilie et coll., 1986).

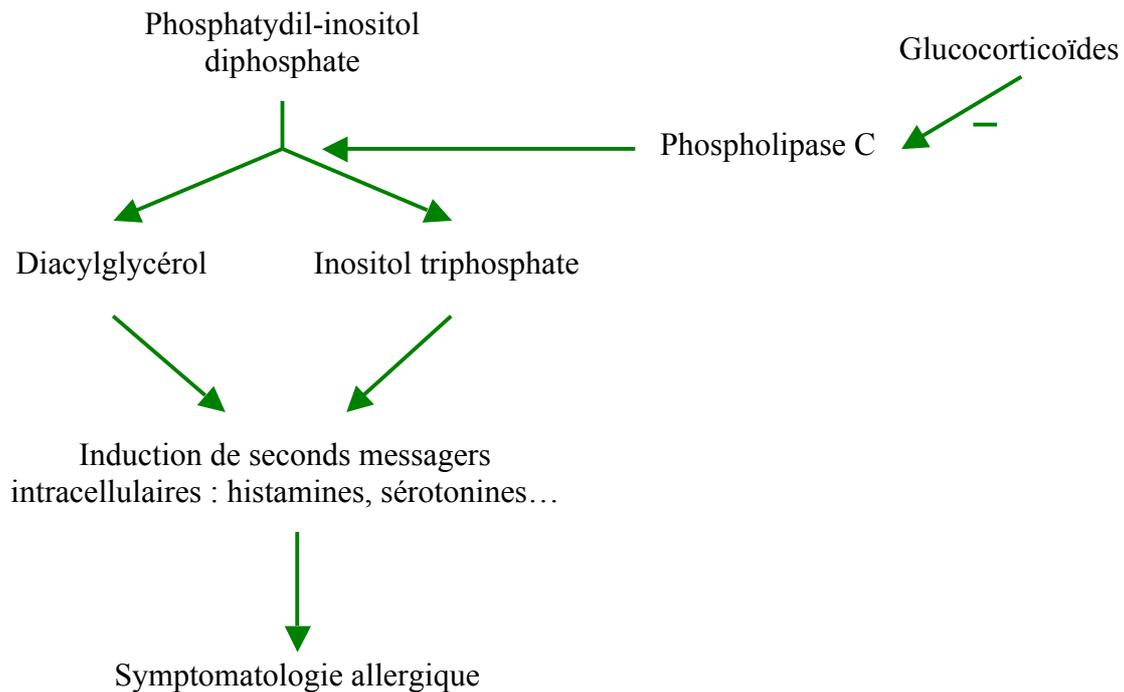
Ces effets sont recherchés dans le cadre de pathologies où le contrôle de la réponse immunitaire est prioritaire. Les glucocorticoïdes de synthèses sont ici utilisés pour leur effet immunosuppresseur. En effet, sans modifier les réactions antigène-anticorps elles-mêmes, les glucocorticoïdes diminuent les réactions de rejet des organes greffés, par leur effet anti-inflammatoire et leucocytaire, ainsi que les symptômes de diverses maladies à composante immunologique.

7.5. Effet antiallergique

Les réactions allergiques sont déclenchées par la fixation des immunoglobulines E (IgE) activées par l'allergène sur des récepteurs spécifiques exprimés par les mastocytes et les basophiles. Cette fixation entraîne la scission du phosphatidyl-inositol diphosphate intramembranaire, ce qui active la dégranulation cellulaire, libérant ainsi les médiateurs de l'allergie que sont l'histamine, la sérotonine ou encore les leucotriènes (figure n°10).

Les corticoïdes, en inhibant cette scission, bloquent le relargage des médiateurs. Ainsi l'IgE fixée sur le polynucléaire basophile ou mastocyte, devient incapable d'activer ce dernier. L'effet anti-allergique des corticoïdes est puissant et très rapide et s'exerce alors que sont présents l'allergène et les IgE spécifiques (Ettinger WH et coll., 1988).

Figure 10 : Blocage de l'activation membranaire et de la dégranulation des cellules.



Ils sont très efficaces dans le traitement de l'asthme, de l'œdème de Quincke, de diverses manifestations allergiques cutanées.

7.6. Effets sur les tissus

7.6.1. Le métabolisme osseux

Le remodelage osseux est un mécanisme perpétuel et celui-ci est essentiel au maintien l'homéostasie phosphocalcique. Il est assuré par les ostéoblastes, qui synthétisent le tissu ostéoïde ainsi que par les ostéoclastes, qui résorbent l'os. La stabilité de la masse osseuse dépend de l'équilibre de ces deux phénomènes (Chenu et coll., 1990).

Les mécanismes entraînant une perte osseuse, liés aux glucocorticoïdes, touchent à la fois la formation et la résorption de l'os. Cette perte est estimée de 4 à 10% de la masse osseuse par an lors de traitement à fortes doses. Les différentes études du tissu osseux montrent une diminution du volume trabéculaire osseux, une augmentation de la résorption osseuse et une dépression de la vitesse d'apposition ostéoblastique (Charhon et coll., 1987). De plus, les glucocorticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium et augmentent son excrétion urinaire. Ils produisent une hypocalcémie avec hypercalciurie.

En effet, si l'os trabéculaire est plus sensible aux effets des glucocorticoïdes c'est la conséquence de la présence de surfaces d'échanges plus importantes. La perte osseuse sera plus grande au niveau axial, au niveau du rachis lombaire ainsi que sur le col fémoral.

L'importance de l'ostéoporose est dépendante de deux facteurs, la durée de la corticothérapie et les doses employées. Ce risque d'ostéoporose sera important pour des doses équivalentes ou supérieures à 15 mg/jour de prednisolone pendant plus de 6 mois. La perte osseuse apparaît rapidement sous corticothérapie puis se ralentit. Les mêmes effets nocifs pour l'os seront retrouvés après l'utilisation de glucocorticoïdes retardés intra-articulaire ou intramusculaire injectés plusieurs fois à intervalles rapprochés (4 à 6 injection/trimestre). Par contre, il semble démontré dans la littérature (De Nijs et coll., 2006 ; Eastell et coll., 1998) que des corticothérapies de courte durée n'entraînent aucune modification du métabolisme phosphocalcique. Il est donc improbable qu'une déminéralisation à long terme puisse être provoquée par une seule cure. Cela dit, la répétition trop fréquente des cures peut aboutir à une déminéralisation, comme avec une corticothérapie prolongée.

7.6.2. Les éléments figurés du sang

- *Hématies*

Une polyglobulie, fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Cushing, est probablement causée par une sécrétion excessive de glucocorticoïdes. Le cortisol et ses équivalents stimulent la moelle. Les glucocorticoïdes peuvent par ailleurs sensibiliser les progéniteurs érythroblastiques à des facteurs de croissances médullaires comme l'érythropoïétine et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor). Chez l'animal, des études ont montré une stimulation de l'érythropoïèse *via* les glucocorticoïdes et l'ACTH (Pospisil et coll., 1972 et Malgor et coll., 1974). Les glucocorticoïdes jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie et en particulier dans la stimulation de l'érythropoïèse (Bauer et coll., 2006). Ils améliorent la formation d'érythroïdes (Golde et coll., 1976), augmentent la prolifération d'érythroïdes en présence d'une quantité limitée d'EPO (Udupa et coll., 1986) et restaurent l'érythropoïèse chez des sujets atteints d'anémie (Zito et coll., 1977 et Liang et coll., 1994). Une production insuffisante de corticoïde dans la maladie d'Addison est associée à une anémie, alors qu'une augmentation du taux de glucocorticoïde est associée à une augmentation des globules rouges (augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite), chez des patients atteints du syndrome de Cushing. Les glucocorticoïdes de synthèses restreignent l'activité

de facteurs cellulaires (c-kit), permettant ainsi la production d'érythrocytes *via* les récepteurs à l'EPO (Von Linden et coll., 1999) et d'érythroïdes *via* les récepteurs aux cytokines (Kolbus et coll., 2003).

- *Polynucléaires neutrophiles*

Les glucocorticoïdes augmentent le taux de polynucléaires du sang circulant en accélérant leur sortie du pool de stockage médullaire et en diminuant leur sortie de la circulation sanguine.

Ils provoquent aussi une démargination des polynucléaires neutrophiles. Ainsi, 5 heures après une dose pharmacologique de glucocorticoïdes, le taux de polynucléaires neutrophiles augmente de 4000/ μ g. Leur demi-vie est prolongée d'environ 10 heures (Bishop et coll., 1968, Dale et coll., 1975 et Stausz et coll., 1993).

- *Monocytes*

Après administration de glucocorticoïdes, une monocytopenie avec diminution des monocytes au site de l'inflammation apparaît, cependant elle est très transitoire. L'absence de monocytes dans la réponse inflammatoire et leur échec à élaborer des médiateurs chimiques comme les prostaglandines prédisposent les patients traités par glucocorticoïdes aux infections aux cours desquelles les monocytes jouent un rôle protecteur comme les infections fongiques, microbactériennes et les infections opportunistes (Rinehard et coll., 1975 ; Dale et coll., 1974).

- *Polynucléaires éosinophiles*

La production des polynucléaires éosinophiles est dépendante des lymphocytes T (Fisher et coll., 1958). Leur prolifération et leur maturation sont sous le contrôle de facteurs de croissance, dont le plus important est l'interleukine IL-5 qui est ainsi augmentée dans de nombreuses affections qui s'accompagnent d'hyperéosinophilie (asthme, maladies parasitaires, etc.) et les traitements par l'IL-2. Dans l'asthme, les glucocorticoïdes agissent en inhibant la sécrétion d'IL-5 par les lymphocytes T (CD25) et les monocytes qui induisent l'infiltration des cellules endobronchiques par les éosinophiles (Beeson et coll., 1977).

• *Lymphocytes*

La mort cellulaire physiologique, apoptose, est importante pour le développement des lymphocytes non fonctionnels ou réactionnels dans le thymus et dans les centres germinaux des ganglions (Carson et coll., 1993). L'exposition des lymphocytes à de fortes concentrations de glucocorticoïdes entraîne une activation des endonucléases et la fragmentation de l'ADN (Cohen et coll., 1984). Les glucocorticoïdes, à des concentrations pharmacologiques, ont un puissant effet immunosuppresseur qui ne dépend pas de la division des lymphocytes (Cupps et coll., 1987). Par ailleurs, la redistribution des lymphocytes induite par les glucocorticoïdes peut être responsable de la lymphopénie. Parmi les sous-groupes de lymphocytes, les lymphocytes T immature du thymus sont les plus sensibles. Ils possèdent des récepteurs de haute affinité pour les glucocorticoïdes. Les complexes récepteurs-glucocorticoïdes se lient à des séquences de l'ADN spécifique et induisent des ARN messager (ARNm) pour des protéines qui inhibent le transport de glucose et l'hydrolyse des phospholipides. Enfin, les glucocorticoïdes inhibent la synthèse de l'interleukine 2 (IL-2) par les lymphocytes T (Northrup et coll., 1992).

7.6.3. Le système nerveux central

Il existe des récepteurs aux stéroïdes dans le cerveau, ce qui explique la possibilité d'effets directs des glucocorticoïdes sur le système nerveux central et la survenue de modifications de l'humeur et des comportements.

Lors des traitements prolongés un état de dépendance psychique peut subvenir. La majorité des patients dont l'humeur est modifiée ont une euphorie, une insomnie, une agitation et une hyperactivité motrice (Von Zerssen et coll., 1976 ; Carpentier et coll., 1982 ; Born et coll., 1988 ; Klein et coll., 1996 ; Plihal et coll., 1996).

Les glucocorticoïdes élèveraient l'excitabilité du système nerveux central. Ceci serait lié à leur effet sur la transmission synaptique et leur effet « fixation » à des protéines spécifiques du cytosol. L'hyperexcitabilité secondaire à l'administration de désoxycorticostérone serait liée à des modifications des ions sodium et potassium dans le cerveau, alors que pour le cortisol, les effets seraient médiés par les récepteurs cytoplasmiques.

7.6.4. L'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien

Des études s'intéressant à la fixation des glucocorticoïdes ont permis de mettre en évidence dans l'hypophyse, dans l'hypothalamus et d'autres régions du cerveau. Cependant, le lien entre leur présence et leur effet régulateur sur l'ACTH n'est pas encore compris. L'inhibition de la synthèse et de la sécrétion de l'ACTH est secondaire à l'inhibition de la transcription de son gène. De plus, il y aurait une diminution du nombre des récepteurs du CRF (Corticotrophin Releasing Factor). Ces mécanismes expliquent le rétro-contrôle qui se fait avec délai mais non celui qui a lieu en quelques secondes ou minutes après une élévation du cortisol circulant et qui pourrait être médié par des récepteurs à la surface de certaines cellules.

Le degré d'inhibition est d'autant plus important que la durée et la dose du traitement sont élevées (Livanou et coll., 1967). Cette réponse varie aussi selon le glucocorticoïde choisi et d'une façon générale, elle est très élevée avec les dérivés fluorés du type dexaméthasone. La bétaméthasone provoque une baisse plus importante du cortisol plasmatique que la prednisolone à doses anti-inflammatoires comparables (Downie et coll., 1978). Mais elle sera variable selon le mode d'administration (continu ou discontinu), l'horaire des prises (freination maximum le soir), et enfin la durée du traitement.

Les glucocorticoïdes interfèrent aussi avec le cycle menstruel. En effet, l'ovulation peut être bloquée par la triamcinolone lorsqu'elle est administrée du 1^{er} au 2^{ème} jour du cycle. Mais les mécanismes restent inconnus.

7.6.5. Le système digestif

Les prostaglandines (PGE1 et PGE2) inhibent la stimulation de la sécrétion gastrique provoquée par l'alimentation, l'histamine ou la gastrine. Le volume de sécrétion, l'acidité et le contenu en pepsine sont diminués par un effet direct sur les cellules sécrétrices. De plus, ces prostaglandines sont vasodilatatrices et interviennent probablement dans la régulation du flux sanguin local. La sécrétion du mucus de l'estomac et de l'intestin grêle est augmentée par les prostaglandines. Ainsi celles-ci contribuent elles au maintien de l'intégrité de la muqueuse.

Les effets gastro-intestinaux des glucocorticoïdes seraient liés à leur effet délétère sur la synthèse des prostaglandines cyto-protectrices. De plus, les glucocorticoïdes inhibent les divisions cellulaires de la muqueuse gastrique.

Ils ont donc un effet ulcérigène car ils entravent la synthèse des glycoprotéines et augmentent la sécrétion peptidique et acide de l'estomac.

7.7. Autres activités

7.7.1. Effet sur la peau

Les glucocorticoïdes retardent ou empêchent la cicatrisation de la peau du fait de l'action catabolique sur les fibroblastes. De plus, ils inhibent la croissance des fibroblastes et la synthèse des mucopolysaccharides.

7.7.2. Effet sur les hormones

Les glucocorticoïdes diminuent la production des hormones sexuelles, soit directement par inhibition de la synthèse gonadique, soit indirectement par freinage de la sécrétion d'ACTH et donc de la synthèse d'androgènes surrénaliens qui conduit à une diminution de la synthèse d'œstrogènes et de testostérone par les gonades.

De plus, ils freinent la libération hypophysaire d'ACTH mais ne diminuent pas la concentration plasmatique de β -endorphine. Ils diminuent également la sécrétion de TSH et de FSH (Goldfien A., 2000).

La prolactine (PRL) est sécrétée par l'antéhypophyse. L'expression du gène de la PRL est sous la dépendance de divers facteurs. Elle est simulée par la PRF (Prolactin Releasing Factor) qui n'est autre que la dopamine. Les glucocorticoïdes de synthèse répriment le gène de la PTL (hPRL) (Muller et coll., 1998).

La dexaméthasone augmente la concentration plasmatique de leptine au cours du repas (Laferrere B et coll., 1998). La prednisolone (30mg/j à 8 heures du matin pendant 5 jours) semble diminuer la concentration plasmatique de ghreline (Otto B et coll., 2004). Enfin, les glucocorticoïdes induiraient une augmentation de la concentration de leptine comme l'a montré l'étude d'Udden et coll. (2003) réalisée sur des femmes ménopausées

traitées pendant 7 jours ou chez des personnes atteintes du syndrome de Cushing (excès chronique de sécrétion de cortisol) (Masuzaki et coll., 1997).

8. Utilisation en thérapeutique

8.1. Indication thérapeutique

Les glucocorticoïdes de synthèse ont essentiellement une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ils ne sont que rarement employés comme traitement substitutif des déficits en cortisol ou en ACTH. Au cours des 40 dernières années, leur utilisation pharmacologique s'est par contre développée dans les maladies allergiques, inflammatoires, auto-immunes ou néoplasiques.

Le cortisol comme la majorité de ses dérivés synthétiques est efficace lorsqu'il est administré par voie orale. Des administrations intraveineuses peuvent être réalisées avec des esters hydrosolubles de cortisone pour obtenir des concentrations plasmatiques élevées, de même que les injections intramusculaires pour prolonger la durée des effets thérapeutiques. Le nombre important des effets indésirables, liés à leur administration systémique, a conduit à l'élaboration de formes galéniques utilisables pour des traitements locaux ou régionaux. Ainsi, sont trouvés des corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme, des crèmes pour des utilisations dermatologiques, des collyres ou pommades ophtalmologiques ou des solutions pour pulvérisation nasale. Du fait de leur grande lipophilie, les glucocorticoïdes de synthèses traversent aisément la peau. Une application cutanée prolongée ou sur une étendue importante peut donc exposer le patient à des effets systémiques, y compris à une inhibition de son axe hypothalamo-hypophysaire. Il existe aussi d'autres formes locales telles que le cortivazol, utilisable pour des administrations intra-articulaires.

Ils sont utilisés dans de nombreuses maladies :

8.1.1. Maladie de Cushing

La maladie de Cushing, ou hypercorticisme chronique, est une maladie décrite par Harvey Cushing en 1932, qui se manifeste de manière clinique et est causée par un excès de sécrétion d'une hormone corticosurrénale, le cortisol, par les glandes surrénales et ayant des conséquences pathologiques. Il faut distinguer le syndrome de Cushing de la maladie

de Cushing qui en est une sous-catégorie. Le syndrome de Cushing peut également avoir une origine médicamenteuse en raison de prises excessives de glucocorticoïdes. Les manifestations les plus visibles sont l'apparition d'une obésité chronique de la partie supérieure du corps et un aspect bouffi du visage, des œdèmes avec rétention d'eau (à prévenir avec un régime pauvre en sodium), hypokaliémie, augmentation de la pression artérielle, aggravation d'un diabète, atrophie, faiblesse et fatigabilité musculaire, troubles du cycle menstruel, ralentissement voire arrêt de la croissance chez l'enfant.

8.1.2. Maladie d'Addison

Cette maladie endocrinienne rare est en rapport avec une insuffisance des glandes cortico-surrénales. Elle est caractérisée par une fatigue profonde avec hypotension artérielle et une coloration bronzée de la peau. Des douleurs lombaires et des troubles gastriques sont fréquemment associés

Dans la maladie d'Addison, il s'agit le plus souvent de la destruction chronique des deux glandes cortico-surrénales. Deux causes dominent :

- la rétraction corticale qui est une maladie auto-immune avec auto-anticorps anti glandes surrénales parfois associée à d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite, anémie de Biermer),
- la tuberculose, de plus en plus rare en France.

D'autres causes peuvent détruire les cortico-surrénales : métastases de cancers, syphilis, hémochromatose, amylose, artériosclérose, histoplasmosse, blastomycose, ablation traumatique ou chirurgicale des glandes surrénales...

Dans tous les cas, le déficit étant primitivement surrénalien, il y a une réponse de l'hypophyse qui sécrète de l'ACTH pour tenter de faire sécréter la surrénale. Cette hypersécrétion d'ACTH provoque une mélanodermie (teinte bronzée de la peau).

8.2. Contre indication

Les principales contre-indications à l'utilisation des corticoïdes sont :

- Hypertension artérielle,
- Insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale,
- Diabète de type 1 et 2,
- Etats de dénutrition,
- Tout type de foyer infectieux,
- Ulcères évolutifs,
- Cirrhoses,
- Grossesse : à éviter durant les trois premiers mois,
- Certaines pathologies psychiatriques,

8.3. Effets secondaires

Les traitements de courte durée, inférieurs à une semaine, même à posologie élevée, ont généralement peu d'effets indésirables. Le risque d'apparition d'effets indésirables croît avec la durée du traitement et l'augmentation de la posologie. Divers type de troubles peuvent être observés.

8.3.1. Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne peut survenir à l'arrêt du traitement, du fait de la mise au repos des glandes corticosurrénales due à l'administration de corticoïdes exogènes. Toute thérapeutique prolongée par glucocorticoïdes de synthèses comporte donc un risque d'installation d'une insuffisance surrénalienne.

8.3.2. Troubles osseux

Outre le fait que le cortisol diminue l'absorption intestinale et augmente l'excrétion urinaire du calcium, il induit un catabolisme osseux global conduisant à l'ostéoporose chez l'adulte et un arrêt réversible de la croissance chez l'enfant. Le développement de l'ostéoporose peut être freiné par le maintien d'une activité physique et une supplémentation en calcium et en vitamine D. La dépression ostéoblastique et

l'augmentation de la résorption ostéoclastique sont les principaux mécanismes des glucocorticoïdes de synthèses à l'origine de la perte osseuse.

Des récepteurs aux glucocorticoïdes sont présents dans les ostéoblastes permettant aux glucocorticoïdes de synthèses de diminuer la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et donc la formation osseuse (Meunier et coll. en 1994). Il en résulte une détérioration du volume trabéculaire.

8.3.3. Action sur le tissu adipeux

Les glucocorticoïdes exercent sur le tissu adipeux à la fois une redistribution de la masse grasse mais aussi une augmentation de la sensibilité du tissu aux agents lipolytiques (catécholamines, glucagon ou hormone de croissance).

8.3.4. Autres effets

L'arrêt d'un traitement (corticothérapie) peut entraîner diverses manifestations telles que des fièvres, des myalgies et des arthralgies.

Des troubles psychiatriques divers et difficiles à prévoir peuvent apparaître lors de traitements sous glucocorticoïdes : nervosité, insomnie, dépression, aggravation d'une épilepsie.

Il est à noter qu'un diabète de type cortisonique peut apparaître suite à un traitement sous glucocorticoïdes de synthèses.

Après administration locale ou générale de glucocorticoïdes, des accidents oculaires peuvent avoir lieu tels que le glaucome ou la cataracte.

Des troubles digestifs avec en particulier un risque d'ulcère évoluant parfois avec des symptomatologies atypiques pouvant être à l'origine de saignements et d'atteintes pancréatiques sont aussi observables sous glucocorticoïdes de synthèse.

En enfin, des modifications hématologiques peuvent apparaître avec une augmentation des leucocytes, des thrombocytes et diminution des lymphocytes T.

8.4. Durée d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Après un traitement de longue durée sous glucocorticoïdes, la récupération de la suppression de la réponse des surrénales peut prendre plus d'un an (Livanou et coll., 1967). Cependant, il y existe une importante variation individuelle (Salassa et coll. 1953, Kehlet et coll. 1973) et d'autres facteurs peuvent être impliqués, conduisant à la reprise tardive des centres supérieurs (Christy et coll. 1992, McEwen et coll. 1998, Ford et coll. 1997).

La suppression prolongée des fonctions de l'axe HHS a été observée chez des patients suite à un traitement chronique de glucocorticoïdes (Schlaghecke et coll. 1992 Livanou et coll. 1967) et de courte durée (Henzen et coll. 2000). Cependant, il y a un nombre restreint de données (Streck et coll. 1979, Carella et coll., 1993, Watson et coll., 1988, Brigell et coll. 1992, Spiegel et coll. 1979, Zora et coll. 1986, Henzen et coll. 2000) sur la suppression et la récupération ultérieure de ces fonctions, après de brèves périodes de traitement aux stéroïdes, 5 à 14 jours. Il est à noter que cette récupération de la fonction surrénale a rarement été explorée en continu après la fin d'un traitement. En utilisant une prise de 25 mg de prednisone deux fois par jour pendant 5 jours, Steck et coll. (1979) ont comparé les réponses du cortisol et la synthèse de l'ACTH chez 10 hommes sains avant le traitement avec les réponses 2 et 5 jours après la fin du traitement sous prednisone. Ils ont rapporté une diminution significative du pic de la réponse du cortisol après les deux mesures effectuées à la fin de la corticothérapie avec un retour aux valeurs de pré-traitement lors du test réalisé 5 jours après le traitement. Ils ont conclu que la composante surrénalienne de la réponse hypothalamo-hypophyso-surrénalienne au stress est limitée à un maximum de cinq jours. Carella et coll. (1993) ont évalué la fonction de l'axe HHS chez 10 adultes normaux avant et après une courte prise de prednisone, soit 40 mg, 3 fois par jour pendant 3 jours. La fonction de l'axe HHS a été évaluée avec et sans stimulation 1, 2 et 3 semaines après l'arrêt de la prednisone et les auteurs ont pu relever qu'elle est redevenue normale à partir d'une semaine après l'arrêt de la prise de prednisone. Watson et coll. (1988) ont réalisé des essais avec la CRH chez des volontaires adultes avant et 24 - 48h après l'arrêt de 2 semaines de traitement de prednisolone (dose moyenne de 25 mg à des intervalles de 12H par voie orale) et ont démontré 48 heures après la fin du traitement, que la récupération de la sécrétion d'ACTH était complète, mais que la réponse du cortisol à la CRH était encore très réduite. Enfin, Brigell et coll. (1992) ont testé les réponses de la CRH avant et après 2 semaines d'administration de 25 mg de prednisolone deux fois par jour chez 8 volontaires sains de sexe masculin. Les niveaux de cortisol, à la fois basal et en

réponse à la CRH, ont été significativement diminués 24H après la prise de prednisolone et sont revenus aux valeurs de pré-traitement après 72H, une fois le traitement terminé.

De la même manière, Spiegel et coll. (1979) ont évalué la fonction surrénalienne chez 14 patients cancéreux recevant une chimiothérapie qui incluait une prise de courte durée à haute dose de prednisone, soit 25 mg deux fois par jour pendant 5 jours. Les auteurs ont démontré, en réalisant des tests de stimulation de la CRH avant le traitement et 1, 2, 4, et 7 jours après la fin des prises de stéroïdes, que 13 des 14 patients avaient une fonction surrénalienne supprimée pendant au moins 24H, avec, chez presque tous les patients, un retour à la normale de la fonction surrénalienne entre 2 et 4 jours. Zora et coll. (1986) ont étudié 11 enfants souffrant d'asthme asymptomatique avant et à 3 et 10 jours après la fin de 5 jours de traitement sous prednisone (jusqu'à 2 mg/kg/jour en doses fractionnées, dose maximale = 60 mg/jour). Lorsque ces niveaux ont été comparés aux niveaux pré-traitement, il a eu une diminution significative des pics de la réponse des corticostéroïdes 3 jours après la fin des prises de prednisone. Cependant, les réponses des corticoïdes sont redevenues normales chez tous les enfants 10 jours après la fin du traitement sous prednisone.

Henzen et coll. (2000), chez 75 patients, suite à une administration de 25mg de prednisone au cours de traitements allant de 5 à 30 jours (avec une valeur médiane de 12 jours) ont relevé une réponse supprimée des surrénales avec une proportion étonnamment élevée (45%) suite au test avec une stimulation sous CRF de faible dose. De plus, ces auteurs se sont intéressés au retour aux valeurs de repos, relevant que celui-ci intervenait au bout de 14 jours en réalisant des tests de stimulation par CRH. La stimulation sous CRF à faible dose a aussi permis de détecter une réponse supprimée des surrénales chez des sujets ayant reçu un traitement de glucocorticoïde de seulement 5 jours. Les auteurs (Henzen et coll. 2000) ont conclu que la suppression de la réponse surrénalienne est fréquente après un traitement de glucocorticoïdes sur une courte durée à haute dose. Chez presque tous les sujets présentant une réponse surrénalienne supprimée, la réponse à 1µg de CRF est revenue à la normale 2 semaines après l'interruption du traitement sous glucocorticoïdes. Toutefois, cette période de reprise de la fonction surrénalienne au stress est restée réduite chez une minorité de sujets qui ont eu une réponse surrénalienne supprimée pendant plusieurs mois.

Une dernière étude, Abraham et coll. (2005), a évalué la durée de récupération de l'axe HHS après l'arrêt d'un traitement sous dexaméthasone (60µg/kg en prise ototopical) chez 10 chiens pendant 21 jours. Ils ont relevé chez presque tous les animaux examinés

avec une réponse surrénale supprimée en réponse à une stimulation de 250 µg d'ACTH, reflétée par des valeurs moyennes de cortisol plasmatique, avec un retour aux valeurs basales au bout de 7 jours après l'arrêt du traitement.

Tableau 2 : Durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

<i>Durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien</i>				
Auteurs	Sujets	Traitement	Durée	Récupération
Abraham et coll., 2005	10 chiens	60µg/kg en prise ototopical	21 jours	7 jours
Brigell et coll., 1992	8 hommes sains	25mg de prednisolone (2 fois par jour)	14 jours	3 jours
Carella et coll., 1993	10 adultes sains	40mg de prednisone (3 fois par jour)	3 jours	7 jours
Henzen et coll., 2000	75 patients	25mg de prednisone	5 à 30 jours (valeur médiane de traitement : 12 jours)	14 jours
Spiegel et coll., 1979	14 patients cancéreux	25mg de prednisone (2 fois par jour)	5 jours	2-4 jours
Steck et coll., 1979	10 hommes sains	25mg de prednisone (2 fois par jour)	5 jours	5 jours
Watson et coll., 1988	Volontaires adultes	25mg de prednisone (voie orale)	14 jours	2 jours : récupération ACTH, mais pas du cortisol
Zora et coll., 1986	11 enfants (asthme asymptomatique)	jusqu'à 2 mg/kg/jour en doses fractionnées, dose maximale = 60 mg/jour	5 jours	10 jours

8.5. Principales interactions médicamenteuses

Tableau 3 : Principales interactions médicamenteuses.

<i>Principales interactions médicamenteuses</i>				
Corticoïdes	Substances incriminées	Effet	Mécanisme	Conduite à tenir
Prednisolone Méthylprednisolone	Phénobarbital Phénytoïne Primidone Carbamazépine Rifampicine	Diminution de l'efficacité des corticoïdes	Induction enzymatique hépatique	Adaptation posologique (si nécessaire)
Prednisone Prednisolone Dexaméthasone	Anti-acides	Diminution de la biodisponibilité des corticoïdes	Diminution de l'absorption intestinale	Retarder la prise d'anti-acides : 1 heure après celle du corticoïde
Corticoïdes	Anti-Vitamine K (AVK)	Augmentation ou diminution des effets anticoagulants oraux	?	Surveillance et adaptation de posologie de AVK
Prednisolone Méthylprednisolone	Ciclosporine	Augmentation des effets des corticoïdes Augmentation possible du taux de ciclosporine	Interaction croisée	Adaptation posologique Surveillance de la ciclosporinémie
Corticoïdes	Théophylline	Variable	Modification variable de la clairance de théophylline	Surveillance de la théophylline

<i>Principales interactions médicamenteuses</i>				
Corticoïdes	Substances incriminées	Effet	Mécanisme	Conduite à tenir
Prednisolone	Isoniazide	Diminution des taux plasmatiques d'isoniazides	Augmentation du métabolisme hépatique et/ou de la clairance rénale INH	Adaptation posologique d'isoniazide si nécessaire
Prednisolone	Contraceptifs oraux	Augmentation des concentrations plasmatiques des corticoïdes	Diminution du métabolisme hépatique (CBG)	Adaptation posologique des corticoïdes si nécessaire
Corticoïdes	Lithium	Diminution de la lithiémie	Augmentation de la clairance rénale du lithium	Eviter l'association si possible
Hydrocortisone	Cholestyramine	Diminution de la biodisponibilité du corticoïde	Diminution de l'absorption intestinale	Retarder la prise de cholestyramine
Méthylprednisolone	TAO Erythromycine Kétonazole Itraconazole	Augmentation des concentrations plasmatiques de méthylprednisolone	Diminution de la clairance méthyl-prednisolone par inhibition du métabolisme	Adaptation posologique si nécessaire

<i>Principales interactions médicamenteuses</i>				
Corticoïdes	Substances incriminées	Effet	Mécanisme	Conduite à tenir
Dexaméthasone	Praziquantel	Diminution des taux plasmatiques de praziquantel		Eviter cette association si possible
Corticoïdes	Vitamine D	Diminution des effets de la vitamine D	?	
Prednisone	Oméprazole	Diminution de la biodisponibilité des corticoïdes	?	

II. Exercice et hormones : effet du genre

1. ACTH

1.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal

Un exercice submaximal, maximal est un exercice dont l'intensité se situe sous la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2 \text{ max}$). Concernant l'exercice maximal, c'est un exercice où l'intensité correspond à la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2 \text{ max}$). Ce sont tout deux des exercices faisant intervenir majoritairement le système énergétique aérobie, donc nécessité de l'oxygène.

1.1.1. Chez l'homme

Kraemer et coll. (1989) ont étudié l'effet d'une période d'entraînement de trois types différents de 10 semaines sur la sécrétion d'ACTH suite à un exercice maximal. Concernant l'entraînement, les auteurs ont utilisé un entraînement en sprint, un entraînement en endurance et un entraînement combinant les deux premiers. Des mesures de sécrétions d'ACTH ont été effectuées avant, pendant et après ces sessions d'entraînement au cours d'un exercice maximal mettant en évidence, dans chaque groupe et à chaque période, des concentrations significativement augmentées. Concernant ces augmentations, elles se sont retrouvées significativement améliorées suite à l'entraînement en sprint, similaires suite à l'entraînement en endurance et diminuées suite à l'entraînement combinant à la fois endurance et sprint.

Cette augmentation des concentrations d'ACTH suite à un exercice est complétée par l'étude de Duclos et coll. (1997). Ces auteurs se sont intéressés à l'influence à la fois de la durée et de l'intensité sur les concentrations d'ACTH. Des hommes marathoniens et sédentaires ont effectué 4 exercices, 20 et 120 minutes à 50% de FC max et 20 et 120 minutes à 80% de FC max. Les auteurs relèvent une augmentation significative des valeurs d'ACTH suite à l'exercice de 120 minutes à 80% de FC max. Duclos et coll. (1997) introduisent aussi dans leur étude un paramètre important, celui de la récupération. Ils relèvent immédiatement après l'exercice, et ce quelque soit son intensité (bref, prolongé, 50% FC max, 80% de FC max) des taux plasmatiques d'ACTH supérieurs chez les athlètes entraînés (marathoniens) par rapport au groupe contrôle. Cette dernière observation

couplée à une absence d'augmentation de la concentration de cortisol pendant la récupération pousse les auteurs à attribuer ce phénomène à deux facteurs, une diminution de la sensibilité des surrénales suite à la stimulation par l'ACTH et/ou une diminution de la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire à la rétroaction négative exercée par le cortisol. Cette notion de récupération, sera complétée par Struder et coll., (1999). Ils se sont intéressés à l'effet d'un exercice de 30 minutes à 65% de $\dot{V}O_2$ max chez des hommes âgés dont une partie était composée de personnes entraînées (coureurs) et une autre de sédentaires. Cette étude a relevé des réponses globales de l'ACTH similaires entre les deux groupes cependant, concernant le retour aux valeurs basales au cours de la récupération, ce retour est plus rapide chez les sujets entraînés.

Cette notion d'intensité nécessaire à l'augmentation des valeurs d'ACTH, précédemment initiée dans l'étude de Duclos et coll. (1997), a aussi été mise en évidence dans une étude récente, Hill et coll. en 2008. En effet, ces auteurs se sont intéressés à l'influence de l'intensité d'exercice sur la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Pour cela, 12 hommes modérément actifs ont été sélectionnés pour effectuer un exercice de 30 minutes à des intensités de 40, 60 et 80% de $\dot{V}O_2$ max. L'ACTH a été évaluée dans le sang recueilli immédiatement avant et après chaque session expérimentale. Les réponses de l'ACTH ont reflété celle du cortisol, mais seule l'intensité de 80% de $\dot{V}O_2$ max, a permis de mettre en évidence un changement significatif avec des valeurs plus élevées que dans les autres sessions ($17,2 \pm 3,3\%$).

Une notion importante ayant un rôle sur les concentrations d'ACTH est le statut des sujets, entraînés vs sédentaires. En effet, au delà de l'intensité et de la durée d'exercice, les sujets entraînés présentent des concentrations d'ACTH significativement supérieures à celles des sédentaires (Witter et coll., 1996). Witter et coll. (1996) ont mis en évidence, entre un groupe entraîné (athlètes masculins hautement qualifiés en ultramarathon) et un groupe contrôle (hommes en bonne santé), une apparition précoce (tôt le matin) de l'augmentation de l'ACTH chez les athlètes entraînés par rapport au groupe contrôle avec des concentrations plasmatiques d'ACTH plus élevées chez les sujets entraînés.

1.1.2. Effet du genre

Il n'existe que très peu d'études dans la littérature s'intéressant directement à l'effet du genre concernant les variations de l'ACTH au cours d'exercice submaximaux ou maximaux.

Altemus et coll. (2001), Traustadottir et coll. (2004) et Karacabey et coll. (2005) ont investigué les répercussions de l'exercice submaximal sur les valeurs d'ACTH chez des femmes. Altemus et coll. (2001), au cours d'un exercice de 15 minutes avec 5 minutes à 50%, 5 minutes à 70% et 5 minutes à 90% de $\dot{V}O_2$ max, observent une augmentation des concentrations sériques d'ACTH à l'exercice par rapport aux valeurs basales, ce uniquement au milieu de la phase lutéale chez 9 femmes saines. Ces dernières seraient donc sensibles aux modifications hormonales entraînées par le cycle menstruel, à savoir des concentrations en progestérone et en œstradiol supérieures au milieu de la phase lutéale par rapport au début de la phase folliculaire.

Cette étude soulève un point important dans l'analyse d'un possible effet du genre qui est l'influence du rythme biologique de la femme sur l'axe HHS. Tout d'abord, les auteurs ne relèvent aucune élévation significative des concentrations de cortisol suite à cette augmentation d'ACTH. Cette absence de modification est d'autant plus surprenante que cette sécrétion accrue d'ACTH est couplée à une augmentation de celle de la vasopressine, toujours au cours de la phase lutéale. Cette dernière contribuerait à l'amélioration de la réponse de l'ACTH en stimulant les récepteurs hypophysaires de la vasopressine (Antoni et coll., 1993 et Perraudin et coll., 1993). Cette augmentation de la libération de vasopressine, selon Crowley et coll. (1993), dépend du statut des œstrogènes, qui peuvent aussi être responsables de la régulation des récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hippocampe, l'hypothalamus et l'hypophyse (Peiffer et coll., 1987, 1991, Patchev et coll., 1995, Carey et coll., 1995). De plus, plusieurs rapports, Kruyt et coll. (1982) et Kirschbaum et coll. (1999), relatent une sensibilité renforcée des surrénales à l'ACTH au cours de la phase lutéale.

La littérature scientifique complète ces explications d'absence d'augmentation du cortisol au cours de la phase lutéale, par une diminution de l'expression des récepteurs glucocorticoïdes mRNA des lymphocytes comparativement à la phase folliculaire. Cette réduction d'expression des récepteurs glucocorticoïdes mRNA en phase lutéale a été accompagnée, au cours d'une étude menée par Altemus et coll. (1997), par une baisse de la sensibilité de l'activité suppressive de la dexaméthasone sur le cortisol plasmatique. Les

études sur l'animal valident ces observations, montrant une augmentation de la sensibilité aux feedback de l'axe HHS après ovariectomie (Young et coll., 1996).

Altemus et coll. (2001) concluent que ce faible niveau de stéroïdes gonadiques, en début de phase folliculaire du cycle menstruel, assurerait la protection de l'axe HHS de l'impact du stress.

Cette augmentation des concentrations d'ACTH suite à l'exercice, mais là sans distinction de phase menstruelle, sera complétée par l'étude récente de Traustadottir et coll. (2004). Ils ont montré des concentrations sériques d'ACTH significativement augmentées à l'exercice chez 9 jeunes femmes (19-36 ans) et 22 femmes âgées (59 – 81 ans) suite à un protocole similaire à celui d'Altemus et coll. (2001). L'étude de Traustadottir et coll. (2004) a intégré aussi les possibles modifications engendrées par l'âge et la remise en forme des personnes âgées. Ils n'ont relaté aucun effet du reconditionnement au niveau des valeurs basales et des pics de l'ACTH. Par contre, il a amélioré significativement la récupération des personnes âgées sans modifier la réponse globale de l'ACTH. Bien que les jeunes femmes et les femmes âgées aient montré des réponses globales de cortisol similaires au cours de l'exercice comme au cours de la récupération, les femmes âgées ont eu un ralentissement de la baisse du niveau d'ACTH au cours de la récupération, suggérant aux auteurs une diminution du rétrocontrôle négatif lié au vieillissement.

Enfin, l'étude de Karacabey et coll. (2005), toujours dans le même sens que celle d'Altemus et coll. (2001) et Traustadottir et coll. (2004), relève aussi une augmentation des concentrations d'ACTH suite à un exercice de 30 minutes sur tapis roulant à 60-70 de FC max chez 20 femmes sportives saines.

Une seule étude s'est intéressée directement à l'effet du genre au cours d'un exercice submaximal, Putnam et coll. (2005). Les auteurs se sont intéressés d'une part aux effets de l'exercice (5 minutes à 50% de $\dot{V}O_2$ max puis 5 minutes à 70% de $\dot{V}O_2$ max puis 5 minutes à 90% de $\dot{V}O_2$ max) et d'autre part à l'influence d'un stress pharmacologique (CRH) sur la sécrétion sérique d'ACTH après une suppression de l'activité gonadique par l'intermédiaire d'une injection d'acétate de leuprolide. Ils ont ainsi mis en évidence une meilleure réponse de l'axe HHS chez les hommes par rapport aux femmes. La stimulation de l'ACTH par le CRH et la stimulation du cortisol par l'exercice étant toutes les deux

significativement plus importantes chez les hommes que chez les femmes. De plus, les hommes ont une réponse plus rapide à la fois au CRH et à l'exercice. En effet, les valeurs d'ACTH de 0 à 30 minutes étaient significativement plus élevées chez les hommes pour chaque procédure. Cette plus grande augmentation des concentrations d'ACTH chez l'homme par rapport à la femme ainsi que l'absence d'augmentation du cortisol suite à une stimulation pharmacologique (CRH), suggèrent, selon plusieurs études (Dallamn et coll., 1978 ; Horrocks et coll., 1990 ; Born et coll., 1995 et Kudielka et coll., 1998), que la sensibilité/réceptivité des surrénales est inférieure chez les hommes par rapport aux femmes.

La tendance globale a clairement été une augmentation de la réactivité de l'axe HHS chez les hommes, tant au niveau surrénalien qu'au niveau hypophysaire. Ce différentiel d'activation de l'axe HHS chez les hommes et les femmes est principalement la conséquence de la différence d'expositions aux stéroïdes sexuels, testostérone et oestradiol. Une abondante littérature (Lund et coll., 2004a, 2004b ; Viau et coll., 2003, 2004) a démontré l'activation de l'axe HHS chez des rongeurs par l'oestradiol et l'inhibition de l'axe par la testostérone. Ce dernier effet peut être la conséquence des effets supprimeurs de la testostérone sur l'AVP. Au vu des résultats de l'étude de Putnam et coll. (2005) avec la suppression des influences gonadiques, il semblerait que le différentiel d'activation de l'axe HHS soit expliqué par l'exposition antérieure aux stéroïdes sexuels comme cela l'a été suggéré chez le rat par plusieurs auteurs (McEwen et coll. 1992 et Baum et coll. 2003).

Tableau 4 : Effet de l'exercice submaximal sur l'ACTH : effet du genre

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Altemus et coll., 2001	15min (5 min à 50% puis 5 min à 70% et 5 min à 90% de $\dot{V}O_2\text{max}$)	Sujets sains (n = 9) Phase lutéale	Féminin	Ex : \nearrow
Duclos et coll., 1997	20 min à 50% de FCmax 20 min à 80% de FCmax 120 min à 50% de FCmax 120 min à 80% de FCmax	Marathoniens (n = 4) Sédentaires (n = 4)	Masculin	\nearrow uniquement à 120 min à 80% de FCmax Récupération : ACTH marathoniens > ACTH sédentaires
Hill et coll., 2008	30min à 40, 60 et 80% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets modérément actifs (n=12)	Masculin	\nearrow uniquement à 80% de $\dot{V}O_2\text{max}$
Karacabey et coll., 2005	30 min à 60-70% de FCmax	Sujets sportifs sains (n = 20)	Féminin	Ex : \nearrow
Kraemer et coll., 1989	Effet d'un ex. max G1 : entr. sprint G2 : entr. endurance G3 : les deux	Sujets sains (n = 25)	Masculin	Ex max : \nearrow avant et après la période d'entr. (ts les grpes) G1 \nearrow valeurs post-ex G2 = valeurs post-ex G3 \searrow valeurs post-ex
Minetto et coll., 2007	Exercice isocinétique (8 séries de 20 contractions concentriques) Récupération (2h)	Entraînés en force Entraînés en endurance (n = 20) Sédentaires (n = 10)	Masculin	Ex : \nearrow (idem ts les grpes) Récup. : = Force > Endurance
Putnam et coll., 2005	15min (5 min à 50% puis 5 min à 70% et 5 min à 90% de $\dot{V}O_2\text{max}$)	Hommes (n = 18) Femmes (n = 25) (18-45ans)	Masculin Féminin	Ex : \nearrow Homme > Femme
Struder et coll., 1999	30 min à 65% $\dot{V}O_2\text{max}$	Entraînés agés (n = 8) Sédentaires agés (n = 11)	Masculin	Ex : =
Traustadottir et coll., 2004	15min (5 min à 50% puis 5 min à 70% et 5 min à 90% de $\dot{V}O_2\text{max}$)	Sujets de 19-36ans (n = 9) Sujets de 59-81ans (n = 22)	Féminin	Ex : \nearrow Pas d'effet de l'âge
Wittert et coll., 1996	Repos (après une période de 3-5 jours sans exercice intense)	Athlètes entraînés en ultramarathon (n = 6) Contrôles (n = 6)	Masculin	ACTH athlète > ACTH contrôle Pic secrét° plus tôt chez athlètes

1.2. Effet de l'exercice supramaximal-force

Pour ce qui est d'un exercice supramaximal, il se situe à une intensité dépassant la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max) faisant donc intervenir principalement les systèmes énergétiques sans oxygène, les systèmes anaérobies. Il en est de même pour les exercices de force.

1.2.1. Chez l'homme

Buono et coll. (1986) ont investigué les effets d'une minute sur ergocycle à 120% de $\dot{V}O_2$ max chez des hommes. Ils ont pu mettre en évidence une augmentation des concentrations d'ACTH suite à l'exercice.

Cette augmentation des valeurs d'ACTH sera complétée par l'étude de Raastad et coll. (2000). En effet, ils se sont intéressés aux réponses hormonales au niveau sanguin chez des athlètes entraînés en force au cours d'exercices de force d'intensités modérées (70% répétition maximale) et fortes (100% répétition maximale). Les auteurs relèvent une augmentation de la réponse de l'ACTH.

Enfin une étude récente, Minetto et coll. (2007), suite à un exercice isocinétique chez des hommes entraînés en force et des sédentaires, valide les observations précédentes en relevant une augmentations des concentrations d'ACTH sans différence significative entre ces deux populations. De plus, ces mêmes auteurs ont constaté des concentrations d'ACTH supérieures chez des athlètes entraînés en force par rapport aux athlètes entraînés en endurance.

1.2.2. Effet du genre

A notre connaissance, il n'existe aucune étude s'intéressant aux répercussions d'un exercice anaérobie sur l'ACTH à la fois chez l'homme et la femme. De plus, la littérature chez la femme pour ce genre d'exercice est pauvre.

Comme on a pu le voir précédemment, Karacabey et coll. (2005), se sont aussi intéressés aux répercussions hormonales (cortisol et ACTH) d'un exercice anaérobie de type Wingate (effort de 30 secondes) chez des femmes entraînées ainsi que chez des sédentaires. Contrairement aux observations faites au cours d'exercices aérobie (Altemus et coll., 2001, Traustadottir et coll., 2004, Karacabey et coll., 2005), les auteurs ne relèvent aucun changement plasmatique des valeurs d'ACTH, tant chez les sédentaires que chez les

sportives. Les auteurs expliquent cette absence par une réponse inter-individuelle importante. Selon la littérature, essentiellement chez l'homme, suite à des exercices anaérobie, les concentrations d'ACTH sont significativement augmentées (Buono et coll. 1986 ; Raastad et coll., 2000 et Minetto et coll. 2007), sans dissimilitude du niveau de pratique (Minetto et coll. 2007). Ces observations soulignent donc un possible effet du genre.

Tableau 5 : Effet de l'exercice supramaximal-force sur l'ACTH : effet du genre

Auteurs	Exercice (supramax – force)	Sujets	Sexe	Résultats
Buono et coll., 1986	1 min sur ergocycle à 120% de $\dot{V}O_2$ max	Sujets sains (n = 6)	Masculin	Ex : ↗
Karacabey et coll., 2005	Wingate	Sujets entraînés (n = 40) Sujets sédentaires (n = 20)	Féminin	Sédentaires : = Entraînées : =
Minetto et coll., 2007	Exercice isocinétique (8 séries de 20 contractions concentriques)	Entraînés en force ou en endurance (n = 20) Sédentaires (n = 10)	Masculin	Ex : =
Raastad et coll., 2000	70% répétition max 100% répétition max	Athlètes entraînés en force (n = 9)	Masculin	Ex : ↗

2. Cortisol

2.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal

2.1.1. Chez l'homme

- *Facteur intensité*

L'intensité de l'exercice joue un rôle primordial dans les valeurs de cortisolémie. En effet, lors d'un exercice de faible intensité, l'augmentation de la cortisolémie est si faible que sa variation nyctémérale peut suffire à la masquer (Brandenberger et coll. 1985).

Sutton et coll. (1978), ont mené un protocole à la fois chez des sujets ayant une haute $\dot{V}O_2$ max et des sujets ayant une faible $\dot{V}O_2$ max. Pour cela, ils ont utilisé un exercice de 20 minutes à 750 kpm/min. Cet exercice représentait pour le groupe ayant une faible $\dot{V}O_2$ max une intensité de 85% de $\dot{V}O_2$ max et de 35% de $\dot{V}O_2$ max pour le groupe ayant une forte $\dot{V}O_2$ max. Les auteurs ont relevé des valeurs de cortisol augmentées dans les deux groupes avec une plus forte augmentation pour le groupe ayant une faible $\dot{V}O_2$ max. Cela impliquant le rôle majeur de l'intensité dans la sécrétion de cortisol.

Hartley et coll. (1972) se sont intéressés à des exercices submaximaux à différentes intensités, 42, 75 et 98% de $\dot{V}O_2$ max chez 7 hommes en bonne santé âgés de 20 à 24 ans. Les auteurs ont relevé une augmentation significative des concentrations de cortisol à partir de 75% de $\dot{V}O_2$ max. Navari et coll. (1985a) au cours de 10 minutes de pédalage à des intensités de 63%, 86% et 100% de $\dot{V}O_2$ max chez 11 sujets masculins en bonne condition physique. En effet, les auteurs ne relèvent une augmentation significative des concentrations de cortisol qu'à l'intensité de 100% de $\dot{V}O_2$ max. Il semble donc qu'une intensité minimale soit nécessaire pour obtenir une augmentation significative des valeurs de cortisol au cours d'un exercice submaximal.

Rudolph et coll. (1998), au cours d'un exercice de 30 minutes à 60% de $\dot{V}O_2$ max chez 13 coureurs de cross-county et 13 non coureurs ont relevé une augmentation significative du cortisol. De nombreuses études ont complété cette observation avec des intensités égales ou supérieures à celles utilisées dans l'étude de Rudolph et coll. (1998). L'étude de Kanaley et coll. (2001), suite à un exercice de 30 minutes à 70% de $\dot{V}O_2$ max chez 10 sujets modérément actifs et âgés d'environ 24 ans, a relevé une augmentation significative du cortisol à l'exercice. Une étude récente vient compléter cette observation, Hill et coll. (2008). En effet, ces auteurs se sont intéressés aux répercussions d'un exercice

de 30 minutes à 3 intensités différentes (40, 60 et 80% de $\dot{V}O_2$ max) sur 12 sujets masculins modérément actifs. Seul les exercices ayant une intensité supérieure à 60% de $\dot{V}O_2$ max ont significativement fait augmenter les concentrations de cortisol. Une dernière étude vient compléter ces résultats au niveau plasmatique par des données au niveau salivaire. Jacks et coll. (2002), ont investigué les effets d'un exercice d'une heure à 44,5, 62,3 et 76% de $\dot{V}O_2$ max chez 10 sujets ayant une activité physique de loisir sur les concentrations salivaires de cortisol. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation significative du cortisol uniquement lors de l'exercice à 76% de $\dot{V}O_2$ max.

Viru et coll. (2008) ont observé les concentrations de cortisol au cours d'un test progressif afin de regarder la relation entre ces concentrations plasmatiques et l'intensité de l'exercice. Ils ont mis en évidence une absence d'augmentation linéaire des taux de cortisol avec une absence d'augmentation significative de 80 à 200 Watts et une augmentation significative à partir de 200 watts.

Ces absences d'augmentation, voire diminution, des concentrations de cortisol pour des exercices submaximaux d'intensité inférieure à 60% ont été mis en évidence dans plusieurs études. Hartley et coll. (1972) ne relèvent pas d'augmentation de la cortisolémie pour un exercice à 42% de $\dot{V}O_2$ max. Cette absence d'augmentation des valeurs de cortisol sera aussi retrouvée dans les études de Jacks et coll. (2002) pour des intensités de 44,5 et 62,3 % de $\dot{V}O_2$ max ainsi que dans l'étude de Hill et coll. (2008) pour une intensité de 40% de $\dot{V}O_2$ max. Enfin, Tremblay et coll. (2004), suite à un exercice de 40 minutes à 50-55% de $\dot{V}O_2$ max chez 7 hommes entraînés en force, ont relevé une diminution des valeurs de cortisol à l'exercice.

Duclos et coll. (1997) introduisent une notion importante dans leur étude. En effet, au delà de l'influence unique de l'intensité, ils font apparaître le rôle de la durée. Les auteurs se sont intéressés à 2 exercices de 20 et 120 minutes à la fois à 50 et à 80 de FC max chez des marathoniens et des sédentaires. Les auteurs n'ont relevé une élévation significative des concentrations de cortisol uniquement lors de l'exercice de 120 minutes à 80% de FC max.

Un consensus se dégage de la littérature concernant une intensité minimale à atteindre pour obtenir une augmentation significative des concentrations de cortisol, à

savoir 60% de $\dot{V}O_2$ max. En dessous de cette intensité, les valeurs de cortisol restent inchangées voir diminuées.

- *Facteur durée*

La notion de durée tout comme celle d'intensité semble avoir un rôle majeur dans l'évolution de la corticolémie à l'exercice comme le souligne l'étude de Duclos et coll. (1997). Mais contrairement à la littérature sur le rôle de l'intensité dans l'augmentation du cortisol, il semblerait que la littérature sur le facteur durée ne relève pas de durée minimale nécessaire.

En effet, des augmentations significatives du cortisol sont observées à partir de 10 minutes d'exercice (Navary et coll. 1985a). Cela est complété par des augmentations observées au cours d'exercices de 30 minutes (Port et coll. 1991, Snegovskaya et coll. 1993, Lac et coll. 1997, Rudolph et coll. 1998, Kanaley et coll. 2001, Hill et coll. 2008), d'une heure (Jacks et coll. 2002), de 2 heures (Duclos et coll. 1997, 1998), de marathon/ultramarathon (Fournier et coll. 1997, França et coll. 2006 ; Karkoulias et coll. 2008, Hew-Butler et coll. 2008).

En effet, Duclos et coll. (1998) ont observé l'influence d'un exercice. Selon ces mêmes auteurs en 2001, l'activation de l'axe corticotrope ne surviendrait qu'à partir d'une heure d'exercice pour des intensités de 60% de $\dot{V}O_2$ max. Cette hypothèse viendrait confirmer les observations faites dans une étude précédente, Fournier et coll. (1997), qui relève une augmentation significative du cortisol au cours d'un ultramarathon chez des coureurs entraînés en endurance à partir de 33 km de course et ce jusqu'à la fin de l'épreuve. Cela sera retrouvé dans des études récentes, França et coll. 2006 et Karkoulias et coll. 2008. França et coll. (2006) se sont intéressés aux concentrations sériques de testostérone et de cortisol chez des athlètes masculins (âgés de 25 à 40 ans) lors d'un marathon. Les auteurs mettent en évidence un taux de testostérone significativement plus faible en fin d'exercice par rapport aux valeurs de référence alors que celles de cortisol se sont retrouvées significativement plus élevées. Par contre, ces mêmes valeurs en récupération ont été comparables aux concentrations de références. Toujours chez des athlètes entraînés en endurance, Karkoulias et coll. (2008) ont complété les observations faites précédemment.

La notion de temps semble prendre son importance quand celle-ci est couplée à l'intensité d'exercice. En effet, comme on a pu le voir précédemment dans l'étude de Duclos et coll. (1997), l'augmentation est survenue uniquement pour un exercice d'intensité élevée (80% de FC max) et de longue durée (120 minutes). Cela est complété par une étude de ces mêmes auteurs (Duclos et coll. 1998) lors d'un exercice intense de 2 heures sur 8 athlètes endurants à la fois au niveau plasmatique et salivaire. Toujours dans ce même sens, les observations au niveau salivaire de l'étude de Jacks et coll. (2002), relèvent une augmentation du cortisol uniquement lors d'un exercice d'une heure à 76% de $\dot{V}O_2$ max. L'étude de Hew-Butler et coll. (2008) au cours d'un ultramarathon de 56 km corrobore cette notion d'intensité et de durée minimale nécessaire à la variation de la cortisolémie. Ces derniers, ont utilisé 3 exercices différents, un test à 100% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement, un test de 60 minutes à état stable et un ultramarathon et ont pu mettre en évidence une augmentation des concentrations plasmatiques de l'arginine vasopressine (AVP), de l'ocytocine, de l'interleukine-6, de la corticostérone, de la 11-deoxycortisol, du peptide cérébral natriurétique (BNP) et du cortisol par rapport aux concentrations de repos uniquement lors de l'ultramarathon. Cependant, à cette même intensité mais pour une durée inférieure, à 30 minutes, Rudolph et coll. (1998) et Hill et coll. (2008) relèvent déjà des augmentations significatives de concentrations de cortisol. Cette stimulation de l'axe corticotrope pourrait être la conséquence d'une diminution de la glycémie, qui stimulerait la sécrétion d'ACTH (Tabata et coll. 1984).

Cependant, des diminutions des valeurs de cortisol ont aussi été relevées dans certaines études au cours d'exercices submaximaux Maron et coll. (1977) de 40 minutes (Tremblay et coll. 2004, 2005), de 80 minutes (Tremblay et coll. 2005) et de marathons (Dearman et coll. 1983). Collomp et coll. (1999) interprètent cette diminution de la cortisolurie (au niveau urinaire) par une baisse de la clairance hépatique et/ou un épuisement surrénalien.

- *Facteur entraînement*

Plusieurs études ont mis en avant le rôle de l'entraînement sur les concentrations de cortisol. En effet, dès 1978, Sutton et coll. se sont intéressés aux effets de 20 minutes d'exercice à 750 kpm/min sur ergocycle chez des sujets masculins ayant une haute et basse $\dot{V}O_2$ max. Une augmentation de la cortisolémie a pu être observée dans les deux groupes

mais une plus grande augmentation de celle-ci a pu être mise en évidence chez les sujets ayant une faible $\dot{V}O_2$ max. Cette observation est complétée dans la littérature par l'étude de Mastorakos et coll. (2005). En effet, les auteurs mettent en avant une élévation du cortisol dans le plasma lors d'un stress physique, mais surtout une réduction de la réponse hypothalamo-hypophyso-surrénalienne chez des athlètes qualifiés en réponse à l'exercice.

Cette différence entre sujets entraînés vs sujets sédentaires ne sera pas retrouvée dans le même sens dans de nombreuses études. Luger et coll. (1987) ont investigué l'effet de 3 exercices d'intensités différentes (50%, 70% et 90% de $\dot{V}O_2$ max) chez des sédentaires, des coureurs modérément entraînés et des coureurs très entraînés. Tout comme Sutton et coll. (1978), ils relèvent une augmentation de la cortisolémie à l'exercice dans tous les groupes mais cette augmentation s'est révélée significativement supérieure dans le groupe très entraîné par rapport aux deux autres. Des études récentes ont complété ces observations. Paccotti et coll. (2005) (salivaire), Makras et coll. (2005) (urinaire) et Minetto et coll. (2007) (plasmatique et salivaire) ont ainsi rapporté des taux supérieurs de cortisol chez des sujets entraînés par rapport à des sujets modérément entraînés ou non entraînés.

Plusieurs auteurs (Duclos et coll. 1997, Witter et coll. 1996, Paccotti et coll. 2005 et Minetto et coll. 2007) se sont intéressés aux effets de l'entraînement à la fois sur les concentrations de cortisol au repos et au cours de la récupération. Tout d'abord, l'étude de Witter et coll. (1996) se sont intéressés aux effets de l'entraînement au repos. Ils ont mis en évidence au repos, entre un groupe entraîné (athlètes masculins hautement qualifiés en ultramarathon) et un groupe contrôle (hommes en bonne santé), une apparition plus précoce (tôt le matin) et des concentrations supérieures d'ACTH plasmatique chez les athlètes entraînés par rapport au groupe contrôle. Cette augmentation significative de l'ACTH n'est pas reflétée au niveau du cortisol plasmatique et de l'excrétion urinaire de cortisol libre. En effet, les auteurs ne relèvent aucune différence entre les deux groupes concernant les valeurs de cortisol (plasmatiques et urinaires). Ces données montrent que l'entraînement physique intense conduit à des changements adaptatifs de la fonction basale de l'axe HHS incluant à la fois un décalage du cycle de l'ACTH et une augmentation de sa sécrétion dans le groupe entraîné. Cependant, ces modifications permettent aussi de mettre en avant une réponse des surrénales altérées de part l'absence de modification des valeurs de cortisol dans ce même groupe de sujets entraînés.

Concernant les observations au cours de la récupération Duclos et coll. en 1997, ne relèvent aucun changement concernant la réponse du cortisol plasmatique au cours de la récupération après différents exercices (bref, prolongée, 50% de FC max, 80% de FC max). Cette dernière observation couplée à des taux plasmatiques d'ACTH supérieurs chez les athlètes entraînés (marathoniens) par rapport au groupe contrôle poussent les auteurs à attribuer ce phénomène à deux facteurs, une diminution de la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire à la rétroaction négative exercée par le cortisol et/ou une diminution de la sensibilité des surrénales suite à la stimulation par l'ACTH. Cette observation a été complétée par l'étude de Minetto et coll. (2007). Cependant, une étude récente, Paccotti et coll. (2005), a mis en avant des concentrations plasmatiques et salivaires de cortisol significativement plus élevées chez les sujets entraînés par rapport aux sédentaires après 30 et 120 minutes de récupération d'un exercice.

Le protocole de Vuorimaa et coll. (2008) a mis en avant l'importance de la spécificité de l'entraînement dans les variations des concentrations de cortisol à l'exercice. En effet, ils se sont intéressés à deux populations de sujets entraînés différentes, marathonien et demi-fondeur. Suite à un exercice de 40 minutes à 80% de $\dot{V}O_2$ max, les auteurs ont pu relever une augmentation significativement plus importante dans le groupe demi-fondeur.

Cependant, selon Duclos et coll. (1997), pour une même intensité relative d'exercice (exprimée en pourcentage de $\dot{V}O_2$ max), les concentrations de cortisol ne diffèrent pas entre des sujets entraînés et sédentaires (Hartley et coll. 1972b, Kraemer et coll. 1989 et Flynn et coll. 1994).

- *Autres facteurs*

Un autre facteur pouvant avoir un rôle sur la cortisolémie est la spécificité de l'exercice. Bouassida et coll. (2003) ont mis en évidence par l'intermédiaire de deux tests composés de deux courses (une à 75% de VMA et une à 85% de VMA), une augmentation significative des valeurs de cortisol quand ces deux courses étaient effectuées sans récupération entre. En revanche, la présence de 40 minutes de récupération entre ces deux épreuves n'a entraîné aucune variation significative des concentrations de cortisol.

Le moment de la journée, étudié par Kanaley et coll. 2001, est un paramètre jouant un rôle sur les valeurs de cortisol. En effet, les auteurs ont investigué les concentrations de cortisol à trois moments de la journée (7H, 19H et 24H) suite à un exercice de 30 minutes à 70% de $\dot{V}O_2$ max chez 10 sujets masculins modérément actifs d'environ 24 ans. L'exercice a systématiquement conduit à une augmentation significative du cortisol, mais sa réponse a été modulée par le moment de la journée avec une réponse maximale à 24 suivie de celle de 7H.

Tableau 6 : Effet de l'exercice submaximal sur le cortisol.

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Bouassida et coll., 2003	2 courses à 75 et 85% de VMA avec ou sans récupération (40 min)	Sujets entraînés (n = 10)	Masculin	Ex sans récupération : ↗ Ex avec récupération : =
Dearman et coll., 1983	Marathon (42,2km)	Sujets sains	Masculin	Ex : ↘
Duclos et coll., 1998	Exercice stressant de 2h	Athlètes endurants (n = 8)	Masculin	Plasma : ↗ ; Salive : ↗
Fournier et coll., 1997	Ultramarathon de 110km T1 : début ; T2 : 33km ; T3 : 75km et T4 : fin	Coueurs entraînés en endurance (n = 11)	Masculin	Ex : ↗ à partir de T2
França et coll., 2006	Marathon (42,2km)	Sujets sains entraînés (n = 20)	Masculin	Ex : ↗ 20h après la fin de l'ex : =
Hartley et coll., 1972	42% de $\dot{V}O_2\text{max}$ 75% de $\dot{V}O_2\text{max}$ 98% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets sains (n = 7) avec 7 sem. d'entraînement	Masculin	42% de $\dot{V}O_2\text{max}$: = 75% de $\dot{V}O_2\text{max}$: ↗ 98% de $\dot{V}O_2\text{max}$: ↗
Hew-Butler et coll., 2008	Test à 100% de $\dot{V}O_2\text{max}$ jusqu'à épuisement Test de 60 min à 60%VMA Ultramarathon de 56km	Coueurs endurants (n = 7)	Masculin	100% de $\dot{V}O_2\text{max}$: = 60 min à état stable : = Ultramarathon de 56km : ↗
Hill et coll., 2008	30 min à 40, 60 et 80 de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets modérément actifs (n = 12)	Masculin	40% de $\dot{V}O_2\text{max}$: = 60% de $\dot{V}O_2\text{max}$: ↗ 80% de $\dot{V}O_2\text{max}$: ↗
Jacks et coll., 2002	1h à 44,5% de $\dot{V}O_2\text{max}$ 1h à 62,3% de $\dot{V}O_2\text{max}$ 1h à 76% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets avec activité de loisir (n = 10)	Masculin	↗ uniquement à 76% de $\dot{V}O_2\text{max}$: ↗ (à partir de 59 min d'ex.)
Kanaley et coll., 2001	3 ex de 30min à 70% de $\dot{V}O_2\text{max}$ (7h, 19h et 24h)	Sujets modérément actifs (n = 10)	Masculin	Exercice : ↗ cortisol Réponse modulée par le moment de la journée (rép. max. à 24h suivie de celle de 7h)
Karkoulias et coll., 2008	Marathon	Sujets entraînés en endurance (n = 7)	Masculin	Ex : ↗ cortisol 1 semaine après : =

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Kraemer et coll., 1989	Effet d'un ex. max G1 : entr. sprint G2 : entr. endurance G3 : les deux G2 : entr. endurance G3 : les deux	Sujets sains (n = 25)	Masculin	Ex max : ↗ avant et après la période d'entr. (ts les grps) G1 : ↗ valeurs post-ex G2 : = valeurs post-ex G3 : ↗ des valeurs repos et post-ex
Kuoppasalmi et coll., 1980	Ex courte durée (pour les sprinters) 90 min à 4,4min/km (intense) et 45 min à 3,3 min/km (modéré) (pour les coureurs longue distance)	Jeunes sprinters (n = 5) Jeunes coureurs longue distance (n = 5)	Masculin	Ex courte durée et intense longue durée : ↗ Augmentation + liée à l'intensité qu'à la durée exercice
Luger et coll., 1987	50% de $\dot{V}O_2\text{max}$ 70% de $\dot{V}O_2\text{max}$ 90% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sédentaires Coureur modérém entr. Coureurs très entr.	Masculin	Valeur basale : Très entr. > sed et mod. Ex : ↗ proportionnellement à l'intensité Réponse moindre chez très entraînés
Makras et coll., 2005	4 sem. d'entr. militaire (ex. intermittents modérés)	Sujets entraînés (n = 48) Sujets sédentaires (n = 9)	Masculin	Cortisol urinaire : ↗ chez entr.
Minetto et coll., 2007	Exercice isocinétique (8 séries de 20 contractions concentriques)	Entraînés en force ou en endurance (n = 20) Sédentaires (n = 10)	Masculin	Ex : ↗ Entraînés > Sédentaires Récup : = Force > Endurance
Navari et coll., 1985a	10 min de pédalage à 63%, 86% et 100% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets en bonne condition physique (n = 11)	Masculin	↗ uniquement à 100% de $\dot{V}O_2\text{max}$
Paccotti et coll., 2005	Test d'effort isocinétique	Sujets entraînés en force ou en endurance (n = 11) Sujets sédentaires (n = 20)	Masculin	Ex : ↗

Exercice et hormones : effet du genre

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Rudolph et coll., 1998	30 min à 60% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Coueurs de cross-contry (n = 13) Non coueurs (n = 13)	Masculin	Pas de différence entre les groupes ↗ au bout de 29 min d'ex. ↘ après 30 min de récup.
Sutton et coll., 1978	20 min à 750 kpm/min (représentant 35% de $\dot{V}O_2\text{max}$ chez entraînés « fit » et 85% de $\dot{V}O_2\text{max}$ chez sédentaires « unfit »)	Entraînés : 4,5 l/min (n = 4) Sédentaires : 2,1 l/min (n = 4)	Masculin	Ex : ↗ Entraînés > Sédentaire
Tremblay et coll., 2004	40 min à 50-55% de $\dot{V}O_2\text{max}$ Exercice de résistance	Sujets entraînés en force (n = 7) Sujets entraînés en endurance (n = 8) Sédentaires (n = 7)	Masculin	Ex : ↗ uniquement après l'exercice de résistance Pas de différence entre les groupes
Tremblay et coll., 2005	Ex de 40, 80 et 120 min à 55% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets entraînés en endurance (n = 8)	Masculin	Ex : ↗ uniquement à 120 min
Velderdo et coll., 1991	1h de natation	Sujets modérément entraînés (n = 20)	Masculin	Ex : =
Viru et coll., 2008	Test progressif ($\dot{V}O_2\text{max}$)	Sujets jeunes et actifs (n = 11)	Masculin	Ex : ↗ à partir de 42% $\dot{V}O_2\text{max}$
Vuorimaa et coll., 2008	40 min à 80% (TR) Exercice intermittent à 100% de $\dot{V}O_2\text{max}$ (IR)	Sujets marathonien (n = 20) Sujets demi-fondeurs (n = 20)	Masculin	TR : ↗ cortisol Demi-fondeur > Marathonien
Wittert et coll., 1996	Repos (3-5j après ex)	Athlètes entraîné en ultramarathon (n = 6) Contrôles (n = 6)	Masculin	Repos : = Pic de sécrétion plus tôt chez les athlètes

2.1.2. Effet du genre

Peu de protocoles ont été menés chez la femme. En 1983, Bonen et coll. ont étudié 19 femmes saines au cours d'un exercice de 60 minutes avec 30 minutes à 40% de $\dot{V}O_2$ max et 30 minutes à 80% de $\dot{V}O_2$ max. Les auteurs ont observé une augmentation significative de la cortisolémie au cours de l'exercice ainsi qu'une absence d'effet du cycle menstruel. Ces mêmes auteurs, Bonen et coll. (1991), se sont intéressés à l'influence de la prise de contraceptifs oraux au cours d'exercices submaximaux légers ou intenses. Ils ont relevé une augmentation des valeurs de cortisol, dans les deux exercices, uniquement dans le groupe sous contraceptifs. Cette augmentation des concentrations de cortisol a aussi été mise en évidence dans l'étude de Filaire et coll. (1996) qui a relevé une élévation chez des handballeuses de niveau national. Cependant, ces mêmes auteurs n'ont relevé aucune modification chez des nageuses. Deux études plus récentes viennent compléter ces précédentes observations, Consitt et coll. (2002) et Giannopoulou et coll. (2003).

Comme cela l'a précédemment été relevé par Filaire et coll. (1996), l'exercice n'entraîne pas systématiquement une augmentation des valeurs de cortisol. En effet, Consitt et coll. (2001), chez 16 femmes entraînées au cours d'un exercice d'endurance de 40 minutes à 75% de FC max et d'une session de contrôle, n'ont relevé aucune augmentation de la cortisolémie et aucune différence entre les deux sessions expérimentales. Cette observation sera complétée par l'étude de Copeland et coll. (2002) suite à un protocole similaire à celui de Consitt et coll. (2001).

Il n'existe là encore qu'un nombre réduit de protocoles s'intéressant en même temps aux variations de la cortisolémie chez les hommes et chez les femmes. Il semblerait quand même qu'un consensus puisse être dégagé. Friedman et coll. (1989) ont observé l'influence du sexe chez des sujets entraînés et sédentaires au cours d'un exercice de 10 à 17 km de course sur tapis à 75-80% de $\dot{V}O_2$ max. Ces auteurs n'ont relevé aucun effet du genre. Cela sera complété par des études plus récentes. En effet, Nieman et coll. (2001), suite à une épreuve de marathon chez 12 femmes et 86 hommes ont relevé une augmentation significative des concentrations plasmatiques de cortisol mais sans effet du genre. Toujours dans ce même sens, Sandoval et coll. (2002), chez 14 femmes et 15

hommes, ayant une même $\dot{V}O_2$ max (rapportée en ml/kg de masse maigre/min), suite à un exercice de 15 minutes (3 fois 5 minutes à 30, 45 et 60% de $\dot{V}O_2$ max), n'ont observé aucun effet du genre à l'exercice. Par contre ces mêmes auteurs ont mis en évidence un effet du sexe des sujets sur les concentrations basales de cortisol avec des valeurs significativement supérieures chez les femmes. Deux autres études viennent compléter l'absence d'effet du genre à l'exercice. La première, Timmons et coll. (2005), ne relève aucun effet du genre chez des hommes et des femmes ayant une même $\dot{V}O_2$ max (rapportée en ml/kg de masse maigre/min) après un exercice de 90 minutes à 65% de $\dot{V}O_2$ max et ce quelque soit le moment du cycle menstruel. La seconde, Vislocky et coll. (2008), au cours d'un exercice de 75 minutes à 70% de $\dot{V}O_2$ max mené à la fois chez 6 hommes et 6 femmes entraînés (endurance), ne relèvent aucun effet significatif du sexe à l'exercice. Cependant, ils ont relevé des concentrations de cortisol post-exercice significativement supérieures chez la femme.

Au vu de la littérature sur l'effet du genre, il semblerait qu'il n'existerait un effet du sexe uniquement au repos ou après l'exercice. Cet effet disparaissant au cours de l'exercice.

Tableau 7 : Effet de l'exercice submaximal sur le cortisol : effet du genre.

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Bonen et coll., 1983	60 min. d'ex (avec 30 min. à 40% de $\dot{V}O_2\text{max}$ et 30 min. à 80% de $\dot{V}O_2\text{max}$)	Sujets sains A jeun (n = 5) Solution avec glucose (n=6) Contrôles (n = 8)	Féminin	Ex : \nearrow Pas d'effet de la phase du cycle menstruel
Bonen et coll., 1991	Ex léger ou intense	Sujets sous CO (n = 7) Contrôles (n = 8)	Féminin	Ex : \nearrow chez contrôle mais pas sous CO
Consitt et coll., 2001	Ex de résistance Ex. d'endurance (40 min à 75% de FCmax)	Sujets entraînées non ménopausées (n = 16)	Féminin	Ex : =
Copeland et coll., 2002	Ex. d'endurance (40 min à 75% de FCmax) Session contrôle	Sujets sains (n = 30)	Féminin	Ex : =
Friedmann et coll., 1989	10 - 17 km de course sur tapis à 75-80% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Femmes (n = 24) Hommes (n = 24) entraînés et non-entraînés	Masculin Féminin	Ex : \nearrow Pas d'effet du sexe
Lac et coll., 1997	30 min ex submax	Hommes entraînés (n = 5) Femmes entraînées (n = 5)	Masculin Féminin	Ex : \nearrow Concentration élevée 1h30 après la fin de l'ex.
Nieman et coll., 2001	Marathon	Femmes saines (n = 12) Hommes sains (n = 86)	Masculin Féminin	Ex : \nearrow Pas d'effet du genre Pas d'effet de l'âge
Sandoval et coll., 2002	3 fois 5 min (30, 45 et 60% de $\dot{V}O_2\text{max}$) Hypoxie vs normoxie	Femmes sous CO (n = 14) Hommes (n = 15)	Masculin Féminin	Ex : = en hypoxie et normoxie Niveau basal : femme > homme Pas d'effet du genre à l'ex. et à l'hypoxie

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Timmons et coll., 2005	90 min à 65% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Hommes (n = 11) Femmes sous CO (n = 6) Femmes sans CO (n = 6)	Masculin Féminin	Ex : ↗ Pas d'effet du genre Pas d'effet de la phase menstruelle
Vislocky et coll., 2008	75 min à 70% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Hommes (n = 6) Femmes entraînés (n = 6) Coureurs	Masculin Féminin	Ex : ↗ à partir de 30min Post ex uniquement. : femme > homme

2.2. Effet de l'exercice supramaximal-force

2.2.1. Chez l'homme

Au cours d'une étude menée sur 11 athlètes formés en force, Guezennec et coll. (1986) n'ont relevé aucune modification de la cortisolémie suites à des exercices avec des charges sous-maximales et maximales.

Cette observation ne sera pas relevée dans la majorité de la littérature anaérobie. En effet, Buono et coll. (1986), suite à un exercice d'une minute à 120% de $\dot{V}O_2$ max sur ergocycle, ont relevé une augmentation des concentrations de cortisol à l'exercice ainsi qu'après 15 minutes de récupération. Cela sera complété par Alen et coll. (1988), Kraemer et coll. (1993, 1998), Raastad et coll. (2000) et Ahtiainen et coll. (2003). En plus d'une augmentation des concentrations de cortisol, l'étude de Raastad et coll. (2000) met en avant l'importance de l'intensité de l'exercice avec une augmentation plus importante lors d'un exercice à 100% d'une répétition maximale par rapport à un exercice à 70%.

Des auteurs se sont intéressés aux effets de l'entraînement sur les concentrations de cortisol. Tout d'abord au repos, des exercices chroniques en résistance ont permis d'observer des valeurs de cortisolémie augmentées (Hakkinen et coll. 1991), diminuées (Hakkinen et coll. 1985, Alen et coll. 1988, Kraemer et coll. 1998 et Tremblay et coll. 2004) ou encore inchangées (Hakkinen et coll. 1987, 1988, 1993, 2000, Fry et coll. 1994 et Ahtiainen et coll. 2003).

Une dernière étude (Cadore et coll. 2008) s'est intéressée à l'effet d'un entraînement en résistance à 75% d'une répétition maximale et d'un exercice d'une répétition maximale chez 10 sujets entraînés en résistance et 11 sujets non entraînés. L'exercice d'une répétition n'a entraîné aucune modification significative des valeurs de cortisol alors que l'entraînement en résistance a significativement augmenté la cortisolémie des sujets non entraînés. Cette étude met en avant l'importance du statut des sujets dans l'évolution du cortisol au cours d'un entraînement en résistance.

2.2.2. Effet du genre

Concernant la littérature chez la femme, Kraemer et coll. (1993) se sont intéressés aux effets d'un protocole de résistance avec d'une part des séries de force et d'autre part

des séries d'hypertrophie. Les auteurs ont relevé une augmentation significative de la cortisolémie lors des séries de force et ce après 10 répétitions maximales et aucune variation de celle-ci lors des séries en hypertrophie. L'étude de Muligan et coll. (1996) a aussi relevé une élévation des valeurs de cortisol et ce uniquement suite à un protocole utilisant plusieurs séries d'exercices de résistance intense. Cette observation sera complétée par l'étude de Consitt et coll. (2002) au cours de plusieurs séries d'exercices de résistance.

Mais cette absence d'augmentation des concentrations de cortisol au cours d'exercices de résistance relevée dans le protocole de Kraemer et coll. (1993) sera aussi mis en évidence dans l'étude de Muligan et coll. (1996) au cours d'un protocole comprenant une seule série d'exercices de résistance intenses. L'étude de Consitt et coll. (2001) vient appuyer cette observation ainsi que l'étude de Copeland et coll. (2002).

Là encore, il n'existe que peu d'études traitant directement de l'effet du genre. Pullinen et coll. (2002) ont montré une absence d'augmentation des concentrations en cortisol plasmatique et une absence d'effet du genre au cours d'exercices de résistance. Cette absence d'effet du genre sera retrouvée dans l'étude de Kostka et coll. (2003). Par contre, ils observent une diminution des concentrations plasmatiques de cortisol, que ce soit au repos, à l'exercice ou en récupération, au cours d'exercices en résistance de faibles volumes chez des hommes et femmes âgés (plus de 65ans), sportifs et sédentaires. Ces modifications sont indépendantes du sexe et du niveau de pratique. L'évolution différente du cortisol dans cette seconde étude pourrait être expliquée par les protocoles mis en place (exercice, âge et statut des sujets). Deux autres études McGuigan et coll. 2005 et Esbjörnsson et coll. 2009) complètent les observations faites en ne relevant aucun effet du genre. Cependant, ces deux études relèvent des augmentations de concentrations de cortisol à l'exercice.

Deux études (Kraemer et coll. 1998 et Hakkinen et coll. 2000) ont investigué l'effet du genre suite à un entraînement en résistance. Kraemer et coll. en 1998, au cours d'une formation en résistance de 8 semaines, a mis en évidence au niveau basal, une diminution des concentrations plasmatiques de cortisol, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Cette dernière observation sera aussi retrouvée au cours de l'exercice. Tout comme Kraemer et coll. (1998), Hakkinen et coll. (2000) ne relèvent pas d'effet du genre suite à une formation de 6 mois en résistance combinée à des exercices explosifs. Cependant les

auteurs, ne relèveront aucun changement dans les valeurs de cortisolémies au repos comme à l'exercice. Dans leur étude, Hakkinen et coll. (2000) se sont aussi intéressés au possible rôle de l'effet de l'âge ne relevant aucun effet de celui-ci.

Ces quatre études permettent de dégager un consensus permettant d'avancer que les femmes répondent comme les hommes lors d'exercices anaérobies.

Tableau 8 : Effet de l'exercice supramaximal-force sur le cortisol : effet du genre.

Auteurs	Exercice (supramax – force)	Sujets	Sexe	Résultats
Ahtieinen et coll., 2003	Exercice de résistance	Athlètes (n = 16)	Masculin	Ex : ↗ = après 3j de repos
Buono et coll., 1986	1 min sur ergocycle à 120% de $\dot{V}O_2$ max	Sujets sains (n = 6)	Masculin	Ex : ↗
Cadore et coll., 2008	Ex de résistance 75% d'1RM	Sujets entr. en résistance (n = 10) Sujets non entr. (n = 11)	Masculin	Ex : ↗ uniquement sujets entraînés
Consitt et coll., 2001	Ex. de résistance (3 x 8 ex à 10 RM)	Sujets entraînés non ménopausées (n = 16)	Féminin	Ex : =
Copeland et coll., 2002	Ex. de résistance	Sujets sains (n = 30)	Féminin	Ex : =
Esbjörnsson et coll., 2009	3 sprints de 30 secondes avec 20 minutes de récupération entre chaque	Sujets entraînés (n = 18)	Masculin Féminin	Ex : ↗ Pas d'effet du genre
Guezennec et coll., 1986	- Charge sous-max : 6 séries de 8 ex de développé couché à 70% du max - Session maximale	11 athlètes formés en force (n = 11)	Masculin	Charge sous-max : = Session maximale : =
Hakkinen et coll., 1991	3 sem. d'entraînement en force	Athlètes entraînés en force (n = 9)	Masculin	Entraînement : ↗ concentrations basales
Hakkinen et coll., 2000	Formation de 6 mois en résistance combinée à des ex explosifs	Hommes ≈ 40 ans (n = 10) Femmes ≈ 40 ans (n = 10) Hommes ≈ 70 ans (n = 11) Femmes ≈ 70 ans (n = 10)	Masculin Féminin	Formation + Ex : = Pas d'effet âge Pas d'effet genre
Hoogeveen et coll., 1996	Entraînement en endurance	Cyclistes professionnels (n = 10)	Masculin	Entraînement : ↗ concentrations basales

Auteurs	Exercice (supramax – force)	Sujets	Sexe	Résultats
Kostka et coll., 2003	Exercice de résistance : extension de jambes	47 sujet (>65ans) Hommes sédentaires (n=11) Femmes sédentaires (n=12) Hommes entraînés (n=12) Femmes entraînés (n=12)	Masculin Féminin	Après l'ex. : ↘ Après 15 min de récupération : ↘ Pas d'effet genre
Kraemer et coll., 1993	Protocole de résistance lourd Série 1 : force Série 2 : hypertrophie	Sujets sains (n = 9)	Féminin	Ex force : ↗ (après 10RM) Ex hypertrophie : =
Kraemer et coll., 1998	Ex. de résistance 8 semaines d'entraînement en force de sed.	Hommes sédentaires (n = 8) Femmes sédentaires (n = 8)	Masculin Féminin	Jusqu'à 6sem d'entr. : ↗ Après entr. : ↘ Pas d'effet du genre
McGuigan et coll., 2005	Maximum de RM en squat	Hommes (n = 10) Femmes (n = 10) Entraînés en force	Masculin Féminin	Ex : ↗
Muligan et coll., 1996	Ex de résistance intense : - plusieurs séries (1) - une série (2)	Sujets sains (n = 10)	Féminin	Ex (1) : ↗ Ex (2) : =
Pullinen et coll., 2002	5 x 10 extensions de genou à 40% d'1 RM suivi de 2 série jusqu'à épuisement	Hommes (n = 6) Femmes (n = 6) Ados garçons (n = 6)	Masculin Féminin	Ado : ↗ Adulte : =
Raastad et coll., 2000	70% répétition max 100% répétition max	Athlètes entraînés en force (n = 9)	Masculin	Ex : ↗ 100% > 70%
Tremblay et coll., 2004	Repos 40 min à 50-55% de $\dot{V}O_2$ max Exercice de résistance	Sujets entraînés en force (n = 7) Sujets entraînés en endurance (n = 8) Sédentaires (n = 7)	Masculin	Ex : ↘ Exercice résistance > Exercice endurance > Repos

3. DHEA et DHEAS

3.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal

3.1.1. Chez l'homme

Les exercices d'endurance font augmenter les taux d'androgènes (Cumming et coll. 1986, Diamond et coll. 1989, Keizer et coll. 1987a, Velardo et coll. 1991). Velerdo et coll. (1991), lors d'un exercice prolongé (1 heure de natation) chez 20 hommes modérément entraînés, ont relevé une augmentation des concentrations plasmatiques de DHEAS. Cela sera complété par Tremblay et coll. (2005) lors d'exercices de 80 et 120 minutes à 55% de $\dot{V}O_2$ max. Très succinctement, leur protocole consistait en 3 courses, 40, 80 et 120 minutes à 55% de $\dot{V}O_2$ max chez 8 hommes (19-49 ans) entraînés en endurance. Les auteurs ont prélevé du sang après chaque session ainsi qu'au bout d'1, 2, 3 et 4 heures après l'exercice afin d'y doser la LH, la DHEAS, le cortisol, la testostérone libre et la testostérone totale. Tremblay et coll. (2005) constatent qu'à faible intensité, des longues durées d'exercices sont nécessaires pour observer une augmentation des niveaux de DHEAS.

Bien que dans certains cas, un exercice physique intense avec une durée prolongée peut entraîner une diminution des taux d'androgènes (Dressendorfer coll. 1991) ou aucun changement (Karkoulias et coll. 2008). Karkoulias et coll. (2008), suite à un marathon chez des hommes entraînés dans cette discipline d'âge moyen et non élites n'ont relevé aucune variation des concentrations de DHEAS.

Il y a plusieurs facteurs qui peuvent influencer sur les changements hormonaux qui surviennent à l'exercice (Tremblay et coll. 1995). La formation physique des sujets peut modifier la réponse aux androgènes à l'exercice. Keizer et coll. (1987a) ont constaté que les augmentations de testostérone étaient plus prononcées chez les individus formés alors que les valeurs des androgènes surrénaliens ont été plus augmentées chez les sujets non entraînés.

L'âge peut également influencer les changements hormonaux provoqués par l'exercice. Malarkey et coll. (1993) ont comparé diverses hormones chez des sujets jeunes et âgés entraînés, avant et après un exercice d'endurance. Ils ont constaté que les niveaux basaux de DHEAS ont été plus faibles chez les sujets âgés. La DHEAS a augmenté dans les deux groupes après l'exercice, toutefois, les niveaux de crête de DHEAS atteints par les jeunes athlètes ont été deux fois supérieurs aux niveaux de crête des athlètes plus âgés. Les

niveaux de base et post-exercice de DHEAS ont été inférieurs de 45% chez les sujets âgés, bien que d'autres études ont montré que les sujets âgés ont des niveaux de DHEAS de 60 à 75% de moins que les jeunes adultes (Orentreich et coll. 1984). Cette différence pourrait être expliquée par le statut des sujets. En effet, il est possible que ce déclin inévitable de la DHEAS soit émoussé ou ralenti par la formation (Malarkey et coll. 1993). Cette augmentation de la DHEA au cours de l'exercice chez des sujets âgés a aussi été retrouvée dans l'étude de Giannopoulou et coll. (2003) suite à un exercice submaximal de 30 minutes à 70% de $\dot{V}O_2$ max.

En plus des exercices aigus, les exercices répétés dans le temps peuvent modifier les niveaux de base de cette hormone. Les valeurs basales de testostérone et de DHEAS ont été plus faibles chez des personnes ayant effectué un entraînement en endurance (Frey coll. 1983). Keizer et coll. (1987b) ont constaté une réduction similaire des niveaux de DHEA chez les sujets entraînés en endurance, mais l'âge moyen du groupe formé de dix ans supérieur à celui des novices. A noter que la DHEAS diminue avec l'âge, ce qui pourrait expliquer leurs résultats. D'autres études n'ont relevé aucun changement lié à la formation sur les androgènes (Hersey et coll. 1994, Tsai et coll. 1991).

L'entraînement en endurance peut également influencer la réponse des androgènes à un exercice aigu. Keizer et coll. (1987b) ont formé huit femmes sédentaires pendant trois mois et ont constaté que les niveaux de base de DHEAS ont été significativement plus faibles après la formation, mais les concentrations de DHEAS ont été significativement plus grandes en réaction à l'exercice aiguë. Les concentrations basales de l'ACTH étaient également plus faibles après la formation ce qui peut expliquer les niveaux inférieurs de DHEAS (Frey et coll. 1983, Keizer et coll. 1987b). L'augmentation de la réponse de ces androgènes à l'exercice après la formation est plus difficile à expliquer, mais Keizer et coll. (1987b) propose que l'entraînement pourrait induire une augmentation de la sensibilité surrénalienne à certains stimuli comme l'exercice. Velardo et coll. (1991) ont constaté que l'exercice a augmenté les concentrations d'androsténone et de DHEAS sans augmenter les taux du cortisol ou de la testostérone, et émettent l'hypothèse qu'il pourrait y avoir une activation indépendante de la zone réticulée et fasciculée de la glande surrénale.

Cependant, l'étude de Minetto et coll. (2007) relève une absence de différence significative entre les sujets entraînés (13 sujets entraînés en endurance et 7 sujets entraînés en puissance) et non entraînés concernant la réponse hormonale (salivaire et plasmatique)

de la DHEA au cours d'un exercice isocinétique ainsi qu'au cours de la récupération. Les observations de cette étude vont dans le même sens que ceux d'une étude antérieure. En effet, Houmard et coll. (1994), chez 30 hommes ($47,2 \pm 1,5$ ans), suite à 14 semaines d'entraînement en endurance à raison de 3-4 jours pas semaine et de 30-45 minutes d'exercice par jour, ne relèvent aucune changement significatif des valeurs basales plasmatiques de DHEA.

3.1.2. Effet du genre

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée directement à l'influence du genre sur les variations de DHEA, seuls des protocoles menés chez la femme seront donc présentés.

Dès 1983, Cumming Rebart et coll. ont relevé une augmentation significative des valeurs de DHEA suite à un exercice de cyclisme jusqu'à épuisement. Johnson et coll. (1997) ont aussi constaté que la DHEA, la DHEAS ainsi que le cortisol ont augmenté chez des femmes ménopausées après un exercice sur tapis roulant (90% de FC max), mais les augmentations de la DHEA et du cortisol étaient plus élevées chez les femmes qui prenaient un traitement hormonal substitutif. Ils ont également signalé que la réponse de la DHEA a été supérieure à la réponse de la DHEAS.

Cette augmentation de concentration chez la femme sera aussi retrouvée dans l'étude de Consitt et coll. (2002). En effet, Consitt et coll. (2002) ont montré une augmentation des concentrations de DHEA et de DHEAS par rapport à la session de contrôle, mais uniquement lors d'exercices d'endurance chez des femmes saines. Cette augmentation des valeurs de DHEA est aussi présente dans la littérature chez l'homme (Velerdo et coll. 1991, Tremblay et coll. 2005).

Consitt et coll. (2001) se sont intéressés aux effets d'exercices d'endurance et de résistances sur la DHEA chez des femmes entraînées au niveau plasmatique. Ils mettent en évidence une absence de réponse de la DHEA au cours d'un exercice d'endurance. Cette absence de réponse de la DHEA observée dans l'étude de Consitt (2001), est en accord avec les conclusions précédentes de Copeland (1998), qui mettent en avant des concentrations de DHEA inchangées après des exercices de divers volumes chez des

femmes ménopausées. Cette absence de variation de la DHEA chez des sujets entraînés se retrouve aussi dans la littérature chez l'homme (Minetto et coll. 2007, Karkoulis et coll. 2008)

Contrairement à l'homme, l'âge ne semble pas influencer les valeurs de DHEA à l'exercice. En effet, les auteurs Copeland et coll. 2002, lors d'un exercice d'endurance de 40 minutes à 75% de FC chez 30 femmes de 16 à 69 ans, n'ont relevé aucune augmentation de la DHEA, ni d'effet de l'âge à l'exercice. Cette observation n'a pas été retrouvée chez l'homme (Malakey et coll. 1993).

Tableau 9 : Effet de l'exercice submaximal sur la DHEA : effet du genre.

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Consitt et coll., 2001	Ex. d'endurance (40 min à 75% de FCmax)	Femmes entraînées non ménopausées (n = 16)	Féminin	Ex : DHEA =
Copeland et coll., 2002	Ex. d'endurance (40 min à 75% de FCmax)	Sujets sains (n = 30)	Féminin	Ex : DHEA =
Cumming et coll. 1986	Exercice incrémenté sur ergocycle	Sujets sédentaires (n = 5)	Masculin	Ex : ↗ DHEA
Diamond et coll. 1989	20 min sur vélo à 80% de FCmax	Sujets sédentaires (n = 12)	Masculin	Ex : ↗ DHEA et DHEAS
Dressendorfer et coll. 1991	400km (15/jour) de course	Marathoniens (n = 19)	Masculin	Ex : DHEAS =
Giannopoulou et coll., 2003	Ex submax : 50 min de repos suivi de 30 min à 70% de $\dot{V}O_2$ max	Sujets ménopausés (n = 23)	Féminin	Ex : ↗ DHEA
Hersey et coll. 1994	20-45 min de course, pdt 6 mois	Hommes (n = 8) Femmes (n = 8) Sédentaires	Masculin Féminin	DHEA basal =
Malarkey et coll. 1993	3,9km de natation, 180 km vélo, 42,2 km de course à pied (Ironman)	Sujets jeunes (n = 16) Sujets âgés (n = 19)	Masculin	Natation : ↗ DHEAS Vélo : ↗ DHEAS Course à pied : ↗ DHEAS
Minetto et coll., 2007	Exercices isocinétique	Sujets entraînés en force (n = 10) Sujets entraînés en endurance (n = 10) Sujets sédentaires (n = 10)	Masculin	Ex : DHEA = Pas d'effet de l'entraînement
Karkoulas et coll., 2008	Marathon	Sujets entraînés en endurance (n = 11)	Masculin	1 h après : DHEAS = 1 semaine après : DHEAS =
Keizer et coll. 1987a	Exercice incrémenté sur ergocycle	Sujets sédentaires (n = 16) Sujets entraînés	Féminin	DHEAS basal : sédentaire > entraîné Ex : ↗ DHEAS sédentaire >

Exercice et hormones : effet du genre

		(n = 8)		
				entraîné
Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Tremblay et coll., 2004	Repos 40 min à 50-55% de $\dot{V}O_2\text{max}$ Exercice de résistance	Hommes entraînés en force (n = 7) Hommes entraînés en endurance (n = 8) Sédentaires (n = 7)	Masculin	Résistance : \nearrow DHEAS 40 min à 50-55% de $\dot{V}O_2\text{max}$: = Sujet endurant > sujet force lors de l'exercice de course Sujet force > sujet endurant lors de l'exercice de résistance
Tremblay et coll., 2005	Ex de 40, 80 et 120 min à 55% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets entraînés en endurance (n = 8)	Masculin	Ex 80 et 120 min : \nearrow DHEAS Ex 40 min : =
Tsai et coll. 1991	Une saison de course d'orientation Une saison de cross country	Sujets élite course d'orientation (n = 9) Sujets élite cross country (ski) (n = 7)	Masculin Féminin	DHEA basal =
Velerdo et coll., 1991	1H de natation	Sujets modérément entraînés (n = 20)	Masculin	5-10 min après ex : \nearrow DHEAS

3.2. Effet de l'exercice supramaximal-force

3.2.1. Chez l'homme

Les effets connus de la testostérone, augmentation de la synthèse des protéines et de la croissance musculaire, ont été à la base de l'étude des réponses des androgènes à l'exercice (Hickson et coll. 1994). Les androgènes surrénaliens telles que l'androstènedione et la DHEA sont considérés comme relativement insignifiant en tant qu'hormones anabolisantes et, par conséquent, les études mesurant ces stéroïdes sont limitées. Quelques études ont mesuré les changements de l'androstènedione avec des exercices de résistance ou lors d'entraînement (Weissetal et coll. 1983, Westerlindetal et coll. 1987), mais il y a peu de données disponibles sur la DHEA.

Il a été suggéré que l'activité sécrétoire de la corticosurrénale peut être augmentée en réponse à l'exercice (Remes et coll. 1985) et que la production des androgènes surrénaliens peut être augmentée chez les sujets entraînés en résistance (Tremblay et coll. 1994, Timon Antrada et coll. 2007, Cadore et coll. 2008). Tremblay et coll. (1994) ont constaté qu'un entraînement en résistance tend à augmenter les niveaux de DHEAS par rapport à des sujets entraînés en endurance ou sédentaires. Les niveaux de DHEAS ont été augmentés après les deux exercices d'endurance et de résistance, et les niveaux au cours de la récupération sont restés élevés après la séance d'entraînement en résistance. Une étude, Timon Antrada et coll. (2007), relève aussi une augmentation des concentrations de DHEA suite à un entraînement de 4 semaines (3 jours pas semaine avec des exercices à 70-75% d'une répétition maximale) en résistance chez 20 hommes non entraînés. Cette augmentation suite à un entraînement sera aussi relevée dans l'étude de Cadore et coll. (2008). Ces auteurs se sont intéressés aux variations de concentrations de la testostérone totale, de la testostérone libre, de la DHEA, du cortisol et de la SHBG chez 21 hommes dont 10 étaient entraînés en résistance et 11 non entraînés. Leur protocole était axé sur deux choses. La première était d'évaluer s'il existait une différence entre les deux groupes expérimentaux lors d'un exercice correspondant à l'exécution d'une répétition maximale. La seconde était de voir si un entraînement en résistance à 75% d'une répétition maximale avait les mêmes conséquences dans les deux groupes. La première évaluation ne relève aucune différence significative entre les deux groupes. Par contre, la deuxième met en évidence une augmentation des concentrations de cortisol, de DHEA dans le groupe non entraîné mais pas dans le groupe entraîné. Ces résultats suggèrent, selon Cadore et coll. (2008), la présence d'altération dans la réponse hormonale anabolique et catabolique suite

à des exercices de résistance chez des sujets formés. En effet, ces derniers présentent une réactivité hormonale plus faible que les sujets non entraînés. Les hommes entraînés semblent exiger un volume d'entraînement plus élevé ou au moins similaire à leur entraînement quotidien afin de stimuler d'avantage une réponse hormonale.

Kraemer et coll. (1988) ont identifié plusieurs autres variables qui influencent les changements endocriniens avec l'entraînement, incluant le type d'exercice, l'ordre dans lequel les exercices sont effectués, le nombre de séries, et la longueur des périodes de repos. Kraemer et coll. (1988) ont suggéré qu'il existe un seuil d'intensité, de volume et de masse musculaire nécessaire pour modifier les taux d'androgènes.

L'âge est une variable susceptible d'influer sur les changements endocriniens avec l'exercice et la formation. Il a été démontré que l'âge influence la réponse endocrinienne à l'exercice d'endurance et cela pourrait être possible lors d'exercices de résistance. Hersey et coll. (1994) ont étudié 17 sujets âgés (72 ans) qui ont effectué six mois d'entraînement en résistance. Les sujets ont augmenté leur force du haut du corps de 23% et du bas du corps de 9%, mais aucun changement des les valeurs de DHEA n'a été relevé.

3.2.2. Effet du genre

Le sexe est un autre facteur important dans la détermination des réponses hormonales à l'exercice. Chez les hommes, la testostérone est sécrétée principalement par les testicules, tandis que chez les femmes 67% de la testostérone est dérivée de la conversion périphérique de la DHEA et de l'androstènedione (Orth et coll. 1992). Certains sujets de sexe féminin ont démontré une augmentation de la production des androgènes surrénaliens qui se manifeste par des variations individuelles des niveaux basaux et des réponses à l'exercice (Kraemer et coll. 1992). Il est aussi possible que le cycle menstruel affecte les réponses hormonales à l'exercice même si certaines études ont tenté de contrôler cette variable (Weiss et coll. 1983). Dans la plupart des études, les sujets féminins n'ont pas montré d'augmentation du taux de testostérone lors d'entraînement de musculation (Fahey et coll. 1976, Hetrick et coll. 1979, Weiss et coll. 1983, Westerlind et coll. 1983), mais les androgènes surrénaliens peuvent réagir différemment. Weiss et coll. (1983) ont constaté que tandis que la testostérone est augmentée chez les hommes et pas chez la femmes, l'androstènedione réagit de la même manière chez les deux sexes. Kraemer et coll. (1994) ont suggéré que la testostérone ne semblant pas être augmenter avec l'exercice

de résistance chez les femmes, d'autres androgènes pourraient refléter cette réponse.

Cependant, seulement une étude à notre connaissance s'est intéressée à l'effet du genre concernant les concentrations de DHEA suite à un exercice anaérobie. L'étude d'Häkkinen et coll. (2000) s'est intéressée aux effets de 6 mois de formation en résistance combinées à des exercices explosifs sur les concentrations basales et aiguës de DHEA chez 10 hommes d'âge moyen, 11 femmes d'âge moyen, 11 hommes âgés et 10 femmes âgées. Les auteurs ne relèvent aucun changement dans les concentrations sériques, tant lié à l'âge qu'à l'effet du genre.

Tableau 10 : Effet de l'exercice supramaximal sur la DHEA : effet du genre.

Auteurs	Exercice (supramax – force)	Sujets	Sexe	Résultats
Cadore et coll., 2008	1 répétition max (1RM) Entr. en résistance à 75% d'1RM	Sujets entr. en résistance (n = 10) Sujets non entr. (n = 11)	Masculin	1RM : DHEA = Entr. : ↗ chez non entr.
Consitt et coll., 2001	Ex. de résistance (3 x 8 ex à 10 RM)	Sujets entraînées non ménopausées (n = 16)	Féminin	Ex : DHEA =
Copeland et coll., 2002	Ex. de résistance (40 min à 75% de FCmax) Session contrôle	Sujets sains (n = 30)	Féminin	Ex : ↗ DHEA Pas d'effet de l'âge à l'exercice
Hakkinen et coll., 2000	Formation de 6 mois en résistance combinée à des ex explosifs	Hommes ≈ 40 ans (n = 10) Femmes ≈ 40 ans (n = 10) Hommes ≈ 70 ans (n = 10) Femmes ≈ 70 ans (n = 10)	Masculin Féminin	DHEA et DHEAS Entraînement : = Pas d'effet âge Pas d'effet genre
Timon Antrada et coll., 2007	1 ex de force 4 sem. d'entr. en force	Sujets non sportifs (n = 20)	Masculin	Ex : ↘ Entr. : DHEA basal ↗

4. GH et IGF-1

4.1. Effet de l'exercice submaximal-maximal

4.1.1. Chez l'homme

Dès 1963, Roth et coll. ont relevé des concentrations plasmatiques de GH augmentées au cours de l'exercice. Il sera ensuite montré que l'exercice physique est le stimulus physiologique le plus puissant pour entraîner une augmentation de GH (Sutton et coll. 1976). En effet, l'exercice aérobie aigu est un puissant stimuli à la libération de l'hormone de croissance (Lassarre et coll. 1974, Sutton et coll. 1976, Kozlowski et coll., 1983, Raynaud et coll. 1983, Felsing et coll. 1992, Lugar et coll. 1992, Weltman et coll. 1992, 1994, Chwalbinska-Moneta et coll. 1996, Pritzlaff et coll. 1999, 2000, Wideman et coll. 2002). Bien que des recherches antérieures aient envisagé un seuil requis d'intensité d'exercice (Felsing et coll. 1992 et Chwalbinska-Moneta et coll. 1996), des données récentes affirment que la sécrétion de GH peut être influencée sans forcément atteindre ce seuil (Pritzlaff et coll. 1999).

Selon plusieurs auteurs (Lassarre et coll. 1974, Raynaud et coll. 1981 et Viru et coll. 1992), les niveaux de GH commencent à augmenter à partir de 10 à 20 min après le début de l'exercice, et le pic de concentration est observé soit à la fin ou peu de temps après l'exercice, et peut persister jusqu'à 2 h après la fin de l'exercice. Les voies neuroendocrines à travers lesquelles la sécrétion de GH est régulée lors de l'exercice sont complexes et mal comprises, mais il est évident que les voies adrénérgiques et cholinérgiques sont impliquées (Giustina et coll. 1998).

L'ampleur de la réponse de la GH à l'exercice est influencée par plusieurs paramètres dont l'âge (Hagberg et coll. 1988, Zaccaria et coll. 1999 et Holt et coll. 2001), le sexe (Bunt et coll. 1986, Wideman et coll. 1999 et Giannoulis et coll. 2005), la composition corporelle (Kanaley et coll. 1999, Veldhuis et coll. 1991, 1995), la forme physique (Hagberg et coll. 1988, Holt et coll. 2001, Luger et coll. 1992 et Sutton et coll., 1978), l'intensité (Sutton et coll. 1976, Farell et coll. 1983, Felsing et coll. 1992, Naveri et coll., 1985a,b, Pritzlaff et coll. 1999), et la durée (Felsing et coll. 1992, Snegovskaya et coll. 1993, Hartley et coll. 1972 et Wideman et coll. 2006) de l'exercice. L'impact de ces variables a été plus clairement défini dans une récente étude utilisant des tests de GH chimiluminescence ultrasensibles ainsi qu'une analyse de déconvolution de la sécrétion de l'hormone de croissance. En effet, Pritzlaff et coll. (1999) ont effectué des exercices à cinq intensités différentes normalisées par rapport au seuil de lactate de chaque sujet. Les

auteurs relèvent une réponse linéaire entre l'intensité d'exercice et la réponse sécrétoire de GH. L'analyse de deconvolution a révélé que l'augmentation des niveaux de GH résulte d'une augmentation de la masse de la GH sécrétée par impulsion, sans changement au niveau de la fréquence d'impulsion ou de la demi-vie d'élimination. Des études ultérieures du même laboratoire ont démontré que la sécrétion de GH est positivement corrélée avec la durée d'exercice lorsque l'intensité est constante (Wideman et coll. 2006) ou augmentée (Knaley et coll. 1997). De plus, cette corrélation n'est pas influencée par le moment de la journée où l'exercice a été effectué (Kanaley et coll. 2001).

L'exercice entraîne des effets aigus sur les autres composantes de l'axe GH / IGF-I. En effet, GH-binding protein, IGF-I total, IGF binding protein (IGFBP) -3 augmentent légèrement au cours de l'exercice, alors que l'IGFBP-1 augmente après l'exercice (Bang et coll. 1990, Cappon et coll. 1994, Koistinen et coll. 1996, Schwarz et coll. 1996, Suikkari et coll. 1989 et Wallace et coll. 1999). L'IGF-I libre ne semble pas changer au cours ou après l'exercice (Wallace et coll. 1999). De plus, la littérature, a mis en avant que cette augmentation de l'IGF-I circulant n'était présente qu'après un exercice d'endurance de courte durée (inférieur à 40 minutes) (Bang et coll. 1990, Cappon et coll. 1994, Homum et coll. 1997).

4.1.2. Effet du genre

Tout comme chez l'homme, l'exercice aérobie aigu chez la femme est un puissant stimuli à la libération de l'hormone de croissance (Bonen et coll. 1983, 1991, Bunt et coll. 1986, Chang et coll. 1986, Weltman et coll. 2006, Pritzlaff et coll. 2002, Wideman et coll. 1999). Bien que des recherches antérieures aient envisagé un seuil requis d'intensité d'exercice (Chang et coll., 1986, Felsing et coll. 1992), des données récentes affirment que, chez des jeunes hommes et des jeunes femmes, la sécrétion de GH peut être influencée sans forcément atteindre ce seuil (Pritzlaff et coll. 2002).

De plus, les femmes maintiennent des concentrations de GH plus élevées que les hommes et ce à tous les âges (Hartman et coll. en 1990, Veldhuis et coll. en 1995, Pincus et coll. en 1996, Engstrom et coll. en 1998, Giustina et coll. en 1998, Wideman et coll. en 1999). L'exercice induit une augmentation significative de la libération de GH chez les deux sexes (Lassarre et coll. en 1974, Bunt et coll. en 1986), mais les réponses des femmes

diffèrent par plusieurs caractéristiques spécifiques, comme une libération anticipée avant l'exercice et un pic de sécrétion précoce (Wideman et coll. en 1999, 2000 et Pritzlaff-Roy et coll. en 2002). Concernant le moment de la journée, il n'influence pas la réponse maximale de la GH suite à un exercice (Kanaley et coll. en 2001). Les jeunes femmes et les jeunes hommes atteignent des concentrations absolues de GH comparables au cours de l'exercice (Wideman et coll. en 1999). Wideman et coll. (1999), ont aussi comparé la sécrétion de GH au repos ainsi que pendant l'exercice chez des hommes et des femmes, appariés par l'âge et la condition physique, et ont démontré que les taux de sécrétion de GH sous condition de repos étaient plus importants chez les femmes. Cependant, pendant l'exercice, bien que les taux absolus de sécrétion de GH aient été également augmentés, l'augmentation par rapport aux valeurs basales était similaire chez les hommes et les femmes. Ce constat a été confirmé dans une étude ultérieure (Giannoulis et coll. 2005).

Les concentrations intégrées et les niveaux quotidiens de sécrétion de GH chutent progressivement après l'âge adulte (Giustina et coll. en 1998 et Veldhuis et coll. en 2004). Le couplage des données suggère que les jeunes, à partir de l'âge adulte, ont une production de GH qui diminue de 50% tous les 7 ans chez les hommes (Iranmanesh et coll. en 1998 et Veldhuis et coll. en 1995). La comparaison au niveau des sexes indique que la production de GH diminue presque deux fois moins vite chez les femmes non ménopausées comparativement à des hommes du même âge (Van den Berg et coll. en 1996 et Weltman et coll. en 1994) et cette libération de l'hormone de croissance demeure meilleure chez les femmes par rapport aux hommes même après 50 ans (Ho et coll. en 1987).

Un autre point important responsable de variations dans les concentrations de GH est la graisse corporelle. En effet, des publications (Weltman et coll. en 1994, Clasey et coll. en 2001 et Veldhuis et coll. en 2004) ont montré que la graisse corporelle et la condition physique peuvent modifier la libération de cette dernière hormone.

De nombreux protocoles relèvent un effet du sexe sur les concentrations à la fois au repos (Bunt et coll. 1986, Sandoval et coll. 2002, Giannoulis et coll. 2005) et à l'exercice (Bunt et coll. 1986, Wideman et coll. 1999, 2006, Weltman et coll. 2006, Visolocky et coll. 2008). En effet, Bunt et coll. (1986) ont relevé un effet du genre suite à un exercice prolongé à 60% de $\dot{V}O_2$ max chez des sujets entraînés et sédentaires. Les auteurs relèvent au repos des valeurs supérieures de GH chez les femmes entraînées par rapport aux

hommes entraînés et des femmes témoins par rapport aux hommes témoins. Cette observation sera aussi retrouvée dans l'étude de Giannoulis et coll. (2005) et Sandoval et coll. (2002). Cependant, à l'exercice, Bunt et coll. (1986) ont relevé cette différence homme / femme uniquement dans le groupe des témoins, pas chez les sujets entraînés.

Wideman et coll. (1999) ont complété la présence d'un effet du genre chez des sujets jeunes (25ans) au cours d'un exercice aérobic. Ils ont observé une apparition plus précoce du pic de GH chez la femme avec une absence d'effet du sexe sur les concentrations maximales.

L'étude de Weltman et coll. (2006) intègre un paramètre important pouvant avoir un rôle dans la présence d'un effet du sexe sur les concentrations de GH. En effet, ils se sont intéressés aux effets de 5 exercices d'intensités différentes chez des sujets âgés et jeunes. Les auteurs ont relevé un effet du genre uniquement chez les sujets jeunes avec des concentrations de GH supérieures chez les femmes.

Contrairement aux observations faites précédemment, Wideman et coll. (2006) ainsi que Visolocky et coll. (2008) ont relevé des concentrations de GH supérieures chez les hommes. En effet, Wideman et coll. (2006) ont observé une élévation des concentrations de GH au cours d'exercices de 30, 60 et 120 minutes à 70% de $\dot{V}O_2$ max avec des valeurs proportionnelles à la durée de l'exercice (120>60>30 minutes) et mettent en évidence des concentrations à l'exercice supérieures chez les hommes par rapport aux femmes. Visolocky et coll. (2008) ont recueilli des prélèvements sanguins au repos et pendant la récupération d'un exercice de 75 minutes de course à pied à 70% $\dot{V}O_2$ max. De nombreux paramètres ont été pris en compte comme le régime alimentaire de la semaine post-exercice et la phase du cycle menstruel des femmes. Ils observent, post-exercice, une augmentation des concentrations de GH chez les hommes, tandis qu'aucune évolution n'a été relevée chez les femmes.

Si Visolocky et coll. (2008) ont relevé un effet du genre suite à un protocole mené chez des hommes et des femmes entraînés en endurance, cela n'est pas en accord avec Tarnopolky et coll. (1990) qui ont rapporté au cours d'un modèle expérimental similaire à celui de Visolocky (2008) (au cours de 15,5 km de course à pied à 65% $\dot{V}O_2$ max) une absence d'effet du genre.

Toujours dans le même sens que Tarnopolky et coll. (1990) les observations faites au cours des études de Friedman et coll. (1989), Sandoval et coll. (2002) et Sartorio et coll. (2008) ne valident pas le fait d'un effet du genre suite à un exercice aérobic. En effet, Friedman et coll. (1989), suite à un protocole mené chez des hommes et des femmes entraînés ou non au cours d'un exercice d'endurance (75-80% de $\dot{V}O_2$ max), n'observent aucun effet du genre ni de la formation sur les valeurs sanguines de GH. Ces observations seront aussi retrouvées dans la publication de Sandoval et coll. (2002) chez des sujets ayant une même $\dot{V}O_2$ max au cours d'exercices à 30, 45 et 60% de $\dot{V}O_2$ max. L'étude de Sartorio et coll. (2008), au cours d'un protocole similaire à celui de Friedman (60-80 minutes à 80% de $\dot{V}O_2$ max), chez 19 hommes et 18 femmes d'âge moyen (environ 25 ans), relève aussi une absence d'effet du sexe sur les concentrations de GH à l'exercice. Enfin, une dernière étude vient compléter cette absence d'effet du genre au cours de l'exercice, Eliakim et coll. (2009).

Il semble difficile de pouvoir mettre en avant un consensus sur la présence ou non d'un effet du genre sur les variations de GH à l'exercice. Il semblerait pourtant qu'un tel effet puisse être envisagé au repos. La littérature à l'exercice semble aller dans le sens d'une absence d'effet du sexe sur les concentrations de GH.

- *IGF-1*

Les données chez la femme sembleraient être similaires à celles relevées chez les hommes avec une augmentation des concentrations circulantes d'IGF-1 à la fin d'un exercice d'endurance de courte durée (Consitt et coll., 2001) et une absence de modifications des valeurs lors d'exercices d'endurance plus longs.

En effet, dans l'étude de Copeland et coll. (2002), les valeurs sanguines d'IGF-I ne se sont pas trouvées changées en réponse à une séance d'exercices, tant lors d'un exercice aérobic (40 minutes à 75% de FC max sur ergocycle) que lors d'un exercice anaérobic (3 séries de 10 répétitions) chez 30 femmes entraînées âgées de 19 à 69 ans. Par conséquent, il est possible que les premières hausses de taux d'IGF-I aient lieu au début de l'exercice. Toutefois, si l'augmentation transitoire de l'IGF-I se révèle exacte, il est difficile d'interpréter la signification biologique d'un tel événement court. Il existe selon Eliakim et coll. (1997) une production locale d'IGF-1 au niveau des muscles. Une augmentation de la

sécrétion d'IGF-I peut se produire mais il est possible qu'elle soit masquée par une augmentation de l'absorption musculaire.

A notre connaissance, seulement deux études se sont intéressées directement à l'étude de l'effet du genre (Giannoulis et coll. 2005, Eliakim et coll. 2009). Ces deux études n'ont relevé aucun effet du genre. Tout d'abord au niveau basal, Giannoulis et coll. (2005) n'ont pas observé d'effet du sexe chez des hommes et des femmes (24 ans).

Eliakim et coll. (2009) se sont intéressés aux effets d'une heure de volley-ball sur les concentrations de GH et n'ont relevé aucune modification de celle-ci tant chez les hommes que chez les femmes.

Tableau 11 : Effet de l'exercice submaximal sur GH et IGF-1 : effet du genre.

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Bang et coll., 1990	30 min d'exercice à 60% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Sujets sains (n = 6) Sujets ayant une déficience de GH (n = 4)	Masculin	Sujets sains : IGF-1 et IGF-2 \nearrow après 10min d'exercice
Bonen et coll., 1983	60 min. d'ex (avec 30 min. à 40% de $\dot{V}O_2\text{max}$ et 30 min. à 80% de $\dot{V}O_2\text{max}$)	Sujets sains (n = 19) A jeun (n = 5) Solution avec glucose (n=6) Contrôles (n = 8)	Féminin	Jeun : Ex \nearrow GH en phase lutéale
Bonen et coll., 1991	Ex léger ou intense	Sujets sous CO (n = 7) Contrôles (n = 8)	Féminin	Ex et repos : \nearrow GH sous CO + phase lutéale
Bunt et coll., 1986	Exercice prolongé à 60% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Hommes coureurs (n = 7) Femmes coureurs (n = 7) Hommes témoins (n = 7) Femmes témoins (n = 7)	Masculin Féminin	- Au repos : Femme coureuse > homme coureur Femme témoin > homme témoin - A l'exercice : \nearrow GH Femme témoin > homme témoin Pic GH : homme coureur > femme contrôle
Cappon et coll., 1994	10 min d'exercice au dessus de seuil de lactate	Sujets sains (n = 10)	Masculin	Ex : \nearrow IGF-1 et GH Après 20 min de récup. : IGF-1 reste augmenté
Chang et coll., 1986	Jour 1 : exercice à charge croissante sur vélo jusqu'à épuisement Jour 2 : entraînement avec ex. submaximaux	Sujets sains sédentaires/coureurs (n = 20)	Féminin	Jour 1 : \nearrow GH Jour 2 : GH = \rightarrow seuil d'intensité nécessaire
Chwalbinska-Moneta et coll., 1996	Ex. avec incrémentation jusqu'à épuisement	Athlètes entraînés en endurance (n = 12)	Masculin	Ex : \nearrow GH si l'intensité se rapproche du seuil lactate

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Consitt et coll., 2001	Ex. d'endurance (40 min à 75% de FCmax) Session contrôle	Sujets entraînés non ménopausées (n = 16)	Féminin	Ex : \uparrow GH Ex : IGF-1 =
Copeland et coll., 2002	Ex. d'endurance (40 min à 75% de FCmax) Ex. de résistance Session contrôle	Sujets sains (n = 30)	Féminin	Ex d'endurance : \uparrow GH Ex de résistance: \uparrow GH
Eliakim et coll., 2009	1h de volley-ball	Hommes (n = 14) Femmes (n = 13) Adolescents – pratiquant du volley a haut niveau	Masculin Féminin	Ex : \uparrow GH Ex : IGF-1 = Pas d'effet du genre
Felsing et coll., 1992	1, 5 et 10 min. d'ex. Ex. de faible intensité (en dessous du seuil)	Sujets sains (n = 10)	Masculin	Ex : GH =
Giannoulis et coll., 2005	Exercice jusqu'à épuisement	Hommes (n = 36) Femmes (n = 33)	Masculin Féminin	IGF-1 basale : pas d'effet genre GH basale : chez femme > Ex : \uparrow homme > femme
Hagberg et coll., 1988	Exercice à 70% de $\dot{V}O_2$ max	Sujets jeunes sédentaires Sujets jeunes entraînés (20-32ans) Sujets âgés sédentaires Sujets âgés entraînés (60-70 ans)	Masculin	Ex : \uparrow GH Sujets âgés : concentrations < Pas d'effet du statut entraîné
Holt et coll., 2001	Test à l'effort	7 sujets IMC < 25 de 40ans (n = 7) 7 sujets IMC < 25 de 60ans (n = 7) 6 sujets IMC > 27,5 de 40ans (n = 6) 6 sujets IMC > 27,5 de 60ans (n = 6)	Masculin	Ex : \uparrow GH GH > chez jeune homme Pic de GH : sujets âgés IMC < 25 supérieure aux sujets âgés IMC > 27,5

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Hornum et coll., 1997	10min de vélo à haute intensité	Sujets sains (n = 9)	Féminin	Ex : ↗ GH en phase folliculaire et pré-ovulatoire Ex : ↗ IGF-1 Phase pré-ovulatoire : concentrations GH >
Kanaley et coll., 1997	(1) Contrôle (2) 3 ex de 30min à 70% de $\dot{V}O_2$ max (10h, 11h30 et 13h) (3) 3 ex de 30min à 70% de $\dot{V}O_2$ max (à 10h, 14h et 18h)	Sujets modérément entraînés (n = 7)	Masculin	Ex : ↗ GH (2) > (1) et (3)
Kanaley et coll., 1999	30 min sur tapis à 70% de $\dot{V}O_2$ max 16 sem. d'entr. aérobie	Sujets non obèses (n = 8) Sujets obèses du bas du corps (n = 11) Sujets obèses du haut du corps (n = 12)	Féminin	Ex : ↗ GH Obèse > Non obèse. Pas de différence entre les grpes d'obèses Entraînement : =
Kanaley et coll., 2001	3 ex de 30min à 70% de $\dot{V}O_2$ max (à 7h, 19h et 24h)	Sujets modérément actifs (n = 10)	Masculin	Ex : ↗ GH Pas d'effet du moment de la journée
Koistinen et coll., 1996	Marathon	Sujets sains (n = 23)	Masculin	Ex : ↗ d'IGF-1, IGFBP-3, d'IGFBP-1
Kozlowski et coll., 1983	Exercice de pédalage avec les bras ou les jambes Course sur tapis roulant	Sujets sains (n = 7)	Masculin	Ex : ↗ GH Bras > Jambes
Navari et coll., 1985a	10 min de pédalage à 63%, 86% et 100% de $\dot{V}O_2$ max	Sujets en bonne condition physique (n = 11)	Masculin	Ex : ↗ GH
Navari et coll., 1985b	90 min à intensité modérée (4,4 km/min) 45 min à intensité élevée (3,3 min/km)	Coueurs de longues distances (n = 5)	Masculin	Ex : ↗ GH 45 min : concentrations >

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Pritzlaff et coll., 1999	25% seuil lactate (1) 75% seuil lactate (2) seuil lactate (3) 125% seuil lactate (4) 175% seuil lactate (5)	Sujets sains (n = 10)	Masculin	Ex : ↗ linéaire en fonction de l'intensité
Pritzlaff et coll., 2000	Contrôle 25% seuil lactate (1) 75% seuil lactate (2) seuil lactate (3) 125% seuil lactate (4) 175% seuil lactate (5)	Sujets sains (n = 10)	Masculin	Ex. : ↗ proportionnelle à l'intensité de l'exercice
Pritzlaff et coll., 2002	Contrôle 25% seuil lactate (1) 75% seuil lactate (2) seuil lactate (3) 125% seuil lactate (4) 175% seuil lactate (5)	Sujets sains (n = 8)	Féminin	Ex. : ↗ GH Femme > homme dès l'intensité de 25%
Sandoval et coll., 2002	Ex. à 30, 45 et 60 de $\dot{V}O_2$ max en hypoxie et en normoxie	Femmes sous CO (n = 14) Hommes (n = 15) Même $\dot{V}O_2$ max	Masculin Féminin	Ex : ↗ indépendant de l'intensité Niveau basale de GH : femme > Pas d'effet genre
Sartorio et coll., 2008	G1 : 60-90min. à 80 de $\dot{V}O_2$ max G2 : 2 fois 30 min à $\dot{V}O_2$ max avec 2 intervalles de récup. différents (2 ou 6h)	G1 : Hommes (n = 19) Femmes (n = 18) Athlètes G2 : Hommes (n = 4) Athlètes	Masculin Féminin	G1 : ↗ GH sans effet du genre G2 : ↗ GH, pic de GH + élevé avec 2h de récupération
Schwarz et coll., 1996	Contrôle 10 min d'ex. faible intensité 10 min d'ex intense	Sujets sains (n = 10)	Masculin	Ex faible intensité : ↗ d'IGF-1 et IGFBP-3 Ex intense : ↗ de GH, IGF-1, IGF-2 et IGFBP-3

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Sutton et coll., 1976	20 min à 300, 600 et 900 kpm/min 900kpm/min ≈ 75-90% de $\dot{V}O_2$ max	Sujets sains (n = 8)	Masculin	Ex : ↗ GH 900kpm/min : concentrations >
Sutton et coll., 1978	20 min à 750 kpm/min (représentant 35% de $\dot{V}O_2$ max chez entraîne et 85% de $\dot{V}O_2$ max chez sed)	Sujets avec $\dot{V}O_2$ max haute (4,5 l/min) (n = 4) Sujets avec $\dot{V}O_2$ max faible (2,1 l/min) (n = 4)	Masculin	Ex : ↗ GH Faible $\dot{V}O_2$ max : concentrations >
Tarnopolky et coll., 1990	15,5 km de course à pied à 65% de $\dot{V}O_2$ max (= 90-101min)	Hommes (n = 6) Femmes (n = 6)	Masculin Féminin	Ex. : ↗ GH Pas d'effet du genre sur la GH
Vasankari et coll., 1993	Effet d'injection de GnRH 1ère injection suivie de 4 H de pédalage 2ème injection suivie de 4H assis	Sujets adultes sains (n = 9)	Masculin	Ex : ↗ GH Au repos, injection de GnRH : ↗ GH
Visolocky et coll., 2008	75 min. de course à pied à 70% de $\dot{V}O_2$ max	Hommes (n = 6) Femmes (n = 6) Sujets entraînés en endurance	Masculin Féminin	Homme : Ex ↗ GH et ↘ d'IGF-1 Femme : pas de changement
Wallace et coll., 1999	30 minutes d'exercice d'endurance sur ergocycle	Sujets sains ayant une $\dot{V}O_2$ max > 45ml/kg/min (n = 17)	Masculin	Ex : ↗ GH Post exercice : ↗ IGFBP (après 30min de récup)
Weltman et coll., 2006	Contrôle 25% seuil lactate (1) 75% seuil lactate (2) seuil lactate (3) 125% seuil lactate (4) 175% seuil lactate (5)	Hommes jeunes (n = 9) Femmes jeunes (n = 8) Hommes âgés (n = 7) Femmes âgées (n = 6)	Masculin Féminin	Ex : ↗ GH (5) > (1), (2), (3) et (4) Effet genre chez les jeunes : femme > homme Sujets âgés : sécrétion de GH 50% inf. aux jeunes

Auteurs	Exercice (submaximal - max)	Sujets	Sexe	Résultats
Wideman et coll., 1999	Repos Exercice aérobie	Hommes (n = 9) Femmes phase folliculaire (n = 9)	Masculin Féminin	Ex : \nearrow GH Pic de GH : plus tôt chez la femme Pas d'effet genre
Wideman et coll., 2006	30, 60 et 120 min à 70% de $\dot{V}O_2\text{max}$	Hommes sains (n = 8) Femmes saines (n = 7)	Masculin Féminin	Ex : \nearrow GH Effet genre : homme > femme
Zaccaria et coll., 1999	4 mois d'entr. intensif en endurance avec ex. avec incrémentations avant et après jusqu'à épuisement	Sujets âge moyen de $42 \pm$ 2,4 ans (n = 7) Sujets jeunes de $21,2 \pm$ 1,1ans (n = 5)	Masculin	Entraînement : pic GH jeunes > âge moyen

4.2.Effet de l'exercice supramaximal-force

4.2.1. Chez l'homme

Kraemer et coll. (1990) se sont intéressés à l'influence d'un exercice de résistance intense chez des sujets entraînés. Ils ont pu mettre en évidence une augmentation significative des valeurs de GH. Cette étude s'est aussi intéressée au rôle de la récupération et ils ont relevé des augmentations significativement supérieures lors d'un exercice de 10 répétitions maximales avec 60 secondes de récupération par rapport à 180 secondes. Cette augmentation de la GH suite à un exercice intense de résistance sera retrouvée chez ces mêmes auteurs, Kraemer et coll. (1992, 1995). Les études de Kraemer et coll. (1992, 1995) se sont aussi intéressées aux variations d'IGF-1 et ont relevé une absence de modification. Felsing et coll. (1992) ont aussi relevé une augmentation significative des valeurs de GH suite à un exercice de haute intensité. De plus, ces mêmes auteurs introduisent la notion de durée minimum afin de faire varier la GH à l'exercice. En effet, leur protocole consistait à faire exécuter 3 exercices de durées différentes (1, 5 et 10 minutes) chez des sujets masculins sains. Felsing et coll. (1992) ont relevé une augmentation de la GH uniquement lors de l'exercice de 10 minutes.

Cette augmentation de la GH suite à un exercice de résistance a aussi été relevée dans des protocoles plus récents (Raastad et coll. 2000, Ahtiainen et coll. 2003). La première, Raastad et coll. (2000), s'est intéressée aux réponses hormonales (testostérone, LH, FSH, cortisol, ACTH, insuline, GH, créatine kinase, glucose, lactate) au niveau sanguin chez des athlètes entraînés en force au cours d'exercices de force d'intensités modérées (70% d'une répétition maximale) et fortes (100% d'une répétition maximale). Cependant, concernant la réponse de la GH lors des deux protocoles, aucune différence significative n'a pu être établie entre ces deux intensités d'exercice par les auteurs.

Une étude récente (Yarrow et coll. 2008) s'est intéressée à l'influence d'un entraînement de 5 semaines en résistance chez des sujets sédentaires. Les auteurs mettent en évidence une augmentation significative des concentrations post-exercice de GH.

4.2.2. Effet du genre

- *GH*

Les données concernant la GH chez la femme ainsi que du possible effet du genre quant à sa sécrétion à l'exercice ne sont pas nombreuses. La majorité des études traitant directement de l'effet du genre semble s'orienter vers une absence d'effet du sexe. En effet, la majorité des études (Hakkinen et Pakarinen et coll., 1995, Kraemer coll. en 1998, Kostka et coll., 2003, Esbjörnsson et coll. en 2009 et Linnamo et coll. en 2005) ne relèvent pas d'effet du genre à l'exception d'une (Pullinen et coll. en 2002).

Plus en détail, Kraemer coll. (1998) ont mis en avant un effet du genre suite à 8 semaines de formation en résistance. Ils observent des valeurs sériques pré-exercices de GH supérieures chez la femme et ce résultat sera aussi retrouvé après la formation en résistance. Par contre à l'exercice cet effet disparaît ce qui recoupe les résultats de Hakkinen et Pakarinen (1995) qui n'ont montré aucun changement dans les concentrations de l'hormone de croissance tant chez les hommes que chez les femmes au cours d'un exercice de résistance, en dépit de l'observation d'augmentation chez les jeunes hommes et les femmes. Une étude d'Hakkinen et coll. (2000), s'est intéressée au possible effet du genre chez des hommes et des femmes âgées ou jeunes suite à un entraînement en résistance combiné à des exercices explosifs où ils complètent les précédentes études en ne relevant aucun effet du genre, l'âge n'entraînant donc aucune distinction entre les sexes au cours d'exercices de résistance.

La littérature récente (Kostka et coll. 2003, Esbjörnsson et coll. en 2009), tout comme les études précédentes, relèvent une absence de dissimilitude. Kostka et coll. (2003), chez des hommes et des femmes âgées (> 65 ans) sportifs ou sédentaires au cours d'exercices de résistances d'intensité faible et aigüe, n'observent aucun effet du genre ni de la formation sur les valeurs sanguines de GH.

L'étude d'Esbjörnsson et coll. (2009), lors d'exercices de sprints, apportent une nuance et une nouvelle piste d'investigation. En effet, très succinctement, les auteurs se sont intéressés aux réponses hormonales et métaboliques lors d'une succession de 3 sprints de 30 secondes entrecoupés de 20 minutes de récupération entre chaque. Ils relèvent au niveau sanguin des augmentations de concentrations de GH tant chez l'homme que chez la femme et ce sans distinction au niveau des sexes. Cependant, Esbjörnsson et coll. (2009)

relèvent que les pics sériques de GH chez la femme sont observés dès le premier sprint alors que chez l'homme, il n'apparaît que lors du troisième sprint. Selon ces mêmes auteurs, il existerait donc un effet du genre seulement dans l'apparition du pic de GH avec une apparition plus précoce chez la femme. Cette observation a précédemment été faite lors d'exercices aérobies (Wideman et coll. (1999).

Deux études ont introduit la notion de « temps de récupération » dans leur protocole afin d'observer les variations de la GH. Ces études ont investigué uniquement les femmes, mais un parallèle avec la littérature chez l'homme est possible au vu des similarités de protocole. Bottaro et coll. (2009) se sont intéressés à l'effet du temps de récupération entre chaque série d'un exercice de résistance sur les concentrations sériques de GH chez des femmes entraînées en résistance. Ils mettent en évidence une plus grande augmentation des concentrations de GH lors de 30 secondes de récupération (P30) par rapport à 60 et 120 secondes (P60 et P120). Dans une étude similaire, Kraemer et coll. (1993) ont analysé la réponse hormonale, toujours lors de différents protocoles de résistance, mais chez des jeunes femmes. Ils ont comparé les séries de 10RM avec 60 ou 180 secondes de repos entre chaque, et ont signalé des réponses de GH plus élevées avec 60 secondes de repos. Les résultats de ces études suggèrent que les intervalles de repos courts entraînent une plus grande réponse de la GH. Cette observation va dans le même sens que chez l'homme.

A notre connaissance, seulement deux études ont observé directement un effet du genre au cours d'un protocole mêlant à la fois des hommes et des femmes lors d'exercices anaérobies, Pullinen et coll. (2002) et Linnamo et coll. (2005). En effet, Pullinen et coll. (2002), chez des hommes, des femmes et des adolescents de sexe masculin ont observé des niveaux sanguins de GH supérieurs chez la femme suite à un exercice de résistance. Ils l'expliquent par l'augmentation du volume plasmatique.

Cependant, Linnamo et coll. (2005) observent aussi un effet du genre, mais avec des concentrations supérieures chez les hommes lors d'exercices de résistance sous maximaux, maximaux et couplés à des exercices explosifs. Cette différence avec l'étude de Pullinen et coll. (2002) pourrait être expliquée par les protocoles mis en place.

- *IGF-1*

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude traitant directement de l'effet du genre. Mais la littérature chez la femme permet d'émettre l'hypothèse qu'il n'existe pas d'effet du sexe au vu de la littérature chez l'homme.

Dans l'étude de Copeland et coll. (2002), les valeurs sanguines d'IGF-I ne se sont pas trouvées changées en réponse à une séance d'exercices, tant lors d'un exercice aérobie (40 minutes à 75% de FC max sur ergocycle) que lors d'un exercice anaérobie (3 séries de 10 répétitions) chez 30 femmes entraînées âgées de 19 à 69 ans.

De plus, l'étude de Consitt et coll. (2001) indique que l'exercice de résistance ne produit pas de changements importants au niveau des concentrations sériques d'IGF-I par rapport à la session de contrôle. Des recherches antérieures sur l'IGF-I au cours d'exercices de résistance relèvent des augmentations (Kraemer et coll. 1991) mais aussi des absences de changement (Kraemer et coll. 1993). Kraemer et coll. (1993) suggèrent que ces incompatibilités de conclusions peuvent être dûes à un certain nombre de facteurs physiologiques comme l'augmentation des protéines de transport, ou à la libération d'IGF-I à partir d'autres cellules non-hépatiques (par exemple les graisses, les muscles, les cellules et les tissus conjonctifs), en raison de la perturbation des tissus de l'exercice. Mais ces variabilités de résultats pourraient tout aussi bien s'expliquer par les données elles-mêmes au vu des grandes variations inter-individuelles dans les réponses d'IGF-I. Kraemer et coll. (1993) suggèrent aussi que l'augmentation des concentrations d'IGF-1 observée dans leur premier protocole (Kraemer et coll., 1991) peut être entraînée par des changements dans le volume plasmatique.

Il semblerait donc, au vu de cette littérature chez la femme, qu'il n'y ait pas d'effet du genre lors d'exercices anaérobies

Tableau 12 : Effet de l'exercice supramaximal-force sur GH et IGF-1 : effet du genre.

Auteurs	Exercice (supramax – force)	Sujets	Sexe	Résultats
Ahtiainen et coll., 2003	Exercices de résistance	Athlètes (n = 16)	Masculin	Ex : ↗ GH
Consitt et coll., 2001	Ex. de résistance (40 min à 75% de FCmax)	Femmes entraînées non ménopausées (n = 16)	Féminin	Ex : ↗ GH Ex : IGF-1 =
Copeland et coll., 2002	Ex. d'endurance (40 min à 75% de FCmax) Ex. de résistance Session contrôle	Sujets sains (n = 30)	Féminin	Ex d'endurance et résistance : ↗ GH Pas d'effet du type d'exercice
Esbjörnsson et coll., 2009	3 sprints de 30 secondes avec 20 minutes de récupération entre chaque	Sujets entraînés (n = 18)	Masculin Féminin	Ex : ↗ GH Pas d'effet du genre Pic max de GH chez la femme obtenu dès le 1er sprint Pic max de GH chez l'homme obtenu après le 3ème sprint
Felsing et coll., 1992	1, 5 et 10 min. d'ex. Ex. de haute intensité (seuil anaérobie/lactique)	Sujets sains (n = 10)	Masculin	10 min d'ex : ↗ GH
Hakkinen et coll., 1995	Exercices de résistance	Hommes et femmes : 30ans (Jeune) (n = 8) Hommes et 8 femmes de 50ans (Moyen) (n = 7) Hommes et femmes de 70ans (Agée) (n = 8)	Masculin Féminin	Homme : ↗ GH chez Jeune et Moyen Pas de changement pour Agée Femme : ↗ GH chez Jeune et Moyen. Pas de changement pour Agée

Exercice et hormones : effet du genre

Auteurs	Exercice (supramax – force)	Sujets	Sexe	Résultats
Hakkinen et coll., 2000	Formation de 6 mois en résistance combinée à des ex explosifs	10 hommes ≈ 40 ans (n=10) 10 femmes ≈ 40 ans (n=10) 11 hommes ≈ 70 ans (n=11) 10 femmes ≈ 70 ans (n=10)	Masculin Féminin	Entraînement : = Pas d'effet âge Pas d'effet genre
Hakkinen et coll., 2001	21 semaines d'entraînement en force	Sujets sains (n = 10)	Féminin	Entraînement : ↗ GH à l'exercice
Kostka et coll., 2003	Exercices de résistance : extensions de jambes	47 sujet (>65ans) Hommes sédentaires (n = 11) Femmes sédentaires (n = 12) Hommes entraînés (n = 12) Femmes entraînées (n = 12)	Masculin Féminin	Ex : ↗ GH GH : pas d'effet genre Ex : ↗ IGF-1 IGF-1 : retour aux valeurs basales après 15 min. de récup.
Kraemer et coll., 1990	Ex de résistance intense avec 60s ou 180s de récup	Sujets entraînés (n = 9)	Masculin	Ex : ↗ de GH 10 RM + 60s de récup > 10RM + 180s de récup
Kraemer et coll., 1991	P1 : 5 RM avec 3 min de récup. P2 : 10 RM avec 1 min de récup.	Hommes (n = 8) Femmes (n = 8)	Masculin Féminin	GH : ↗ avec P2 > P1 IGF-1 : ↗ avec P2 > P1
Kraemer et coll., 1992	3 séries de dvp couché, lat pull, extension de jbe, flexion de jbe à une charge de 10-RM pour 10 répétitions ou jusqu'à la rupture	Jeunes entraînés en force (n = 8)	Masculin	Ex : ↗ GH Ex : IGF-1 =
Kraemer et coll., 1993	Protocole de résistance lourd Série 1 : force Série 2 : hypertrophie	Sujets sains (n = 9)	Féminin	Série 1 : ↘ 90 min après l'exercice Série 2 : ↗ après exercice (à 0, 5 et 15 minutes)

Auteurs	Exercice (supramax – force)	Sujets	Sexe	Résultats
Kraemer et coll., 1995	Ex de résistance intense	Sujets entraînés (n = 7)	Masculin	Ex : ↗ de GH Ex : IGF-1 =
Linnamo et coll., 2005	Ex de résistance sous max. (1) Ex de résistance max (2) Ex de résistance max explosifs (3)	Jeunes hommes (n = 8) Jeunes femmes (n = 8)	Masculin Féminin	Ex (1), (2) et (3): ↗ GH Homme > Femme
Muligan et coll., 1996	Ex de résistance intense : - plusieurs séries (1) - une série (2)	Sujets sains (n = 10)	Féminin	(1) : ↗ de GH (2) : ↗ de GH 15 min. après l'ex.
Pullinen et coll., 2002	5 x 10 extensions de genou à 40% d'1 RM suivi de 2 série jusqu'à épuisement	6 hommes (n = 6) 6 femmes (n = 6) 6 ados garçons (14ans) (n = 6)	Masculin Féminin	Ex : ↗ GH
Raastad et coll., 2000	70% répétition max 100% répétition max	Athlètes entraînés en force (n = 9)	Masculin	Ex : ↗ de GH 100% = 70% IGF-1 : ↘ des concentrations basales le lendemain de l'ex.
Yarrow et coll., 2008	5 semaines d'entraînement en résistance	Sujets non entraînés (n = 22)	Féminin	Entraînement : ↗ GH repos

III. Effets d'une prise de glucocorticoïdes à l'exercice

1. Chez l'animal

1.1. Prise systémique

1.1.1. Prise aiguë

- *Effets ergogéniques*

Il existe très peu d'études s'intéressant aux effets ergogéniques d'une prise de glucocorticoïdes de synthèse chez l'animal. Gorostiaga et coll. (1988) sont partis du postulat qu'une augmentation du glycogène hépatique et musculaire permettrait d'améliorer les capacités d'endurance d'un athlète ou d'un animal tout comme une augmentation des acides gras. L'objectif de ces auteurs était la mise en évidence d'une amélioration de l'endurance consécutive à une augmentation simultanée des glucides et des acides gras. En effet, la littérature de l'époque relatait déjà le fait que les glucocorticoïdes de synthèse étaient capables d'augmenter à la fois les concentrations sanguines de glucose et de lipides (Diamant et coll. en 1975 et Poland et coll. en 1982). Brièvement, l'expérimentation s'est déroulée sur tapis roulant avec des rates Sprague Dawley, pendant 4 semaines, à raison de 4 entraînements par semaine (exercice jusqu'à épuisement). Vingt et une heures avant la fin du protocole, un groupe a reçu une injection sous-cutanée de cortisol acétate (100mg/kg). Cette unique dose de cortisol a permis d'augmenter la capacité d'endurance de ces rates.

- *Effets hormonaux et métaboliques*

A notre connaissance, il n'existe que très peu de protocole dans la littérature s'intéressant aux effets d'une prise systémique de glucocorticoïdes de synthèse à l'exercice chez l'animal. Les auteurs Gorostiaga et coll. (1988) ont relevé, avant l'exercice, des concentrations d'acide gras plasmatique et de glycogène hépatique diminuées sous cortisol acétate. De plus, ils ont observé une diminution du glycogène à l'exercice dans les deux groupes avec une diminution plus importante chez les sujets sous cortisol acétate.

Raekallio et coll. (2005) ont investigué ce domaine chez 6 chiens. Leur protocole consistait à injecter soit une solution saline, soit de la dexaméthasone (5 flg/kg) et à coupler ces deux paramètres avec soit de l'exercice, soit rien. Les auteurs ont pu observer une diminution des concentrations plasmatiques de catécholamines dans les groupes sous dexaméthasone. De plus, comparativement au groupe contrôle (injection saline et absence

d'exercice), l'exercice entraîne une augmentation des concentrations plasmatique de cortisol et la dexaméthasone inhibe le cortisol.

1.1.2. Prise de courte durée

Pauli et coll. (2006) se sont intéressés à une prise de dexaméthasone chez des rats Yong Wistar. Leur protocole consistait à administrer de la dexaméthasone chez des rats dans 4 groupes différents, sédentaire contrôle, sédentaire sous dexaméthasone, entraîné contrôle (natation pendant 10 week-ends) et entraîné sous dexaméthasone. Les auteurs ont relevé une résistance à l'insuline dans le groupe sous dexaméthasone. Cependant, ils relèvent aussi un renversement de cet effet suite à l'entraînement. De plus, ils observent une diminution des concentrations plasmatiques d'ACTH sous dexaméthasone suite à l'exercice.

2. Chez l'homme

2.1. Prise locale

2.1.1. Prise de courte durée

- *Effets ergogéniques*

A notre connaissance une seule étude s'est intéressée au possible effet ergogénique d'une prise de courte durée par voie locale. Kuipers et coll. (2008), suite à une prise de courte durée (4 semaines) par inhalation à dose thérapeutique de glucocorticoïdes (800 µg de budésonide) chez des athlètes entraînés en endurance lors d'un test de puissance maximale (puissance développer lorsque la consommation d'oxygène atteint sa valeur maximale) ne relèvent aucun effet ergogénique.

- *Effets psychologiques*

Un autre mécanisme pouvant être à l'origine de l'amélioration des performances est l'effet euphorisant des corticostéroïdes. Pour cette raison, Kuipers et coll. (2008) ont mesuré l'état d'humeur des sujets suite à une prise de courte durée de dexaméthasone par inhalation. Les données n'ont révélé aucun changement de l'humeur pendant l'étude entre le groupe sous glucocorticoïdes de synthèses et le groupe sous placebo. Selon les auteurs, il est possible que des dosages plus élevés soient nécessaires afin d'obtenir un effet significatif sur l'humeur, ou que la période d'euphorie est si éphémère quelle n'a pu être mesuré par une évaluation hebdomadaire du profil de l'état de l'humeur.

2.2. Prise systémique

2.2.1. Prise aiguë

- *Effets ergogéniques*

La littérature récente semble être unanime malgré son manque de profondeur concernant l'absence d'un possible effet ergogénique suite à l'administration aiguë de glucocorticoïdes. En effet, Soetens et coll. en 1995 ne trouvent aucune augmentation significative de la performance maximale (durée de pédalage jusqu'à épuisement des sujets suite à un exercice incrémenté) après une injection d'1 mg d'ACTH chez les cyclistes professionnels. De même, deux autres publications (Arlettaz et coll. en 2006, 2008) ne relèvent aucune amélioration au niveau du temps de pédalage lors d'un exercice

submaximal sur ergocycle jusqu'à épuisement chez des hommes en bonne santé suite à une prise thérapeutique aiguë de prednisolone par voie orale (20 mg) et ce en dépit d'une augmentation probable de l'oxydation des lipides et d'une diminution de l'oxydation des glucides (Arlettaz et coll. en 2008).

- *Effets hormonaux et métaboliques*

Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Pétrides et coll. (1994) ont montré, suite à une prise aiguë de dexaméthasone (4mg) associée à une répétition d'exercices (10 fois 30 secondes à 90% de $\dot{V}O_2$ max avec 30 secondes de repos entre chaque session), une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se traduisant par une diminution des taux d'ACTH et de cortisol. Concernant les taux d'ACTH, ces résultats sont corroborés par ces mêmes auteurs en 1997 (4mg de dexaméthasone et 100mg d'hydrocortisone pour un exercice à 90% de $\dot{V}O_2$ max) ainsi que par Deuster et coll. (1998) (4 mg de dexaméthasone chez 5 hommes et 5 femmes lors de 2 tests, 90% et 100% de $\dot{V}O_2$ max), Deuster et coll. (2000) (1 et 4 mg de dexaméthasone pour un exercice à 90% de $\dot{V}O_2$ max chez 15 hommes et 9 femmes), Arlettaz et coll. (2006) (20mg de prednisolone pour un exercice jusqu'à épuisement à 80-85% de $\dot{V}O_2$ max), Arlettaz et coll. (2007b) (20mg de prednisolone pour un exercice d'une heure à 60% de $\dot{V}O_2$ max) et Arlettaz et coll. (2008) (20mg de prednisolone pour un exercice jusqu'à épuisement à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max). Deuster et coll. (1998), au-delà de cette inhibition de l'axe hypophyso-surrénalien, ne relèvent aucune différence significative entre homme et femme concernant les concentrations d'ACTH, seule les valeurs de cortisol se sont retrouvées significativement supérieures chez la femme.

Lors d'une prise de glucocorticoïdes de synthèses, la littérature permet de constater qu'il peut exister une sensibilité inter-individuelle. En effet, selon Pétrides et coll. (1994, 1997) et Deuster et coll. (2000), il existe une réactivité métabolique et neuroendocrine différente, suite à un stress induit par l'exercice physique, parmi une population normale. En effet, il est possible, selon ces mêmes auteurs, de répartir cette population en deux groupes sur la base de leur réponse hypophyso-surrénalienne suite à un exercice de haute intensité et d'une forte dose de dexaméthasone. Les sujets désignés comme « Haut répondeur » (HR) ont montré une persistance de la réponse hypophyso-surrénalienne à

l'exercice tandis que les sujets désignés comme « Faible répondeur » (LR) ont montré une disparition des réponses hypophyso-surrénaliennes induites par l'exercice. A titre d'exemple, Deuster et coll. (2000) ont relevé dans le groupe HR suite à un exercice, des augmentations plasmatiques du lactate, du glucose, de l'AVP, de l'ACTH et du cortisol tandis que l'autre groupe, LR, présente une réactivité faible à modérée. Un fait intéressant, l'intensité du stimulus peut dicter l'ampleur de la diminution de l'ACTH et du cortisol. En effet, un exercice à 100% de $\dot{V}O_2$ max entraîne une plus grande diminution de ces deux variables qu'un exercice à 90% de $\dot{V}O_2$ max.

Très succinctement, pour identifier les « Hauts répondeurs » (HR) et les « Faibles répondeurs » (LR), Deuster et coll. (2000) ont fait subir à chaque sujet un exercice de haute intensité afin d'obtenir une intensité approximative de 90% de $\dot{V}O_2$ max pour chaque sujet et ce 8 heures après prise par voie orale de 4 mg de dexaméthasone. Les prélèvements sanguins ont été effectués, pour la mesure de l'ACTH, 5 minutes avant l'exercice, à la fin de l'exercice et à la fin de la récupération. Les sujets qui ont montré une augmentation plasmatique d'ACTH de plus 1,1 pmol/L par rapport au niveau de référence sont considérés comme « Hauts répondeurs » et les autres comme « Faibles répondeurs ».

Concernant les résultats obtenus par Deuster et coll. (2000). Ils ont montré que malgré le fait que les deux doses, 1 mg et 4 mg de dexaméthasone, aient supprimé la réponse de l'axe HHS chez les LR, cette suppression est restée incomplète dans le groupe des HR. C'est dans le groupe HR que la dose de 4 mg de dexaméthasone a permis la plus grande diminution de la réactivité de l'axe HHS par rapport à la dose de 1 mg, mais aucune de ces deux doses n'a empêché totalement la stimulation de l'ACTH et du cortisol par l'exercice. Plus précisément, après l'administration par voie orale de 1 mg et 4 mg de dexaméthasone, la diminution de l'ACTH hypophysaire ainsi que celle du cortisol a été observée après l'exercice à 90% de $\dot{V}O_2$ max dans le groupe des HR, mais l'ampleur de cette diminution était significativement plus importante après 1 mg de dexaméthasone. En revanche, le groupe des LR a maintenu la suppression de l'activité de l'axe HHS sous les deux traitements (1 mg et 4 mg de dexaméthasone).

Cette observation de non linéarité dans la réponse entre les sujets a aussi été mise en évidence dans l'étude d'Heuser et coll. en 1991 lors d'une prise de dexaméthasone. Les auteurs ont relevé chez certains sujets entraînés une stimulation de l'axe corticotrope, *via* une stimulation de la CRH, même si cette dernière était freinée par les glucocorticoïdes de

synthèses. On parle ici, selon l'étude de Duclos en 2001a, d'une diminution de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes de synthèse. La littérature avance différents mécanismes afin d'interpréter cette diminution de la sensibilité chez des sujets préférentiellement entraînés en endurance. Pour Duclos et coll. (1999), cela serait lié à une diminution de la sensibilité tissulaire et plus particulièrement monocitaire, aux glucocorticoïdes de synthèse.

Cette action des glucocorticoïdes de synthèse sur l'axe hypothalamo-hypophysaire a aussi été retrouvée dans les études de Deuster et coll. en 2000, Malarkey et coll. en 1995 et Marquet et coll. en 1999.

DHEA

Concernant la DHEA, Deuster et coll. en 2000 l'ont mesuré sous glucocorticoïdes de synthèse. Les auteurs relèvent des concentrations de DHEA significativement diminuées suite à une administration de 1 et de 4mg de dexaméthasone. Cela sera corroboré par quatre études d'Arlettaz et coll. (2006, 2007a, 2007b et 2008).

GH

En ce qui concerne l'hormone de croissance, Pétrides et coll. en 1997 (4mg de dexaméthasone et 100mg d'hydrocortisone pour un exercice à 90% de $\dot{V}O_2$ max) relèvent un taux de GH significativement augmenté sous dexaméthasone. Ces résultats ne sont pas corroborés par des études récentes, Arlettaz et coll. en 2006 (20mg de prednisolone pour un exercice jusqu'à épuisement à 80-85% de $\dot{V}O_2$ max) et par ces mêmes auteurs en 2007b (20mg de prednisolone pour un exercice d'une heure à 60% de $\dot{V}O_2$ max) et 2008 (20 mg de prednisolone pour un exercice à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement) qui mettent en évidence aucun changement concernant les concentrations de GH. Ce désaccord pourrait s'expliquer, selon Arlettaz et coll. (2006), par les différences de protocole mis en place, le niveau de la dose administrée ainsi que l'exercice effectué.

AVP

Pétrides et coll. (1997) ainsi que Deuster et coll. (2000) se sont aussi intéressés aux concentrations d'AVP au cours d'un même exercice (90% de $\dot{V}O_2$ max) et d'une même administration de dexaméthasone (4mg). Ils relèvent des concentrations d'AVP

significativement augmentées. Deuster et coll. (2000) complètent ces données par un dosage de l'AVP sous 1 mg de dexaméthasone et observeront le même résultat, augmentation significative du taux d'AVP. Conformément aux études antérieures de Pétrides et coll. (1994, 1997), Deuster et coll. (2000) relèvent dans le groupe des HR une réponse de l'AVP significativement supérieure au groupe des LR sous dexaméthasone et placebo.

Insuline

Suite à une prise aiguë de prednisolone (20 mg) et d'un exercice jusqu'à épuisement (80-85% de $\dot{V}O_2$ max) sur ergocycle, Arlettaz et coll. en 2006 ont montré une augmentation significative des concentrations d'insuline par rapport au traitement placebo. Cette observation n'est pas vérifiée par les mêmes auteurs dans deux études plus récentes en 2007b et 2008, qui ne relèvent aucune variation de l'insulinémie.

Glycémie

Arlettaz et coll. (2006) ont également mesuré la glycémie. Suite à une prise de 20 mg de prednisolone et lors d'un exercice jusqu'à épuisement (80-85% de $\dot{V}O_2$ max), les concentrations de glucose sanguin au repos et en récupération se sont révélées significativement augmentées à l'inverse de celles à l'exercice qui n'ont présenté aucun changement. Ces mêmes auteurs en 2008 ont observé la même évolution de la glycémie au repos et en récupération mais aussi au cours de l'exercice (épreuve sur ergocycle à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement et suite à une prise aiguë de 20 mg de prednisolone). Cette augmentation des concentrations de glucose au repos sera corroborée par Pétrides et coll. (1994) mais ces auteurs ne relèvent seulement qu'une tendance d'augmentation à l'exercice ($P = 0,07$). Toutefois, cette tendance sera validée significativement au cours de l'exercice par Pétrides et coll. (1997) et Deuster et coll. (1998, 2000), suite à une prise de glucocorticoïdes de synthèses. Arlettaz et coll. (2006) émettent l'hypothèse que d'autres mécanismes influenceraient la glycémie, autre que la glycogénolyse. Il est en effet possible, selon eux, que ces variations soient le résultat d'une diminution du glucagon à l'effort ou encore liées à une baisse de la sensibilité du tissu hépatique (baisse du nombre de récepteurs) causés tous deux, par les glucocorticoïdes de synthèses.

Deuster et coll. (1998), relèvent en plus d'une augmentation de la concentration de glucose au niveau plasmatique suite à une prise de dexaméthasone (4 mg), des taux significativement supérieurs chez la femme.

Lactatémie

En ce qui concerne la lactatémie, Pétrides et coll. (1994) ont relevé des augmentations significatives suite à une prise aiguë (4mg) de dexaméthasone associée à une répétition d'exercices (10 fois 30 secondes à 90% de $\dot{V}O_2$ max avec 30 secondes de repos entre chaque session). Pour Pétrides et coll. (1997) et Deuster et coll. (1998, 2000), la lactatémie varie significativement lors d'une prise aiguë de glucocorticoïdes de synthèses. En effet, les deux auteurs ont rapporté des concentrations de lactates significativement augmentées lors d'un exercice similaire à 90-100% de $\dot{V}O_2$ max sous 4mg de dexaméthasone (Pétrides et coll., 1997 et Deuster et coll., 1998, 2000) et 1mg de dexaméthasone (Deuster en 2000). Cette observation sera retrouvée dans les études d'Arlettaz et coll. en 2006 (20 mg de prednisolone pour un exercice jusqu'à épuisement à 80-85% de $\dot{V}O_2$ max), 2007b (20 mg de prednisolone pour un exercice d'une heure à 60% de $\dot{V}O_2$ max) et 2008 (20 mg de prednisolone pour un exercice 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement).

De plus, conformément à Pétrides et coll. (1994, 1997), Deuster et coll. (2000) relèvent dans le groupe des HR, des concentrations de lactate significativement supérieures au groupe des LR sous dexaméthasone et placebo. Deuster et coll. (1998) se sont aussi intéressés au possible effet du genre au niveau de la lactatémie suite à une prise de glucocorticoïdes de synthèses (4 mg de dexaméthasone) et ne relèvent aucun effet du sexe.

Substrats énergétiques

Arlettaz et coll. en 2007b se sont intéressés au rôle des glucocorticoïdes de synthèses (Prednisolone, 20mg) en prise unique et par voie orale dans l'utilisation des substrats énergétiques au cours d'un exercice d'une heure à 60% de $\dot{V}O_2$ max. Cela afin de comprendre leurs rôles dans l'utilisation des substrats énergétiques au cours de l'exercice. Les auteurs relèvent, sous prednisolone, une augmentation significative de l'oxydation lipidique et une diminution significative de l'oxydation glucidique avec une augmentation significative de la dépense énergétique. Ces données ont aussi été retrouvées chez Brillon et coll. (1995) ainsi que chez Qi et coll. (2004) qui ont montré, chez l'animal et sous

glucocorticoïdes de synthèses, respectivement une augmentation de la dépense énergétique par une hausse supposée de l'oxydation lipidique et une diminution de l'oxydation glucidique. Ces observations chez l'animal, seront vérifiées par Tataranni et coll. (1996). En effet, suite à une injection intraveineuse chez des humains, ils ont également mis en avant une augmentation du métabolisme de base. Selon ces trois derniers auteurs, le dosage et la voie d'administration auraient un impact sur ces phénomènes oxydatifs.

Les glucocorticoïdes de synthèse semblent modifier l'utilisation des substrats énergétiques au profit des lipides, comme le suggère l'étude d'Arlettaz et coll. en 2007b avec la significative diminution du quotient respiratoire. Ce phénomène a aussi été observé par Gorostiaga et coll. (1988), mais chez l'animal. L'étude de Del Corral et coll. (1998), cette fois chez l'homme, avancent que le cortisol accélère la lipolyse ainsi que la cétogenèse et la protéolyse lors d'exercices sous-maximaux. De plus, Qi et coll. (2004) ont montré que les glucocorticoïdes de synthèse compromettaient l'utilisation des glucides et favorisaient l'utilisation des triglycérides et des acides gras libres. La prise aiguë de glucocorticoïdes de synthèse permettrait, selon la littérature, l'économie des glucides en favorisant l'oxydation des acides gras.

IL-6

Concernant IL-6, interleukine sécrétée en cas de stress ou de faible concentration musculaire en glycogène, Papanicolaou et coll. en 1996 ont mis en évidence lors d'une prise de 4mg de dexaméthasone et de 100mg d'hydrocortisone des taux significativement diminués au cours d'un exercice à 90% de $\dot{V}O_2$ max. Ces résultats sont appuyés par des études récentes, Arlettaz et coll. en 2007b, 2008, mettant en avant des concentrations d'IL-6 sous prednisolone (20mg) significativement diminuées au cours de l'exercice sous-maximal (60% de $\dot{V}O_2$ max). Cette diminution pourrait être liée, selon les auteurs, à la diminution de l'oxydation glucidique.

La production IL-6 est dépendante des lipopolysaccharides (LPS) et, selon DeRijk et coll. en 1996, la sensibilité des LPS aux glucocorticoïdes de synthèse est diminuée après l'exercice. En étudiant la variabilité de la sensibilité aux glucocorticoïdes de synthèse sur les LPS (qui induisent la production d'IL-6, IL-10 et de TNF- α) en réponse à un exercice (15 à 20 minutes sur ergomètre à rame) chez des sujets endurants (rameurs), Smits et coll. en 1998 ont rapporté une diminution de la sensibilité aux glucocorticoïdes de synthèses pour l'IL-6 et le TNF- α mais pas pour l'IL-10. Par ailleurs, les observations faites par

DeRijk et coll. (1996) et Smits et coll. (1998) sur la diminution de sensibilité des LPS ne sont pas corroborées par Duclos et coll. en 1999. Suite à une course de 2 heures (65-75% de $\dot{V}O_2$ max) chez des sujets entraînés en endurance et des sujets non entraînés, les auteurs ont noté une augmentation de la sensibilité aux glucocorticoïdes de synthèse.

- *Effets psychologiques*

Deuster et coll. (1998) ont quantifié l'état anxieux de leurs sujets (5 hommes et 5 femmes) avant et après l'exercice sous dexaméthasone (4mg) et ont mis en évidence que celui-ci n'était pas significativement affecté par le temps de la journée, le degré d'intensité de l'exercice (90% ou 100% de $\dot{V}O_2$ max) ou le sexe. Fait intéressant, les auteurs ont relevé un score significativement plus important chez les hommes concernant l'anxiété de trait ($34 \pm 1,3$) par rapport aux femmes ($27 \pm 1,3$).

2.2.2. Prise de courte durée

- *Effets ergogéniques*

Il n'existe, tout comme pour la prise aiguë, que très peu d'étude traitant de ce sujet. De plus, concernant les études publiées sur l'administration de courte durée de glucocorticoïdes, la littérature ne semble pas être en mesure de mettre en avant de consensus, cela pouvant être attribuable à la dose utilisée, à l'intensité de l'exercice voire au statut physique des sujets.

Tout d'abord, une première étude, Marquet et coll. (1999), s'est intéressée aux effets d'une prise à court terme de dexaméthasone au cours d'un exercice jusqu'à épuisement (épreuve triangulaire sur ergocycle), et n'a trouvé aucun effet ergogénique lié au traitement. Ainsi, 24 hommes ont reçu à 3 semaines d'intervalle, selon une randomisation aléatoire et en double aveugle, un placebo, 0,5 mg de dexaméthasone et 4 mg de dexaméthasone pendant 4 jours.

Toutefois, une étude récente d'Arlettaz et coll. (2007a) a montré qu'une administration thérapeutique de courte durée de prednisolone (60 mg par jour pendant 7 jours), améliorait significativement les performances des hommes en bonne santé lors d'un exercice submaximal (70-75% $\dot{V}O_2$ max), entraînant aussi des changements hormonaux

marqués. Des résultats qui contrastent avec ceux obtenus après une administration aiguë. Une étude complète les observations d'Arlettaz et coll. (2007a). En effet, Collomp et coll. (2008) ont associé un traitement de courte durée de glucocorticoïdes de prednisolone (60 mg par jour pendant 7 jours) avec un entraînement intense (1 semaine d'entraînement intense avec 2 heures d'exercice par jour), afin de mettre en avant les répercussions de l'apport de glucocorticoïdes chez des athlètes qualifiés. Les auteurs relèvent une amélioration significative de la performance en endurance. En effet, ils ont obtenu une augmentation moyenne des temps de pédalage d'environ 80% dans la présente étude sous corticoïde *versus* placebo, comparativement à une hausse moyenne de 54% dans l'étude d'Arlettaz et coll. en 2007a). Par ailleurs, Collomp et coll. (2008), au vu de leurs données, émettent l'hypothèse comme quoi la plus forte augmentation du temps de pédalage jusqu'à l'épuisement sous prednisolone est obtenue chez des sujets qui exécutaient la meilleure performance sous placebo. Il serait donc nécessaire, selon ces mêmes auteurs, de déterminer si les athlètes élités masculins sont plus sensibles à l'effet ergogéniques des glucocorticoïdes lors d'un exercice d'endurance.

- *Effets hormonaux et métaboliques*

ACTH et DHEA

Une baisse des taux d'ACTH et de DHEA est généralement trouvée après chaque administration systémique que ce soit après une prise aiguë ou une prise de courte durée, (Marquet et coll. en 1999, Deuster et coll. en 1989, 1998 et Petrides et coll. en 1997). De même, l'étude de Collomp et coll. en 2008 a relevé, suite à une prise de courte durée (60 mg de prednisolone par jour pendant une semaine) combinée à une période d'entraînement intense (2 heures par jour), une diminution marquée des niveaux basaux d'ACTH et de DHEA par rapport aux valeurs obtenues avant le traitement et après administration de placebo. Sous cette dernière condition, ils ont constaté une augmentation progressive similaire en ACTH et en DHEA au cours de l'exercice (70-75% de $\dot{V}O_2$ max) ainsi qu'au cours de la récupération telle que cela est décrit dans la littérature. Mais ces augmentations d'ACTH et de DHEA semblent être complètement inhibées par l'administration de prednisolone. Ces résultats sont confirmés par des données récentes, Arlettaz et coll. en 2007a (60 mg de prednisolone pour un exercice d'endurance à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement). En effet, il semble probable que le traitement de courte durée sous

glucocorticoïdes, même à des niveaux thérapeutiques, induit l'inactivation complète de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien au cours de l'exercice, et ce indépendamment du statut physique des sujets.

GH

Les données de la littérature concernant les concentrations de GH montrent, suite à une administration systémique de courte durée de glucocorticoïdes, une diminution à l'exercice (Arlettaz et coll. en 2007a). Cette observation sera retrouvée dans l'étude Collomp et coll. (2008). Ces derniers auteurs ne relèvent aucune différence significative dans les concentrations de GH suite aux différents traitements (corticoïde et placebo) au repos. Cependant, la littérature indique qu'il devrait y avoir une augmentation significative des concentrations basales pendant l'exercice. Il semble que l'entraînement au cours de l'étude de Collomp et coll. (2008) n'ait pas affecté cette réponse hormonale suite à l'administration de drogues.

Prolactine

En parallèle, Collomp et coll. (2008) ont mesuré le taux de prolactine au niveau de la circulation sanguine périphérique, et ont trouvé des concentrations nettement plus faibles après l'apport de courte durée de prednisolone. Cela valide les observations faites par Arlettaz et coll. (2007a). Le mécanisme, par lequel les glucocorticoïdes diminuent les concentrations de prolactine au cours de l'exercice reste inconnu, mais cette diminution peut suggérer que l'administration de courte durée de prednisolone induit des modifications soit au niveau de la sérotonine, soit au niveau de l'activité dopaminergique (Davis et coll., 1995, Meeusen et coll., 2003, Piacentini et coll., 2002 et Pitsiladis et coll., 2002), et ce encore une fois, indépendamment du statut physique des sujets. Ces deux dernières hormones sont des indicateurs de la fatigue centrale et seraient donc des facteurs limitant lors d'un exercice d'endurance (Davis, 1995 ; Dwyer & Flynn et coll., 2002). Arlettaz et coll. (2007a) ont émis l'hypothèse que cette diminution pourrait être un facteur explicatif de l'amélioration de performance observée au cours de leur protocole.

TSH

Il semble que les effets des glucocorticoïdes sur le système hormonal ne soient pas limités au seul axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Une seule étude s'est intéressée aux répercussions des glucocorticoïdes lors d'exercices submaximaux, sur d'autres

hormones hypophysaires comme la TSH et la LH, ainsi que sur les hormones qui en découlent (thyroxine et la testostérone). La littérature met en avant quelques données sur les effets des glucocorticoïdes sur les taux de TSH, en suggérant que des concentrations physiologiques de glucocorticoïdes sont capables de moduler l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (Stryker et coll., 1985). En effet, il a été montré que l'administration de glucocorticoïdes est associée à la réduction des niveaux basaux de TSH ainsi qu'à une réponse de la TSH à la TRH émoussée, en dépit de taux d'hormones thyroïdiennes normaux (Coiro et coll., 2000).

Collomp et coll. (2008) ne se sont pas intéressés aux concentrations des hormones thyroïdiennes, mais ont relevé une diminution significative des concentrations de TSH à l'épuisement suite au traitement sous prednisolone par rapport aux autres conditions.

LH

L'étude de Collomp et coll. (2008) a mis en avant aucune variation des concentrations de LH suite au traitement sous prednisolone mais ils ont aussi constaté une diminution significative des concentrations de testostérone avec la prednisolone pendant toute l'étude, ce qui est en accord avec la littérature. En effet, une diminution de la testostérone sous glucocorticoïdes n'a jamais été décrite pendant l'exercice, mais il a été précédemment démontré, *in vitro* chez le cochon, que la dexaméthasone et d'autres glucocorticoïdes synthétiques peuvent exercer un effet direct d'inhibition sur la production de testostérone (Bernier et coll., 1984). D'autres études *in vitro* ont montré un effet inhibiteur direct des glucocorticoïdes sur les récepteurs testiculaires de LH et la stéroïdogénèse suggérant que les glucocorticoïdes surrénaliens peuvent réguler les fonctions des testicules (Bambino et coll., 1981).

Glycémie, insulïnémie et lactatémie

La plupart des études (Soetens et coll., 1995, Petrides et coll., 1997, Ferner et coll., 1992 et Marquet et coll., 1999) utilisant l'administration thérapeutique de glucocorticoïdes ont rapporté une hyperglycémie au repos suite à des prises aiguës et de courtes durées, généralement associées à une hyperinsulïnémie lors d'une administration chronique (Arlettaz et coll., 2007 et Perley et coll., 1966). L'étude récente de Collomp et coll. (2008), a relevé une hyperglycémie basale importante après le traitement sous prednisolone, et cette dernière a persisté tout au long de l'étude. Cette dernière donnée ne se retrouve pas dans l'étude de Marquet et coll. (1999) qui ne relèvent aucune persistance de cette

hyperglycémie basale (uniquement observée dans la présente étude lors de forte dose de dexaméthasone) sous glucocorticoïdes de synthèse à l'exercice. Bien au contraire, ces auteurs relèvent une diminution significative par rapport aux valeurs sous placebo (pour des faibles et fortes doses de dexaméthasone). En effet, La glycémie post-exercice sous dexaméthasone a été significativement plus faible que sous placebo. Selon les auteurs, les effets des glucocorticoïdes au repos ont probablement été supérieurs aux effets du cortisol, mais ont été inférieurs aux effets physiologiques induit par les niveaux de cortisol à l'exercice.

Toutefois, contrairement à l'étude d'Arlettaz et coll. en 2007a suite à une administration de courte durée de glucocorticoïdes chez des sujets sans entraînement, Collomp et coll. (2008) ne relève aucune augmentation significative tant au niveau basal qu'à l'exercice, de l'insulinémie et de la lactatémie.

Hématocrite et hémoglobine

Des dosages sur les taux d'hématocrites et les concentrations d'hémoglobine ont été effectués par Arlettaz et coll. (2007a). Pour un exercice d'endurance (70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement) et une dose de prednisolone (60mg), les auteurs n'ont rapporté aucune modification significative de ces deux valeurs. Ces résultats vont à l'encontre des études précédemment effectuées *in vitro* (Srivastava et coll. en 2006) et *in vivo* (Malgore et coll. en 1987), où sont retrouvées, respectivement, une prolifération et une différenciation accrue des progéniteurs érythrocytaires sous glucocorticoïdes de synthèse et une augmentation de l'érythropoïèse (suite à une augmentation de la sécrétion d'EPO).

- *Effets psychologiques*

Dans l'étude de Marquet et coll. (1999), l'analyse du questionnaire a révélé que très peu d'effets secondaires, problèmes digestifs, neuropsychologiques, et autres symptômes évocateurs d'une prise de glucocorticoïdes de synthèse ont été signalés par les sujets et que leur fréquence n'a pas significativement variée selon les traitements (0,5 mg ou 1,5 mg de dexaméthasone pendant 4 jours). De plus, le traitement n'a induit aucun effet significatif sur la condition physique, la fatigue ou la qualité du sommeil. Et enfin, la difficulté perçue de l'exercice n'a pas été statistiquement différente entre les traitements.

Tableau 13 : Synthèse des effets hormonaux, métaboliques et ergogénique suite à une prise de glucocorticoïdes de synthèse.

Etudes	Sujets et type d'étude	Traitement	Posologie	Protocole	Effets hormonaux et métaboliques	Performance
Petrides et coll., 1994	Sportifs Etude en double aveugle (n = 11)	Prise aiguë (orale)	4mg de dexaméthasone 4 h avant l'exercice	10 × 30'' / 30'' ex 90 % $\dot{V}O_2$ max / repos	ACTH ↓, Cortisol ↓ AVP = Lactates ↑ Glucose (↑ : p<0,07)	Non mesurée
Soetens et coll., 1995	Cyclistes professionnels Etude en double aveugle (n = 16)	Prise aiguë (injection)	1mg d'ACTH 45 min avant l'exercice	1h à 60% $\dot{V}O_2$ max sur ergocycle puis incrémentations de 10W.min. ⁻¹ jusqu'à épuisement	Non mesurés	Performance : =
Papanicolaou et coll., 1996	Sportifs Etude en double aveugle (n = 15)	Prise aiguë (orale)	4mg de dexaméthasone & 100mg d'hydrocortisone (≈ 4mg dexa) 4 h avant l'exercice	ex à 90 % $\dot{V}O_2$ max	IL-6 ↓	Non mesurée
Petrides et coll., 1997	Sportifs Etude en double aveugle (n = 15)	Prise aiguë (orale)	4mg de dexaméthasone & 100mg d'hydrocortisone (≈ 4mg dexa) 4 h avant l'exercice	ex à 90 % $\dot{V}O_2$ max	ACTH ↓ AVP ↑ Lactates ↑ Glucose ↑ GH ↑	Non mesurée
Deuster et coll., 1998	Sportif (n = 10, 5 femmes et 5 hommes)	Prise aiguë (orale)	4mg de dexaméthasone 8 h avant l'exercice	2 tests : 90 et 100% $\dot{V}O_2$ max	ACTH ↓ Lactates ↑ Glucose ↑ Cortisol = Cortisol > femme Glucose > femme	Non mesurée

Effets d'une prise de glucocorticoïdes à l'exercice

<i>Synthèse des effets hormonaux, métaboliques et ergogénique suite à une prise de glucocorticoïdes de synthèse (suite 1).</i>						
Etudes	Sujets et type d'étude	Traitement	Posologie	Protocole	Effets hormonaux et métaboliques	Performance
Deuster et coll., 2000	Non Sportifs Etude en double aveugle (n = 24, 15 hommes et 9 femmes)	Prise aiguë (orale)	1 mg de dexaméthasone & 4mg de dexaméthasone 8 h avant l'exercice	ex à 90 % $\dot{V}O_2$ max	ACTH \searrow AVP \nearrow Lactates \nearrow Glucose \nearrow DHEA \searrow	Non mesurée
Arlettaz et coll., 2006	Hommes sportifs sains Etude en double aveugle (n = 7)	Prise aiguë (orale)	20mg de prednisolone 3 h avant l'épreuve	Epreuve sur ergocycle à 80-85% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement	ACTH \searrow Glucose \nearrow (repos et récupération) Insuline \nearrow Inchangé : lactate, GH	Performance : =
Arlettaz et coll., 2007b	Hommes sportifs sains Etude en double aveugle (n = 9)	Prise aiguë (orale)	20 mg de prednisolone 3 h avant l'épreuve	Epreuve sur ergocycle à 60% de $\dot{V}O_2$ max pendant 1 heure	ACTH \searrow IL-6 \nearrow Oxydation glucidique \searrow Oxydation lipidique \nearrow Inchangé : insuline	Non mesurée
Arlettaz et coll., 2008	Hommes sportifs sains Etude en double aveugle (n = 14)	Prise aiguë (orale)	20 mg de prednisolone 3 h avant l'épreuve	Epreuve sur ergocycle à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement	ACTH \searrow DHEA \searrow IL-6 \searrow Glucose \nearrow Inchangé : lactate, GH, insuline, prolactine	Performance : =

Effets d'une prise de glucocorticoïdes à l'exercice

<i>Synthèse des effets hormonaux, métaboliques et ergogénique suite à une prise de glucocorticoïdes de synthèse (suite 2).</i>						
Etudes	Sujets et type d'étude	Traitement	Posologie	Protocole	Effets hormonaux et métaboliques	Performance
Marquet et coll., 1999	Sportifs et non sportifs Etude en double aveugle (n = 24)	Prise de courte durée (orale)	0,5mg de dexaméthasone, & 1,5 mg de dexaméthasone, pendant 4 jours,	Epreuve triangulaire sur ergocycle	ACTH ↓, Cortisol ↓ Lactates = Glucose ↓ (au repos) β endorphines ↓ Aldostérone ↓	Performance : =
Arlettaz et coll., 2007a	Hommes sportifs sains Etude en double aveugle (n = 8)	Prise de courte durée (orale)	60 mg de prednisolone par jour pendant 7 jours	Epreuve sur ergocycle à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement	ACTH ↓ DHEA ↓ PRL ↓ Glucose ↑ Insuline ↑ Lactate : ↑ GH : ↓	Performance : ↑
Collomp et coll., 2008	Hommes sportifs sains Etude en double aveugle (n = 8)	Prise de courte durée (orale)	60 mg de prednisolone par jour pendant 7 jours	Epreuve sur ergocycle à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement	ACTH ↓ DHEA ↓ Glucose ↑ GH : ↓ Inchangé : lactate, LH, insuline, pH et bicarbonate	Performance : = Temps de pédalage : ↑ (chez les sujets ayant la meilleure performance sous placebo)
Kuiper et coll., 2008	Cyclistes/rameurs entraînés Etude en double aveugle (n = 28)	Prise de courte durée (inhalation)	800 µg de budésonide par jour pendant 4 semaines	Test de puissance maximale	Non mesurés	Performance : =

Effets d'une prise de glucocorticoïdes à l'exercice

Synthèse des effets hormonaux, métaboliques et ergogénique suite à une prise de glucocorticoïdes de synthèse (suite 3).

Etudes	Sujets et type d'étude	Traitement	Posologie	Protocole	Effets hormonaux et métaboliques	Performance
Gorostiaga et coll., 1988	Rats Etude en ouvert	Prise aiguë (injection)	100 mg de cortisol acetate 21 h avant l'exercice	Exercice sur tapis roulant (30,8m.min ⁻¹) jusqu'à épuisement	Avant l'ex : ↗ acide gras plasmatique et glycogène hépatique A l'ex : ↘ glyogène supérieure au groupe témoin	Temps d'exercice : ↗ Consommation d'O ₂ : ↗
Raekallioet coll., 2005	Chiens (n = 6)	Prise aiguë (injection)	5 flg/kg de dexaméthasone	Exercice physique	Catécholamines ↘ Cortisol : ↘	Non mesurée

IV. Fatigue centrale

La fatigue physique peut être définie comme l'incapacité à maintenir la production d'énergie. Au cours de l'exercice physique, elle peut être à la fois d'origine central et périphérique, deux facteurs pouvant être influencés par l'intensité et la durée de l'exercice, l'apport nutritionnel et l'état du statut physique du sujet. Un grand nombre d'études ont été publiées sur la fatigue périphérique ayant pour origine des altérations biochimiques comme l'épuisement du glycogène musculaire ou de la phosphocréatine, l'accumulation de protons, ainsi que l'échec de la transmission neuromusculaire (Astrand et coll., 2003), alors que les facteurs neurobiologiques, sous-jacents de la fatigue centrale, sont bien moins connus (Nybo et coll., 2004).

La fatigue centrale est démontrée expérimentalement lorsque l'effort maximal que l'on peut faire volontairement est inférieur à celui qui peut être réalisé lorsque le muscle est stimulé directement par stimulation électrique des nerfs moteurs (Asmussen et coll., 1979 et Kandel et coll., 1991). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette fatigue centrale. Au cours d'un exercice prolongé d'intensité modérée, une diminution de la glycémie due à la raréfaction des ressources en glycogène hépatique, est un facteur connu pour affecter le système nerveux central et entraîner la fatigue (Christensen et coll., 1939, Coyle et coll., 1983 et Nybo et coll., 2003a). Un autre facteur pouvant être responsable de la fatigue centrale lors d'un exercice dynamique, est une augmentation de la libération de neurotransmetteurs. En effet, l'exercice physique influence les systèmes centraux dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques. Un certain nombre d'études ont examiné les valeurs de noradrénaline (NA), de sérotonine (5-HT) et de dopamine (DA) du cerveau à l'exercice et dans le passé, se sont intéressés à l'effet de l'exercice sur la neurotransmission sur des préparations tissulaires. Cependant, les concentrations de neurotransmetteurs dans l'ensemble ou dans des régions du cerveau sont justes des indications de la quantité de neurotransmetteur, ne donnant aucune information concernant l'activité neuronale. Bien qu'il existe de grandes disparités dans les protocoles expérimentaux, les résultats indiquent qu'il existe des preuves en faveur de changements dans la synthèse et le métabolisme des monoamines au cours de l'exercice (Meeusen et coll. 2001).

1. La fatigue centrale et l'exercice physique

1.1. Le flux tryptophane dans le cerveau

Dans deux études distinctes, une absorption du tryptophane par le cerveau a été trouvée au cours d'exercice soutenu (Nybo et coll., 2003b et Blomstrand et coll., 2005). Dans l'étude de Blomstrand et coll. (2005), il a été constaté qu'à partir de 30 minutes d'exercice, la consommation de tryptophane n'a cessé d'augmenter et ce jusqu'à la fin de l'exercice, 2 heures et demie. Des résultats expérimentaux chez des rats qui couraient sur un tapis roulant (Chaouloff et coll., 1986a, 1997 et Blomstrand et coll., 1989) indiquent que le renforcement de l'entrée de tryptophane conduit à une hausse de sérotonine dans des zones spécifiques du cerveau ainsi que dans le liquide céphalorachidien. Si tel est également le cas chez les humains, l'absorption du tryptophane effectuée par le cerveau lors de l'exercice devrait augmenter le taux de sérotonine synthétisé et libéré.

L'ingestion de glucides est susceptible d'empêcher l'utilisation du tryptophane par le cerveau au cours de l'exercice. Dans une étude de Blomstrand et coll. (2005), la concentration plasmatique artérielle du tryptophane libre s'est retrouvée augmentée significativement au cours de l'exercice lorsque l'eau seule a été ingérée par rapport à la prise d'hydrates de carbone, soutenant ainsi l'idée que le tryptophane libre, plutôt que la concentration artérielle totale, est important pour le transport du tryptophane dans le cerveau. Toutefois, aucune corrélation entre les valeurs plasmatiques de tryptophane libre et le ratio de tryptophane libre / BCAAs au niveau sanguin et au niveau de l'absorption par le cerveau n'a été mise en évidence (Blomstrand et coll., 2005). En revanche, les études à l'exercice chez l'animal ont montré une hausse de la concentration plasmatique du tryptophane libre et une augmentation de la concentration en tryptophane dans le cerveau, alors qu'aucune relation n'a été trouvée concernant les concentrations totales du tryptophane (Chaouloff et coll., 1985, 1986b).

1.2. Sérotonine (5-HT) et la fatigue

En ce qui concerne le système nerveux central et plus précisément le cerveau, la 5-HT dérive d'un acide aminé qui est le tryptophane. Mais ils semblent pourtant jouer un rôle primordial dans le fonctionnement du cerveau.

La transformation du tryptophane en sérotonine comporte deux étapes :

- La première, une hydroxylation en 5-hydroxytryptophane sous l'influence de la tryptophane hydroxylase qui est l'étape limitante de la synthèse. Le fonctionnement de l'enzyme nécessite la présence de tétrahydrobioptérine, d'oxygène, du NADPH₂ et d'un métal, fer ou cuivre.
- La deuxième, une décarboxylation du 5-hydroxytryptophane en sérotonine sous l'influence de la décarboxylase des acides aminés L-aromatiques, en présence de pyridoxal-phosphate.

Dans le cerveau, la synthèse de sérotonine dépend de la quantité de tryptophane qui y pénètre à travers la barrière hémato-encéphalique (Young et coll., 1986 et Newsholme et coll., 1983). Seul le tryptophane plasmatique libre, c'est-à-dire non lié à l'albumine, pénètre dans le cerveau (cela représente 10% du tryptophane total plasmatique, Curzon et coll., 1973); la diminution du pourcentage de forme libre réduit donc sa pénétration. De plus, d'autres acides aminés sont en compétition avec le tryptophane libre et limitent son entrée dans le cerveau. En effet, la concentration d'acides aminés neutres comme LNAAs mais aussi les acides aminés branchés, l'isoleucine et la valine vont avoir une influence car ils sont transportés par le même système (Fernstrom et coll., 1972, 1978 et Partridge et coll., 1998)

Le cortisol plasmatique, qui est augmenté chez les déprimés, diminue les concentrations de L-tryptophane et de L-tyrosine libres dans le plasma, c'est-à-dire les formes susceptibles de pénétrer dans le cerveau.

L'insuline, dont la sécrétion est augmentée par les glucides, a un effet inverse en abaissant la concentration des acides aminés autres que le tryptophane

Les changements de concentration de 5-HT dans le cerveau sont impliqués dans le contrôle de l'excitation, de la somnolence, et de l'humeur (Young et coll., 1986) et pourrait donc jouer un rôle dans la fatigue pendant et après l'exercice physique.

La première étude à montrer que la concentration de 5-HT est influencée par l'exercice physique a été publiée en 1963 par Barchas et Freedman, qui ont trouvé une concentration accrue de 5-HT dans le cerveau chez des rats ayant nagé jusqu'à épuisement. Plusieurs études ont confirmé ces premiers résultats et ont également montré que la

pratique physique soutenue provoque une augmentation de 5-HT dans certaines parties du cerveau des animaux de laboratoire (Blomstrand et coll., 1989 et Chaouloff et coll., 1997). Une libération accrue de 5-HT, mesurée avec la technique de microdialyse, dans l'hippocampe et le cortex frontal, pendant et après l'exercice a également été rapportés (Gomez-Merino et coll., 2001, Kirby et coll., 1995, Meeusen et coll., 1996 et Wilson et coll., 1996). Par conséquent, il a été prouvé que la synthèse et la libération du 5-HT dans le cerveau augmentent en réponse à l'exercice, cependant, le fait que cela conduise à la fatigue reste encore une hypothèse.

Cette implication de la 5-HT dans la fatigue centrale a été étudiée au cours d'expérimentations chez l'animal où les niveaux de 5-HT du cerveau ont été modifiés par des manipulations pharmacologiques. L'administration générale de 5-HT agoniste à des rats altère leur performance avec une relation dose-effet (Bailey et coll., 1992, 1993) et cette altération n'est pas atténuée par l'administration périphérique d'un antagoniste à la 5-HT (Bailey et coll., 1993). En outre, l'administration d'un antagoniste à la 5-HT améliore leur performance (Bailey et coll., 1993). Par contre, des études chez des sujets humains relèvent l'absence de consensus. En effet, certaines études confirment l'implication de 5-HT dans la fatigue (Wilson et coll., 1992 et Struder et coll., 1998, Dwyer et coll., 2002), tandis que d'autres ne signalent aucune implication de ce même neurotransmetteur dans la fatigue (Meeusen et coll., 2003 et Strachant et coll., 2004). Les différences au niveau des doses de médicaments, le moment de l'administration, ou les variations individuelles dans la réponse neuro-endocrinienne, ainsi que les différences dans le type, l'intensité et la durée de l'exercice, pourraient expliquer la divergence de ces résultats.

Toutefois, les données de différentes études suggèrent qu'il est très peu probable qu'un seul neurotransmetteur soit responsable de l'apparition de la fatigue centrale (Roeland et coll., 2010). Des études récentes ont été capables de détecter des changements dans la performance après l'inhibition de la recapture à la fois de la dopamine et de la noradrénaline. La dopamine et la noradrénaline jouent un rôle important dans les zones innervées de l'hypothalamus, donc des changements dans les concentrations catecholaminergiques peuvent également être impliqués (Roeland et coll., 2010).

En effet, l'exercice a également permis de mettre en avant une augmentation de la synthèse et du métabolisme de la dopamine et la noradrénaline dans le cerveau ou dans des parties spécifiques du cerveau. Les auteurs Chaouloff et coll. (1987) indiquent qu'une

augmentation de la concentration de dopamine dans certaines parties du cerveau pourrait être à l'origine de l'inhibition de la synthèse de la 5-HT au cours de l'exercice et ainsi retarder la fatigue.

De plus, au cours d'un exercice soutenu, les acides aminés branchés (BCAAs) sont captés par le muscle et par conséquent, leur concentration plasmatique diminue. Quand l'exercice élève le niveau plasmatique d'acides gras libres, il augmente aussi le niveau plasmatique de tryptophane libre car les acides gras libres et le tryptophane sont en compétition pour se lier aux mêmes sites de liaison de l'albumine (Curzon et coll., 1973). Une augmentation plasmatique du ratio tryptophane libre / BCAAs favorisera ainsi le transport de tryptophane dans le cerveau ainsi que la synthèse, la concentration, et la libération de 5-HT de certains neurones, ce qui pourrait être responsable de la fatigue pendant et après un exercice soutenu.

1.3. Les acides aminés et la fatigue

La possibilité que l'apport nutritionnel pourrait influencer sur le taux de tryptophane dans le cerveau ainsi que sur le métabolisme de la 5-HT et ainsi retarder la fatigue a suscité beaucoup d'intérêt au cours des 10-15 dernières années, et a entraîné la publication de plusieurs études.

1.3.1. La prise de BCAA

L'ingestion de BCAA augmente sa concentration plasmatique et équilibre l'augmentation du tryptophane libre. Cela permettrait, selon les données présentées ci-dessus, une diminution du transport de tryptophane dans le cerveau, une diminution de la synthèse de 5-HT, et donc retarder la fatigue. Lorsque les sujets humains sont alimentés avec un mélange de BCAA pendant un exercice soutenu, l'évaluation de la perception de l'effort et de la fatigue mentale ont été réduites (Blomstrand et coll. 1997). Une amélioration de performance a été retrouvée dans une étude dont l'exercice physique, jusqu'à épuisement, était effectué dans un environnement chaud (Mittleman et coll., 1998). Mais cette amélioration de performance induite par l'ingestion BCAA ne sera pas retrouvée dans une étude récente utilisant un protocole similaire (Watson et coll., 2004). Les

conclusions de Mittleman et coll. (1998) ont soulevé la possibilité que la fatigue centrale pouvait être plus marquée pendant un exercice effectué en milieu chaud par rapport à une température normale. Cela est confirmé par l'étude de Pitsiladis et coll. (2002) qui a observé des niveaux sérique de prolactine plus élevés (indicateur de l'activation centrale de la 5-HT) lors d'un exercice effectué en milieu chaud (30°C) que lors d'un exercice effectué à 10°C. Cependant, l'administration de paroxétine, un inhibiteur de la recapture de la 5-HT, chez l'homme lors d'un exercice en milieu chaud n'a pas influé sur la performance ainsi que sur la réponse endocrinienne (Strachan et coll., 2004). En accord avec les précédent résultats, Nybo et coll. (2003), lors d'un exercice en milieu chaud, relève une absence de capture de tryptophane par le cerveau, ce qui suggère qu'il n'y a aucune augmentation de la synthèse de 5-HT et de sa libération.

Dans la plupart des études, les BCAA ont été donnés conjointement avec des glucides au cours de différents types d'exercices soutenus. Les résultats indiquent une amélioration de l'agilité mentale évaluée par divers tests psychologiques après des exercices soutenus (Hassmén et coll., 1994), mais pas après des exercices de laboratoire normalisés chez des sujets ayant reçus des BCAA et des glucides (Cheuvront et coll., 2004). Des résultats similaires ont pu être trouvés concernant la performance physique au cours d'exercices de laboratoire normalisés. En effet, ces derniers mettent en avant une absence d'amélioration de la performance physique suite à une prise de BCAAs complétée par une solution de glucides (Cheuvront et coll., 2004, Blomstrand et coll., 1995 et Davis et coll., 1999). Cependant, suite à une administration de BCAAs chez des sujets exécutant un marathon, Blomstrand et coll. (1991) relèvent une amélioration des performances de course chez les coureurs les plus lents.

Dans ce contexte, il est important de considérer que la consommation de glucides pendant un exercice diminue l'augmentation plasmatique des acides gras libres et le niveau de tryptophane libre induit par l'exercice, ainsi que l'absorption du tryptophane par le cerveau (Blomstrand et coll., 2005 et Davis et coll., 1999), et peut donc retarder un éventuel effet des BCAA sur la fatigue. Cela pourrait expliquer pourquoi un effet des BCAA sur les performances physiques peut être trouvé lors d'exercice prolongé, comme lors d'un marathon, mais pas durant les expérimentations de laboratoire de plus courte durée ou de plus faible intensité. Struder et coll. (1997) a montré que les changements dans le ratio plasmatiques de tryptophane libre / BCAAs suite à 5 heures d'exercice dépend de

l'intensité de l'exercice. En effet, ils relèvent soit une augmentation de ce ratio durant les dernières heures d'exercice à 75% de $\dot{V}O_2$ max, soit une absence de changement significatif lors d'exercice à 50% de $\dot{V}O_2$ max.

1.3.2. Ingestion ou administration de tryptophane

Un autre point pouvant expliquer l'origine de la fatigue centrale est le fait que l'absorption du tryptophane ainsi que l'élévation du niveau de tryptophane libre accélèreraient la fatigue. L'augmentation de la concentration sanguine du tryptophane (libre et total) suite à son administration chez des rats et des chevaux a conduit à une diminution de la performance, favorisant ainsi la participation du tryptophane et de la 5-HT dans la fatigue (Farris et coll., 1998 et Soares et coll., 2002). Cependant, lorsque le tryptophane est administré à des sujets humains, des résultats divergeants ont été signalés en raison des différences de protocoles expérimentaux utilisés ainsi que la grande variabilité au niveau des temps d'exercice (Segura et coll., 1988, Van Hall et coll., 1995 et Stensrud et coll., 1992) ne permettant pas de mettre en avant de consensus.

1.4. L'entraînement en endurance et la sensibilité des récepteurs à la sérotonine

L'exercice d'endurance est connu pour améliorer les paramètres de l'appareil circulatoire, comme le débit cardiaque et la consommation maximale d'oxygène, mais il est également connu pour augmenter les capacités oxydatives des muscles (Astrand et coll., 2003). Ce sont des changements qui contribuent à améliorer les performances physiques et retarder la fatigue périphérique. En revanche, les effets de l'entraînement en endurance sur la synthèse et le métabolisme des neurotransmetteurs, par exemple 5-HT, sont peu connus. Ces adaptations peuvent contribuer à retarder la fatigue centrale lors d'un exercice soutenu.

L'entraînement en endurance peut augmenter la rotation de 5-HT dans le cerveau. En effet, l'entraînement peut augmenter l'activité de la monoamine oxydase du cerveau, enzyme qui catalyse la première réaction responsable de la dégradation de la 5-HT. Cela permettrait de prévenir toute augmentation marquée de la concentration de 5-HT dans le

cerveau au cours de l'exercice soutenu, et donc retarder l'apparition de la fatigue chez les individus entraînés par rapport à ceux n'ayant aucun entraînement. De telles mesures ont été effectuées chez l'animal, mais aucun changement dans l'activité de la monoamine oxydase après 11 semaines d'entraînement d'endurance n'a été détectée (Blomstrand et coll., 1989).

L'entraînement en endurance peut aussi induire une réduction de la sensibilité des récepteurs à la 5-HT du cerveau, ce qui peut contribuer à une meilleure tolérance de l'exercice chez des athlètes bien entraînés. Les mesures de libération de prolactine suite à un exercice couplé à une mesure de la 5-HT agoniste peuvent fournir un indice de la sensibilité des récepteurs sérotoninergiques. Selon cette méthodologie, quelques études ont été menées chez l'homme et ont rapporté des résultats différents. Jakeman et coll. (1994) ont rapporté des données relevant une diminution de la sensibilité à la 5-HT chez des sujets entraînés en endurance par rapport aux personnes sédentaires après un exercice sous Buspiron (agoniste du récepteur 5-HT_{1A}). Strachan et Maughan (1999) n'ont, quant à eux, pas été en mesure de détecter de différence dans la libération de ces hormones entre des sujets formés et non formés après qu'ils aient reçu du fenfluramine. Par ailleurs, selon Dwyer et coll. (2002), 9 semaines d'entraînement d'endurance ne sont pas assez pour produire un changement significatif au niveau de la sensibilité de la 5-HT chez des jeunes hommes, suite à l'administration de Buspiron.

Cependant, au vu de la littérature, ce changements au niveau de la sensibilité des récepteurs nécessiterait de longues périodes d'entraînement, par opposition à l'évolution relativement rapide de la consommation maximale d'oxygène et la capacité oxydative des muscles.

L'exercice soutenu conduit à une augmentation plasmatique du ratio tryptophane libre/BCAA, de la consommation de tryptophane par le cerveau chez les humains, et une augmentation de la synthèse et de la libération de 5-HT dans le cerveau chez le rat. Des taux élevés de sérotonine dans le cerveau peuvent contribuer au développement de la fatigue centrale pendant et après un exercice soutenu. La prise de BCAA augmente leur concentration dans le plasma et empêche l'augmentation du tryptophane libre/BCAA, qui,

selon l'hypothèse devrait diminuer la synthèse de 5-HT dans le cerveau et retarder la fatigue centrale. Cela se retrouve dans certaines études, où l'apport de BCAA a diminué la fatigue mentale et amélioré l'agilité mentale ainsi que les performances physiques. D'autres études, toutefois, n'ont détecté aucun effet de la prise de BCAA sur ces variables.

Les effets de l'entraînement en endurance sur le transport des acides aminés dans le cerveau, la synthèse et le métabolisme de la 5-HT, et le rôle éventuel de la nutrition comme vecteur de fatigue centrale ainsi que les différents types d'exercice, sont des paramètres intéressants pour des recherches futures.

2. Effets pharmacologiques centraux des glucocorticoïdes et rôle du glycogène cérébral

Du fait que le niveau de glycogène cérébral peut diminuer quand le cerveau est activé et augmenté quand l'activité du cerveau diminue, la teneur en glycogène du cerveau a été utilisée avec succès pour étudier l'activité excitatrice ou dépressive d'une molécule donnée (Hevor et coll., 2002, Cloix et coll., 2009, Picard et coll., 2007).

Le cerveau est capable de synthétiser des stéroïdes et le terme «neurostéroïdes» désigne les composés synthétisés *de novo* soit à partir du cholestérol ou à partir de précurseurs d'hormones stéroïdes comme la prégnénolone et la déhydroépiandrostérone. Les effets biologiques des hormones stéroïdes sont médiés par des récepteurs intracellulaires spécifiques de haute affinité, qui, après liaison hormonale et translocation, fonctionnent comme des facteurs de transcription activés (Jung-Testas et coll., 1998, Morfin et coll., 2001). L'existence de récepteurs aux glucocorticoïdes a été décrite dans les cellules neuronales et les cellules gliales il y a plusieurs années (Bohn et coll., 1991) et la distribution de ces récepteurs a été documentée par DaSilva et coll., en 1992. Les glucocorticoïdes exogènes sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et accéder au cerveau où ils pourraient influencer la cognition et la santé mentale (Lupien et coll., 2007). Les données montrent que les glucocorticoïdes disponibles aujourd'hui sont capables de moduler le métabolisme du glycogène dans les astrocytes.

La présentation d'astrocytes corticaux en culture sous corticostérone pendant 24 h a causé une réduction de l'absorption du glucose et du contenu en glycogène dans ces astrocytes (Tmobaugh et coll., 1992). Plus récemment, le mécanisme moléculaire d'action

des glucocorticoïdes sur le métabolisme cellulaire a été étudié (Allaman et al. 2004). L'exposition des cultures primaires d'astrocytes corticaux à la dexaméthasone, un glucocorticoïde synthétique, a entraîné la réduction de la synthèse du glycogène provoqué chimiquement de façon dépendante à la concentration. Un tel effet est médié par des récepteurs des glucocorticoïdes (GR), car il est imité par les glucocorticoïdes RU28362 agoniste et empêché par l'antagoniste GR RU38486. Ces résultats suggèrent que les glucocorticoïdes pourraient avoir une influence significative sur le système neuro-énergétique car ils pourraient moduler les changements liés à l'activité dans le métabolisme du glycogène cérébral. L'implication de la noradrénaline comme neurotransmetteur dans ces résultats a aussi été signalée (Hevor et coll., 1990).

V. Présentation du travail de thèse

Les corticoïdes, de manière théorique, devraient améliorer la performance sportive par un effet central euphorisant, un effet hyperglycémiant, une augmentation de la mobilisation des substrats énergétiques ou encore une stimulation de l'érythropoïèse. L'augmentation de glycémie ainsi que l'euphorie liées à la prise de corticoïdes pourraient théoriquement améliorer l'endurance des sportifs. Cette hypothèse a conduit l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) à interdire l'administration par voie générale de l'ensemble des corticoïdes.

En pratique, cette interdiction formelle par l'AMA de toute administration systémique de corticoïde chez le sportif est actuellement contestée dans un certain nombre de pays car elle ne repose pas sur des résultats scientifiques suffisants. Cependant, cette amélioration éventuelle de la performance par la prise de corticoïdes a été étonnamment peu étudiée scientifiquement. En effet, seules trois études s'intéressant aux répercussions ergogéniques d'une prise aiguë de corticoïdes ont été publiées chez l'homme. Ainsi, une étude a été effectuée en double aveugle par Soetens et coll. (1995) sur des sportifs recevant de l'ACTH, ce travail ne mettant en évidence aucune modification significative de la performance. De la même manière, dans nos études précédentes (Arlettaz et coll., 2006, 2008), nous avons montré que la prise aiguë de prednisolone n'améliorait pas la performance chez des volontaires sains masculins au cours d'exercices submaximaux d'intensité variable (70-75 ; 80-85% $\dot{V}O_2$ max), ceci malgré la probable diminution de l'oxydation glucidique couplée à une augmentation de l'oxydation lipidique (Arlettaz et coll., 2007b).

Concernant une prise de courte durée, une seule étude publiée de Marquet et coll. (Marquet et coll., 1999) a investigué les répercussions sur la performance d'une prise de dexaméthasone (0,5-1,5 mg/j/4,5 jours) sans mettre en évidence un quelconque effet ergogénique lors de la réalisation d'un exercice maximal. Cependant, nous avons montré récemment qu'une prise de courte durée de prednisolone (60 mg/j/7 jours) entraînait, contrairement à une prise aiguë, une amélioration significative de la performance au cours d'un exercice submaximal (70-75% $\dot{V}O_2$ max) chez des volontaires sains de sexe masculin, soumis (Collomp et coll. 2008a) ou non (Arlettaz et coll. 2007a) à un entraînement intense.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux répercussions ergogéniques éventuelles d'une prise de glucocorticoïde chez les sujets de sexe féminin. Or, les femmes répondent différemment au stress de l'exercice et à la prise de glucocorticoïdes (Deuster et coll., 1998 ; Tarnopolsky et coll., 2000) et il apparaît donc que les répercussions d'une prise de corticoïdes sur la performance puissent être « sexe » dépendante. Nous proposons donc d'étudier, dans une première partie et dans des conditions bien définies, l'influence d'une prise orale de courte durée de prednisone (7 jours à raison de 50 mg/jour) chez des volontaires sains de sexe féminin pratiquant une activité physique de loisir, la performance au cours d'exercice en laboratoire (70-75% de $\dot{V}O_2$ max) ainsi que les répercussions hormonales.

Dans une seconde étude et suite aux modifications métaboliques et hormonales mises en évidence lors du protocole précédent, il apparaît que cette administration de courte durée induit à la fois des effets centraux et périphériques. De plus, la baisse de prolactine observée parallèlement dans cette même étude va dans le sens d'un effet direct des glucocorticoïdes au niveau central. D'autre part, les réponses de nombreux marqueurs hormonaux et périphériques (glycémie, insuline, GH...) sont significativement altérées par ce mode d'administration. De nouvelles études apparaissent donc nécessaires afin d'élucider le(s) mécanisme(s) à l'origine de l'amélioration significative de la performance résultant d'une prise de courte durée de glucocorticoïdes. De plus, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux répercussions éventuelles d'une prise de glucocorticoïde chez les sujets de sexe féminin. Or, les femmes oxydent en moyenne plus de lipides et moins de carbohydrates que les hommes lors d'un exercice submaximal (Tarnopolsky et coll., 2000) et une réponse « sexe » dépendante doit être envisagée (Deuster et coll., 1998). Cependant, aucune étude à notre connaissance, ne s'est intéressée à un éventuel effet genre, l'objet de cette thèse est d'étudier les répercussions hormonales (ACTH, GH, DHEA, insuline) et métaboliques (glycémie, lactates, glycérol, tryptophane, acides aminés branchés) à l'exercice d'une prise de courte durée (prednisone, 50 mg/j/7 jours) de corticoïdes chez des sujets sains de sexe féminin, pratiquant une activité physique régulière.

Enfin, dans un dernier temps nous avons développé l'hypothèse d'une origine centrale de l'amélioration de performance au vu des résultats des deux études précédentes chez l'humain. Pour cela nous avons mené des expérimentations chez l'animal. En effet, à notre connaissance, il n'existe aucune étude ayant directement investigué les effets d'une

prise systémique de glucocorticoïdes sur les neurotransmetteurs ainsi que sur les concentrations de glycogène cérébrale durant un exercice physique associé ou non à un entraînement intensif. Dans cette dernière partie, nous proposons donc d'étudier l'hypothèse que les glucocorticoïdes ont un effet ergogénic au niveau central dû à une altération de la fatigue centrale en modifiant les concentrations en neurotransmetteurs et/ou les concentrations de glycogène cérébral.

B. Partie expérimentale

I. Chez l'Homme

1. Matériel et Méthodes

Ces protocoles ont reçu un avis favorable de la part du Comité de Protection de la Personne de l'Hôpital de Tours. De plus, les sujets ont donné leur consentement éclairé par écrit après avoir été avertis des risques encourus (principaux effets secondaires). Un délai de réflexion de 2 semaines a été respecté.

1.1. Sujets

1.1.1. Critères d'inclusion

Les sujets, au nombre de 18 (répartis dans 2 études, soit deux fois 9 sujets), devaient être sains, de sexe féminin, âgés de 20 à 30 ans, pesant de 60 à 70 kg (IMC : 20 à 25), n'étant pas sous traitement médicamenteux (exception faite des contraceptifs), pratiquant une activité physique régulière (course ou vélo, 2-3 fois/semaine, depuis 3 ans) et non licenciés.

Ces deux fois neuf sujets (étude n°1 : âge : $20,4 \pm 0,2$ ans ; poids : $62,4 \pm 1,8$ kg ; étude n°2 : âge : $20,3 \pm 0,4$ ans ; poids : $58,7 \pm 1,9$ kg) ont été soumis, après randomisation, à deux traitements d'une semaine (placebo : lactose ou prednisone : 50 mg/j) séparés par quatre semaines sans traitement.

Elles ont toutes été sous contraceptif oestro-progestatif microdosé, afin d'assurer des concentrations semblables d'hormones sexuelles entre les sujets.

1.1.2. Critères d'exclusion

Les sujets ont subi une recherche des antécédents personnels et familiaux et notamment une recherche d'asthme, d'ulcère et autres troubles gastro-intestinaux, d'allergie en particulier au lactose. Un questionnaire détaillé a été remis aux sportives afin de prendre en compte les antécédents infanto-juvéniles des sujets inclus. Le diabète a également été recherché dans la famille et une mesure de la glycémie à jeun a été demandée systématiquement avant de débiter l'expérience, tout sujet ayant une valeur anormale a été immédiatement exclu, afin de prévenir l'apparition d'éventuels troubles

métaboliques. Différents examens ont complété cet entretien, un examen clinique avec une prise de la tension artérielle, un électrocardiogramme et une exploration fonctionnelle respiratoire afin de dépister une présence éventuelle d'asthme (pléthysmographie).

Un examen physique a aussi été mené afin d'exclure les sujets ayant des antécédents de bronchospasme ou d'atopie. De plus, d'autres critères d'exclusion comme les infections des voies respiratoires ayant eu lieu durant le mois précédent l'étude, ou l'usage régulier du tabac, l'utilisation de corticoïdes au cours des 6 mois écoulés ou encore le fait d'avoir eu un asthme ou une allergie reconnus au cours des 5 années précédant l'étude ainsi qu'une restriction du volume expiratoire maximal en une seconde (FEV1) de plus de 10% après l'exercice, ont été pris en compte.

Les sujets inclus ont été automatiquement écartés s'ils ont été soumis à un traitement médical autre pendant l'étude.

1.2. Protocole expérimental - Etude préliminaire

Une première visite au laboratoire a eu pour but de familiariser les sujets avec les locaux, le matériel et l'équipe médicale. Lors de cette visite, les sujets ont effectué un examen de leur fonction respiratoire (pléthysmographie) ainsi qu'une épreuve d'effort musculaire à charge croissante sur bicyclette ergométrique. Le protocole de cette épreuve d'effort a été le suivant : échauffement de 60 à 90 watts pendant 5 minutes, puis incréments de 15 à 30 watts/minute en fonction des sujets, jusqu'à l'atteinte du plateau de $\dot{V}O_{2max}$ (1 minute) caractérisé par les critères suivants :

- accroissement de $\dot{V}O_2$ inférieur à 100 ml malgré une augmentation de charge,
- atteinte de la fréquence cardiaque maximale théorique,
- quotient respiratoire supérieur à 1,10,
- incapacité du sujet à maintenir la fréquence de pédalage imposée malgré les encouragements.

Un cardioscope a permis le suivi de la fréquence cardiaque par un médecin et l'enregistrement de l'électrocardiogramme a été imprimé.

Suite à cette épreuve d'effort, une nouvelle exploration fonctionnelle respiratoire a été effectuée.

Cette épreuve d'effort a permis, par la mesure des échanges gazeux et des paramètres ventilatoires, de valider certains critères d'inclusion pré-cités (absence d'asthme d'effort notamment) pour la constitution du groupe de sujets. Elle a également permis de déterminer la puissance à maintenir lors de l'expérimentation proprement dite.

1.3.Traitements

L'étude a été effectuée en double aveugle et après randomisation. Les traitements ont été séparés par quatre semaines sans traitement, au cours desquels les sujets ont du maintenir leur pratique physique régulière.

1.3.1. Prise de corticoïde

Nous avons choisi la prednisone (Cortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory, Paris) pour deux raisons ; d'une part, les contrôles antidopage effectués ont mis en évidence une utilisation préférentielle de ce corticoïde de synthèse par les sportifs ; d'autre part, sa freination de l'axe hypophysaire apparaît relativement courte.

La prednisone a été administrée par voie orale à raison de 50 mg/jour (soit des doses journalières comprises entre 0,71-0,83 mg/kg) en prise unique le matin (entre 7 et 8 heure) pendant 7 jours à 9 sujets. Cette posologie est couramment utilisée en thérapeutique pour le traitement des affections allergiques, digestives ou rhumatologiques.

1.3.2. Prise de placebo

Afin d'éliminer les effets psychologiques, des gélules de placebo sous présentation identique à celles de Prednisone (gélule) et contenant du lactose ont été administrées à chaque sujet en respectant les mêmes protocoles.

Les exercices jusqu'à épuisement ou de 2 heures ont été effectués au 7^{ème} jour de chaque cure et ce, 3 heures après l'ingestion de la dernière capsule soit de Placebo, soit de Corticoïde. Un exercice jusqu'à épuisement supplémentaire a été effectué après la période de sevrage sans drogue.

Etude n°1

**Etude des effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux d'une prise de courte
durée de corticoïdes chez la sportive non asthmatique**

*Short-term glucocorticoid intake improves exercise endurance in healthy recreationally
trained women*

*Bénédicte Le Panse · Rémi Thomasson · Laetitia Jollin · Anne-Marie Lecoq · Virgile Amiot
· Nathalie Rieth · Jacques De Ceaurriz · Katia Collomp*

European Journal Applied Physiology (2009) 107:437-443

2. Etude n°1 : Etude des effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux d'une prise de courte durée de corticoïdes chez la sportive non asthmatique

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux répercussions ergogéniques éventuelles d'une prise de glucocorticoïde chez les sujets de sexe féminin. Or, les femmes répondent différemment au stress de l'exercice et à la prise de glucocorticoïdes (Deuster et coll., 1998 ; Tarnopolsky et coll., 2000) et il apparaît donc que les répercussions d'une prise de corticoïdes sur la performance puissent être « sexe » dépendante. Nous proposons donc d'étudier, dans une première partie et dans des conditions bien définies, l'influence d'une prise orale de courte durée de prednisone (7 jours à raison de 50 mg/jour) chez des volontaires sains de sexe féminin pratiquant une activité physique de loisir, la performance au cours d'exercice en laboratoire (70-75% de $\dot{V}O_{2max}$) ainsi que les répercussions hormonales.

2.1. Matériel et Méthodes

2.1.1. Etude proprement dite

L'épreuve proprement dite a consisté en la réalisation d'un test à 70-75% de la $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement, la performance étant déterminée par la durée de pédalage jusqu'à épuisement. On a considéré que le sujet était à épuisement, lorsqu'il était incapable de maintenir la fréquence de pédalage fixée (60 tours/min) en dépit des encouragements fournis.

Cette épreuve a été effectuée à 4 reprises (avant et à la fin de chaque traitement), toujours en présence du médecin investigateur et d'une infirmière.

2.1.2. Protocole

Le protocole de chaque essai a été identique.

Les essais ont eu lieu à la même heure (entre 10H et 11H) pour chaque sujet afin d'éviter les variations diurnes des réponses hormonales. Les jours des essais, il a été demandé aux neuf sujets d'être au laboratoire entre 9H et 10H, deux heures après l'ingestion de la dernière capsule contenant soit le placebo soit la prednisone (50 mg) et une heure après l'ingestion d'un repas léger (environ 500 kcal), qui a été identique pour chaque essai. Après l'insertion d'un cathéter dans une veine superficielle de l'avant-bras

(entre 09H30 et 10H30), les sujets ont eu une période de repos (30 min) et, à partir de 10H-11H un prélèvement sanguin a été effectué au repos juste avant le début de l'exécution de l'exercice à 70-75% $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement.

Des échantillons de sang ont été prélevés toutes les 10 minutes pendant les 30 premières minutes d'exercice et les 20 premières minutes de récupération. Aucun échantillon n'a été pris entre 30 min d'exercice et l'épuisement de sorte que les sujets ne puissent pas compter sur les échantillons comme un indicateur de temps. L'eau a été distribuée à volonté pendant l'exercice. Les sujets n'ont eu accès à aucune indication de temps après la période initiale d'échantillonnage de 30 min au cours de l'exercice et les résultats n'ont été communiqués qu'à l'issue de l'étude.

2.1.3. Analyses

La performance a été évaluée par les enquêteurs comme étant le temps où la cadence de pédalage du sujet ne pouvait plus être maintenue à un taux de 90% du taux fixé préalablement et individuellement à chaque sujet.

Les échantillons de sang (7 ml) ont été immédiatement transférés dans des tubes différents. Deux ml ont été placés dans un tube hépariné de sodium réfrigéré afin de déterminer les concentrations d'insuline. Deux ml ont été transférés dans un tube non traité pour la détermination de la prolactine (PRL) et les analyses de GH. Les trois derniers ml ont été placés dans un tube refroidi EDTA-aprotinine pour l'évaluation des valeurs d'ACTH et de déhydroépiandrostérone (DHEA). Tous les tubes ont été rapidement centrifugés, 10 min à 4°C, 3000 rpm, et conservés à -72°C jusqu'au moment des analyses. Les valeurs d'hématocrite, de la glycémie (Glu) ainsi que celles des lactates (Lac) ont été immédiatement mesurées (OMNI, Neuilly, France). Une hémococoncentration a été effectuée dans tous les échantillons prélevés au cours de l'exercice, ne mettant en évidence aucune différence entre les essais.

Des dosages ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ont été utilisés pour la plupart des analyses: ACTH, GH, PRL, la DHEA, Ins, (kits de Biomerica, Etats-Unis,-ACTH; DRG, l'Allemagne, DHEA, Ins; DSL, Etats-Unis, -GH et BioAdvance, France,-PRL).

Toutes les analyses ont été effectuées en double. Les coefficients de variation (inter-et intra-essai) pour tous les paramètres ont toujours été inférieurs à 10%.

2.1.4. Statistiques

Les données sont présentées comme valeurs moyennes \pm l'écart type à la moyenne.

Afin de déterminer la présence de différences significatives, d'une part au niveau de la performance à la fois sous Placebo et sous Corticoïdes et d'autre part entre la période de sevrage et le traitement sous placebo afin de vérifier l'élimination complète des effets des Corticoïdes, un test spécifique pour des essais croisés a été utilisé.

Concernant l'étude des effets à la fois du temps et du traitement sur l'ensemble des variables hormonales et métaboliques mesurées, l'outil statistique utilisé a été une ANOVA. Quand un ratio significatif F était observé, un test Newman-Keuls à comparaison multiple était effectué afin de déterminer l'emplacement des différences. L'hypothèse nulle a été rejetée pour un $P < 0,05$.

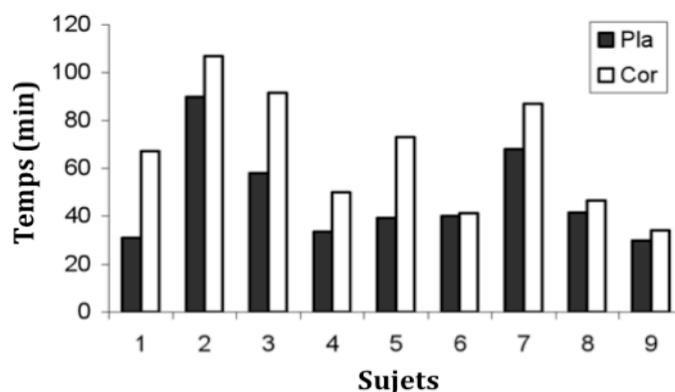
2.2. Résultats

2.2.1. Effet sur la performance

Le temps d'exercice jusqu'à épuisement a été considérablement augmenté après le traitement sous Corticoïdes par rapport au Placebo. En effet, celui-ci était de $66,4 \pm 8,4$ minutes sous Corticoïdes et de $47,9 \pm 6,7$ minutes sous Placebo ($P < 0,01$).

Aucune différence significative n'a été relevée entre le temps d'exercice jusqu'à épuisement sous placebo et celui effectué après la période de sevrage sans drogue. Le temps d'exercice au cours de cette dernière période était de $38,7 \pm 3,8$ minutes.

Figure n°11 : Temps de pédalage individuel jusqu'à épuisement après les traitements Placebo (Pla) et de Prednisone (Cor)



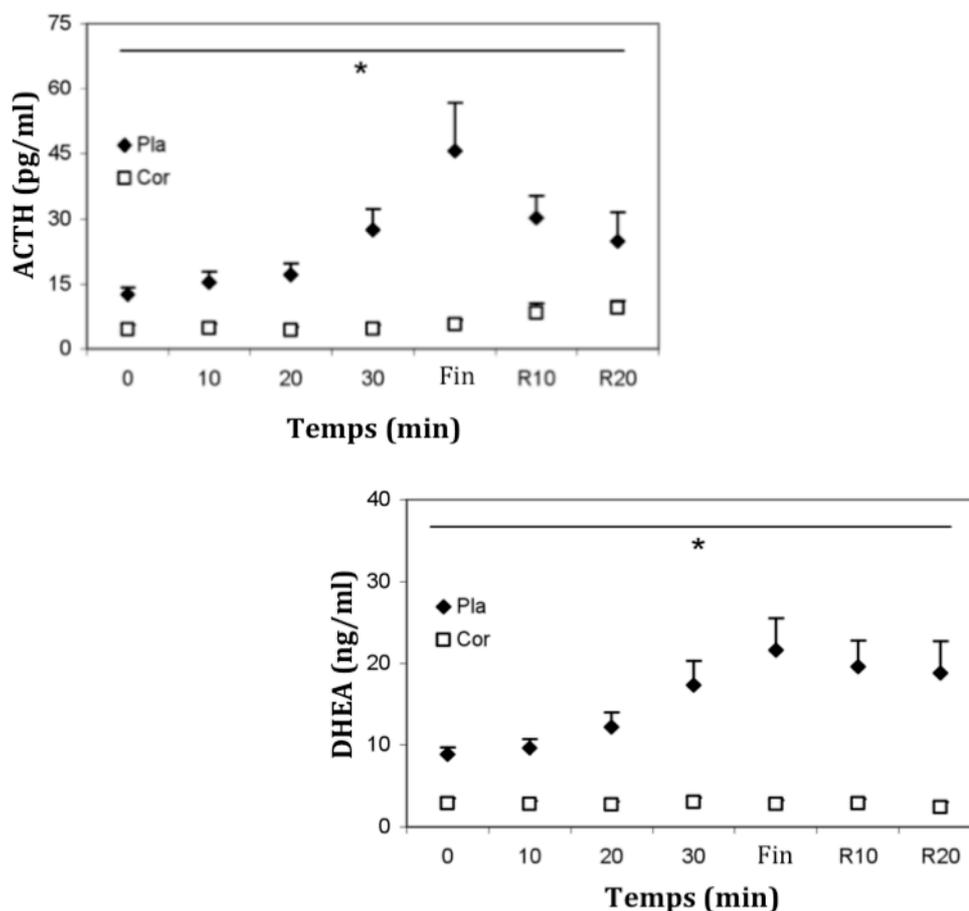
Sujets de sexe féminin entraînées ($20,4 \pm 0,2$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage sur ergocycle à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement sous prednisone (5 mg/kg) ou placebo. La prednisone et le placebo ont été administrés par voie orale. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

2.2.2. Effets sur les hormones et les métabolites

ACTH et DHEA :

Les valeurs d'ACTH et de DHEA sont significativement diminuées après le traitement sous Corticoïde par rapport au traitement sous Placebo, au repos, pendant l'exercice et au cours de la récupération ($P < 0,01$). Sous placebo uniquement, l'exercice induit une augmentation des valeurs basales d'ACTH et de DHEA à partir de 20 minutes d'exercice ($P < 0,05$).

Figure n°12 : Réponses de l'ACTH et de la DHEA (moyenne \pm SE) au repos, durant l'exercice : 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), épuisement (Fin) et récupération : 10 min (R10), 20 min (R20) après les traitements Placebo (Pla) et Prednisione (Cor).



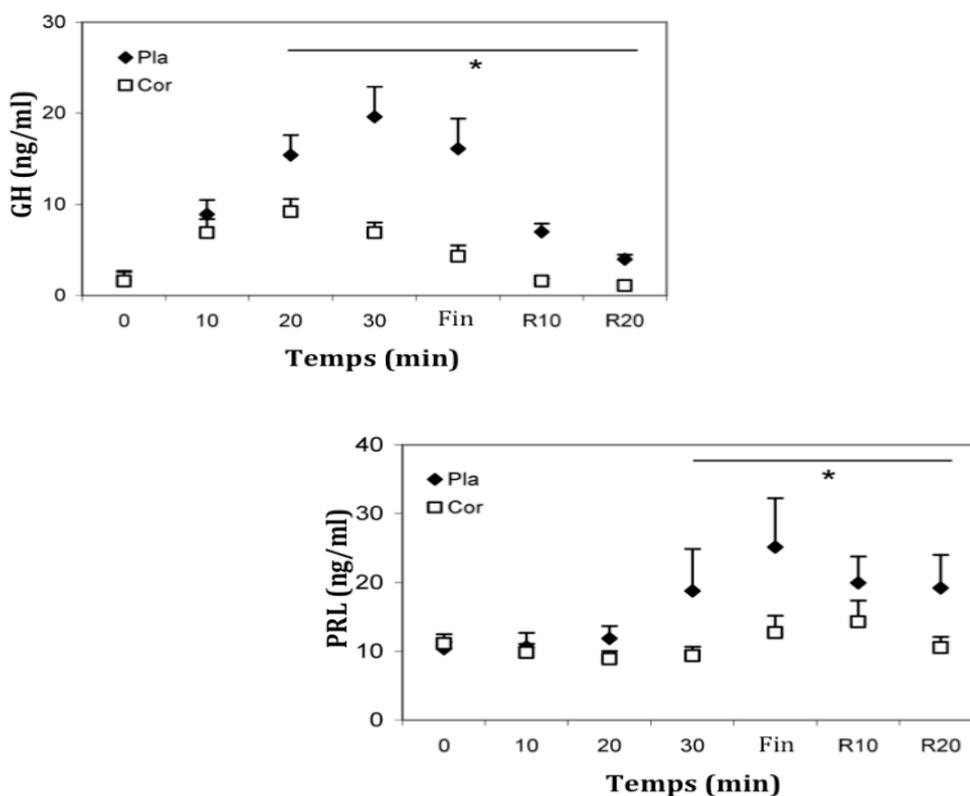
Sujets de sexe féminin entraînés ($20,4 \pm 0,2$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage sur ergocycle à 70-75% de la $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement sous prednisione (5 mg/kg) ou placebo. La prednisione et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

GH et Prolactine :

Les valeurs basales de GH et de prolactine sont identiques après chaque traitement, mais les concentrations à l'exercice ainsi qu'au cours de la récupération vont être significativement diminuées par la prise de Corticoïde par rapport au Placebo ($P < 0,05$), respectivement à partir de 20 et 30 minutes d'exercice.

Après chaque traitement, les concentrations basales de GH sont retrouvées significativement augmentées après 10 minutes d'exercice et jusqu'à l'épuisement ($P < 0,05$). Les valeurs basales de prolactine ont significativement été augmentées après 30 minutes d'exercice sous Placebo mais aucun effet de l'exercice n'a été relevé sur ses concentrations sous Corticoïdes.

Figure n°13 : Réponses de la GH et de la prolactine (PRL) (moyenne \pm SE) au repos, durant l'exercice : 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), épuisement (Fin) et récupération : 10 min (R10), 20 min (R20) après les traitements Placebo (Pla) et Prednsione (Cor).



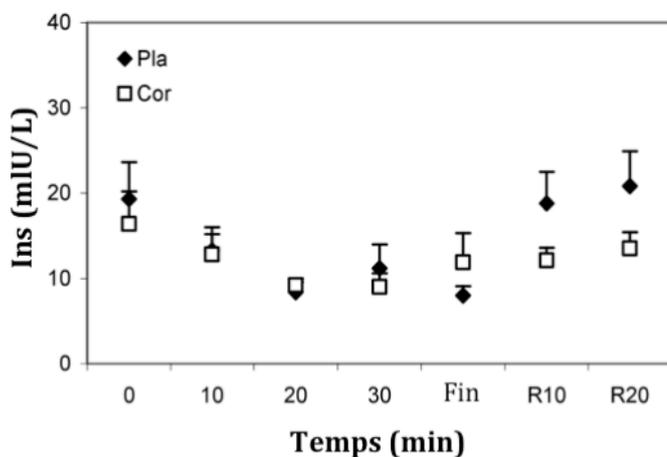
Sujets de sexe féminin entraînées ($20,4 \pm 0,2$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage sur ergocycle à 70-75% de la $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement sous prednisone (5 mg/kg) ou placebo. La prednisone et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

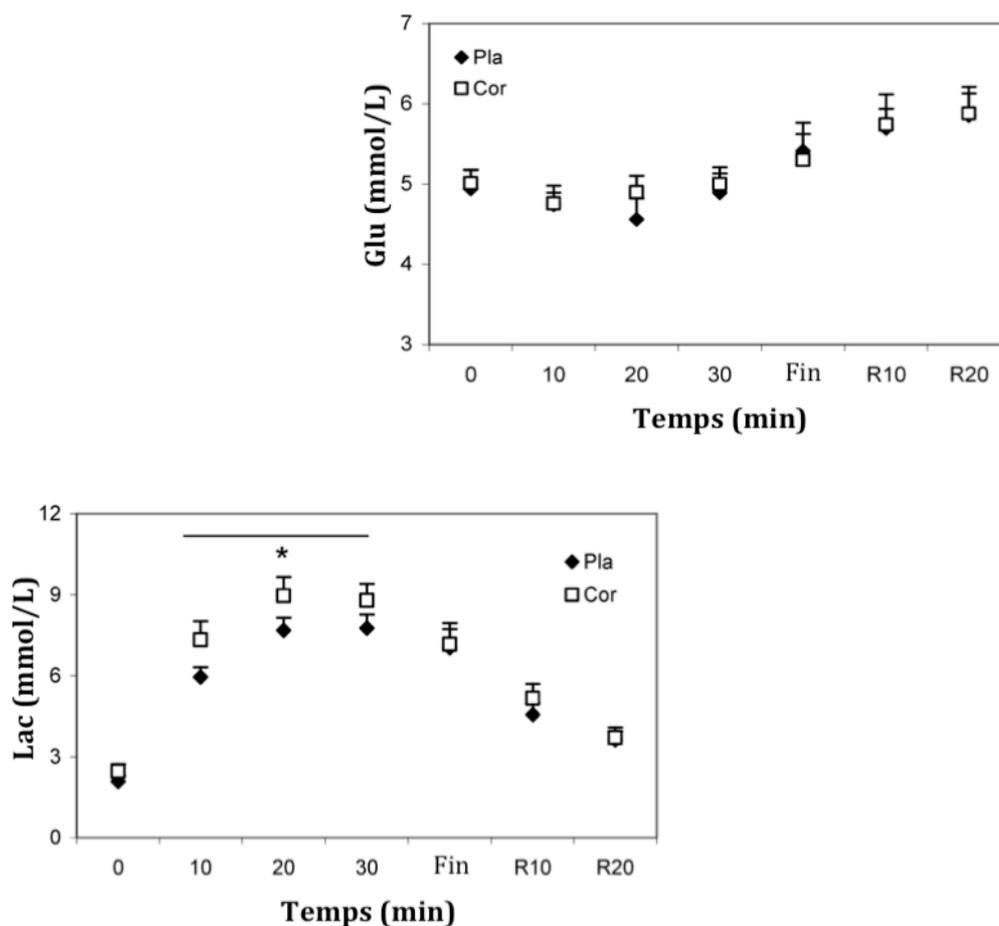
Insuline, glucose sanguin et lactate :

Le test statistique ANOVA a permis de mettre en évidence un effet significatif du traitement sur les concentrations de lactate, mais cet effet n'a pas été retrouvé pour les valeurs de l'insuline et du glucose. En effet, les concentrations de lactate apparaissent significativement augmentées entre 10 et 30 minutes d'exercice après le traitement sous Corticoïdes par rapport au Placebo ($P < 0,05$).

L'exercice induit une diminution significative des valeurs basales d'insuline après 20 minutes d'exercice ($P < 0,05$) avec le Placebo et les Corticoïdes. Concernant le niveau du glucose sanguin, il est resté constant au cours de l'exercice par rapport aux valeurs basales et ce avec les deux traitements. Cependant, il a significativement été augmenté lors de la récupération, à la fois sous Corticoïdes et sous Placebo ($P < 0,05$). L'exercice induit aussi une augmentation significative de la concentration sanguine de lactate après 10 minutes d'exercice et ce jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Figure n°14 : Réponses de l'insuline (Ins), de la glycémie (Glu) et des lactates (Lac) (moyenne \pm SE) au repos, durant l'exercice : 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), épuisement (Fin) et récupération : 10 min (R10), 20 min (R20) après les traitements Placebo (Pla) et Prednsione (Cor).





Sujets de sexe féminin entraînées ($20,4 \pm 0,2$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage sur ergocycle à 70-75% de la $\dot{V}O_2$ max jusqu'à épuisement sous prednisone (5 mg/kg) ou placebo. La prednisone et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

2.3. Discussion

En conclusion, les résultats montrent que l'administration de courte durée de prednisone par voie orale à dose thérapeutique sur ergocycle, dans des conditions contrôlées en laboratoire, améliore la performance chez des femmes saines, volontaires et entraînées au cours d'un exercice sous-maximal. L'effet ergogénique d'un traitement de glucocorticoïdes de courte durée observé dans la présente étude est en accord avec les enquêtes précédentes menées sur des hommes (Arlettaz et coll., 2007a ; Collomp et coll., 2008a) au cours d'exercices sous-maximaux similaires et permet d'avancer qu'il n'y a pas d'effet du genre.

Nous avons constaté une diminution significative des valeurs basales à la fois

d'ACTH et de DHEA chez des femmes saines après une semaine de traitement à la prednisone, sans augmentation significative sous corticoïdes de ces concentrations basales au cours de l'exercice. Nous avons relevé une diminution significative des valeurs de GH et de prolactine, respectivement, après 20 minutes et 30 minutes d'exercice.

Nous avons aussi observé une absence de changement de la glycémie et des concentrations d'insuline tout au long de l'exercice ainsi que des concentrations plus élevées de lactate sanguin suite au traitement sous prednisone par rapport au placebo pendant la première partie de l'exercice, mais cette augmentation temporaire reste difficile à comprendre et nécessite des enquêtes plus approfondies.

Etude n°2

**Prise de courte durée de glucocorticoïdes et réponses métaboliques au cours d'un
exercice de longue durée**

Short-term glucocorticoid intake and metabolic responses during long-lasting exercise

*Rémi Thomasson · Nathalie Rieth · Laetitia Jollin · Virgile Amiot · Françoise Lasne · Katia
Collomp*

Hormone and Metabolic Research (2011) 43:216-222

3. Etude n°2 : Prise de courte durée de glucocorticoïdes et réponse métabolique au cours d'un exercice de longue durée

La présente étude a pour but d'identifier les effets d'une administration de courte durée (1 semaine) de prednisone à dose thérapeutique (50 mg/jour par voie orale) sur les concentrations plasmatiques d'acides aminés, de FFA ainsi que sur la glycémie (Glu) et plusieurs hormones chez des volontaires sains de sexe féminin exécutant un exercice de longue durée.

3.1. Matériel et Méthodes

3.1.1. Protocole

Le protocole de chaque essai a été identique.

Les essais ont eu lieu à la même heure (entre 10H et 11H) pour chaque sujet afin d'éviter les variations diurnes des réponses hormonales. Les jours des essais, il a été demandé aux neuf sujets d'être au laboratoire entre 9H et 10H, deux heures après l'ingestion de la dernière capsule contenant soit le Placébo soit le Corticoïde (50 mg) et une heure après l'ingestion d'un repas léger (environ 500 kcal), qui a été identique pour chaque essai. Après l'insertion d'un cathéter dans une veine superficielle de l'avant-bras (entre 09H30 et 10H30), les sujets ont eu une période de repos (30 min), et, à partir de 10H-11H un prélèvement sanguin a été effectué au repos juste avant le début de l'exécution de l'exercice à 50-55% de $\dot{V}O_2$ max.

Des échantillons de sang ont été prélevés toutes les 30 minutes d'exercice. L'eau a été distribuée à volonté pendant l'exercice. Les sujets n'ont eu accès à aucune indication de temps après la période initiale d'échantillonnage de 30 minute au cours de l'exercice et les résultats n'ont été communiqués qu'à l'issue de l'étude.

3.1.2. Analyses

Les échantillons de sang (7 ml) ont été immédiatement transférés dans des tubes différents. Quatre ml ont été placés dans un tube hépariné de sodium réfrigéré afin de déterminer les concentrations d'insuline (Ins), de glucagon, de FFA et d'acide aminé. Un

ml a été transféré dans un tube non traité pour l'analyse de la GH. Les deux derniers ml ont été placés dans un tube refroidi EDTA-aprotinine pour l'évaluation des valeurs d'ACTH et de déhydroépiandrostérone (DHEA). Tous les tubes ont été rapidement centrifugés, 10 min à 4°C, 3000 rpm, et conservés à -72°C jusqu'au moment des analyses. Les valeurs de la glycémie (Glu) ont été immédiatement mesurées (OMNI, Neuilly, France). Les acides aminés ont été analysés par chromatographie échangeuse d'ions à une seule colonne (JLC500 / V, Jeol, Tokyo, Japon) et les FFA par colorimétrie (modulaire, Roche Diagnostics) par le prestataire de service Cerba.

Des dosages ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ont été utilisés pour l'analyse des différentes hormones: ACTH, GH, DHEA, Insuline et Glucagon, (ACTH : Biomerica, Newport Beach, USA; DHEA, Glucagon, Ins : DRG, Marburg, Allemagne ; GH : DSL, Webster, USA).

Toutes les analyses ont été effectuées en double. Les coefficients de variation (inter-et intra-essai) pour tous les paramètres ont toujours été inférieurs à 10%.

3.1.3. Statistiques

Les données sont présentées comme valeurs moyennes \pm l'écart type à la moyenne.

Pour l'étude des effets à la fois du temps et du traitement sur l'ensemble des variables hormonales et métaboliques mesurées, l'outil statistique utilisé a été une ANOVA.

Quand un ratio significatif F était observé, un test Newman-Keuls à comparaison multiple était effectué afin de déterminer l'emplacement des différences. L'hypothèse nulle a été rejetée pour un $P < 0,05$.

3.2. Résultats

Acides aminés :

Les effets de l'administration de courte durée de prednisone sur les acides aminés sont représentés dans la figure 15 (ie, BCAA), Figure 16 (ie, autres acides aminés essentiels (EAA)), et le tableau 14. Les valeurs de BCAA ont été calculées en additionnant l'isoleucine, la leucine et la valine. Concernant les valeur de EAA, elles ont été calculées en

additionnant les BCAA, la thréonine, la méthionine, la phénylalanine, le tryptophane et la lysine. L'exercice physique n'a induit aucun changement significatif dans les concentrations d'acides aminés par rapport aux valeurs basales, sauf pour l'alanine et le glutamate sous traitement Placebo (tableau 14, $P < 0,05$). Cependant, chaque valeur de BCAA, soit la valine, la leucine et l'isoleucine, et le total des BCAA étaient significativement plus élevés à partir de 60 minutes et ce, jusqu'à la fin de l'exercice après la prise de Corticoïdes par rapport au Placebo (Figure 15, $P < 0,05$). De même, la valeur total de EAA a été significativement augmentée sous Corticoïdes ($P < 0,05$), avec des concentrations de méthionine, de phénylalanine et de tryptophane significativement plus élevée (Figure 16, $P < 0,05$). En ce qui concerne les autres acides aminés, suite à l'ingestion de Corticoïdes, aucun changement n'a été relevé, à l'exception des concentrations significativement plus élevées de tyrosine à partir de 60 minutes d'exercice (Tableau 14, $P < 0,05$).

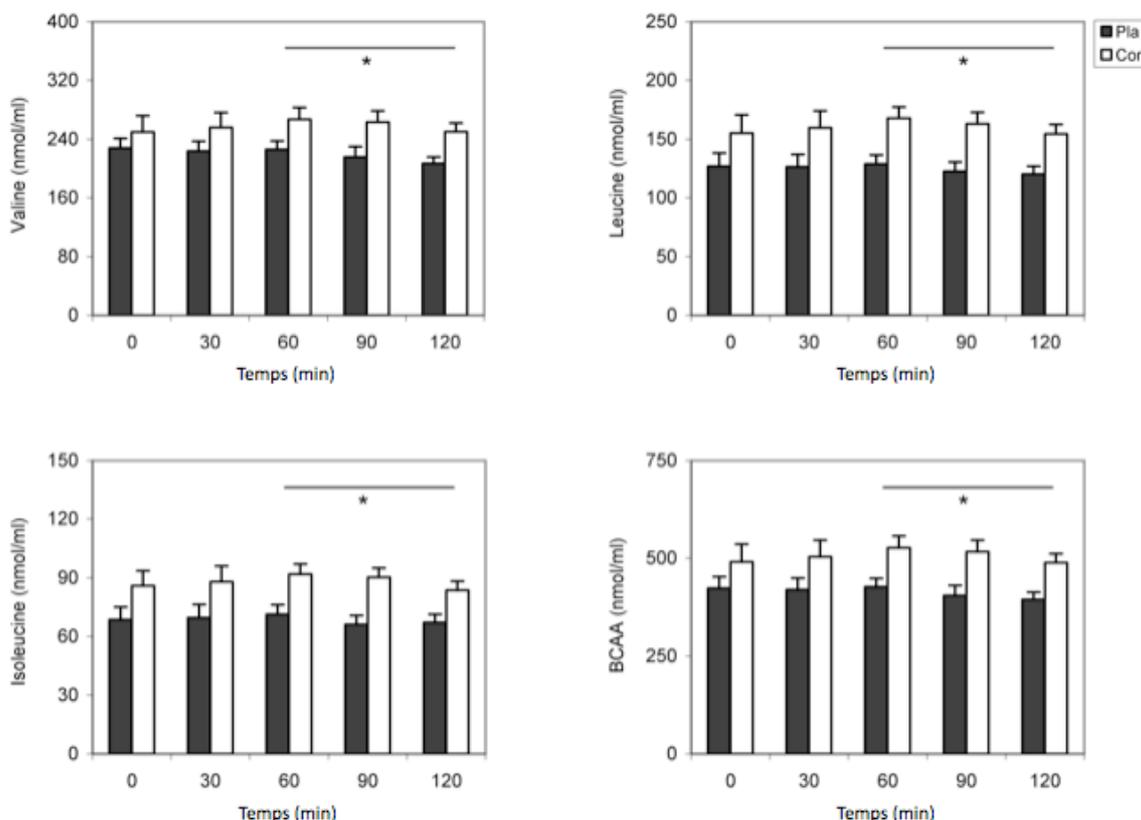
Tableau n°14 : Concentrations des autres acides aminés (moyenne \pm SE) au repos (0) et durant l'exercice submaximal de 2 heures (30, 60, 90, 120 min) après les traitements par voie orale de Placebo (Pla) et de Prednisonne (Cor).

*, $P < 0,05$ Cor vs Pla; +, $P < 0,05$ Exercice vs Repos

Acides aminés (nmol/ml)	Traitement	0	30 min	60 min	90 min	120 min
Aspartate	Pla	10,2 \pm 0,5	11,8 \pm 1,1	11,8 \pm 1,0	10,6 \pm 1,3	11,1 \pm 0,6
	Cor	9,6 \pm 1,0	11,0 \pm 0,9	11,2 \pm 0,8	11,1 \pm 0,9	11,1 \pm 0,8
Glutamate	Pla	90,9 \pm 6,7	102,0 \pm 7,2	108,9 \pm 7,3	132,2 \pm 8,0+	114,2 \pm 7,1
	Cor	104,4 \pm 12,6	119,7 \pm 12,3	121,8 \pm 10,6	122,9 \pm 14,0	135,1 \pm 11,5
Glutamine	Pla	473,8 \pm 38,4	481,1 \pm 36,6	519,3 \pm 25,6	458,1 \pm 26,3	451,6 \pm 39,1
	Cor	463,1 \pm 31,0	482,1 \pm 24,5	549,7 \pm 41,0	547,3 \pm 19,1	498,3 \pm 26,5
Alanine	Pla	540,3 \pm 51,0	579,6 \pm 49,5	535,9 \pm 43,4	449,2 \pm 33,2	387,6 \pm 33,3 +
	Cor	525,1 \pm 48,7	573,7 \pm 37,0	559,4 \pm 27,3	508,8 \pm 34,7	456,1 \pm 33,1
Tyrosine	Pla	60,0 \pm 8,7	58,1 \pm 7,3	62,1 \pm 7,3	60,0 \pm 7,6	61,4 \pm 5,6
	Cor	78,8 \pm 12,7	81,9 \pm 10,3	87,7 \pm 9,7 *	87,3 \pm 7,7 *	81,6 \pm 5,7 *
Glycine	Pla	179,6 \pm 18,9	180,1 \pm 17,0	183,9 \pm 17,5	157,0 \pm 10,3	154,1 \pm 15,0
	Cor	174,3 \pm 12,7	170,2 \pm 11,0	177,9 \pm 13,1	179,2 \pm 12,2	160,8 \pm 9,7
Proline	Pla	232,4 \pm 26,0	234,8 \pm 23,6	216,9 \pm 19,1	193,8 \pm 16,3	175,6 \pm 14,0
	Cor	244,9 \pm 23,4	250,8 \pm 17,6	248,4 \pm 16,3	234,9 \pm 14,9	214,4 \pm 15,8
OH-Proline	Pla	10,4 \pm 1,0	9,6 \pm 0,9	9,2 \pm 1,01	9,7 \pm 0,9	7,4 \pm 0,6
	Cor	8,7 \pm 1,5	7,6 \pm 1,1	7,2 \pm 1,2	8,1 \pm 1,0	7,0 \pm 0,8
Serine	Pla	118,1 \pm 6,3	118,8 \pm 7,3	119,4 \pm 6,5	111,2 \pm 7,7	106,0 \pm 5,8
	Cor	114,8 \pm 9,2	112,1 \pm 7,2	118,6 \pm 7,2	114,6 \pm 6,6	113,3 \pm 3,9
Histidine	Pla	97,3 \pm 7,2	96,8 \pm 9,0	98,9 \pm 7,0	93,8 \pm 6,6	89,0 \pm 8,0
	Cor	81,0 \pm 6,4	84,6 \pm 6,8	89,0 \pm 4,9	87,7 \pm 6,2	82,1 \pm 5,0
3OH Histidine	Pla	15,3 \pm 2,6	15,1 \pm 2,2	16,0 \pm 2,4	14,0 \pm 1,8	14,8 \pm 2,2
	Cor	15,0 \pm 2,7	15,2 \pm 2,3	15,8 \pm 2,7	17,0 \pm 2,7	15,3 \pm 2,4
Taurine	Pla	73,3 \pm 8,4	78,4 \pm 9,1	95,7 \pm 5,2	98,9 \pm 12,8	86,9 \pm 9,2
	Cor	65,6 \pm 8,7	69,7 \pm 8,3	82,8 \pm 5,5	95,7 \pm 10,9	87,9 \pm 15,4
Citrulline	Pla	17,2 \pm 3,4	23,8 \pm 4,1	28,7 \pm 4,3	27,3 \pm 3,4	27,8 \pm 4,4
	Cor	17,2 \pm 4,2	21,8 \pm 4,5	23,3 \pm 4,9	26,2 \pm 5,0	24,6 \pm 4,8
Ornithine	Pla	54,8 \pm 6,6	58,6 \pm 9,6	63,4 \pm 9,6	60,7 \pm 10,1	49,4 \pm 8,2
	Cor	57,7 \pm 9,3	59,2 \pm 9,5	57,6 \pm 6,4	56,3 \pm 5,6	54,7 \pm 5,8
Arginine	Pla	85,6 \pm 8,0	88,8 \pm 8,0	77,7 \pm 9,5	80,2 \pm 11,0	84,7 \pm 8,9
	Cor	84,0 \pm 11,8	78,8 \pm 7,1	88,9 \pm 7,8	79,3 \pm 5,8	87,8 \pm 7,8

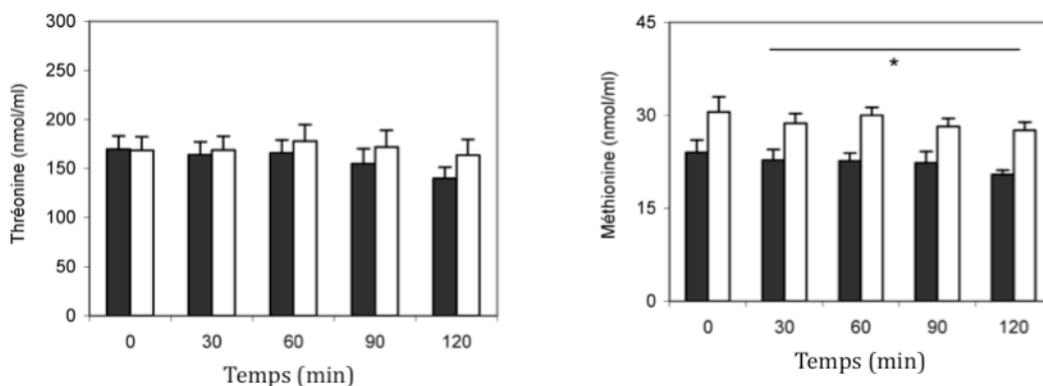
Sujets de sexe féminin entraînés (20,3 \pm 0,4 ans ; n = 9) soumis à un exercice de pédalage de 2h sur ergocycle à 50-55% de la $\dot{V}O_2$ max sous prednisonne (5 mg/kg) ou placebo. La prednisonne et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

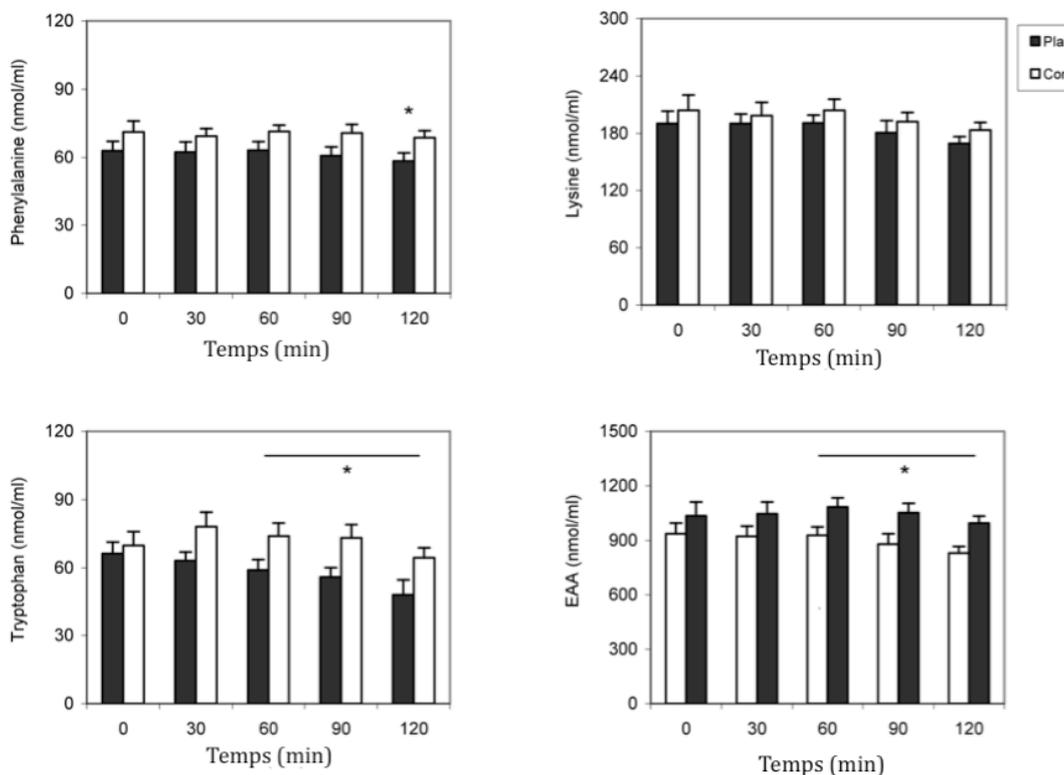
Figure n°15 : BCAA (moyenne \pm SE) au repos (0) et durant l'exercice submaximal de 2 heures (30, 60, 90, 120 min) après les traitements Placebo (Pla) et Prednisione (Cor).



Sujets de sexe féminin entraînés ($20,3 \pm 0,4$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage de 2h sur ergocycle à 50-55% de la $\dot{V}O_2$ max sous prednisione (5 mg/kg) ou placebo. La prednisione et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

Figure n°16 : EAA (moyenne \pm SE) au repos (0) et durant l'exercice submaximal de 2 heures (30, 60, 90, 120 min) après les traitements Placebo (Pla) et Prednisione (Cor).





Sujets de sexe féminin entraînés ($20,3 \pm 0,4$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage de 2h sur ergocycle à 50-55% de la $\dot{V}O_2$ max sous prednisone (5 mg/kg) ou placebo. La prednisone et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

Hormones :

Le test statistique ANOVA ne relève aucune différence significative concernant les concentrations de glucagon, d'insuline ou de FFA entre les deux traitements.

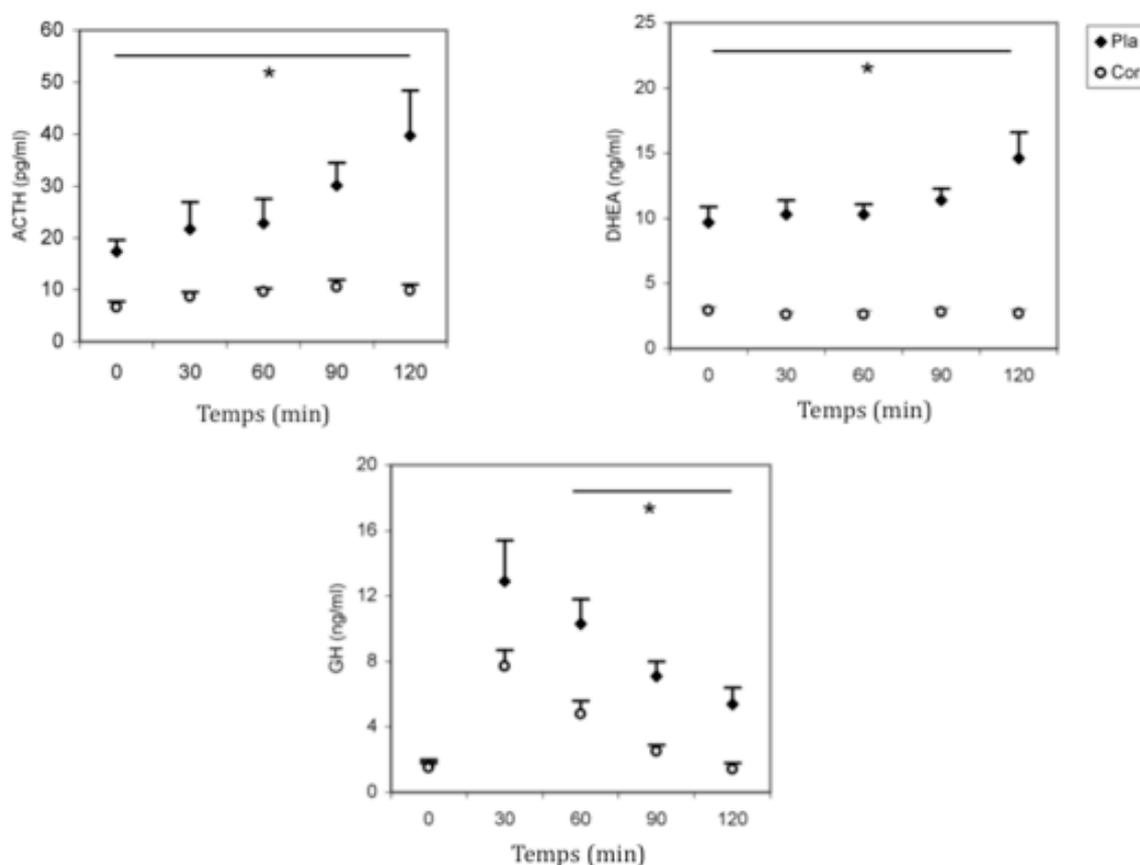
Les valeurs d'ACTH et de DHEA ont été significativement diminuées au cours du traitement sous corticoïdes par rapport au placebo, et ce, tout au long de l'expérience ($P < 0,01$). Les corticoïdes ont aussi provoqué des concentrations significativement plus faibles de GH *versus* placebo à partir de 60 minutes et jusqu'à la fin de l'exercice ($P < 0,05$). La glycémie a été significativement plus élevée après la prise de corticoïdes par rapport au placebo à partir de 90 minutes et jusqu'à la fin de l'exercice ($P < 0,05$).

Avec le traitement placebo mais pas avec celui de corticoïdes, les valeurs basales d'ACTH et de DHEA ont significativement été augmentées après 120 minutes d'exercice ($P < 0,05$). Suite au deux traitement, les valeurs de repos de la GH ont été significativement

augmentés et les valeurs de repos d'insuline significativement diminuées après 30 minutes d'exercice ($P < 0,05$).

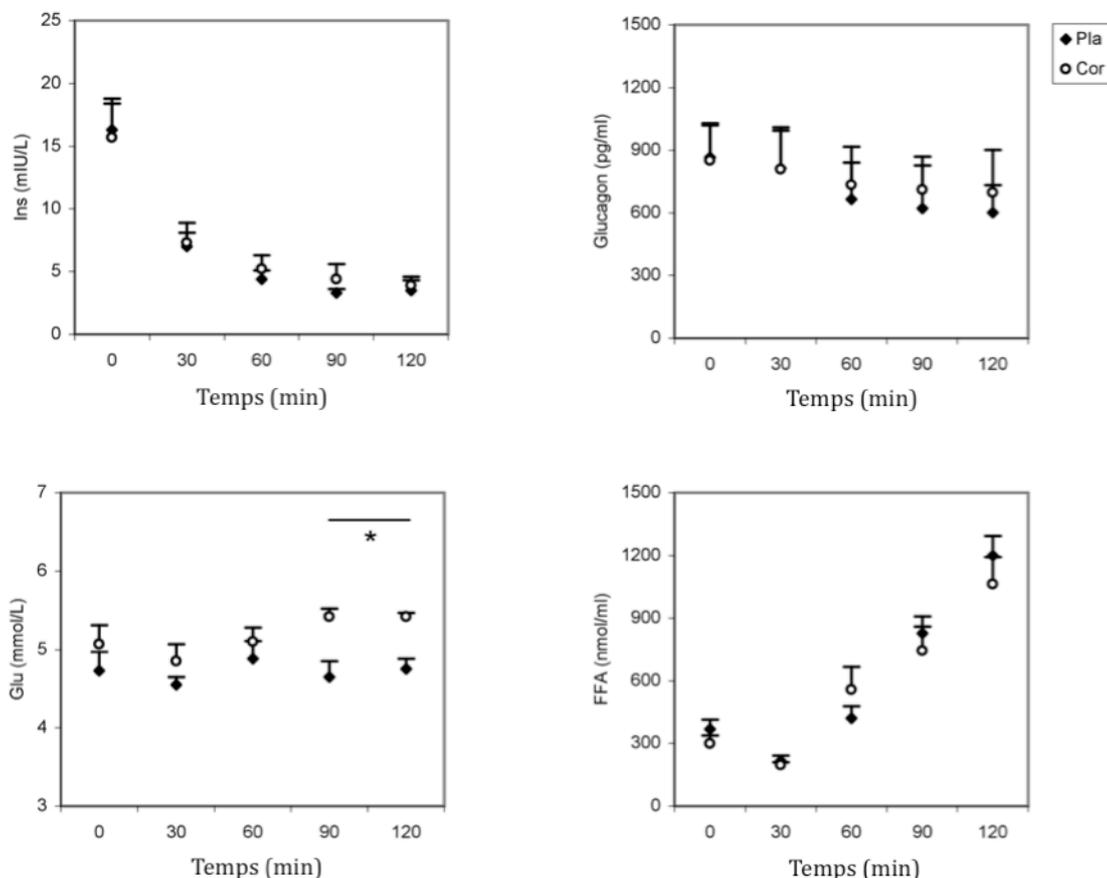
L'exercice physique a induit aussi une augmentation significative des concentrations basales de FFA sous corticoïdes et sous placebo après, respectivement 60 et 90 minutes ($P < 0,05$), alors qu'aucun changement significatif des valeurs au repos de glucagon et de glycémie n'a été relevé sous les deux traitements pendant l'ensemble de l'expérimentation.

Figure n°17 : Réponses de l'ACTH, de la DHEA et de la GH (moyenne \pm SE) au repos (0) et durant l'exercice submaximal de 2 heures (30, 60, 90, 120 min) après les traitements Placebo (Pla) et Prednisone (Cor).



Sujets de sexe féminin entraînés ($20,3 \pm 0,4$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage de 2h sur ergocycle à 50-55% de la $\dot{V}O_2$ max sous prednisone (5 mg/kg) ou placebo. La prednisone et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

Figure n°18 : Réponses de l'Insuline (Ins), du Glucagon et de la glycémie (Glu) (moyenne \pm SE) au repos (0) et durant l'exercice submaximal de 2 heures (30, 60, 90, 120 min) après les traitements Placebo (Pla) et Prednisione (Cor).



Sujets de sexe féminin entraînés ($20,3 \pm 0,4$ ans ; $n = 9$) soumis à un exercice de pédalage de 2h sur ergocycle à 50-55% de la $\dot{V}O_2$ max sous prednisone (5 mg/kg) ou placebo. La prednisone et le placebo ont été administrés par voie orale. Les dosages ont été effectués au niveau sanguin. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

3.3. Discussion

Au repos, nous avons constaté une tendance générale à une augmentation des acides aminés avec la prednisone, mais sans différence significative entre les deux traitements, ce qui suggère qu'une semaine de traitement de courte durée de glucocorticoïdes à dose thérapeutique n'est pas suffisante pour induire au repos une augmentation significative de la protéolyse ou une diminution de la synthèse des protéines.

Le traitement avec la prednisone induit des concentrations significativement plus élevées dans chaque BCAA par rapport au placebo à partir de 60 minutes et jusqu'à la fin

de l'exercice. En parallèle, nous avons trouvé dans la présente étude que les concentrations de méthionine, de phénylalanine, de tryptophane et de tyrosine à l'exercice ont été sensiblement différentes entre les deux traitements, avec des valeurs significativement plus élevées après traitement sous corticoïdes, ce qui démontre que la prise de glucocorticoïdes affecte également les niveaux de la plupart des acides aminés aromatiques pendant l'exercice. Il apparaît donc que la consommation de courte durée de prednisone stimule probablement la dégradation des protéines et/ou inhibe la synthèse protéique au cours de l'exercice de longue durée.

Dans la présente étude, aucune différence significative au niveau des valeurs de l'Insuline et de la glycémie n'a été trouvée au repos ou au cours de la première partie de l'exercice entre les traitements sous corticoïdes et sous Placebo. Cependant, les concentrations de glycémie se sont retrouvées significativement plus élevées sous corticoïdes par rapport au Placebo à partir de 90 minutes et jusqu'à la fin de l'exercice. Il peut être suggéré que cette hyperglycémie sous prednisone est consécutive à une augmentation de la néoglucogenèse de BCAA et des autres EAA, que leurs concentrations dans le sang étaient plus élevées sous Corticoïdes. Une autre explication possible est que l'oxydation des BCAA et des autres EAA a conduit à une augmentation de la concentration de l'acétyl-CoA dans les mitochondries et ainsi provoqué une inhibition du pyruvate déshydrogénase. Bien que les valeurs au repos des FFA aient significativement augmenté pendant l'exercice, aucune différence n'a été notée entre les deux traitements.

Les principaux résultats de cette étude indiquent que la prise de courte durée de prednisone induit probablement une protéolyse au cours d'un exercice de longue durée, celle-ci accompagnée d'une augmentation des concentrations plasmatiques de BCAA et d'autres EAA pouvant avoir joué le rôle de substrats énergétiques, compte tenu de la concentration significativement plus élevée de la glycémie sous corticoïdes au cours de la dernière partie de l'exercice.

Etude n°3

Effet d'une administration de courte durée de prednisonne sur les taux salivaires de DHEA et de cortisol

Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake

Laetitia Jollin · Rémi Thomasson · Bénédicte Le Panse · Aurélie Baillot · Nancy Vibarel-Rebot · Anne-Marie Lecoq · Virgile Amiot · Jacques De Ceaurriz · Katia Collomp

European Journal of Clinical Investigation (2010) 40:183-186

4. Etude n°3 : Réponses salivaires de la DHEA et du cortisol suite à une inhibition par l'administration de courte durée de corticoïdes

4.1. Introduction

Les administrations de courtes durées de corticostéroïdes à haute dose sont largement prescrites en clinique. Des études antérieures ont clairement établi que l'administration de courte durée de glucocorticoïdes, peut produire des anomalies de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (Streck et coll., 1979 ; Carella et coll., 1993 ; Watson et coll., 1988 ; Brigell et coll., 1992 ; Spiegel et coll., 1979 ; Zora et coll., 1986). Les travaux ont été prolongés afin de définir le modèle et le temps requis pour retrouver les valeurs hormonales de pré-traitement suite à une corticothérapie de courte durée. Cependant, les concentrations sériques de déhydroépiandrostérone (DHEA) n'ont généralement pas été étudiées.

La salive est un moyen pratique et non-invasif pour déterminer les concentrations hormonales. Le cortisol salivaire s'est avéré refléter la fraction biologiquement active non liée du cortisol sérique, avec une excellente corrélation entre le cortisol « libre » salivaire et sérique lors de tests dynamiques pour l'évaluation de la fonction de l'axe HHS. (Peters et coll., 1982 ; Vining et coll., 1983 ; Laudat et coll., 1988 ; Paccotti et coll., 2005). En parallèle, certaines études ont démontré une corrélation élevée entre les valeurs sanguines et salivaires de déhydroépiandrostérone (DHEA) (Lac et coll., 1993 ; Granger et coll., 1999 ; Cadore et coll., 2008). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a examiné comment les concentrations d'hormones stéroïdiennes au niveau salivaire étaient influencées par une corticothérapie de courte durée.

Le but de cette présente étude est d'identifier les effets d'une administration de courte durée de prednisone (1 semaine) à dose thérapeutique élevée (50 mg / jour) sur les réponses salivaires à la fois du cortisol et de la DHEA chez des volontaires sains avant, pendant et après le traitement.

4.2. Matériel et Méthodes

4.2.1. Recueils salivaires

Des échantillons de salive ont été recueillis à l'aide de Salitubes (DRG Diagnostic, Allemagne), après une nuit de jeun, entre 7 et 8 heures du matin :

- 2 jours avant le traitement (J-1 - J0) pour obtenir des concentrations

basales de stéroïdes,

- chaque jour du traitement (J1-J7), juste avant l'ingestion quotidienne de capsules,

- 9 jours après la conclusion du traitement par prednisone (J8-J16).

Les Salitubes ont été rapidement placés dans l'heure à -20°C jusqu'à l'analyse. Chaque échantillon a été congelé, décongelé et centrifugé au moins une fois pour séparer les mucines.

4.2.2. Analyses hormonales

Les concentrations salivaires de cortisol et de concentration de DHEA ont été mesurées par ELISA (kits de diagnostic DRG, Marburg, Allemagne). Les sensibilités analytiques pour le cortisol et la DHEA ont été respectivement de 0,012 ng/ml et de 2,2 pg/ml. Les coefficients de variation (inter-et intra-essai) ont toujours été inférieurs à 10%. Les gammes salivaires signalées pour des jeunes femmes étaient de 1,2 à 14,7 ng/ml pour le cortisol et de 82 à 496 pg/ml pour la DHEA.

4.2.3. Statistiques

Les données sont présentées comme valeurs moyennes \pm l'écart type à la moyenne.

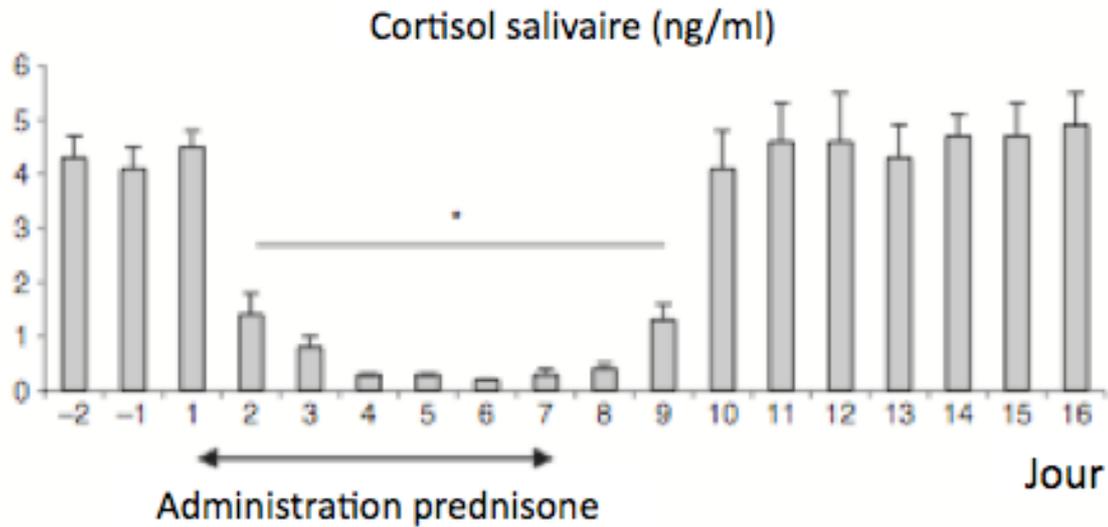
Les différences de DHEA et de cortisol ont été analysées statistiquement en utilisant une analyse de variance ANOVA. Quand un ratio significatif F était observé, un test Newman-Keuls à comparaison multiple était effectué afin de déterminer l'emplacement des différences. L'hypothèse nulle a été rejetée pour un $P < 0,05$.

4.3. Résultats

Aucun événement indésirable n'a été observé pendant l'étude. La dose moyenne de prednisone était de $0,84 \pm 0,03$ mg/kg de poids corporel.

Les effets de la corticothérapie de courte durée à haute dose sur le cortisol plasmatique à jeun ainsi que sur la DHEA sont présentés respectivement dans les figures 19 et 20.

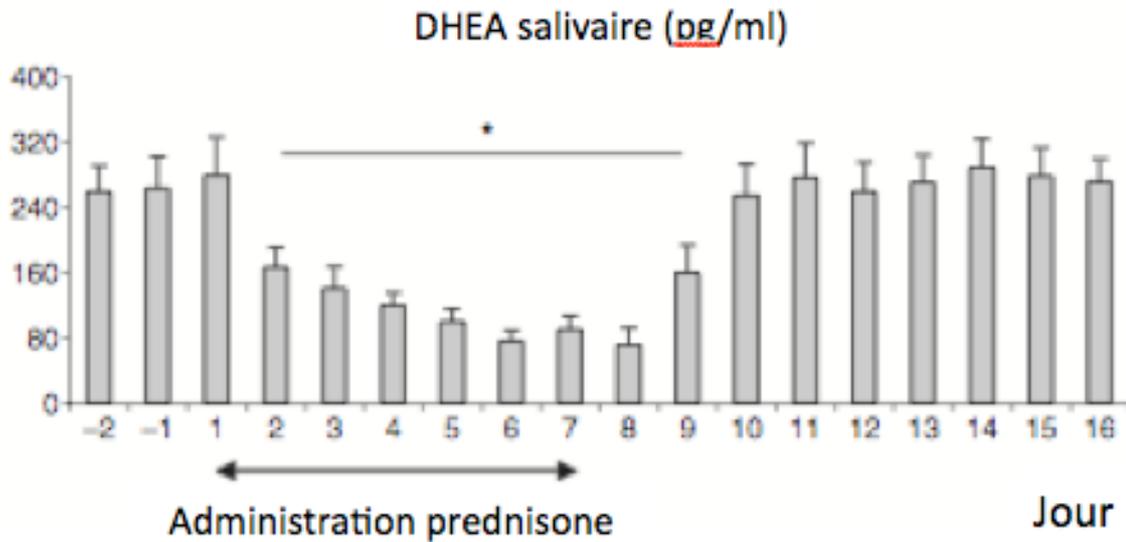
Figure n°19 : Concentrations salivaires de cortisol avant (Av), pendant (J1-J7) et après (J8-J16) un traitement sous prednisone (Pred).



Sujets de sexe féminin entraînés ($20,3 \pm 0,4$ ans ; $n = 9$) sous prednisone (5 mg/kg). La prednisone a été administrée par voie orale. Les dosages hormonaux ont été effectués au niveau salivaire. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

Dans les 24 heures suivant le début du traitement (J2), le cortisol à jeun a significativement chuté ($p < 0,01$ par rapport au prétraitement), a continué à diminuer jusqu'à J4, et sont restés à ce niveau pendant toute la durée du traitement. Deux jours après la dernière dose de prednisone (J9), les valeurs de cortisol salivaire ont encore sensiblement été réduites par rapport aux valeurs de pré-traitement ($p < 0,01$) mais ont augmenté et sont retournés aux niveaux du pré-traitement 3 jours après la conclusion de la corticothérapie (J10).

Figure n°20 : Concentrations salivaires de DHEA avant (Av), pendant (J1-J7) et après (J8-J16) un traitement sous prednisone (Pred).



Sujets de sexe féminin entraînés ($20,3 \pm 0,4$ ans ; $n = 9$) sous prednisone (5 mg/kg). La prednisone a été administrée par voie orale. Les dosages hormonaux ont été effectués au niveau salivaire. ANOVA suivi d'un test Newman-Keuls.

Les cinétiques obtenues avec les moyennes à jeun des taux de DHEA sont sensiblement les mêmes, même si la baisse avec le traitement de prednisone semble plus progressif. Les valeurs basales moyennes ont diminué progressivement (J6). Deux jours après la dernière dose de prednisone (J9), la DHEA a augmenté de manière significative et a retrouvé des valeurs de pré-traitement un jour plus tard (J10).

4.4. Discussion

Nous avons relevé dans la présente étude des concentrations salivaires de cortisol significativement diminuées immédiatement après le début de la corticothérapie et revenues aux niveaux du pré-traitement 3 jours après la fin du traitement sous prednisone.

Nos données ont aussi étendu leurs observations sur les variations de la déhydroépiandrostérone et nous avons trouvé une cinétique similaire à celle du cortisol, avec un retour complet aux valeurs de pré-traitement 3 jours après l'arrêt de l'administration de prednisone.

En conclusion, nos données semblent cohérentes avec les études antérieures effectuées sur des échantillons de sang et nous permettent de suggérer que les recueils salivaires non-invasifs peuvent offrir une approche pratique pour évaluer la fonction hypophyso-surrénalienne au cours de corticothérapie.

Etude n°4

Etude des effets centraux de la prednisone chez la souris

Etude préliminaire

II. Chez l'animal – Etude n°4

1. Introduction

Le mécanisme exact qui amène à la fatigue au cours d'un exercice physique n'est pas connu. Une interaction complexe entre des facteurs périphériques et centraux a été proposée comme une explication à cette fatigue (Roelands et coll. 2010). L'hypothèse d'une origine centrale de la fatigue est soulignée par l'augmentation lors de l'exercice de la sérotonine (5-HT) cérébrale, neurotransmetteur qui serait responsable du développement de la fatigue (Bailey et coll. 1993, Davis et coll. 1995, Dwyer et coll. 2002, Low et coll. 2005). La prolactine, mesurée dans la circulation sanguine périphérique, reflète des modifications centrales de taux de 5-HT et de dopamine, permettant ainsi de considérer la prolactine circulante comme un marqueur de la fatigue centrale (Meeusen et coll. 2001).

Une augmentation de la concentration de 5-HT dans le cerveau a été impliquée dans l'apparition de la fatigue au cours de l'exercice d'endurance (Bailey et coll. 1993, Davis et coll. 1995, Dwyer et coll. 2002, Low et coll. 2005). Ces effets ont été décrits grâce à des modèles animaux. Toutefois, les données d'une étude récente suggèrent qu'il est peu probable qu'un seul neurotransmetteur soit responsable de l'apparition de la fatigue centrale (Roelands et coll. 2010). Ainsi, l'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline pourrait être capable de modifier la performance. Étant donné que les voies dopaminergiques et noradrénergiques innervent de façon importante l'hypothalamus, des changements dans les concentrations catécholaminergiques peuvent également influencer le taux de sécrétion de prolactine (Roelands et coll. 2010).

Un autre paramètre qui intervient dans la fatigue peut être d'ordre énergétique, comme par l'exemple l'épuisement des réserves énergétiques comme le glycogène. Le rôle du glycogène dans le système nerveux central n'est pas clairement élucidé, mais, il est admis que le taux de glycogène cérébral augmente en cas d'hypoactivité cérébrale et diminue en cas d'hyperactivité. Il est donc possible qu'une fatigue centrale influence directement le taux de glycogène dans le système nerveux. De plus, il est bien connu que les monoamines modifient le taux de glycogène cérébral (Pennington and Pentreath 1987).

La présente étude a pour but d'identifier les effets d'une administration de courte durée (3 jours) de prednisone sur les taux d'indolamines, de catécholamines et de glycogène dans l'encéphale de souris Swiss exécutant un exercice submaximal jusqu'à épuisement avec ou sans entraînement. L'objectif est de mettre en évidence une éventuelle implication des

monoamines centrales et du glycogène dans la fatigue et si tel est le cas, d'identifier le type d'amines responsables de cette fatigue.

2. Matériels et méthodes

2.1. Animaux

Au cours de ce travail, des souris de la souche Swiss ont été utilisées. Les souris mâles âgées de 8 semaines avant le début de l'étude ont été fournies par l'Etablissement Janvier (Le Genest St-Isle, France). La température de l'animalerie est de 22°C et les cycles de lumière sont de 12 heures d'obscurité, de 19h à 7h, et de 12 heures de lumière, de 7h à 19h.

Les souris ont été réparties, de façon aléatoire, en 12 groupes de 12 animaux chacun (tableau n°15). Pour tenter de mimer l'utilisation des glucocorticoïdes par les athlètes, nous avons testé les effets centraux de la prednisone chez des souris soumises ou non à un entraînement physique. Ces animaux auront ensuite à exécuter un exercice maximal, puis, certains indicateurs de fatigue centrale seront mesurés.

Tableau n°15 : Groupes de souris utilisées pour l'étude des effets de la prednisone.

Groupes	Entraînement	Exercice aigu	Traitements
SRV	Non	Non	Témoin
SEV	Non	Oui	Témoin
TRV	Oui	Non	Témoin
TEV	Oui	Oui	Témoin
SRP	Non	Non	Prednisone – 5mg/kg
SEP	Non	Oui	Prednisone – 5mg/kg
TRP	Oui	Non	Prednisone – 5mg/kg
TEP	Oui	Oui	Prednisone – 5mg/kg
SRP	Non	Non	Prednisone – 10mg/kg
SEP	Non	Oui	Prednisone – 10mg/kg
TRP	Oui	Non	Prednisone – 10mg/kg
TEP	Oui	Oui	Prednisone – 10mg/kg

Des groupes de 12 souris Swiss mâles de 8 semaines on été constituées pour chaque situation comme suit : S=souris sédentaires, non soumises à un entraînement ; T=souris soumises à un entraînement (1h/jour, 5j/sem pdt 4 semaines) ; R=souris au repos, non soumises à un exercice final ; E=souris soumises à un exercice final (exercice jusqu'à épuisement) ; V=souris injectées par le véhicule ; P=souris injectées par la prednisone. Les injections sont réalisées par voie intrapéritonéale, et la prednisone ou le véhicule sont administrés pendant les trois derniers jours précédents le jour de l'exercice final.

2.2. Traitement

La prednisone (Sigma-Aldrich, St Quentin Fallavier, Ref P6254) est dissoute dans l'éthanol absolu à raison de 5mg/ml, puis diluée par du sérum physiologique à la concentration désirée (dilution finale 1/10). Les souris sont injectées sur la base de 10 μ l/g de poids corporel.

Le véhicule correspond à la même dilution d'éthanol absolu par du sérum physiologique.

2.3. Test et Exercice aigu

Après 4 jours d'acclimatation sur les tapis de course (tableau n°16), les souris ont réalisé un exercice incrémenté jusqu'à épuisement sur des tapis roulants motorisés comportant des grilles électrifiées à l'arrière (Columbus Instrument, Columbus, OH). Les souris ont effectué un échauffement de 9 min à 9 m/min, la pente du tapis étant réglée à 0 degré. La vitesse a ensuite été augmentée de 2,5 m/min toutes les 3 min jusqu'à un maximum de 40 m/min. La pente a été progressivement augmentée de 5° toutes les 9 min jusqu'à un maximum de 15° (Masset et coll. 2009). L'épuisement a été défini comme l'incapacité à maintenir la vitesse de course malgré des contacts répétés avec les grilles électrifiées.

2.4. Entraînement

Le programme d'entraînement a consisté en une course des souris sur un tapis roulant pendant 60 min par jour, la vitesse finale du tapis étant de 18 m/min et la pente de 10 degrés. Cet entraînement a eu lieu pendant 5 jours par semaine pour une durée totale de 4 semaines (Masset et coll. 2009). Le protocole complet est présenté dans le tableau n°16.

Tableau n°16 : Programme d'entraînement.

Semaine n°0 <i>Acclimatation</i>	Lundi	0m/min x 3min	8m/min x 8min	9m/min x 2min		
	Mardi	0m/min x 3min	9m/min x 8min	12m/min x 2min		
	Mercredi	0m/min x 3min	9m/min x 8min	12m/min x 2min		
	Jeudi	0m/min x 3min	9m/min x 8min	12m/min x 2min		
	Vendredi	Test				
Semaine n°1	Lundi	8m/min x 6min	9m/min x 3min	11m/min x 3min	15m/min x 10min	
	Mardi	8m/min x 6min	9m/min x 3min	11m/min x 3min	15m/min x 10min	18m/min x 10min
	Mercredi	8m/min x 6min	9m/min x 3min	11m/min x 3min	15m/min x 10min	18m/min x 15min
	Jeudi	8m/min x 6min	9m/min x 3min	11m/min x 3min	15m/min x 10min	18m/min x 20min
	Vendredi	8m/min x 6min	9m/min x 3min	11m/min x 3min	15m/min x 10min	18m/min x 25min
Semaine n°2	Lundi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 30min	
	Mardi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 35min	
	Mercredi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 40min	
	Jeudi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 45min	
	Vendredi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 50min	
Semaine n°3	Lundi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 55min	
	Mardi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
	Mercredi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
	Jeudi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
	Vendredi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
Semaine n°4	Lundi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
	Mardi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
	Mercredi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
	Jeudi	8m/min x 2min	11m/min x 2min	15m/min x 2min	18m/min x 60min	
	Vendredi	Sacrifice				

Les animaux effectuent une course sur tapis roulant à une vitesse qui augmente par pallier jusqu'à 18m/min pour une durée de 60 min par jour. La pente du tapis est stable tout au long de la période d'entraînement, 10 degrés.

2.5. Etudes biochimiques

2.5.1. Dosage du glycogène

Après le sacrifice des souris par décapitation, les têtes sont immergées immédiatement dans de l'azote liquide puis, stockées à -20°C . Les différentes structures cérébrales (cortex cérébral, cervelet et reste de l'encéphale) sont disséquées selon la méthode de Glowinski et Iversen (1966). Les structures sont homogénéisées par Ultra-Turrax deux fois 30 secondes entrecoupées d'une pause de 15 secondes dans de l'acide perchlorique 0,2 M, à raison de 5 $\mu\text{l}/\text{mg}$ de tissu à 4°C .

Le principe de la mesure du taux de glycogène est une hydrolyse enzymatique de ce glycogène avec l' α -amylglucosidase suivi d'un dosage enzymatique du glucose obtenu par la méthode de Keppler et Decker (1974). L'hydrolyse du glycogène est effectuée dans 100 μL d'homogénat auxquels sont ajoutés 20 μL de tampon acétate 2 M, pH 4,7 et 20 μL α -amylglucosidase (100 U/mL Sigma-Aldrich, Ref 10115). Le mélange est incubé pendant une heure à 37°C , puis centrifugé à 20 000 x g pendant 5 minutes à 4°C . La concentration en glucose est mesurée dans le surnageant.

Le principe de la mesure de la concentration en glucose est une oxydation du glucose par la glucose oxydase pour former le gluconolactone qui se transforme spontanément en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La peroxydase transforme ensuite l' H_2O_2 en H_2O en oxydant l'ortho-dianisidine. Cette réaction donne lieu à une coloration orangée de l'ortho-dianisidine oxydée dont le maximum d'absorbance se situe à 436 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose de l'échantillon en raison de l'équimolarité des réactions précédentes. Le réactif est composé d'un tampon phosphate de sodium 0,12 M à pH 7,4 (Sigma, Na_2HPO_4 , Ref S0876 / NaH_2PO_4 , Ref S0751) auxquels sont ajoutés de la glucose-oxydase 10 U/mL (Sigma, Ref 49180), de la peroxydase, 64 U/mL (Sigma, Ref P6782) et de l'orthodanisidine, 0,15 mM (Sigma, Ref D3252). Un ml de ce réactif est ajouté à 80 μl du surnageant précédent et le mélange est incubé à 37°C pendant une heure. L'intensité de coloration est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à 436 nm et la concentration en glucose est déduite d'une courbe d'étalonnage réalisée avec des solutions de glucose (Sigma, Ref G5767) à différentes concentrations (0 à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$). La valeur obtenue est le taux de glucose total. Une mesure du taux de glucose libre est réalisée de la même manière dans le même homogénat qui n'a pas

été traité à l'alpha-amyloglucosidase. Le taux de glycogène tissulaire est obtenu en soustrayant le taux de glucose libre du taux de glucose total.

Les valeurs sont converties en μ moles d'unités d'anhydroglucosyls (unité de masse : 162) par mg de protéines après avoir réalisé un dosage de protéines.

2.5.2. Dosage des protéines

Les protéines sont dosées par la méthode de Lowry (Lowry et coll. 1951) modifiée par Miller (Miller 1959). Ce dosage est basé sur la réaction d'une solution de protéines avec deux solutions : une solution de tartrate cuivrique et une solution de Folin. La formation du complexe protéines-cuivre et la réduction du complexe phosphomolybdique-phosphotungstique de Folin par le noyau phénolique des tyrosines produit une coloration dont le maximum d'absorption se situe à 750 nm.

Les protéines sont dosées dans l'homogénat obtenu précédemment à partir du tissu. Cinq microlitres de protéines sont prélevés et dilués dans 995 μ l d' H_2O . Cent microlitres d'une solution de NaOH 1 mol/L sont ajoutés à 100 μ l d'échantillon dilué. A ce mélange, 200 μ l de réactif de tartrate de cuivre (carbonate de sodium 10%, tartrate double de Na et K 1% et sulfate de cuivre 5% - Sigma, respectivement Ref S6139, S2377 et C1297) ont été ajoutés. Après 10 minutes à température ambiante, 600 μ l de réactif de Folin (Folin Ciocalteu - Sigma, Ref F9252) sont ajoutés. Après 10 minutes à 50°C dans un bain-marie suivis de 15 minutes à température ambiante, l'intensité de la coloration a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à 750 nm. Une gamme d'étalonnage a été effectuée avec de l'albumine sérique de bœuf (Sigma, Ref : A7030) à différentes concentrations (0 à 200 μ g/ml) suivant le même protocole.

2.5.3. Dosage des indolamines

Les indolamines (tryptophane, sérotonine : 5-HT, et l'acide 5-hydroxyindole acétique : 5-HIAA) sont dosées selon la méthode de Mefford (1981). Les composés à mesurer sont séparés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) dans une colonne selon leur polarité dans une phase stationnaire apolaire et hydrophobe. La détection est ensuite réalisée

grâce à un détecteur électrochimique qui va consister à appliquer un courant de + 0,6 Volt aux composés séparés. Ces derniers vont émettre des électrons qui seront amplifiés et mesurés.

Les standards (fournisseur : Sigma) sont constitués d'un mélange de tryptophane (10 mg/mL, Ref T0254), de 5-HT (1 mg/mL, Ref H7752) et de 5-HIAA (1 mg/mL, Ref H8876) dissous dans l'acide perchlorique 0,2 M. Ce mélange est ensuite dilué avec l'acide perchlorique pour obtenir des concentrations finales de 33,33 ng/ml pour le 5-HT et le 5-HIAA, et de 333,33 pour le Trp.

L'homogénat obtenu précédemment à partir des tissus est centrifugé pendant une heure à 20 000 x g à 4°C. Le surnageant est directement injecté dans le chromatographe composé d'une pompe Beckman Coulter (Gold system 118, Fullerton, Californie, USA) reliée à une colonne C18 inverse octadécylsilane Zorbax de 4,6 x 150 mm et contenant des particules de 5 µm de diamètre (Agilent, Palo Alto, Californie, USA). Le détecteur électrochimique est un détecteur ampérométrique (Intro Antec Leyden, Zoeterwoude, The Netherlands) contenant une électrode de carbone vitreux. La phase mobile est constituée d'acétate de sodium 0,1 M (Sigma, Ref S2889), d'acide citrique 0,1 M (Sigma, Ref C1909) et de 8% de méthanol (Fischer Scientific – Ref M/4056). Le débit de la pompe est réglé à 0,8 ml/minute et les échantillons sont chargés dans une boucle de 20 µL. Les données obtenues sont analysées à l'aide du logiciel Azur (Datalys, Surzur, France). Ce logiciel calcule les concentrations des échantillons par référence à la courbe des surfaces des pics des standards.

Pour ces deux types de neurotransmetteurs, une gamme de standard a été réalisée.

2.5.4. Dosage des catécholamines

Les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline, DOPAC) sont dosées par HPLC par la méthode Mefford (1981). Pour les standards (fournisseur : Sigma), un mélange de DOPAC (1mg/mL, Ref D9128), de noradrénaline (1 mg/mL, Ref A7257) et de dopamine (1 mg/mL, Ref H8502) est préparé dans de l'acide perchlorique 0,2 M. Après dilution avec l'acide perchlorique, les concentrations finales sont de 25 ng/ml pour chacun des composés.

L'analyse est effectuée à partir des mêmes échantillons dans les mêmes conditions que pour le dosage des indolamines, à l'exception de la phase mobile qui est modifiée. Elle est constituée d'acétate de sodium à 0,1 M, d'acide citrique à 0,2 M, d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) à 0,15 M (Sigma, Ref ED2SS), d'octyl sulfate de sodium (Sigma, Ref O4003, agent d'appariement d'ions) à 0,42 M et de méthanol à 5%.

2.6. Analyses statistiques

L'ensemble des résultats est exprimé sous la forme de moyennes \pm l'erreur standard sur la moyenne (SEM). Les analyses sont effectuées avec le teste *t* de Student ou avec une analyse de Variance ANOVA suivi d'un test *post-hoc*, le test Fisher en utilisant le logiciel Statview (SAS Institute, Caryn USA). Un effet est considéré comme significatif, si la valeur de *p* est inférieure à 5% ($p < 0,05$).

2.7. Résultats

Comme le nombre d'animaux utilisés est relativement faible, les résultats suivants nécessitent des investigations complémentaires pour les confirmer ou les infirmer. Les résultats présentés ici concernent l'analyse des échantillons de 7 souris uniquement. La totalité des quantifications sur les 12 souris sera réalisé ultérieurement afin d'asseoir la validité des données présentées.

2.7.1. Taux de sérotonine cérébral

En l'absence de tout traitement à la prednisone, l'exercice jusqu'à épuisement provoque une augmentation significative du taux de 5-HT cérébrale chez les animaux sédentaires. L'entraînement induit également une augmentation du taux basal de 5-HT (figure n°20 – a) dont les concentrations basales ne sont pas augmentées de manière significative suite à l'exercice.

La prednisone à la dose de 5 mg/kg augmente la concentration basale de 5-HT uniquement chez les animaux sédentaires comparativement aux souris homologues non traitées à la prednisone (SRP5/SRV) ($p < 0.01$), aucune différence n'étant notée en fin d'exercice (figure n°20 – b). Aucune différence *vs* véhicule n'est observée après l'administration d'une dose de 10 mg/kg de prednisone.

On peut remarquer que la prednisone à la dose de 10 mg/kg chez les souris entraînées provoque une augmentation du taux basal de 5-HT après l'exercice jusqu'à épuisement (TEP10/TRP10)

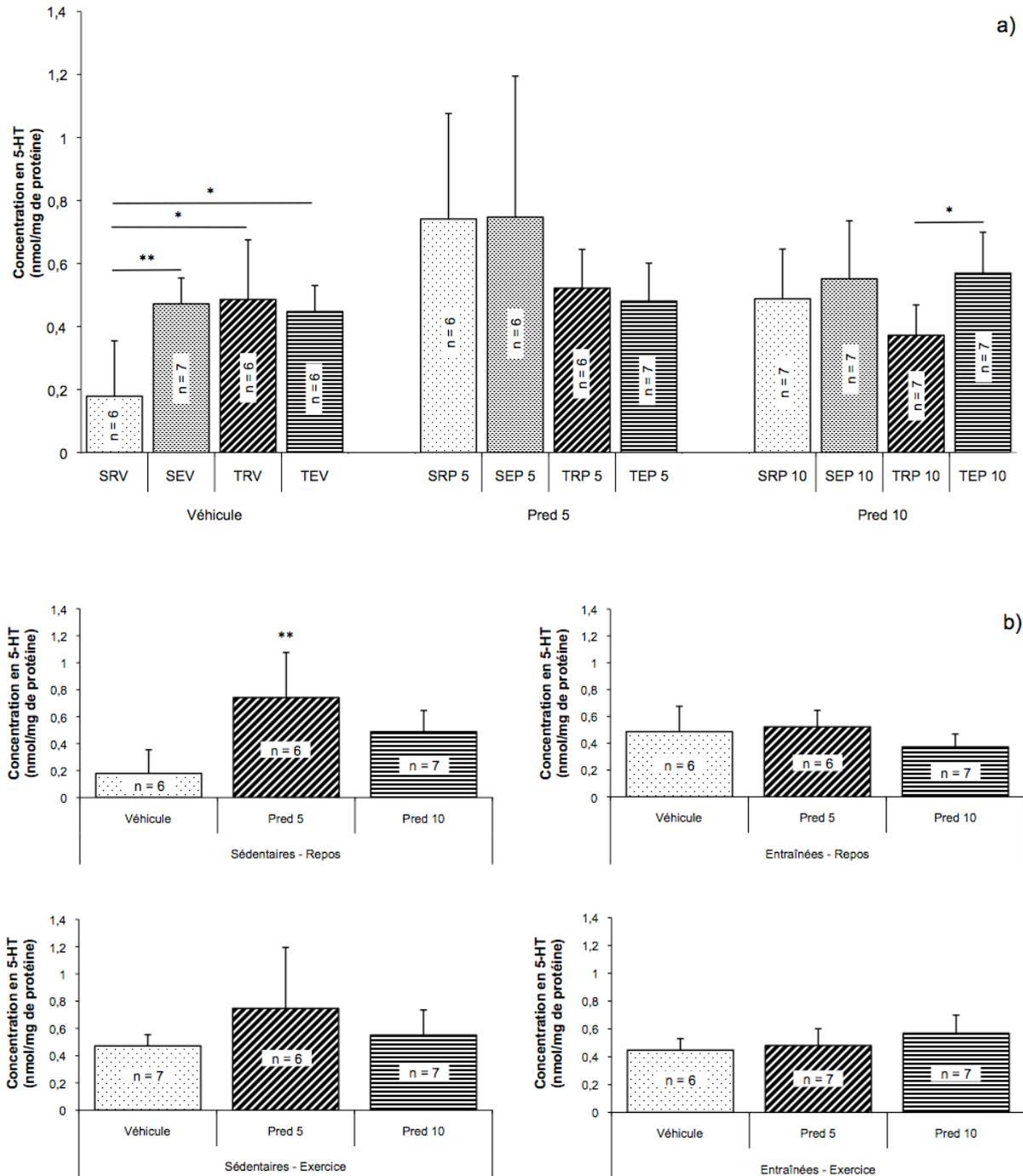


Figure n°20 : Évolution de la concentration en 5-HT en fonction du traitement (Véhicule, Prednisone 5 ou 10 mg/kg) associé ou non à un entraînement et/ou un exercice jusqu'à épuisement chez des souris Swiss. Le taux de sérotonine cérébral est mesuré chez les animaux ayant subi un exercice jusqu'à épuisement (E) ou non (R). Certains groupes d'animaux entraînés (T) ou non (S) ont reçu une injection intrapéritonéale de prednisone (P), les animaux des groupes témoins étant traités avec le véhicule (V). Les valeurs sont les moyennes \pm SEM et les comparaisons sont faites avec le test d'analyse de variance ANOVA. Les différences significatives sont représentées par des astérisques comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

2.7.2. Taux de catécholamines cérébrales

Les taux de dopamine et de noradrénaline ne changent pas dans le cortex cérébral des souris quelque soit les groupes considérés (Tableau n°17).

Tableau n°17 : Évolution des concentrations en dopamine et noradrénaline en fonction du traitement (Véhicule, Prednisone 5 ou 10 mg/kg) associé ou non à un entraînement et/ou un exercice jusqu'à épuisement chez des souris Swiss.

Traitements	Groupes	Dopamine	Noradrénaline
Véhicule	SRV	8,54 ± 2,35	2,50 ± 1,04
	SEV	11,41 ± 2,96	2,35 ± 0,68
	TRV	8,68 ± 2,89	2,21 ± 0,46
	TEV	11,08 ± 1,8	2,54 ± 0,62
Prednisone 5 mg/kg	SRP 5	17,46 ± 9,61	4,25 ± 1,37
	SEP 5	11,64 ± 8,04	2,57 ± 1,21
	TRP 5	10,43 ± 3,57	2,41 ± 0,28
	TEP 5	10,72 ± 2,66	2,66 ± 0,81
Prednisone 10 mg/kg	SRP 10	12,15 ± 2,56	2,03 ± 0,32
	SEP 10	14,11 ± 5,47	2,12 ± 0,73
	TRP 10	10,69 ± 2,42	2,53 ± 0,55
	TEP 10	12,64 ± 3,93	2,97 ± 0,88

Les conditions des mesures sont strictement les mêmes que celles de 5-HT exposées dans la Figure n°20.

L'ensemble des résultats précédents montre que la sérotonine est la monoamine qui subit des modifications au cours de nos expériences. Pour cette raison, nous avons approfondi l'étude du système indolaminergique.

2.7.3. Taux de 5-HIAA cérébral

Les concentrations en 5-HIAA cérébral évoluent de la même manière que celles en sérotonine (figure 21-a). En l'absence de tout traitement à la prednisone, l'exercice jusqu'à épuisement provoque une augmentation significative du taux du métabolite de la sérotonine, le 5-HIAA cortical chez les animaux sédentaires. L'entraînement induit également une

augmentation du taux de 5-HIAA dans les conditions de repos, ces concentrations basales n'étant pas augmentées de manière significative suite à l'exercice.

La prednisone, aussi bien à la dose de 5 mg/kg que de 10 mg/kg, entraîne une augmentation de la concentration de 5-HIAA uniquement chez les souris sédentaires n'ayant pas effectué d'exercice physique (SRP5/SRV et SRP5/SR10) (figure n°21 – b). Aucun effet de la prednisone n'est mis en évidence sur les souris entraînées.

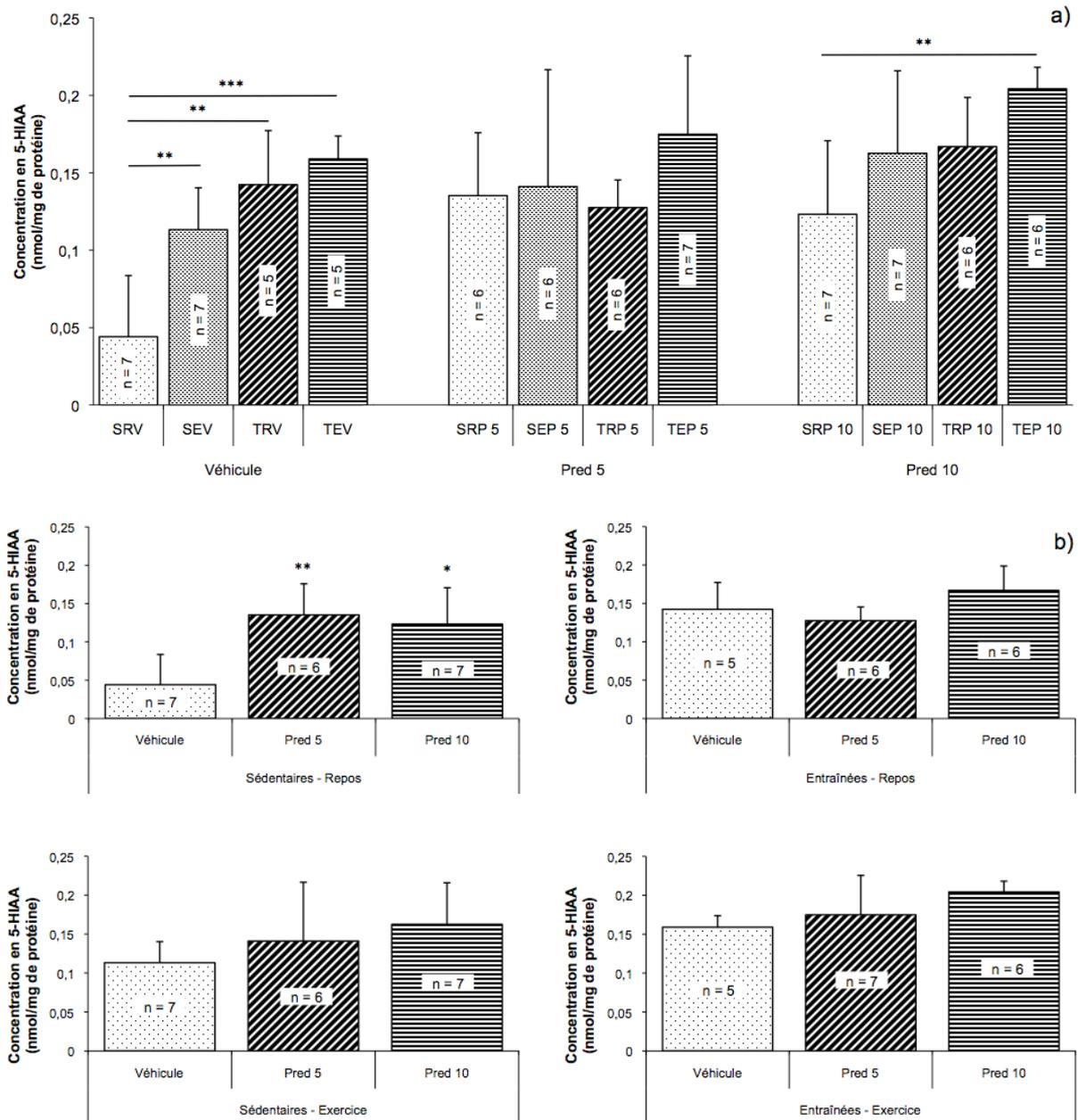


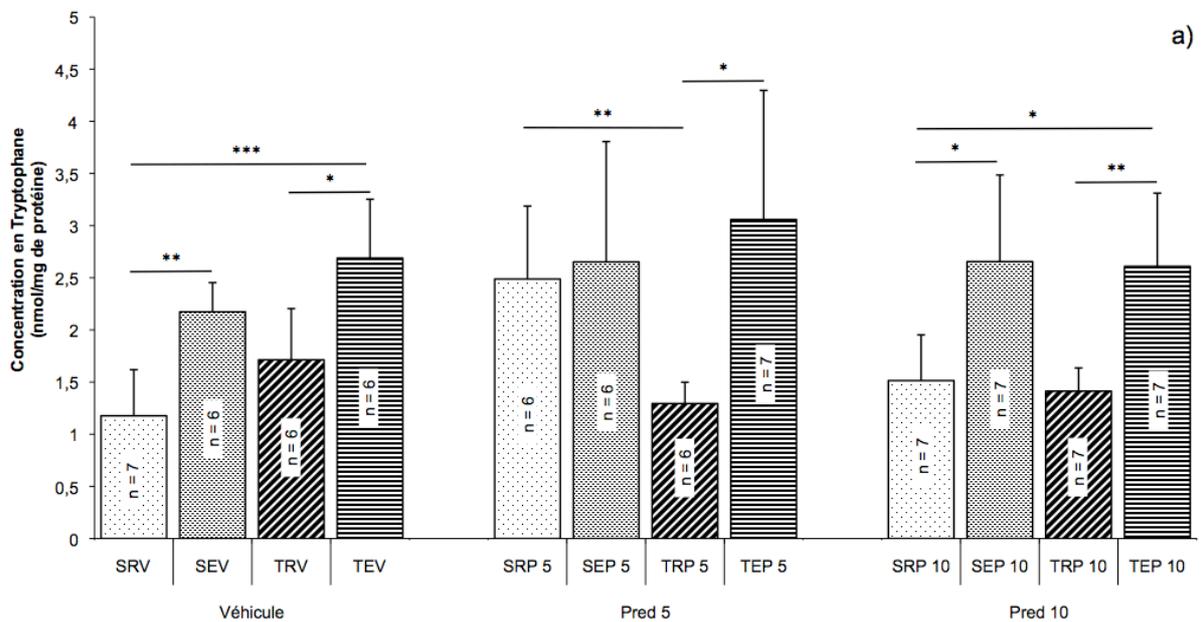
Figure n°21 : Evolution de la concentration en 5-HIAA en fonction du traitement (Véhicule, Prednisone 5 ou 10 mg/kg) associé ou non à un entraînement et/ou un exercice chez des souris Swiss. Les conditions des mesures sont strictement les mêmes que celles de 5-HT exposées dans la Figure n°20. Les différences significatives sont représentées par des astérisques comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

2.7.4. Taux de tryptophane cérébral

L'exercice physique jusqu'à épuisement induit une augmentation significative des concentrations de tryptophane dans le cortex cérébral chez les souris sédentaires et entraînées non traitées à la prednisone (SEV/SRV et TEV/TRV) (figure n°22 – a). Ces effets sont aussi observés avec une dose de 5 mg/kg de prednisone administrée à des souris entraînées et une dose de 10 mg/kg de prednisone administrée aux animaux sédentaires et entraînés.

La prednisone à la dose de 5 mg/kg augmente la concentration basale de tryptophane cérébral uniquement chez les animaux sédentaires n'ayant pas effectué d'exercice physique (figure n°22 – b),

Cette augmentation n'est pas observée après l'administration d'une dose de 10 mg/kg de prednisone.



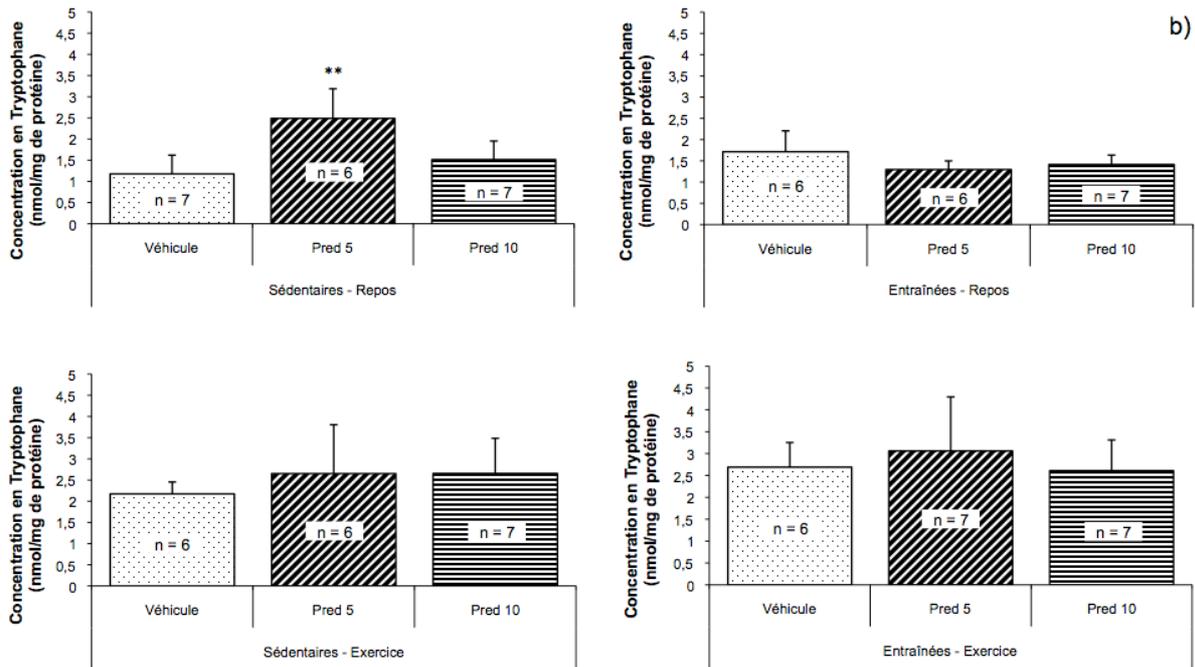


Figure n°22 : Evolution de la concentration en tryptophane en fonction du traitement (Véhicule, Prednisone 5 ou 10 mg/kg) associé ou non à un entraînement et/ou un exercice chez des souris Swiss.

Les conditions des mesures sont strictement les mêmes que celles de 5-HT exposées dans la Figure n°20. Les différences significatives sont représentées par des astérisques comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

2.7.5. Taux de glycogène cérébral

Les résultats obtenus chez les animaux sédentaires restés au repos et soumis à l'exercice jusqu'à épuisement ou à l'entraînement ne révèlent pas de différence significative pour les taux de glycogène cérébral (figure n°23 – a). Il en est de même lorsque les animaux sont traités à la prednisone.

Cependant, à la dose de 5 mg/kg de prednisone, il y a une tendance à l'augmentation du taux de glycogène uniquement dans les groupes des animaux sédentaires non soumis à l'exercice jusqu'à épuisement ($p = 0,0605$) (figure n°23 – b). Cette tendance n'est pas observée lorsque la dose de 10 mg/kg de prednisone a été administrée aux animaux.

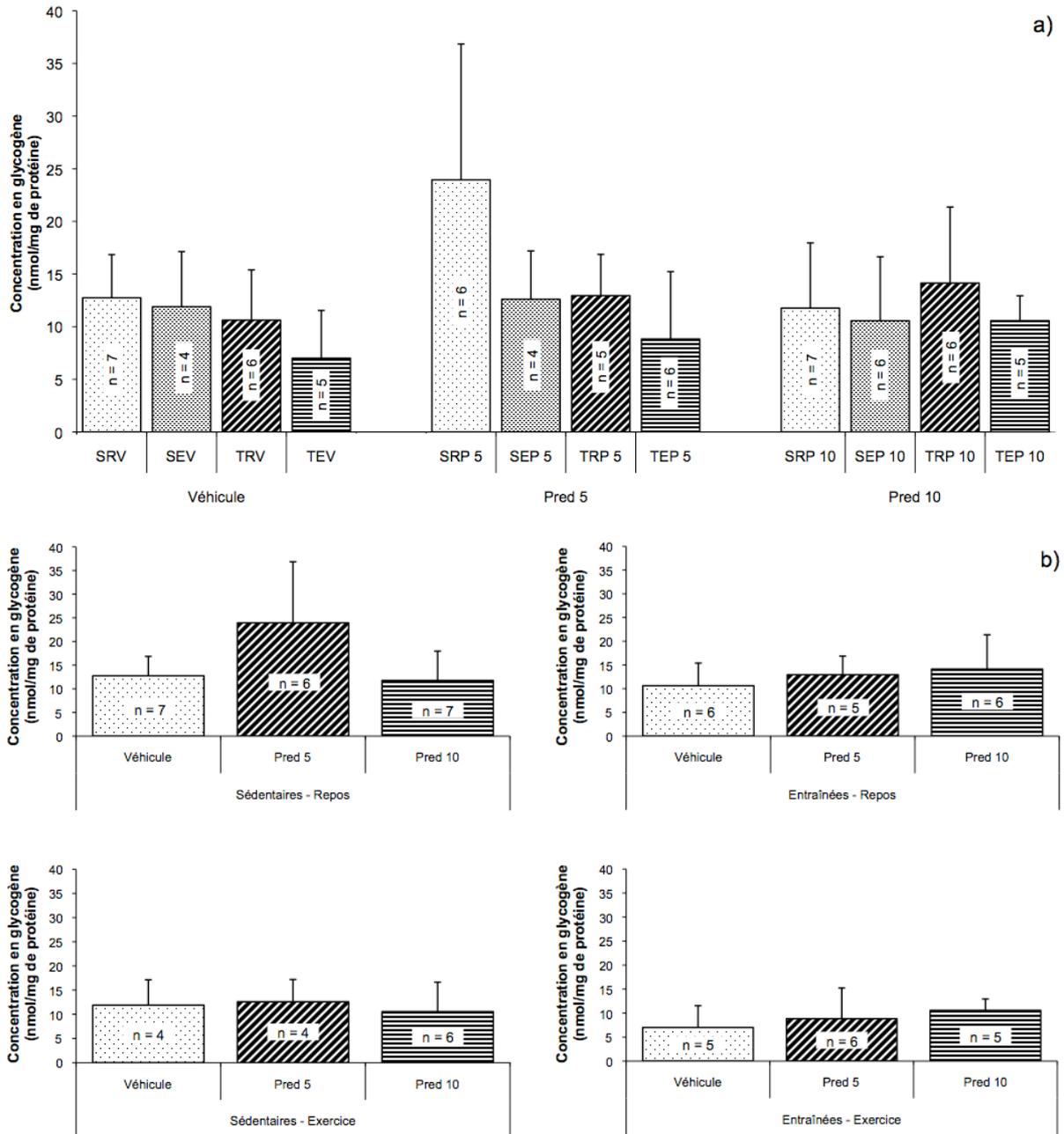


Figure n°23 : Évolution de la concentration en glycogène cérébral en fonction du traitement (Véhicule, Prednisone 5 ou 10 mg/kg) associé ou non à un entraînement et/ou un exercice chez des souris Swiss. Les conditions des mesures sont strictement les mêmes que celles de 5-HT exposées dans la Figure n°20.

2.8. Discussion

Depuis plusieurs décennies, les interactions entre le système sérotoninergique central et la fatigue au cours de l'exercice physique ont fait l'objet de plusieurs études et un concept de fatigue central a été développé (Newsholme et coll. 1987). Un consensus s'est dégagé à propos des effets de l'exercice physique sur les taux d'indolamines cérébraux alors que les résultats sont divergents sur les effets de l'entraînement.

D'après les travaux de l'équipe de Blomstrand et coll. (1989), l'exercice physique augmente le taux de sérotonine, de 5-HIAA et de tryptophane dans plusieurs régions de l'encéphale de rat soumis à un exercice physique jusqu'à épuisement. A l'étape actuelle de nos investigations chez la souris, nos résultats sont similaires à ceux des auteurs précédents. Des travaux plus récents réalisés par microdialyse montrent une augmentation des taux de sérotonine et de 5-HIAA libérés chez des animaux (Bailey et coll. 1992, 1993, Chaouloff et coll. 1993, Kirby et coll. 1995, Meeusen et coll. 1996, Wilson et coll. 1996, Gomez-Merino et coll. 2001). Nous n'avons pas mesuré directement le taux de sérotonine libéré qui reflète plus fidèlement l'activité des neurones sérotoninergiques. Cependant, on peut supposer que cette libération est le reflet d'une augmentation générale de la neurotransmission sérotoninergique. L'ensemble des données bibliographiques et nos propres résultats chez les souris sédentaires montrent que l'exercice physique épuisant entraîne une augmentation des indolamines.

Concernant l'entraînement, nous observons également dans les conditions de repos une augmentation des taux de sérotonine et de 5-HIAA cérébrales, résultats similaires à ceux de Blomstrand et coll. (1989). Cette augmentation est également confirmée par les études réalisées par microdialyse (Dey et coll. 1992 ; Wilson et coll. 1996). A l'inverse de ces résultats, d'autres auteurs rapportent une absence de modification (Chaouloff 1987 ; Martin et coll. 2000), voire, une diminution des taux d'indolamines (Hoffmann et coll., 1994 ; Langfort et coll. 2006). La divergence des résultats peut s'expliquer par les différences entre les protocoles expérimentaux. En particulier, on peut supposer que la durée plus ou moins longue de l'entraînement conduit à une adaptation physiologique plus ou moins importante. Il est possible que la poursuite de l'entraînement dans nos expériences s'accompagne d'un retour de ces taux d'indolamines vers les valeurs normales. Il est à noter toutefois que les concentrations de tryptophane, contrairement à celles des autres indolamines, ne sont pas modifiées de manière significative par l'entraînement dans cette étude. D'autre part, le mécanisme par lequel l'entraînement inhibe l'augmentation de sérotonine et de 5-HIAA induites par un exercice épuisant, doit être éclairci.

Nos résultats montrent que la prednisone à la dose de 5 mg/kg provoque une augmentation d'indolamines uniquement chez les animaux sédentaires au repos. Dans ces mêmes conditions, la dose de 10 mg/kg n'a d'effet que sur le taux de 5-HIAA. Il y a peu de données bibliographiques sur les effets d'une prise de glucocorticoïdes sur les neurotransmetteurs sérotoninergiques au cours d'un exercice maximal jusqu'à épuisement, couplé ou non à un entraînement en endurance. La corticostérone, en administration chronique, provoque une diminution de la fonction des récepteurs 5-HT_{1A} chez la souris (Hensler et coll. 2010). Cet effet du glucocorticoïde revient à une diminution de la transmission sérotoninergique. Dans la présente étude, nous remarquons que l'augmentation d'indolamines à la faible dose de prednisone disparaît avec l'exercice et l'entraînement. De nouvelles études sont nécessaires afin de comprendre les mécanismes impliqués. L'effet « dose » doit également être vérifié.

Aucune modification significative du taux de glycogène n'a été observée au cours de ce travail préliminaire. Ces résultats sont conformes à ceux publiés par Thompson et coll 2000. Cependant, on sait que le taux de glycogène cérébral est entre autres régulé par les monoamines centrales (Pennington and Penntreath 1987) comme le schématise la figure n°24.

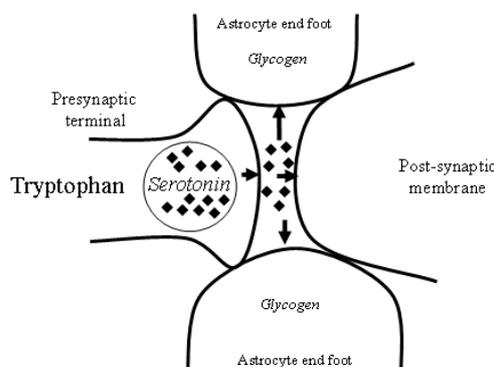


Figure n°24 : Relation entre la neurotransmission sérotoninergique et le glycogène dans le système nerveux central (extrait de Picard et coll. 2011).

D'une manière générale, les monoamines qui activent les récepteurs positivement couplés aux protéines G provoque une baisse du taux de glycogène cérébral. Si on suppose que la sérotonine agit sur ce type de récepteur dans nos expériences, on pourrait s'attendre à une diminution du taux de glycogène, étant donné que le taux de sérotonine augmente. On peut

également supposer l'inverse si ce sont les récepteurs 5-HT_{1A} négativement couplés aux protéines G qui sont activés. Il sera nécessaire de bloquer sélectivement des récepteurs sérotoninergiques pour mieux expliquer les relations entre la sérotonine, le glycogène, et l'activité physique.

En conclusion, nos résultats préliminaires obtenus dans cette étude confirment une augmentation des indolamines lors de l'exercice physique et de l'entraînement. De plus, la prednisone à faible dose provoque une augmentation des mêmes indolamines chez les animaux sédentaires au repos, mais n'a pas d'effet sur les taux de monoamines et de glycogène cérébral chez les animaux soumis à un exercice physique et/ou un entraînement. Toutefois, le faible échantillonnage des groupes nous oblige à compléter ces résultats.

III. Discussion générale.

Il semble probable que l'utilisation importante de glucocorticoïdes dans le monde sportif ait résulté de leurs supposés effets sur des variables physiologiques et psychologiques qui pourraient théoriquement améliorer les performances. Cependant, les effets ergogéniques de l'administration systémique de glucocorticoïdes ont été très peu étudiés, en particulier après une administration de courte durée. En ce qui concerne les études menées après des administrations aiguës (Soetens et coll. 1995, Arlettaz et coll. 2006, 2008), les résultats montrent un consensus avec une absence d'amélioration des performances, que ce soit après une administration aiguë systémique de glucocorticoïdes ou d'ACTH et ce, quelle que soit l'intensité de l'exercice choisi. En effet, Soetens et coll. (1995) n'ont trouvé aucune augmentation significative des performances maximales suite à une injection de 1 mg d'ACTH. De même, au sein de notre laboratoire, il a été précédemment montré que l'administration thérapeutique aiguë de prednisolone par voie orale (20 mg) n'améliore pas le temps de pédalage sur ergocycle jusqu'à l'épuisement à des intensités de 70-75% de $\dot{V}O_2$ max (Arlettaz et coll. 2008) ou encore à 80-85% de $\dot{V}O_2$ max (Arlettaz et coll. 2006). Il apparaît donc, que soit le mode d'administration est inadéquat, soit la dose est insuffisante pour entraîner une réelle imprégnation.

Les résultats concernant l'administration de courte durée semblent être plus contradictoires. En effet, après l'administration de 4,5 jours, à 3 semaines d'intervalle, d'une dose faible (0,5 mg) et d'une dose élevée (1,5 mg) de dexaméthasone chez des hommes sains entraînés et sédentaires, Marquet et coll. (1999) n'ont trouvé aucun changement significatif de la performance au cours d'un exercice maximal de pédalage, probablement en raison de la durée trop courte de l'exercice. En effet, contrairement à une administration aiguë, une amélioration significative de la performance au cours d'un exercice à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max a été observé chez des hommes sains entraînés après un traitement de courte durée de prednisolone (60 mg par jour pendant 1 semaine) combiné (Collomp et coll. 2008a) ou non (Arlettaz et coll. 2007a) à un entraînement intense. Cependant, aucune étude ne s'était intéressée aux effets d'un traitement de courte durée de glucocorticoïdes en prise systémique sur la performance aérobie chez des femmes. Les résultats de notre premier travail montrent qu'une prise de courte durée de prednisone à dose thérapeutique a un effet ergogénique sur l'endurance chez des femmes volontaires, saines et entraînées comme chez les hommes de

même condition physique (Arlettaz et coll. 2007a et Collomp et coll. 2008a), permettant d'avancer qu'il n'y a pas d'effet du genre.

En accord avec la plupart des études antérieures réalisées après des administrations aiguës ou de courte durée de glucocorticoïdes (Deuster et coll. 1989, Lac et coll. 1999, Marquet et coll. 1999, Arlettaz et coll. 2006, 2007a, 2007b, 2008), nous avons constaté dans l'ensemble de nos protocoles une diminution significative des valeurs basales à la fois d'ACTH et de DHEA chez des femmes saines après une semaine de traitement à la prednisone, sans augmentation significative de ces concentrations basales au cours de l'exercice, ce qui démontre qu'un traitement de glucocorticoïdes de courte durée, même à un niveau thérapeutique, induit une inactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au cours d'un exercice sous-maximal, quel que soit le sexe du sujet.

Les modifications hormonales observées suite à une administration de courte durée semblent beaucoup plus nombreuses qu'après une ingestion aiguë. En effet, non seulement les réponses de l'ACTH et de la DHEA sont inhibées comme après une prise aiguë, mais les valeurs à l'exercice de la GH, de la prolactine, de la TSH et de la testostérone libre sont également significativement diminuées chez les hommes après un traitement de glucocorticoïdes de courte durée (Arlettaz et coll. 2007a, Collomp et coll. 2008a). Nos données sur la GH et la prolactine vont dans le sens de celles observées chez les hommes. En effet, nous avons constaté dans ce travail une diminution significative des valeurs de GH à la fois au cours de l'exercice jusqu'à épuisement à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max et au cours de l'exercice de 2 heures à 50% de $\dot{V}O_2$ max. Concernant la prolactine, nous avons aussi mis en évidence une diminution significative de ses concentrations au cours de l'exercice jusqu'à épuisement à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max. Ces résultats montrent que les effets des glucocorticoïdes chez la femme comme chez l'homme ne sont pas limités à l'axe hypothalamo-hypophysaire (Giustina et coll. 1991, Arlettaz et coll. 2007a, Collomp et coll. 2008a). En outre, si d'autres investigations utilisant des modèles animaux sont bien sûr nécessaires pour vérifier si la baisse du taux de prolactine, utilisée comme marqueur de la « fatigue centrale » (Rupprecht et coll. 1991, Davis et coll. 1995, Pitsiladis et coll. 2002, Qi et coll. 2004), on peut suggérer un impact direct ou indirect d'une administration de courte durée au niveau central pendant l'exercice. Cette hypothèse pourrait contribuer à expliquer l'amélioration significative des performances par une apparition retardée de la fatigue au niveau central.

Il y a peu de données concernant les effets d'une prise de glucocorticoïdes sur l'insuline et la glycémie au cours d'un exercice sous-maximal (Arlettaz et coll. 2007, 2008), et aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée aux effets des glucocorticoïdes sur les concentrations à l'exercice du glucagon et des acides gras libres. Au repos, une hyperglycémie est généralement relevée après une administration de glucocorticoïdes, couplés ou non à une hyperinsulinémie (Perley et coll. 1966, Caro et coll. 1982, Ferner et coll. 1992). Dans les présentes études, aucune différence significative au niveau des valeurs plasmatiques de l'insuline, du glucagon et du glucose n'a été trouvée au repos entre les traitements sous corticoïdes et sous placebo. Chez les hommes, des concentrations sanguines de lactates, de glucagon, d'insuline ainsi que de glucose ont été augmentées traduisant une moindre sensibilité de la femme aux corticoïdes.

Toutefois, dans notre premier travail (exercice jusqu'à épuisement à 70-75% de $\dot{V}O_2$ max), en accord avec une étude précédente (Arlettaz et coll. 2007a), des concentrations significativement plus élevées de lactate sanguin ont été observées sous prednisone par rapport au placebo pendant la première partie de l'exercice, mais cette augmentation temporaire reste difficile à comprendre et nécessite des enquêtes plus approfondies.

L'étude de 2 heures d'exercice à 50% de $\dot{V}O_2$ max relève des valeurs plasmatiques au repos d'acides gras libres significativement augmentées pendant l'exercice, mais aucune différence n'a été notée entre les deux traitements. Cette constatation semble à première vue en contradiction avec une étude précédente ayant relevé une augmentation de l'oxydation des graisses pendant un exercice sous-maximal d'une heure à 60% de $\dot{V}O_2$ max après une prise aiguë de prednisolone (Arlettaz et coll. 2008). Toutefois, il peut être suggéré qu'une plus grande contribution des acides aminés à la néoglucogenèse avec les glucocorticoïdes éviterait l'augmentation de l'oxydation des lipides au cours de cet exercice de longue durée (2 heures).

Pour les deux traitements, les concentrations plasmatiques d'acides aminés ne semblent pas avoir augmenté significativement pour les deux périodes d'exercice de 120 minutes. Cette conclusion est en accord avec les études réalisées par El Khoury et coll. (1997) et Forslund et coll. (2000), tandis que d'autres auteurs (Blomstrand et coll. 1996, Henriksson et coll. 1991) ont observé une faible diminution, mais significative, des acide aminés ramifiés chez les athlètes endurant après 80 minutes d'exercice à 70% de la $\dot{V}O_2$ max ou lors de 90 minutes d'exercice à environ 50% de la $\dot{V}O_2$ max. Cependant, le traitement avec la

prednisone induit des concentrations significativement plus élevées pour chaque acide aminé ramifié par rapport au placebo à partir de 60 minutes et jusqu'à la fin de l'exercice. Cette constatation est en accord avec les données de Del Corral et coll. (1998). En parallèle, nous avons trouvé dans la présente étude que les concentrations de méthionine, de phénylalanine, de tryptophane et de tyrosine à l'exercice ont été sensiblement différentes entre les deux traitements, avec des valeurs significativement plus élevées après le traitement sous corticoïdes, ce qui démontre que la prise de glucocorticoïdes affecte également les concentrations de la plupart des acides aminés aromatiques pendant l'exercice. Il apparaît donc que la prise de courte durée de prednisone stimule probablement la dégradation des protéines et/ou inhibe la synthèse protéique au cours de l'exercice de longue durée (Hasselgren 1999), entraînant une augmentation de la glycémie à partir de 90 min d'exercice.

Afin d'offrir une approche pratique non invasive aux patients sous corticothérapie, nous nous sommes intéressés aux fonctions de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien suite à son inhibition par le traitement sous prednisone d'une semaine (50 mg/jour pendant 7 jours). A partir de prélèvements sanguins, la suppression prolongée des fonctions de l'axe HHS a été observée chez des patients suite un traitement chronique de glucocorticoïdes mais il existe un nombre restreint de données après de brèves périodes de traitement aux stéroïdes, 5 à 14 jours (Streck et coll. 1979, Spiegel et coll. 1979, Zora et coll. 1986, Watson et coll. 1988, Brigell et coll. 1992, Carella et coll. 1993). Il est à noter que cette récupération de la fonction surrénale a rarement été explorée en continue après la fin d'un traitement. Les auteurs ayant étudié ces paramètres ont relevé au niveau sanguin un retour aux valeurs basales entre 2 et 10 jours suivant la dose et la durée du traitement utilisés (Streck et coll. 1979, Spiegel et coll. 1979, Zora et coll. 1986, Watson et coll. 1988, Brigell et coll. 1992, Carella et coll. 1993).

Conformément à ces études, les concentrations salivaires de cortisol ont diminué immédiatement après le début de la corticothérapie et sont revenus aux niveaux du prétraitement 3 jours après la fin du traitement sous prednisone.

Parallèlement, nous avons mis en évidence une cinétique similaire à celle du cortisol pour la DHEA avec un retour complet aux valeurs de prétraitement 3 jours après l'arrêt de l'administration de prednisone. Ce résultat semble cohérent avec l'étude de Watson et coll. (1988) qui a relevé des valeurs plasmatiques de DHEA parallèles aux valeurs plasmatiques de cortisol. Toutefois, dans l'étude de Bringell et coll. (1992) à la différence du cortisol, les

valeurs basales ainsi que le pic de DHEA sont restés supprimés 72h après l'arrêt de la prise de prednisolone.

Enfin, nous avons complété notre travail par une étude sur modèle animal. Ce travail a été effectué sur des souris sédentaires et entraînées, soumises à des traitements de placebo (véhicule) et de prednisone (aux doses de 5 mg/kg et 10 mg/kg), restant au repos ou pratiquant un exercice jusqu'à épuisement. A notre connaissance, aucune étude ne s'était intéressée aux répercussions d'une prise de glucocorticoïdes sur les taux cérébraux d'indolamines, de catécholamines et de glycogène dans des conditions d'exercice.

Les résultats préliminaires obtenus dans cette étude confirment une augmentation des indolamines lors de l'exercice physique et de l'entraînement (Bailey et coll. 1992, 1993, Chaouloff et coll. 1993, Kirby et coll. 1995, Meeusen et coll. 1996, Wilson et coll. 1996, Gomez-Merino et coll. 2001). De plus, la prednisone à faible dose provoque une augmentation des mêmes indolamines chez les animaux sédentaires au repos, mais n'a pas d'effet sur les taux de catécholamines et de glycogène cérébral chez les animaux soumis à un exercice physique et/ou un entraînement. Toutefois, le faible échantillonnage des groupes nous oblige à compléter ces résultats par des manipulations complémentaires. De nouvelles études sont également nécessaires afin de comprendre par quel(s) mécanisme(s), la prednisone interfère avec l'effet de l'exercice et celui de l'entraînement.

IV. Perspectives.

D'autres investigations sont nécessaires afin de déterminer si ces résultats obtenus avec des femmes saines et entraînées sont applicables aux athlètes féminines d'élite. Si c'était le cas, la législation actuelle de l'AMA aurait besoin d'être modifiée, en considérant les glucocorticoïdes ainsi que leur administration systémique comme des substances et des méthodes interdites en tout temps (en et hors-compétition) et pas seulement en compétition

D'autres expertises seront nécessaires afin d'explorer et de quantifier avec précision les mécanismes de la protéolyse et de la néoglucogenèse induite par la prise de courte durée de glucocorticoïdes au cours d'un exercice de 2 heures à 50% de $\dot{V}O_2$ max.

Au niveau de l'animal, au vu des résultats relevés dans nos dernières expérimentations, de nouvelles études sont nécessaires afin de comprendre par quel(s) mécanisme(s), la prednisone interfère avec l'effet de l'exercice et celui de l'entraînement. Il semblerait intéressant de s'intéresser aux effets de l'entraînement sur les principaux récepteurs de la 5-HT, comme les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} afin de comprendre les avantages que celui-ci pourrait entraîner à ce niveau et expliquer son rôle dans la fatigue centrale.

Il semblerait cohérent aussi d'approfondir l'analyse de l'effet dose sur le métabolisme des principaux neurotransmetteurs.

Bibliographie

A

1. **Aardal E, Holm AC** 1995 Cortisol in saliva-reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 33: 927-932
2. **Absou-Samra AB, Harwood JP, Catt KJ, Aguilera G** 1987 Mechanism of action CRF and other regulators of ACTH release in pituitary corticotrops. *Ann. NY Acad. Sci.* 512:67-84
3. **Ahtiainen JP, Pakarinen A, Kraemer WJ, Häkkinen K** 2003 Acute hormonal and neuromuscular responses and recovery to forced vs maximum repetitions multiple resistance exercises. *Int. J. Sports Med.* 24:410-418
4. **Alen M, Pakarinen A Häkkinen K, Komi PV** 1988 Responses of serum androgenic-anabolic and catabolic hormones to prolonged strength training. *Int. J. Sports Med.* 9:229-33
5. **Allaman I, Pellerin L, Magistretti PJ** 2004 Glucocorticoids modulate neurotransmitter-induced glycogen metabolism in cultured cortical astrocytes. *J. Neurochem.* 88: 900-908
6. **Altemus M, Redwine L, Leong YM, et al.** 1997 Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of the menstrual cycle. *Neuropsychopharmacology.* 17:100-109.
7. **Altemus M, Roca C, Galliven E, Romanos C, Deuster P** 2001 Increased vasopressin and adrenocorticotropin responses to stress in the midluteal phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:2525-30
8. **Antoni FA** 1993 Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol.* 14:76–122.
9. **Arlettaz A, Collomp K, Portier H, Lecoq AM, Pellé A, De Ceaurriz J** 2006 Effect of acute prednisolone intake during intense submaximal exercise. *Int. J. Sports Med.* 27: 673-679
10. **Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Rieth N, De Ceaurriz J, Collomp K** 2007a Effects of short-term prednisolone intake during submaximal exercise. *Med. Sci. Sport Exerc.* 39: 1672-8
11. **Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Labsy Z, De Ceaurriz J, Collomp K** 2007b Effects of acute prednisolone intake on substrate utilization during submaximal exercise. *Int. J. Sports Med.* 29: 21-26
12. **Arlettaz A, Collomp K, Portier H, Lecoq AM, Rieth N, Le Panse B, De Ceaurriz J** 2008 Effects of acute prednisolone administration on exercise endurance and metabolism. *Br. J. Sports Med.* 42: 250-254

13. **Asmussen E** 1979 Muscle fatigue. *Med. Sci. Sports.* 11:313–21
14. **Astrand PO, Rodahl K, Dahl HA, Stromme SB** 2003 Textbook of work physiology, 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics

B

15. **Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN** 1992 Effect of increased brain serotonergic activity on endurance performance in the rat. *Acta. Physiol. Scand.* 145:75–6
16. **Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN** 1993 Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat. *Int. J. Sports Med.* 14:330–3
- 17.
18. **Bambino T, Hsueh A** 1981 Direct inhibitory effect of glucocorticoids upon testicular luteinizing hormone receptor and steroidogenesis in vivo and in vitro. *Endocrinology.* 108:2142–8
19. **Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, R  ther E** 2000 Salivary cortisol in panic attacks. *American Journal of Psychiatry.* 157: 454–456
20. **Bang P, Brandt J, Degerblad M, Enberg G, Kaijser L, Thor  n M, Hall K** 1990 Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. *Eur. J. Clin. Invest.* 20:285–292
21. **Barchas JD, Freedman DX** 1963 Brain amines: response to physiological stress. *Biochem. Pharmacol.* 12:1232–5
22. **Bauer A, Tronche F, Wessely O, Kellendonk C, Reichardt HM, Steinlein P, Schutz G, Beug H** 1999 The glucocorticoid receptor is required for stress erythropoiesis. *Genes & Dev.* 13:2996-3002
23. **Baum MJ** 2003 Activational and organizational effects of estradiol on male behavioral neuroendocrine function. *Scand. J. Psychol.* 44:213–220
24. **Beeson PB, Bass DA** 1977 Mechanisms of eosinopenia in the eosinophil. Edited by Beeson PB, Bass DA, *Saunders Philadelphia.* P92
25. **Bequet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec CY** 2002 Evidence that brain glucose availability influences exercise-enhanced extracellular 5-HT level in hippocampus: a microdialysis study in exercising rats. *Acta. Physiol. Scand.* 176:65-69
26. **Bernier M, Gibb W, Collu R** 1984 Effect of glucocorticoids on testosterone production by porcine Leydig cells in primary culture. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 62:1166–9

27. **Bishop CR, Athens JW, Boggs DR** 1968 Leukokinetic studies: XIII. A non steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. *J. Clin. Invest.* 47:249
28. **Blomstrand E, Perrett D, Parry-Billings M, Newsholme EA** 1989 Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions of the rat. *Acta. Physiol. Scand.* 136:473–81
29. **Blomstrand E, Hassmen P, Ekblom B, Newsholme EA** 1991 Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise - effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 63:83–8
30. **Blomstrand E, Andersson S, Hassmen P, Ekblom B, Newsholme EA** 1995 Effect of branched-chain amino acid and carbohydrate supplementation on the exercise-induced change in plasma and muscle concentration of amino acids in human subjects. *Acta. Physiol. Scand.* 153:87–96
31. **Blomstrand E, Ek S, Newsholme EA** 1996 Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on plasma and muscle concentrations of amino acids during prolonged submaximal exercise. *Nutrition.* 12 : 485-490
32. **Blomstrand E, Hassmén P, Ek S, Ekblom B, Newsholme EA** 1997 Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceived exertion during exercise. *Acta. Physiol. Scand.* 159:41–9
33. **Blomstrand E, Saltin B** 2001 BCAA intake affects protein metabolism in muscle but not during exercise in humans. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*, 281, E365-374
34. **Blomstrand E, Møller K, Secher NH, Nybo L** 2005 Effect of carbohydrate ingestion on brain exchange of amino acids during sustained exercise in human subjects. *Acta. Physiol. Scand.* 185:203–9
35. **Bohn MC, Howard E, Vielkind U, Krozowski Z** 1991 Glial cells express both mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 40: 105-111
36. **Bonen A, Haynes FJ, Watson-Wright W, Sopper MM, Pierce GN, Low MP, Graham TE** 1983 Effects of menstrual cycle on metabolic responses to exercise. *J. Appl. Physiol.* 55:1506–1513
37. **Bonen, A, Haynes, FW, Graham, TE** 1991 Substrate and hormonal responses to exercise in women using oral contraceptives. *J. Appl. Physiol.* 70: 1917-1927
38. **Born J, Hitzler V, Pietrowsky R, Pauschinger P, Fehm HL** 1988 Influence of cortisol on auditory evoked potentials (AEPs) and mood in humans. *Neuropsychobiology* 20:145-151

39. **Born J, Ditschuneit I, Schreiber M, Dodt C, Fehm HL** 1995 Effects of age and gender on pituitary-adrenocortical responsiveness in humans. *Eur J Endocrinol* 132:705–711
40. **Bottaro M, Martins B, Gentil P, Wagner D** 2009 Effects of rest duration between sets of resistance training on acute hormonal responses in trained women. *J. Sci. Med. Sport.* 12:73-8
41. **Bouassida A, Zaouali M, Latiri I, Zellig D, Mdella Ben S, Richalet JP, Tabka Z** 2003 Cinétique du cortisol et de l'hormone de croissance plasmatique lors de deux épreuves sous-maximales avec et sans récupération. *Science & Sports.* 18:20-22
42. **Brady LS, Lynn AB, Whitfield HJ Jr., Kim H, Herkenham M** 1992 Intrahippocampal colchicine alters hypothalamic corticotropin-releasing hormone and hippocampal steroid receptor mRNA in rat brain. *Neuroendocrinol.* 55:121-133
43. **Brandenberger G** 1985 Cortisol responses to exercise and their interactions with diurnal secretory peaks. *Exerc. Endocrinol.* 46-64
44. **Bridge M, Weller A, Rayson M, Jones D** 2003 Responses to exercise in the heat related to measures of hypothalamic serotonergic and dopaminergic function. *Eur. J. Appl. Physiol.* 89, 451–459
45. **Brigell D, Fang V, Rosenfeld RL** 1992 Recovery of responses to ovine corticotrophin-releasing hormone after withdrawal of a short course of glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 1036-1039
46. **Brillon DH, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE** 1995 Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am. J. Physiol.* 268: E501 – E513
47. **Broussouloux O** 1994 Approche multiparamétrique du développement de jeunes skieurs de fond. [Thèse] de l'université de Clermont-Ferrand
48. **Brown B, Payne T, Kim C, Moore G, Krebs P, Martin W** 1979 Chronic response to rat brain norepinephrine and serotonin levels to endurance training. *J. Appl. Phys.* 46:19–23
49. **Bunt JC, Boileau RA, Bahr JM, Nelson RA** 1986 Sex and training differences in human growth hormone levels during prolonged exercise. *Appl. Physiol.* 61:1796 –1801
50. **Buono MJ, Yeager JE, Hodgdon JA** 1986 Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to brief High-intensity exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 61:1337-1339
51. **Hew-Butler T, Noakes TD, Soldin SJ, Verbalis JG** 2008 Acute changes in endocrine and fluid balance markers during high-intensity, steady-state, and prolonged endurance running: unexpected increases in oxytocin and brain natriuretic peptide during exercise. *Eur. J. Endocrinol.* 159:729-37

C

52. **Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Kruehl L** 2008 Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J. Sports Sci.* 26:1067-72
53. **Calbet JA, Navarro M, Barbany JR, Manso JG, Bonnin MR, Valero J** 1993 Salivary steroid changes and physical performance in highly trained cyclists. *Int. J. Sports Med.* 14: 111-117
54. **Calogero AE, Norton JA, Sheppard BC, Listwak SJ, Cromack DT** 1992 Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metabolism.* 41:839-945
55. **Cappon J, Brasel JA, Mohan S, Cooper DM** 1994 Effect of brief exercise on circulating insulin-like growth factor I. *J. Appl. Physiol.* 76:2490 –2496
56. **Carella MJ, Srivastava LS, Gossain VV, Rovner DR** 1993 Hypothalamic-pituitary-adrenal function one week after a short burst of steroid therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76: 1188-1191
57. **Carey MP, Deterd CH, Koning Jd, Helmerhorst F, Kloet ER** 1995 The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *J. Endocrinol.* 144:311–321
58. **Caro JF, Amatruda JM** 1982 Glucocorticoid-induced insulin resistance-the importance of postbinding events in the regulation of insulin binding, action and degradation in freshly isolated and primary cultures of rat hepatocytes. *J. Clin. Invest.* 69: 866-875
59. **Carpentier WT, Gruen PH** 1982 Cortisol's effects on human mental functioning. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2:91-102
60. **Carson DA, Ribeiro JH** 1993 Apoptosis and disease. *Lancet.* 341:1251
61. **Cashmore GC, Davies CT, Few JP** 1977 Relationship between increases in plasma cortisol concentrations and rate of cortisol secretion during exercise in man. *J. Endocrinol.* 72:109-110
62. **Cavaillon JM** 1995 L'inflammation : un équilibre précaire entre cytokines pro-et anti-inflammatoire. *Rev. Fra. Lab.* 276:27-35
63. **Chang FE, Dodds WG, Sullivan M, Kim MH, and Malarkey WB** 1986 The acute effects of exercise on prolactin and growth hormone secretion: comparison between sedentary women and women runners with normal and abnormal menstrual cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62: 551–556

64. **Chaouloff F, Elghozi JL, Guezennec Y, Laude D** 1985 Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 86:33–41
65. **Chaouloff F, Laude D, Guezennec Y, Elghozi JL** 1986a Motor activity increases tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, and homovanillic acid in ventricular cerebrospinal fluid of the conscious rat. *J. Neurochem.* 46:1313–6
66. **Chaouloff F, Kennett GA, Serrurier B, Merino D, Curzon G** 1986b Amino acid analysis demonstrates that increased plasma free tryptophan causes the increase of brain tryptophan during exercise in the rat. *J. Neurochem.* 46:1647–50
67. **Chaouloff F, Laude D, Merino D, Serrurier B, Guezennec Y, Elghozi JL** 1987 Amphetamine and alpha-methyl-p-tyrosine affect the exercise-induced imbalance between the availability of tryptophan and synthesis of serotonin in the brain of the rat. *Neuropharmacology.* 26:1099–106.
68. **Chaouloff F** 1993 Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res. Rev.* IVD 1±32.
69. **Chaouloff F** 1997 Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29:58–62
70. **Charhon SA** 1987 *L'ostéoporose cortisonique*. Rev. du Prat. 27:1619-24
71. **Chenu C** 1990 *Cytokines et activité ostéoclastique*. Sem. Hôp. Paris. 66:298-305
72. **Chevront SN, Carter R 3rd, Kolka MA, Lieberman HR, Kellogg MD, Sawka MN** 2004 Branched-chain amino acid supplementation and human performance when hypohydrated in the heat. *J. Appl. Physiol.* 97:1275–82
73. **Christensen EH, Hansen O** 1939 Hypoglykemie, Arbeitsfähigkeit und Ermüdung. *Skand. Arch. Physiol.* 81:172–9
74. **Chrousos GP, Gold PW** 1998 A healthy body in a healthy mind – and vice versa – the damaging power of « uncontrollable » stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:1842-1845
75. **Chwalbinska-Moneta J, Kryzstofiak H, Ziemba A, Nazar K, and Kaciuba-Uscilko H** 1996 Threshold increases in plasma growth hormone in relation to plasma catecholamine and blood lactate concentrations during progressive exercise in endurance-trained athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 73: 117–120
76. **Clark DJ, Lipworth BJ** 1997 Evaluation of corticotrophin releasing factor stimulation and basal markers of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic patients. *Chest.* 112: 1248-1252
77. **Clasey JL, Weltman A, Patrie J, Weltman JY, Pezzoli S, Bouchard C, Throner MO, and Hartman ML** 2001 Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender and other physiological factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 3845–3852

78. **Cloix JF and Hevor TK** 2009 Epilepsy, regulation of brain energy metabolism and neurotransmission. *Curr. Med. Chem.* 16: 841-53
79. **Cohen JJ, Duke RC** 1984 Glucocorticoids activation of a calcium dependant endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J. Immunol.* 132:38
80. **Coiro V, Volpi R, Cataldo S** 2000 Dopaminergic and cholinergic involvement in the inhibitory effect of dexamethasone on the TSH response to TRH. *J. Investig. Med.* 48:133-6
81. **Collomp K, Lasne F, Saligot JP, De Ceaurriz J** 1999 Exercice et cortisol libre urinaire. *Science & Sports.* 14:183-5
82. **Collomp K, Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Le Panse B, Rieth N, De Ceaurriz J** 2008a Short term glucocorticoid intake combined with intense training on performance and hormonal responses. *Br. J. Sports Med.* 42:983-988
83. **Collomp K, Arlettaz A** 2008b Response: Corticosteroid administration and exercise performance. *Med. Sci. Sport Exerc.* 40: 774
84. **Consitt LA, Copeland JL, Tremblay MS** 2001 Hormone responses to resistance vs. endurance exercise in premenopausal females. *Can. J. Appl. Physiol.* 26:574-87
85. **Consitt LA, Copeland JL, Tremblay MS** 2002 Hormone responses to endurance versus resistance exercise and training in women. *Sports Med.* 32:1-22
86. **Copeland J** 1998 The Influence of Resistance Exercise and Training on Hormone Levels of Postmenopausal Females. *Unpublished M.Sc. Thesis*, University of New Brunswick
87. **Copeland JL, Consitt LA, Tremblay MS** 2002 Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 57:B158-65
88. **Cormack SJ, Newton RU, McGuigan MR** 2008 Neuromuscular and endocrine responses of elite players to an Australian rules football match. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 3: 359-374
89. **Coyle EF, Hagberg JM, Hurley BF, Martin WH, Ehsani AA, Holloszy JO** 1983 Carbohydrate feeding during prolonged strenuous exercise can delay fatigue. *J. Appl. Physiol.* 55:230-5
90. **Crayton JW, Gulati A, Arora RC, Wolf A** 1996 Effect of corticostérone on serotonin and catécholamine receptors and uptake sites in rat frontal cortex. *Brain Res.* 728 :260-262
91. **Crowley RS, Amico JA** 1993 Gonadal steroid modulation of oxytocin and vasopressin gene expression in the hypothalamus of the osmotically stimulated rat. *Endocrinology.* 133:2711-271

92. **Cumming DC, Rebar RW** 1983 Exercise and reproductive function in women. *Am. J. Int. Med.* 4: 113-125
93. **Cupps TR, Fauci AS** 1987 Corticosteroid mediated immunoregulation in man. *Immunol. Rev.* 63:133
94. **Curzon G, Friedel J, Knott PJ** 1973 The effect of fatty acids on the binding of tryptophan to plasma protein. *Nature.* 242:198–200

D

95. **Dale DC, Fauci AS, Wolff SM** 1974 Alternate-day prednisone leucocytes kinetics and susceptibility to infection. *N. Engl. J. Med.* 291:1154
96. **Dale C, Fauci AS, Guerry IV** 1975 Comparaison of agents producing a neutrophilic leucocytosis in man: hydrocortisone, prednisone endoxin and ethiocholanolone. *J. Clin. Invest.* 56:808
97. **Dallman MF, Engeland WC, Rose JC, Wilkinson CW, Shinsako J, Siedenburg F** 1978 Nycthemeral rhythm in adrenal responsiveness to ACTH. *Am. J. Physiol.* 235:R210–R218
98. **Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grinon M, Alessi MC, Dutour A** 2006 Insulin résistance by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291:995-1002
99. **DaSilva, JN, Kilbourn MR** 1992 In vivo binding of [11C]tetrabenazine to vesicular monoamine transporters in mouse brain. *Life Sci.* 5: 593-600
100. **Davis JM, Bailey SP, Woods JA, Galiano FJ, Hamilton MT, Bartoli WP** 1992 Effects of carbohydrate feedings on plasma free tryptophan and branched-chain amino acids during prolonged cycling. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 65:513–9
101. **Davis JM** 1995 Central and peripheral factors in fatigue. *J. Sports. Med.* 13:S49-53
102. **Davis JM, Bailey SP** 1997 Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29:45-57
103. **Davis JM, Welsh RS, De Volve KL, Alderson NA** 1999 Effects of branched-chain amino acids and carbohydrate on fatigue during intermittent, high-intensity running. *Int. J. Sports Med.* 20:309–14
104. **Dearman J, Francis K** 1983 Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athlete after running 26.2, 6, and 2 miles. *J. Sports Med.* 23 : 30-08
105. **De Kloet RE** 1991 Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front. Neuroendocrinol.* 12:95-164

- 106. Del Corral P, Mahon AD, Duncan GE, Howe CA, Craig BW** 1994 The effect of exercise on serum and salivary cortisol in male children. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26, 1297-1301.
- 107. Del Corral P, Howley ET, Hartsell M, Ashraf M, Younger MS** 1998 Metabolic effects of low cortisol during exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 84: 939 – 947
- 108. De Nijs RNJ, Jacobs JWG, Lernas WF, Laan RFJ, Algra A et al** 2006 Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Eng. J. Med.* 355:675-84
- 109. DeRijk R, Petrides J, Deuster P, Gold PW, Sternberg EM** 1996 Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81:228 – 235
- 110. Deuster PA, Chrousos GP, Luger A, DeBolt JE, Bernier LL, Trostmann UH, Kyle SB, Montgomery LC, Loriaux DL** 1989 Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained and highly trained men to three exercise intensities. *Metabolism.* 38:141-8
- 111. Deuster PA, Petrides JS, Singh A, Lucci EB, Chrousos GP, Gold PW** 1998 High intensity exercise promotes escape of ACTH and cortisol from suppression by dexamethasone: sexually dimorphic responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:3332–3338
- 112. Deuster PA, Petrides JS, Singh A, Chrousos GP, Poth M** 2000 Endocrine response to high-intensity exercise: dose-dependent effects of dexamethasone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:1066-73
- 113. Dey S, Singh RH, Dey PK** 1992 Exercise training: significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. *Physiol. Behav.* 52:1095-9
- 114. Diamant S, Shafrir E** 1975 Modulation of the activity of insulin-dependent enzymes of lipogenesis by glucocorticoids. *Eur. J. Biochem.* 53:541-6
- 115. Dinkel K, Ogle WO, Sapolsky RM** 2002 Glucocorticoids and central nervous system inflammation. *J. NeuroVirol.* 8:513-528
- 116. Divertie GD, Jensen MD, Miles JM** 1991 Stimulation of lipolysis in humans by physiological hypercortisolemia. *Diabetes.* 40:1228-1232
- 117. Downie WW, Dixon JS, Lowe JR** 1978 Adrenocortical suppression by synthetic corticosteroid drugs: a comparative study of prednisone and betamethasone. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 6:397-9
- 118. Duclos M, Corcuff JB, Rashedi M, Fougere V, Manier G** 1997 Trained versus untrained men: different immediate post-exercise responses of pituitary adrenal axis. A preliminary study. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 75:343-350

119. **Duclos M, Corcuff JB, Arzac L, Moreau-Gaudry F, Rashedi M, Roger P, Tabarin A, Manier G** 1998 Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 48:493-501
120. **Duclos M, Minkhar M, Sarrieau A, Bonnemaïson D, Manier G, and Mormede P** 1999 Reversibility of endurance training-induced changes on glucocorticoid sensitivity of monocytes by an acute exercise. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 51: 749–756
121. **Duclos M, Corcuff JB, Pehourcq F, Tabarin A** 2001a Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance-trained men. *Eur. J. Endocrinol.* 144:363-368
122. **Duclos M** 2001b Impact of muscular exercise on endocrine functions. *Annales d'endocrinologie* 62:19-32
123. **Dwyer D, Flynn J** 2002 Short term aerobic exercise training in young males does not alter sensitivity to a central serotonin agonist. *Exp. Physiol.* 87:83–89

E

124. **Eastell R, Reid DM, Compston J et al.** 1998 A UK consensus Group on the management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J. Intern. Med.* 244:271-92
125. **Eliakim A, Moromisato M, Moromisato D, Brasel J, Roberts C, Cooper D** 1997 Increase in muscle IGF-I protein but not IGF-I mRNA after 5 days of endurance training in young rats. *Am. J. Physiol.* 42: R1557-1561
126. **Eliakim A, Portal S, Zadik Z, Rabinowitz J, Adler-Portal D, Cooper DM, Zaldivar F, Nemet DJ** 2009 The effect of a volleyball practice on anabolic hormones and inflammatory markers in elite male and female adolescent players. *Strength Cond. Res.* 23:1553-9
127. **El-Khoury AE, Forslund A, Olsson R, Branth S, Sjodin A, Andersson A, Atkinson A, Selvaraj A, Hambraeus L, Young VR** 1997 Moderate exercise at energy balance does not affect 24-h leucine oxidation or nitrogen retention in healthy men. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 273, E394-407
128. **Engler D, Pham T, Fullerton MJ, Clarke IJ, Funder JW** 1989 Evidence for an ultradian secretion of adrenocorticotropin, beta-endorphin and alpha-melanocyte-stimulating hormone by the ovine anterior and intermediate pituitary. *Neuroendocrinology.* 49:349-60
129. **Engstrom BE, Karlsson FA, and Wide L** 1998 Marked gender differences in ambulatory morning growth hormone values in young adults. *Clin. Chem.* 44: 1289–1295
130. **Esbjörnsson M, Norman B, Suchdev S, Viru M, Lindhgren A, Jansson E** 2009 Greater growth hormone and insulin response in women than in men during repeated bouts of sprint exercise. *Acta. Physiol. (Oxf)*. 197-107-15

131. **Ettinger WH, Hzzard WR** 1988 Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythmatosus. *JCE & M.* 67:425-8

F

132. **Fain JN, Scow RO, Chernick SS** 1983 Effects of glucocorticoids on metabolism of adipose tissue in vitro. *J. Biol. Chem.* 238:54-58

133. **Farrell PA, Garthwaite TL, Gustafson AB** 1983 Plasma adreno-corticotropin and cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol.* 55:1441-1444

134. **Farris JW, Hinchcliffe KW, McKeever KH, Lamb DR, Thompson DL** 1998 Effect of tryptophan and of glucose on exercise capacity of horses. *J. Appl. Physiol.* 85:807-16

135. **Fellmann N, Bedu M, Giry J, Pharmakis-Amadiou M, Bezou MJ, Berler JP, et al.** 1989 Hormonal, fluid, and electrolyte changes during a 72-h recovery from a 24-h endurance run. *Int. J. Sports Med.* 10:406-12

136. **Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM** 1992 Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75:157-162

137. **Fernandes C, McKittrick CR, File SE, McEwen BS** 1997 Decreased 5-HT_{1A} and increased 5-HT_{2A} receptors binding after chronic corticosterone associated with a behavioural indication of depression but not anxiety. *Psychoneuro-endocrinology.* 22:477-491

138. **Ferner RE** 1992 Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 6:849-66

139. **Fernstrom JD, Wurtman RJ** 1972 Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 178:414-6

140. **Fernstrom JD, Faller DV** 1978 Neutral amino acids in the brain: Changes in response to food ingestion. *J. Neurochem.* 30:1531-8

141. **Filaire E, Duché P, Lac G, Robert A** 1996 Saliva cortisol, physical exercise and training: influences of swimming and handball on cortisol concentrations in women. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 74:274-8

142. **Filaire E, Lac G** 2000 Dehydroepiandrosterone (DHEA) rather than testosterone shows saliva androgen responses to exercise in elite handball players. *Int. J. Sports Med.* 21: 17-20

143. **Fisher JW** 1958 Increase in circulatory red cell volume of normal rats after treatment with hydrocorticone or corticosterone. *Proc. Sc. Exp. Biol. Med.* 97:502

144. **Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM** 1992 Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75:157-162

145. Flynn MG, Pizza FX, Boone JB Jr., Andress FF, Michaud TA, Rodriguez-Zayas JR 1994 Indices of training stress during competitive running and swimming seasons. *Int. J. Sports Med.* 15:21-26
146. Forslund AH, Hambraeus L, Van Beurden H, Holmback U, El-Khoury AE, Hjorth G, Olsson R, Stridsberg M, Wide L, Akerfeldt T, Regan M, Young VR 2000 Inverse relationship between protein intake and plasma free fatty acids in healthy men at physical exercise. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 278, E857-867
147. Fournier P, Stalder J, Mermillod B, Chantraine A 1997 Effects of 110 kilometers ultra-marathon race on plasme hormones levels. *Int. J. Sports Med.* 18:252-6
148. França SC, Barros Neto TL, Agresta MC, Lotufo RF, Kater CE 2006 Divergent responses of serum testosterone and cortisol in athlete men after a marathon race. *Arg. Bras. Endocrinol. Metabol.* 50:1082-7
149. Friedmann B, Kindermann W 1989 Energy metabolism and regulatory hormones in women and men during exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 59:1-9
150. Frey MAB, Doerr BM, Srivastava LS, Glueck CI 1983 Exercisetraining, sex hormones, and lipoprotein relationships in men. *Journal of Applied Physiology.* 54:757-762.
151. Fry AC, Kraemer WJ, Stone MH, Warren BJ, Fleck SJ, Kearney JT, Gordon SE 1994 Endocrine responses to overreaching before and after 1 year of weight-lifting. *Can. J. Appl. Physiol.* 19:400-410

G

152. Gallagher P, Leitch MM, Massey AE, McAllister-Williams RH, Young AH 2006 Assessing cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in saliva: effects of collection method. *J. Psychopharmacol.* 20:643-9
153. Gallucci WT, Baum A, Laue L, Rabin DS, Chrousos GP, Gold PW, Kling MA 1993 Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Health Psychol.* 12:420-425
154. Gandavia SC 2001 Spinal and suspraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol. Rev.* 81:1725-1789
155. Giannopoulou I, Carhart R, Sauro LM, Kanaley JA 2003 Adrenocortical responses to submaximal exercise in postmenopausal black and white women. *Metabolism.* 52:1643-1647
156. Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ 1982 Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature.* 299:355-357

157. **Giannoulis MG, Boroujerdi MA, Powrie J, Giannoulis MG, Boroujerdi MA, Powrie J, Dall R, Napoli R, Ehrnborg C, Pentecost C, Cittadini A, Jørgensen JO, Sonksen PH** 2005 Gender differences in growth hormone response to exercise before and after rhGH administration and the effect of rhGH on the hormone profile of fit normal adults. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 62: 315–322
158. **Giustina A, Veldhuis JD** 1998 Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr. Rev.* 19:717–797
159. **Giustina A, Girelli A, Alberti D, Bossoni S, Buzi F, Doga M, Schettino M, Wehrenberg W** 1991 Effects of pyridostigmine on spontaneous and growth hormone-releasing hormone stimulated growth hormone secretion in children on daily glucocorticoid therapy after liver transplantation. *Clin. Endocrinol.* 35: 491-498
160. **Glowinski J, Iversen LL** 1966 Regional studies of (3H)Norepinephrine, (3H)Dopamine and (3H)DOPA in various regions of the brain. *J. Neurochem.* 13
161. **Golde DW, Bersch N, Cline MJ** 1976 Potentialisation of erythropoiesis in vitro by dexamethasone. *J. Clin. Invest.* 57:57-62
162. **Goldfien A** 2000 Corticostéroïdes et antagonistes surrenaliens. In: BG Katzung. Pharmacologie fondamentale et clinique, 7^{ème} ed. Padoue, Piccin. 655-671
163. **Gomez-Merino D, Béquet F, Berthelot M, Chennaoui M, Guezennec CY** 2001 Site-dependent effects of acute intensive exercise on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in rat brain. *Neurosci. Lett.* 301:143–6
164. **Gorostiaga EM, Czerwinski SM, Hickson RC** 1988 Acute glucocorticoid effects on glycogen utilization, O₂ uptake, and endurance. *J. Appl. Physiol.* 64:1098-106
165. **Goulding NJ, Guyre M** 1993 Glucocorticoids, lipocortins and the immune response. *Cur. Opin. Immunol.* 5:108:113
166. **Gozansky WS, Lynn JS, Laudenslager ML, Kohrt WM** 2005 Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Clinical Endocrinology.* 63:336-341
167. **Granger DA, Schwartz FB, Booth A, Curran M, and Zakaria D** 1999 Assessing dehydroepiandrosterone in saliva: A simple radioimmunoassay for use in studies of children, adolescents and adults. *Psychoneuroendocrinology.* 24: 567-579
168. **Guezennec CY, Leger L, Lhoste F, Aymonod M, Pesquies PC** 1986 Hormone and métabolite response to weight-lifting training sessions. *Int. J. Sports Med.* 7:100-105
169. **Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Le Bouc Y** 2007 Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 99: 205-216

H

170. **Hagberg JM, Seals DR, Yerg JE, Gavin J, Gingerich R, Premachandra B, Holloszy JO** 1988 Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men. *J. Appl. Physiol.* 65: 900–908
171. **Hakkinen K, Pakarinen A, Alen L, Komi PV** 1985 Serum hormones during prolonged training of neuromuscular performance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 53:287-93
172. **Hakkinen K, Pakarinen A, Alen L, Kauhanen H, Komi PV** 1987 Relationships between training volume, physical performance capacity, and serum hormone concentrations during prolonged training in elite weight lifters. *Int. J. Sports Med.* 8:61-65
173. **Hakkinen K, Pakarinen A, Alen L, Craig BW, Brown R, Everhart J** 1988 Effects of progressive resistive training on growth hormone and testosterone levels in training sessions in one day. *Eur. J. Appl. Physiol.* 57:133-9
174. **Hakkinen K, Pakarinen A** 1991 Serum hormones in male strength athletes during intensive short term strength training. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 63:194-199
175. **Häkkinen K and Pakarinen A** 1993 Muscle strength and serum hormones in middle-aged and elderly men and women. *Acta. Physiol. Scand.* 148: 199–207
176. **Häkkinen K and Pakarinen A** 1995 Acute hormonal responses to heavy resistance loading in men and women at different ages. *Int. J. Sports. Med.* 16: 507 – 513
177. **Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, Newton RU, and Alen M** 2000 Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 55: B95 – B105
178. **Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, Häkkinen A, Valkeinen H, Alen M J** 2001 Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. *Appl. Physiol.* 91:569-80.
179. **Hartley LH, Mason JW, Hogan RP, Jones LG, Kotchen TA, Mougey EH, Wherry FE, Pennington LL, Ricketts PT** 1972a Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. *J. Appl. Physiol.* 33:602-606
180. **Hartley LH, Mason JW, Hogan RP, Jones LG, Kotchen TA, Mougey EH, Wherry FE, Pennington LL, Ricketts PT** 1972b Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training. *J. Appl. Physiol.* 33:607– 610
181. **Hartman ML, Veldhuis JD, Vance ML, Faria ACS, Furlanetto RW, Thorner MO** 1990 Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70: 1375–1384

- 182. Hasselgren PO** 1999 Glucocorticoids and muscle catabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2:201-205
- 183. Hassme n P, Blomstrand E, Ekblom B, Newsholme EA** 1994 Branched-chain amino acid supplementation during 30-km competitive run: mood and cognitive performance. *Nutrition*. 10:405–10
- 184. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC** 2008 Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J. Endocrinol. Invest.* 31:587-91
- 185. Henriksson J** 1991 Effect of exercise on amino acid concentrations in skeletal muscle and plasma. *Journal of Experimental Biology*, 160, 149-151
- 186. Hensler J, Vogt M, Gass P** 2010 Regulation of cortical and hippocampal 5-HT1A receptor function by corticosterone in GR+/S mice. *Psychoneuroendocrinology*. 35, 469-474
- 187. Hermus ARMM, Pieters GFFM, Smals AGH, Benraad ThJ, Kloppenborg PWC** 1984 Plasma adrenocorticotropin, cortisol, and aldosterone responses to corticotropin-releasing factor: modulatory effect of basal cortisol levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:187–191
- 188. Heuser IJE, Wark HJ, Keul J, and Holsboer F** 1991 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in elderly endurance athletes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73: 485–488
- 189. Hevor TK, Aissi E, Delorme P** 1990 Correlation between carbohydrate and catecholamine level impairments in methionine sulfoximine epileptogenic rat brain. *Neurochem. Res.* 15: 861-868
- 190. Hevor TK, Robert F** 2002 Energy metabolism in the brain and astrocytes. *Recent Research Developments in Neurochemistry, Research Signpost, Trivandrum, Kerala* 5: 223-240
- 191. Hew-Butler T, Noakes TD, Soldin SJ, Verbalis JG** 2008 Acute changes in endocrine and fluid balance markers during high-intensity, steady-state, and prolonged endurance running: unexpected increases in oxytocin and brain natriuretic peptide during exercise. *Eur. J. Endocrinol.* 159:729-37
- 192. Ho KKY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, Furlanetto R, Rogol AD, Kaiser DL, Thorner MO** 1987 Effects of sex and age on the 24-h profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64:51–58
- 193. Hoffmann P, Elam M, Thoren P, Hjorth S** 1994 Effects of long-lasting voluntary running on the cerebral levels of dopamine, serotonin and their metabolites in the spontaneously hypertensive rat. *Life Sci SRD* 855±861

194. **Holt RI, Webb E, Pentecost C, Sonksen PH** 2001 Aging and physical fitness are more important than obesity in determining exercise-induced generation of GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:5715–5720
195. **Hornum M, Cooper D, Brasel JA, Bueno A, Sietsems K** 1997 Exercise-induced changes in circulating growth factors with cyclic variation in plasma estradiol in women. *J. Appl. Physiol.* 82:1946-1951
196. **Horrocks PM, Jones AJ, Ratcliffe WA, Holder G, White A, Holder R, Ratcliffe JG, London DR** 1990 Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 32:127–134
197. **Hoogeveen AR, Zonderland ML** 1996 Relationships between testosterone, cortisol and performance in professional cyclists. *Int. J. Sports Med.* 17:423-8
198. **Houmard JA, McCulley C, Shinebarger MH, Bruno NJ** 1994 Effects of exercise training on plasma androgens in men. *Horm. Metab. Res.* 26:297-300
199. **Hua SY, Chen YZ** 1989 Membrane receptor-mediated electrophysiological effects of glucocorticoid on mammalian neurons. *Endocrinology.* 124:687-691

I

200. **Izquierdo M, Ibañez J, Calbet JA, Navarro-Amezqueta I, González-Izal M, Idoate F, Häkkinen K, Kraemer WJ, Palacios-Sarrasqueta M, Almar M, Gorostiaga EM** 2009 Cytokine and hormone responses to resistance training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 107:397-409
201. **Iranmanesh A, South S, Liem AY, Clemmons D, Thorner MO, Weltman A, Veldhuis JD** 1998 Unequal impact of age, percentage body fat, and serum testosterone concentrations on the somatotrophic, IGF-I, and IGF-binding protein responses to a three-day intravenous growth hormone-releasing hormone pulsatile infusion in men. *Eur. J. Endocrinol.* 139:59–71

J

202. **Jacks DE, Sowash J, Anning J, McGloughlin T, Andres F** 2002 Effect of exercise at three exercise intensities on salivary cortisol. *J. Strength Cond. Res.* 16:286-9
203. **Jakeman PM, Hawthorne JE, Maxwell SRJ, Kendall MJ, Holder G** 1994 Evidence for downregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptor function in endurance-trained athletes. *Exp. Physiol.* 79:461–4
204. **Jessops DS, Turner-Cobb JM** 2008 Measurement and meaning of salivary cortisol: a focus on health and disease in children. *Stress.* 11:1-4
205. **Johnson LG, Kraemer RR, Haltom R, Kraemer G, Gaines HE, Castracane VD** 1997 Effects of estrogen replacement therapy on dehydroepiandrosterone,

dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol responses to exercise in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 68:836–843

206. Jung-Testas I and Baulieu EE 1998 Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 65: 243-51

K

207. Karacabey K, Saygin O, Ozmerdivenli R, Zorba E, Godekmerdan A, Bulut V 2005 The effects of exercise on the immune system and stress hormones in sportswomen. *Neuroendocrinol. Lett.* 26:361-366

208. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM 1991 Principles of neural science. 3rd ed. New York: Elsevier

209. Kanaley JA, Weltman JY, Veldhuis JD, Rogol AD, Hartman ML, Weltman A 1997 Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise. *J. Appl. Physiol.* 83:1756–1761

210. Kanaley JA, Weatherup-Dentes MM, Jaynes EB, Hartman ML 1999 Obesity attenuates the growth hormone response to exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:3156 – 3161

211. Kanaley JA, Weltman JY, Pieper KS, Weltman A, Hartman ML 2001 Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:2881–2889

212. Karkoulias K, Habeos I, Charokopos N, Tsiamita M, Mazarakis A, Pouli A, Spiropoulos K 2008 Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *Eur. J. Intern. Med.* 19:598-601

213. Keizer HA, Kuipers H, de Haan J, Beckers E, Habets L 1987a Multiple hormonal responses to physical exercise in menorrhoeic trained and untrained women. *International Journal of Sports Medicine* 8: 139- 150.

214. Keizer HA, Kuipers H, de Haan J, Janssen GME, Beckers E, Habets L, van Kraneburg G, Geurten P 1987b Effect of a 3-months training program on metabolic and multiple hormonal responses to exercise. *International Journal of Sports Medicine.* 8: 154-160.

215. Kendall DA, Duman R, Slopis J, Enna SJ 1982 Influence of adrenocorticotropin hormone and yohimbine on antidepressant-induced declines in rat brain neurotransmitter receptor binding and function. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 230:566-571

216. Keppler D, Dekker R 1974 Glycogen determination with amyloglucosidase, in *Methods of enzymatic analysis*, Vol. 3, pp 1127-1131. Verlag Chemie International.

217. **Kjaer M, Farell PA, Christensen NJ, Galbo H** 1986 Increased epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising athletes. *J. Appl. Physiol.* 61:1693-1700
218. **Kirby LG, Allen AR, Lucki I** 1995 Regional differences in the effects of forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole- acetic acid. *Brain Res.* 682:189–96
219. **Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH** 1999 Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine.* 61:154-162
220. **Kirschbaum C, Wüst S, Hellhammer D** 1992 Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosom Med.* 54:648–657
221. **Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH** 1999 Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med.* 61:154–162
222. **Kirschbaum C, Hellhammer DH** 2000 Salivary cortisol. In: Fink G, editor. *Encyclopedia of stress.* San Diego: Academic Press. p. 379–83.
223. **Klein JF** 1996 Adverse psychiatric effects of systemic glucocorticoids therapy. *Am. Fam. Physician.* 46:1469-1474
224. **Koistinen H, Koistinen R, Selenius L, Ylikorkala Q, Seppala M** 1996 Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. *J. Appl. Physiol.* 80:760–764
225. **Kolbus A, Blasquez-Domingo M, Carotta S, Bakker W, Luedemann S, Von Lindern M, Steinlein P, Beug H** 2003 Cooperative signaling between cytokine receptors and glucocorticoid receptor in the expansion of erythroid progenitors: molecular analysis by expression profiling. *Blood.* 102:3136-3146
226. **Kostka T, Patricot MC, Mathian B, Lacour JR, Bonnefoy M** 2003 Anabolic and catabolic hormonal responses to experimental two-set low-volume resistance exercise in sedentary and active elderly people. *Aging. Clin. Exp. Res.* 15:123-30
227. **Kozłowski S, Chwalbinska-Moneta J, Vigas M, Kaciuba-Uscilko H, Nazar K** 1983 Greater serum GH response to arm than to leg exercise performed at equivalent oxygen uptake. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 52:131–135
228. **Kozłowski S, Chwalbińska-Moneta J, Vigas M, Kaciuba-Uściłko H, Nazar K** 1983 Greater serum GH response to arm than to leg exercise performed at equivalent oxygen uptake. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 52:131-5
229. **Kraemer WJ, Fleck SJ, Callister R, Shealy M, Dudley GA, Maresh CM, Marchitelli L, Cruthirds C, Murray T, Falkel JE** 1989 Training response of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol. *Med. Sci. Sports Exerc.* 21:146±153

230. **Kraemer WJ, Marchitelli L, Gordon SE, et al.** 1990 Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *J. Appl. Physiol.* 69:1442–50
231. **Kraemer WJ, Gordon SE, Fleck SJ, Marchitelli LJ, Mello R, Dziados JE, Friedl K, Harman E, Maresh C, Fry AC** 1991 Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. *Int. J. Sports Med.* 12:228±235
232. **Kraemer RR, Kilgore JL, Kraemer GR, Castracane VD** 1992 Growth hormone, IGF-I, and testosterone responses to resistive exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24:1346±1352
233. **Kraemer WJ, Fleck SJ, Dziados JE, Harman EA, Marchitelli LJ, Gordon SE, Mello R, Frykman PN, Koziris LP, Triplett NT** 1993 Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in females. *J. Appl. Physiol.* 75:594±604
234. **Kraemer WJ, Aguilera BA, Terada M, et al.** 1995 Responses of IGF-I to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. *J. Appl. Physiol.* 79:1310–1315
235. **Kraemer WJ, Staron RS, Hagerman FC, Hikida RS, Fry AC, Gordon SE, Nindl BC, Gothshalk LA, Volek JS, Marx JO, Newton RU, Häkkinen K** 1998 The effects of short-term resistance training on endocrine function in men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 78:69-76
236. **Kraemer RR, Johnson LG, Haltom RW, Kraemer GR, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD** 1999a Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal females with and without hormone replacement therapy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 221:171±177
237. **Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, Etie A, Haltom R, Quinn S, Castracane VD** 1999b Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese females. *Eur. J. Appl. Physiol.* 80:154±8
238. **Kruyt N, Rolland R** 1982 Cortisol, 17-OH-progesterone, and androgen response to a standardized ACTH-stimulation in different stages of the normal menstrual cycle. *Acta. Endocrinol. (Copenh).* 100:427–433
239. **Kudielka BM, Hellhammer J, Hellhammer DH, Wolf OT, Pirke KM, Varadi E, Pilz J, Kirschbaum C** 1998 Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 1756 –1761
240. **Kuipers H, Van't Hullenaar GAC, Pluim BM, Overbeek SE, De Hon O, Van Breda EJ, Van Loon LC** 2008 Four weeks' corticosteroid inhalation does not augment maximal power output in endurance athletes. *Br. J. Sports Med.* 000:1-5

241. **Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C** 2004 HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 29:83–98
242. **Kuoppasalmi K, Naveri H, Harkonen M, Adlercreutz H** 1980 Plasma cortisol, androstenedione, testosterone and luteinizing hormone in running exercise of different intensities. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 40:403-409
243. **Kuroda Y, Mikuni M, Ogawa T, Takahashi K** 1992 Effect of ACTH, adrenalectomy and the combination treatment on the density of 5-HT₂ receptors binding sites in neocortex of rat forebrain and 5-HT₂ receptor-mediated wet-dog shake behaviors. *Psycho-pharmacology*. 108:27-32
244. **Kuroda Y, Mikuni M, Nomura N, Takahashi K** 1993 Differential effect of subchronic dexamethasone treatment on serotonin-2 and β -adrenergic receptors in the rat cerebral cortex and hippocampus. *Neurosci. Lett.* 155:195-198

L

245. **Lac G, Lac N, Robert A** 1993 Salivary assays in saliva: A method to detect plasmatic contaminations. *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.* 101: 257-262
246. **Lac G, Pantelidis D, Robert A** 1997 Salivary cortisol responses to a 30mn submaximal test adjusted to a constant heart rate. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 37:56-60
247. **Lac G, Marquet P, Chassain A, Habrioux G, Galen F** 1999 Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on adrenocortical hormones. *J. Appl. Physiol.* 87: 183-188
248. **Lac G** 2001 Saliva assays in clinical and research biology. *Pathologie Biologie.* 49: 660–667
249. **LaFerrere B, Fried SK, Hough K et al.** 1998 Synergistic effects of feeding and dexamethasone on serum leptin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 282: 671-676
250. **Lamberts SWJ, Verlun T, Osterom R, DeJong P, Hackeng WHL** 1984 Corticotropin releasing factor and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:298-303
251. **Langfort J, Baranczuk E, Pawlak D, Chalimoniuk M, Lukacova N, Marsala J, Gorski J** 2006 The Effect of Endurance Training on Regional Serotonin Metabolism in the Brain During Early Stage of Detraining Period in the Female Rat. *Cellular and Molecular Neurobiology*. Vol. 26, Nos. 7/8
252. **Lassarre C, Girard F, Durand J, Raynaud J** 1974 Kinetics of human growth hormone during submaximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 37: 826 – 830

253. **Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, and Luton JP** 1988 Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 343-348
254. **Le Panse B, Thomasson R, Jollin L, Lecoq AM, Amiot V, Rieth N, De Ceaurriz J, Collomp K** 2009 Short-term glucocorticoid intake improves exercise endurance in healthy recreationally-trained women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 107, 437-443
255. **Liang R, Chan TK, Todd D** 1994 Childhood acute lymphoblastic leukaemia and aplastic anaemia. *Leuk. Lymphoma.* 13:411-415
256. **Linnamo V, Pakarinen A, Komi PV, Kraemer WJ, Häkkinen K** 2005 Acute hormonal responses to submaximal and maximal heavy resistance and explosive exercises in men and women. *J. Strength Cond. Res.* 19:566-71
257. **Livanou T, Ferriman D, James VH** 1967 Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet.* 2:856-9
258. **Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch WE, Price SR, Bergström J, Alvestrand A** 2002 Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur. J. Clin. Invest.* 32, 345-353
259. **Low D, Cable T, Purvis A** 2005 Exercise thermoregulation and hyperprolactinaemia. *Ergonomics.* 48:1547-57
260. **Lowry OH, Rosebrough NY, Far AL, Randall RJ** 1951 Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 :265-275
261. **Lugar A, Watschinger B, Deuster P, Svoboda T, Clodi M, and Chrousos GP** 1992 Plasma growth hormone and prolactin responses to graded levels of acute exercise and to a lactate infusion. *Neuroendocrinology.* 56: 112–117
262. **Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, Loriaux DL, Chrousos GP** 1987 Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiological adaptations to physical training. *New England J. Med.* 316:1309-1315
263. **Luger A, Watschinger B, Deuster P, Svoboda T, Clodi M, Chrousos GP** 1992 Plasma growth hormone and prolactin responses to graded levels of acute exercise and to a lactate infusion. *Neuroendocrinology.* 56:112–117
264. **Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ** 2004a Dihydrotestosterone may inhibit hypothalamo-pituitary-adrenal activity by acting through estrogen receptor in the male mouse. *Neurosci. Lett.* 365:43–47
265. **Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ** 2004b Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.* 16:272– 278

266. **Lupien SJ, Nair NP, Brière S, Maheu F, Tu MT, Lemay M, McEwen BS, Meaney MJ** 2007 The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn.* 65: 209-237

M

267. **Makras P, Koukoulis GN, Bourika G, Papatheodourou G, Bedevis K, Menounos P, Papas D, Kartalis G** 2005 Effect of 4 weeks of basic military training on peripheral blood leucocytes and urinary excretion of catecholamines and cortisol. *J. Sports Sci.* 23:825-834

268. **Malarkey WB, Lipkus IM, Cacioppo JT** 1995 The dissociation of catecholamine and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to daily stressors using dexamethasone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80: 2458– 2463

269. **Malgor LA, Torales PR, Klaimer E, Barrios L, Blanc CC** 1974 Effects of dexamethasone on bone marrow erythropoiesis. *Horm. Res.* 5:269-277

270. **Malgor LA, Barrios L, de Albarenque MV, Verges E, de Markowsky EE, Montiel E** 1987 Erythropoietic action of dexamethasone on the anemia associated with an experimental chronic renal failure. *Acta. Physiol. Pharmacol. Latinoam.* 37:365–76

271. **Marquet P, Lac G, Chassain A, Habrioux G, Galen F** 1999 Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *J. Appl. Physiol.* 87: 175-182

272. **Martin CL, Duclos M, Aguerre S, Mormede P, Manier G, Chaouloff F** 2000 Corticotropic and serotonergic responses to acute stress with/without prior exercise training in different rat strains. *Acta. Physiol. Scand.* 168:421-430

273. **Maron M, Horvath S, Wilkerson J** 1977 Blood biochemical alterations during recovery from competitive marathon running. *Eur. J. Appl. Physiol.* 36:231-8

274. **Masset MP, Fan R, Berk BC** 2009 Quantitative trait loci for exercise training responses in FVB/NJ and C57BL/6J mice. *Physiol. Genomics.* 40 :15-22

275. **Mastorakos G, Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E, Chrousos GP** 2005 Exercise and the stress system. *Hormones (Athens).* 4:73-89

276. **Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, Yasuno A, Nishimura H, Yoshimasa Y, Nishi S, Nakao K** 1997 Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82:2542-7

277. **McCrahen JT, Poland RE** 1989 Saliva and serum cortisol dynamics following intravenous dexaméthasone in normal volunteers. *Life Sciences.* 5: 124-154

278. **McEwen BS** 1992 Steroid hormones: effect on brain development and function. *Horm. Res.* 37:1–10

279. **McGuigan MR, Ghiagiarelli J, Tod D** 2005 Maximal strength and cortisol responses to psyching-up during the squat exercise. *J. Sports Sci.* 23:687-692
280. **McMahon M, Gerich J, Rizza R** 1988 Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab. Rev.* 4: 17-30
281. **Meeusen R, De Meirleir K** 1995 Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med.* 20:160-88
282. **Meeusen R, Thorre K, Chaouloff F, Sarre S, De Meirleir K, Ebinger G, Michotte Y** 1996 Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats. *Brain Res.* 740: 245–52
283. **Meeusen R, Piacentini M, Van Den Eynde S, Magnus L, De Meirleir K** 2001 Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor. *Int. J. Sports Med.* 22: 329–336
284. **Meeusen R, Piacentini MF** 2003 Exercise, fatigue, neuro-transmission and influence of the neuroendocrine axis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 527:521-525
285. **Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF** 2006 Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med.* 36:881-909
286. **Mefford IN** 1981 Application of high performance liquid chromatography with electrochemical detection to neurochemical analysis: measurement of catecholamines, serotonin and metabolites in rat brains. *J. Neurosci. Methods.* 3:207-224
287. **Miller GL** 1959 Protein determination for large numbers of sample. *Analyt. Biochem.* 31
288. **Minetto MA, Lanfranco F, Baldi M, Termine A, Kuipers H, Ghigo E, Rainoldi A** 2007 Corticotroph axis sensitivity after exercise: comparison between elite athletes and sedentary subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 30:215-23
289. **Mittleman KD, Ricci MR, Bailey SP** 1998 Branched-chain amino acids prolong exercise during heat stress in men and women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30: 83–91
290. **Morfin R, Starka L** 2001 Neurosteroid 7-hydroxylation products in the brain. *Int. Rev. Neurobiol.* 46: 79-95
291. **Muller M, Berwaer M, Caccavelli L, Manfroid I, Nalda A, Pendeville H, Pernasetti F, Van de Weerd C, Peers B, Martial JA** 1998 Regulation transcriptionnelle de gène de la prolactine humaine. *Med. Sci.* 11:580-587
292. **Mulligan SE, Fleck SJ, Gordon SE, et al.** 1996 Influence of resistance exercise volume on serum growth hormone and cortisol concentrations in women. *J. Strength Cond. Res.* 10:256—62.

N

293. **Brion N, Guillevin L, Le Parc JM** 1998 *La corticothérapie en pratique*. Masson
294. **Naveri H** 1985a Blood hormone and metabolite levels during graded cycle ergometer exercise. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 45:599 – 603
295. **Naveri H, Kuoppasalmi K, Harkonen M** 1985b Metabolic and hormonal changes in moderate and intense long-term running exercises. *Int. J. Sports Med.* 6:276 –281
296. **Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J** 2004 Salivary cortisol and déhydroépiandrostérone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology.* 29:125-140
297. **Newsholme EA, Leech AR** 1983 Biochemistry for the medical sciences. *Chichester and New York: John Wiley*, p. 784–6
298. **Nieman DC, Henson DA, Smith LL, Utter AC, Vinci DM, Davis JM, Kaminsky DE, Shute M** 2001 Cytokine changes after a marathon race. *J. Appl. Physiol.* 91:109-14
299. **Northrup JP, Grabtree GR, Mattilla RS** 1992 Negative correlation of interleukin 2 transcription by the glucocorticoids receptor. *J. Exp. Med.* 175:1235
300. **Nybo L, Møller K, Pedersen B, Nielsen B, Secher NH** 2003a Association between fatigue and failure to preserve cerebral energy turnover during prolonged exercise. *Acta. Physiol. Scand.* 179:67–74
301. **Nybo L, Nielsen B, Blomstrand E, Møller K, Secher NH** 2003b Neurohumoral responses during prolonged exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 95: 1125–31
302. **Nybo L, Secher NH** 2004 Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Prog. Neurobiol.* 72:223–61

O

303. **Obminski Z, Stupnicki RJ** 1997 Comparison of the testosterone-to-cortisol ratio values obtained from hormonal assays in saliva and serum. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 37: 50-55
304. **O'Connor PJ, Corrigan DL** 1987 Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19:224-228.
305. **Osterberg K, Karlson B, and Hansen AM.** 2009. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress.* 12:70-81
306. **Otto B, Tschop M, Heldwein W et al.** 2004 Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasma ghrelin in human. *Eur. J. Endocrinol.* 151:113-117

307. Owens MJ, Ballenger CA, Knight DL, Nemeroff CB 1996 Platelet 5-hydroxytryptamine (5-HT) transporter and 5-HT_{2A} receptor binding after chronic hyperticosteronemia (\pm)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminoprane administration or neurotoxin-induced depletion of central nervous system 5-HT in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278:1040-1049

P

308. Paccotti P, Minetto M, Terzolo M, Ventura M, Ganzit GP, Borrione P, Termine A, Angeli A 2005 Effects of High-intensity exercise on salivary cortisol in athletes with different training schedules: relationships to serum cortisol and lactate. *Int. J. Sports Med.* 26:747-55

309. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, Gold PW, Deuster PA, Chrousos GP 1996 Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am. J. Physiol.* 271: E601 – E605

310. Pardridge WM 1998 Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem. Res.* 23:635–44

311. Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, Lazaropoulou C, Papassotiriou I, Tsiantis J, Chrousos GB 2007 Elevated morning serum interleukine (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology.* 32:991-999

312. Patchev V, Hayashi S, Orikasa C, Almeida O 1995 Implications of estrogen-dependent brain organization for gender difference in hypothalamic-pituitary-adrenal regulation. *FASEB J.* 9:419–423

313. Pauli JR, Gomes RJ, Luciano E 2006 Hypothalamo-pituitary axis: effects of physical training in rats administered with dexamethasone. *Rev. Neurol.* 42:325-31

314. Peiffer A, Barden N 1987 Estrogen-induced decrease of glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid concentration in rat anterior pituitary gland. *Mol. Endocrinol.* 1:435–440

315. Pennington AJ, Pentreath VW 1987 Transmitter-induced glycogenolysis and glyconeogenesis in leech segmental ganglia. *J. Physiol.* 82:218-228

316. Perley M, Kipnis D 1966 Effects of glucocorticoids on plasma insulin. *N. Engl. J. Med.* 274:1237-1241

317. Perraudin V, Delarue C, Lefebvre H, Contesse V, Kuhn JM, Vaudry H 1993 Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76:1522–1528

318. **Peters JR, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hall R** 1982 Salivary cortisol assays for assessing pituitary-adrenal reserve. *Clin. Endocrinol.* 17: 583-592
319. **Petrides JS, Mueller GP, Chrousos GP, Kalogeras K, Deuster PA** 1994 Exercise-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: differential sensitivity to glucocorticoid suppression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79:377-383
320. **Petrides JS, Gold PW, Mueller GP, Singh A, Stratakis C, Chrousos GP, Deuster PA** 1997 Marked differences in functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis between groups of men. *J. Appl. Physiol.* 82:1979-88
321. **Pfeiffer A, Lapointe B, Barden N** 1991 Hormonal regulation of type II glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in rat brain. *Endocrinology.* 129:2166 – 74
322. **Piacentini MF, Meeusen R, Buyse L** 2002 No effect of noradrenergic reuptake inhibitor on performance in trained cyclists. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34:1189–93
323. **Picard M, Bénéteau V, Blu J, Guérin M, Cloix JF, Dufour T, Guillaumet G, Hevor TK** 2007 Behavioural and neurochemical changes in mice submitted to a new pyridine derivative. *Biogenic Amines.* 21:5-14
324. **Pincus SM, Gevers E, Robinson ICAF, Van den Berg G, Roelfsema F, Hartman ML, Veldhuis JD** 1996 Females secrete growth hormone with more process irregularity than males in both human and rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 270: E107–E115
325. **Pitsiladis YP, Strachan AT, Davidson I** 2002 Hyperprolactinaemia during prolonged exercise in the heat: evidence for a centrally mediated component of fatigue in trained cyclists. *Exp. Physiol.* 87:215–26
326. **Plihal W, Krug R, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J** 1996 Corticoid receptor mediated effects on mood in humans. *Psychoneuroendocrinol.* 21:515-523
327. **Poland JL, Poland JW, Honey RN** 1982 Differential response of rat cardiac and skeletal muscle glycogen to glucocorticoids. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 60:634-7
328. **Poll AM, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y, Stanzel S, Gilsbach JM, Gressner A, Yagmur E** 2007 Saliva collection method affects predictability of serum. *Clinica Chimica Acta.* 382:15-19
329. **Pospisil M, Zakopalova I, Netikova J** 1972 The effect of hydrocortisone pretreatment upon erythropoietic recovery after a single sublethal X-ray exposure of mice. *Folia. Biol.* 18:284-291
330. **Port K** 1991 Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulating during incremental exercise testing. *Int. J. Sports Med.* 12:490-4

331. **Pranzatelli MR, Eng B** 1989 Chronic ACTH treatment: influence on 5-HT₂ receptors and behavioral supersensitivity induced by 5,7-dihydroxytryptamine lesions. *Peptides*. 10 :5-8
332. **Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbott RD, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A** 1999 Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J. Appl. Physiol.* 87:498–504
333. **Pritzlaff CJ, Wideman L, Blumer J, Jensen M, Abbott RD, Gaesser GA, Veldhuis JD, and Weltman A** 2000 Catecholamine release, growth hormone secretion, and energy expenditure during exercise vs. recovery in men. *J. Appl. Physiol.* 89: 937–946
334. **Pritzlaff-Roy CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbott R, Gutgesell M, Hartman ML, Veldhuis JD, and Weltman A** 2002 Gender governs the relationship between exercise intensity and growth hormone release in young adults. *J. Appl. Physiol.* 92: 2053–2060
335. **Pullinen T, Mero A, Huttunen P, Pakarinen A, Komi PV** 2002 Resistance exercise-induced responses in men, women, and pubescent boys. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34:806-13
336. **Putnam K, Chrousos GP, Nieman LK, Rubinow DR** 2005 Sex-related differences in stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis during induced gonadal suppression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:4224-4231

Q

337. **Qi D, Pulinilkunnil T, An D, Ghosh S, Abrahani A, Pospisilik JA, Brownsey R, Wambolt R, Allard M, Rodrigues B** 2004 Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate. *Metabolism. Diabetes.* 53: 1790 – 1797

R

338. **Raastad T, Bjørø T, Hallén J** 2000 Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 82:121-8
339. **Raekallio MR, Kuusela EK, Lehtinen ME, Tykkyläinen MK, Huttunen P, Westerholm FC** 2005 Effects of exercise-induced stress and dexamethasone on plasma hormone and glucose concentrations and sedation in dogs treated with dexmedetomidine. *Am. J. Vet. Res.* 66:260-5
340. **Raff H, Raff JL, Findling JW** 1998 Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 2681-2686
341. **Rantonen PJ, Pentilla I, Meurman JH, Savolainen K, Narvanen S, Helenius T** 2000 Growth hormone and cortisol in serum and saliva. *Acta Odontologica Scandinavica.* 58:299–303

- 342. Raynaud J, Drouet L, Martineaud JP, Bordachar J, Coudert J, Durand J** 1981 Time course of plasma growth hormone during exercise in humans at altitude. *J. Appl. Physiol.* 50:229–233
- 343. Raynaud J, Capderou A, Martineaud JP, Bordachar B, and Durand J** 1983 Intersubject variability of growth hormone time course during different types of work. *J. Appl. Physiol.* 55: 1682–1687
- 344. Richard D, Atkinson G, Waterhouse J** 1997 Biological rhythms & exercise. *Oxford University Press*
- 345. Rinehard JJ, Sagone AL, Balcerzak SP** 1975 Effect of corticosteroid therapy on human monocyte function. *N. Engl. J. Med.* 292:236
- 346. Robinson-Rechavi M, Carpentier AS, Duffraisse M, Laudet V** 2001 How many hormone receptors are there in the human genome? *Trends Genet.* 17:554-556
- 347. Roelands B, Meeusen R** 2010 Alterations in central fatigue by pharmacological manipulations of neurotransmitters in normal and high ambient temperature. *Sports Med.* 4:229-246
- 348. Roth J, Glick SM, Yalow RS, Berson SA** 1963 Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification. *Metabolism.* 12:577-9
- 349. Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M** 2004 Glucocorticoids and their receptor: mechanisms of action and clinical implications. *Rev. Med. Intern.* 25:636-647
- 350. Rubin RT, Sekula LK, O'Toole S, Rhodes ME, Czambel RK** 1999 Pituitary-adrenal cortical responses to low-dose physostigmine and arginine vasopressin administration in normal women and men. *Neuropsychopharmacology.* 20:434 – 446
- 351. Rubin RT, Rhodes ME, Czambel RK** 2003 Plasma leptin suppression by arginine vasopressin in normal women and men. *Life Sci.* 72:1209-20
- 352. Rudolph DL, McAuley E** 1998 Cortisol and affective responses to exercise. *J. Sports. Sci.* 16:121-128
- 353. Rupperecht M, Rupperecht R, Koch HU, Haack D, Muller OA, Hornstein OP** 1991 Multihormonal response to dexamethasone. A study in atopic dermatitis and normal controls. *Acta Derm. Venereol.* 71: 214-218

S

- 354. Sandoval DA, Matt KS** 2002 Gender differences in the endocrine and metabolic responses to hypoxic exercise. *J. Appl. Physiol.* 92:505-512
- 355. Sany, J** Clot Eds, *Médecine et Sciences*, Flammarion, Paris, 1989 : 6382

- 356. Sapolsky RM, Plotsky PM** 1990 Hypercortisolism and its possible neural bases. *Biol. Psychiatry.* 27:937-952
- 357. Sartorio A, P Morpurgo, Cappiello V, Agosti F, Marazzi N, C Giordani, Rigamonti AE, Muller EE, Spada A** 2008 Exercise-induced effects on growth hormone levels are associated with ghrelin changes only in presence of prolonged exercise bouts in male athletes *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 48:97-101
- 358. Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL, Mohan S, Cooper DM** 1996 Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81:3492–3497
- 359. Segura R, Ventura JL** 1988 Effect of L-tryptophan supplementation on exercise performance. *Int. J. Sports Med.* 9:301–5
- 360. Seeman TE, Singer B, Wilkinson CW, McEwen B** 2001 Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology.* 26: 225–240
- 361. Silva IN, Cunha CF, Finch FL, Colosimo EA** 2006 Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after corticotherapy by using basal cortisol secretion. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 50: 118-124
- 362. Snegovskaya V, Viru A** 1993 Elevation of cortisol and growth hormone levels in the course of further improvement of performance capacity in trained rowers. *Int. J. Sports Med.* 14:202–206
- 363. Smits HH, Grunberg K, DeRijk RH, Sterk PJ, Hiemstra PS** 1998 Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise. *Clin. Exp. Immunol.* 111: 463– 468
- 364. Soares DD, Lima NR, Coimbra CC, Marubayashi U** 2002 Evidence that tryptophan reduces mechanical efficiency and running performance in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 74:357–62
- 365. Soetens E, De Meirleir K, Hueting JE** 1995 No influence of ACTH on maximal performance. *Psychopharmacol.* 118:260–6
- 366. Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AI, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG** 1979 Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet.* 24: 630-633
- 367. Srivastava AS, Kaushal S, Mishra R, Lane TA, Carrier E** 2006 Dexamethasone facilitates erythropoiesis in murine embryonic stem cells differentiating into hematopoietic cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 346:508–16
- 368. Stausz I, Barcsak J, Kekes E** 1993 Prednisone induced acute changes in circulating neutrophil granulocytes: I. In cases of normal granulocytes reserves. *Haematologica.* 1:379

369. **Stensrud T, Ingjer F, Holm H, Stromme SB** 1992 L-tryptophan supplementation does not improve running performance. *Int. J. Sports Med.* 13:481–5
370. **Strachan AT, Maughan RJ** 1999 The hormonal response to a d-fenfluramine challenge in trained and sedentary men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31:547–53
371. **Strachan AT, Leiper JB, Maughan RJ** 2004 Paroxetine administration failed to influence human exercise capacity, perceived effort or hormone responses during prolonged exercise in a warm environment. *Exp. Physiol.* 89:657–64
372. **Streck WF, Lockwood DH** 1979 Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am. J. Med.* 66: 910-914
373. **Struder HK, Hollmann W, Platen P, Wostmann R, Ferrauti A, Weber K** 1997 Effect of exercise intensity on free tryptophan to branched-chain amino acids ratio and plasma prolactin during endurance exercise. *Can. J. Appl. Physiol.* 22:280–91
374. **Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Donike M, Gotzmann A, Weber K** 1998 Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. *Horm. Metab. Res.* 30: 188–94
375. **Strüder HK, Hollmann W, Platen P, Rost R, Weicker H, Kirchhof O, Weber K** 1999 Neuroendocrine system and mental function in sedentary and endurance-trained elderly males. *Int. J. Sports. Med.* 20:159-66
376. **Stryker T, Molitch M** 1985 Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am. J. Med.* 79:271–6
377. **Suikkari AM, Sane T, Seppala M, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Koivisto VA** 1989 Prolonged exercise increases serum insulin-like growth factor-binding protein concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68:141–144
378. **Sutton J, Lazarus L** 1976 Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. *J. Appl. Physiol.* 41: 523–527
379. **Sutton JR** 1978 Hormonal and metabolic responses to exercise in subject of high and low work capacities. *Med. Sci. Sports.* 10:1–6
380. **Swinburn CR, Wakefield JM, Newman SP, Jones PW** 1988 Evidence of prednisolone induces mood change ('steroid euphoria') in patients with chronic obstructive airways disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 26: 709-713

T

381. **Tabata I, Atomi Y, Miyashita M** 1984 Blood glucose concentration dependent ACTH and cortisol responses to prolonged exercise. *Clin. Physiol.* 4:299-307
382. **Takahashi M, Morinobu S, Totsuka S, Endoh M** 1996 Chronic dexamethasone administration decreases noradrenaline-stimulated, but not serotonin-stimulated,

phosphoinositide metabolism in rat brain. *Naunym-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 353:616-620

383. Takao K, Nagatani, Kitamura, Yamawaki S 1997 Effects of corticosterone on 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor binding and on the receptor-mediated behavioral responses of rat. *Eur. J. Pharmacol.* 333:123-128

384. Tarnopolsky LJ, MacDougall JD, Atkinson SA, Tarnopolsky MA, Sutton JR 2000 Gender differences in substrate for endurance exercise. *J. Appl. Physiol.* 68:302-308

385. Tataranni P, Larson D, Snitker S, Young J, Flatt J, Ravussin E 1996 Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am. J. Physiol.* 271: E317 – E325

386. Thakore GD, Dinan TH 1994 Subnormal growth hormone responses to acutely administered dexamethasone in depression. *Clinical Endocrinology.* 40, 623-627

387. Timón Andrada R, Maynar Mariño M, Muñoz Marín D, Olcina Camacho GJ, Caballero MJ, Maynar Mariño JI 2007 Variations in urine excretion of steroid hormones after an acute session and after a 4-week programme of strength training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 99:65-71

388. Timmons BW, Hamadeh MJ, Devries MC, Tarnopolsky MA 2005 Influence of gender, menstrual phase, and oral contraceptive use on immunological changes in response to prolonged cycling. *J. Appl. Physiol.* 99:979-85

389. Tombaugh GC, Yang SH, Swanson RA, Sapolsky RM 1992 Glucocorticoids exacerbate hypoxic and hypoglycemic hippocampal injury in vitro: biochemical correlates and a role for astrocytes. *J. Neurochem.* 59: 137-46

390. Traustadóttir T, Bosch PR, Cantu T, Matt KS 2004 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and recovery from high-intensity exercise in women: effects of aging and fitness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:3248-54

391. Tremblay MS, Jennifer Y, Copeland L, Van Helder W 2004 Effect of training status and exercise mode on endogenous steroid hormones in men. *J. Appl. Physiol.* 96:531-539

392. Tremblay MS, Copeland JL, Van Helder W 2005 Influence of exercise duration on post-exercise steroid hormone responses in trained males. *Eur. J. Appl. Physiol.* 94:505-13

U

393. Udden J, Bjorntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rossner S 2003 Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J. Intern. Med.* 253: 225-233

394. Udupa KB, Crabtree HM, Lipschitz DA 1986 In vitro culture of proerythroblasts: characterization of proliferative response to erythropoietin and steroids. *Br. J. Haematol.* 62:705-714

V

395. Vale WW, Spiess S, Rivier C 1981 Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science.* 213:1394-1397

396. Van Baak M 1990 Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 19 : 32-43

397. Van den Berg G, Veldhuis JD, Frolich M, Roelfsema F 1996 An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of GH secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81:2460 –2466

398. Vander SL, Widmaler EP, Raff H, Strang KT 2004 Physiologie humaine. Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. *Edition Maloine, 4^{ème} edition*

399. Van Hall G, Raaymakers JS, Saris WH, Wagenmakers AJ 1995 Ingestion of branched-chain amino acids and tryptophan during sustained exercise in man: failure to affect performance. *J. Physiol.* 486:789–94

400. Vasankari TJ, Kujala UM, Taimela S, Huhtaniemi IT 1993 Pituitary gonadal response to gonadotropin releasing hormone stimulation is enhanced in men after strenuous physical exercise. *Acta Endocrinologica.* 129:9-14

401. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G 1991 Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hypsomatotropism of obesity in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 72:51–59

402. Veldhuis JD, Liem AY, South S, Weltman A, Weltman J, Clemmons DA, Abbott R, Mulligan T, Johnson ML, Pincus S 1995 Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80:3209 – 3222

403. Veldhuis JD 1998 Neuroendocrine control of pulsatile growth hormone release in the human: relationship with gender. *Growth Horm. IGF Res.* 8, Suppl. B: 49–59

404. Veldhuis JD, Patrie J, Wideman L, Patterson M, Weltman JY, Weltman A 2004 Contrasting negative-feedback control of endogenously driven and exercise-stimulated pulsatile growth hormone secretion in women and men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:840 – 846

- 405. Velardo A, Pantaleoni M, Valerio L, Barini A, Marrama P** 1991 Influence of exercise on dehydroepiandrosterone sulphate and delta 4-androstenedione plasma levels in man. *Exp. Clin. Endocrinol.* 97:99-101
- 406. Viau V, Lee P, Sampson J, Wu J** 2003 A testicular influence on restraint-induced activation of medial parvocellular neurons in the paraventricular nucleus in the male rat. *Endocrinology.* 144:3067–3075
- 407. Viau V, Meaney MJ** 2004 Testosterone-dependent variations in plasma and intrapituitary corticosteroid binding globulin and stress hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the male rat. *J. Endocrinol.* 181:223–231
- 408. Viau V, Bingham B, Davis J, Lee P, Wong M** 2005 Gender and puberty interact on the stress-induced activation of parvocellular neurosecretory neurons and corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology.* 146:137–146
- 409. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY** 1983 Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann. Clin. Biochem.* 20:329–35
- 410. Viru A, Karelson K, Smirnova T** 1992 Stability and variability in hormonal responses to prolonged exercise. *Int. J. Sports Med.* 13: 230 –235
- 411. Viru M, Hackney AC, Janson T, Karelson K, Viru A** 2008 Characterization of the cortisol response to incremental exercise in physically active Young men. *Acta. Physiol. Hung.* 95:219-27
- 412. Vislocky LM, Gaine PC, Pikosky MA, Martin WF, Rodriguez NR** 2008 Gender impacts the post-exercise substrate and endocrine response in trained runners. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 26;5:7
- 413. Von Linden M, Zauner W, Mellitzer G, Steinlein P, Fritsch G, Huber K, Lowenberg B, Beug H** 1999 The glucocorticoid receptor cooperates with the erythropoietin receptor and c-Kit to enhance and sustain proliferation of erythroid progenitors in vitro. *Blood.* 94:550-559
- 414. Von Zerssen D** 1976 Psychotropic action of hormones. Edition *Turan M, Laudahn G, Hermann WM*
- 415. Vuorimaa T, Ahotupa M, Häkkinen K, Vasankari T** 2008 Different hormonal response to continuous and intermittent exercise in middle-distance and marathon runners. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 18:565-72

W

- 416. WADA** 2011 Liste des interdictions. www.wada-ama.org
- 417. Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF** 1978 Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin. Chem.* 249:1460-3

- 418. Wallace JD, Cuneo RC, Baxter R, Orskov H, Keay N, Pentecost C, Dall R, Rosen T, Jørgensen JO, Cittadini A, Longobardi S, Sacca L, Christiansen JS, Bengtsson BA, Sonksen PH** 1999 Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:3591–3601
- 419. Watson AC, Rosenfield RL, Fang VS** 1988 recovery from glucocorticoid inhibition of the responses to corticotrophin-releasing hormone. *Clin. Endocrinol.* 28: 471-475
- 420. Watson P, Shirreffs SM, Maughan RJ** 2004 The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment. *Eur. J. Appl. Physiol.* 93:306–14
- 421. Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, Evans WS, Veldhuis JD, and Rogol AD** 1992 Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity. *J. Appl. Physiol.* 72: 2188–2196
- 422. Weltman A, Weltman JY, Hartman ML, Abbott RD, Rogol AD, Evans WS, and Veldhuis JD** 1994 Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78: 543–548
- 423. Weltman A, Weltman JY, Pritzlaff Roy C, Wideman L, Patrie J, Evans WS, Veldhuis JD** 2006 Growth hormone response to graded exercise intensities is attenuated and the gender difference abolished in older adults. *J. Appl. Physiol.* 100:1623-1629
- 424. Wideman L, Weltman JY, Shah N, Story S, Veldhuis JD, Weltman A** 1999 Effects of gender on exercise-induced growth hormone release. *J. Appl Physiol* 87:1154 – 1162
- 425. Wideman L, Weltman JY, Patrie JT, Bowers CY, Shah N, Story S, Veldhuis JD, and Weltman A** 2000 Synergy of L-arginine and GHRP-2 stimulation of GH in men and women: modulation by exercise. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279: R1467–R1477
- 426. Wideman L, Weltman JY, Hartman ML, Veldhuis JD, and Weltman A** 2002 Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise. *Sports Med.* 32: 987–1004
- 427. Wideman L, Consitt L, Patrie J, Swearingin B, Bloomer R, Davis P, Weltman A** 2006 The impact of sex and exercise duration on growth hormone secretion. *J. Appl. Physiol.* 101:1641–1647
- 428. Wilkström AC** 2003 Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation: Glucocorticoid action and novel mechanisms of steroid resistance: role of glucocorticoid receptor-interacting proteins for glucocorticoid responsiveness. *J. Endocrinol.* 178:331-337

429. **Wilson WM, Maughan RJ** 1992 Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. *Exp. Physiol.* 77:921-4
430. **Wilson WM, Marsden CA** 1996 In vivo measurement of extracellular serotonin in the ventral hippocampus during treadmill running. *Behav. Pharmacol.* 7:101-4
431. **Wittert GA, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA** 1996 Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 28:1015-9

Y

432. **Yarrow JF, Borsa PA, Borst SE, Sitren HS, Stevens BR, White LJ** 2008 Early-phase neuroendocrine responses and strength adaptations following eccentric-enhanced resistance training. *J. Strength Cond. Res.* 224:1205-14
433. **Young SN** 1986 The clinical psychopharmacology of tryptophan. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ, editors. *Nutrition and the brain, vol 7. New York: Raven Press*; p. 49-88
434. **Young AH, MacDonald LM, St John H, Dick H, Goodwin GM** 1992 The effects of corticosterone on 5-HT receptor function in rodents. *Neuropharmacology.* 31:433-438
435. **Young EA** 1996 Sex differences in response to exogenous corticosterone: a rat model of hypercortisolemia. *Mol. Psychiatry.* 4:313-9

Z

436. **Zaccaria M, Varnier M, Piazza P, Noventa D, Ermolao A** 1999 Blunted growth hormone response to maximal exercise in middle-aged versus young subjects and no effect of endurance training. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:2303-2307
437. **Zito GE, Lynch EC** 1977 Prednisolone-responsive congenital erythroid hypoplasia. *J. Am. Med. Assoc.* 237:991-992
438. **Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, O'Connell EJ, Yunginger JW** 1986 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77: 9-13

Short-term glucocorticoid intake improves exercise endurance in healthy recreationally trained women

Bénédicte Le Panse · Rémi Thomasson · Laetitia Jollin · Anne-Marie Lecoq · Virgile Amiot · Nathalie Rieth · Jacques De Ceaurriz · Katia Collomp

Accepted: 27 July 2009 / Published online: 11 August 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract The present study investigated whether short-term oral administration of glucocorticoid would modify performance and selected hormonal and metabolic parameters during submaximal exercise in healthy women. Nine recreational female athletes completed cycling trials at 70–75% VO_2 max until exhaustion after either placebo (Pla, gelatin) or oral prednisone (Cor, Cortancyl, 50 mg per day for 1 week) treatment, according to a double-blind and randomized protocol. Blood samples were collected at rest; after 10, 20, and 30 min of exercise; at exhaustion; and after 10 and 20 min of passive recovery for adrenocorticotrophic hormone (ACTH), dehydroepiandrosterone (DHEA), prolactin (PRL), growth hormone (GH), insulin (Ins), blood glucose (Glu), and lactate (Lac) determination. Cycling time was significantly increased with short-term Cor intake (Cor: 66.4 ± 8.4 vs. Pla: 47.9 ± 6.7 min, $P < 0.01$). ACTH and DHEA remained completely blunted throughout the experiment with Cor versus Pla ($P < 0.01$), whereas GH and PRL were significantly decreased with Cor after, respectively, 20 and 30 min of exercise ($P < 0.05$). No significant difference in Ins or Glu values was found between

the two treatments but Lac concentrations were significantly increased with Cor versus Pla between 10 and 30 min of exercise ($P < 0.05$). These data indicate that short-term glucocorticoid intake improved endurance performance in women, but further investigation is needed to determine whether these results are applicable to elite female athletes and, if so, current WADA legislation needs to be changed.

Keywords Prednisone · Performance · Submaximal exercise · Hormone · Metabolism · Female

Introduction

Local administration of glucocorticoids (GC) is currently tolerated by the World Anti-Doping Agency (WADA) without (i.e., for topical preparations) or with (i.e., for intraarticular, periarticular, peritendinous, epidural, intradermal and inhalation routes) a therapeutic use exemption (TUE). This decision allows, in particular, for the treatment of bronchospasm and exercise-induced asthma (inhalation route). Indeed, it is likely that local low-dose administration without significant systemic availability will fail to improve performance, as recently demonstrated for inhalers (Kuipers et al. 2008). However, WADA bans systemic administration of GC, but only in-competition (i.e., limiting detection to acute abuse) because it may give an unfair competitive advantage to users through its neurostimulatory, anti-inflammatory, and metabolic effects, which have been well described at rest (Bauer et al. 1999; McMahon et al. 1988; Qi et al. 2004; Swinburn et al. 1988; Tataranni et al. 1996). There have been curiously few studies on systemic GC administration and exercise performance, however, and the results have been inconsistent regarding the ergogenic effect in humans, possibly due to

B. Le Panse · R. Thomasson · L. Jollin · A.-M. Lecoq · N. Rieth · K. Collomp (✉)
Laboratoire AMAPP, EA 4248,
Université d'Orléans, Allée du Château,
BP 6237, 45062 Orléans Cedex 2, France
e-mail: katia.collomp@univ-orleans.fr

A.-M. Lecoq · V. Amiot
Service de Physiopathologie de l'Exercice,
CHR Orléans, Orleans, France

J. De Ceaurriz · K. Collomp
Département des Analyses,
Agence Française de Lutte contre le Dopage,
Chatenay-Malabry, France

differences in the mode of administration (acute/short-term) and the exercise intensity.

In fact, no study has yet demonstrated any ergogenic effect in humans after acute systemic administration of either adrenocorticotropic hormone (ACTH) or GC, whatever the exercise intensity: 70–75% VO_2 max (Arlettaz et al. 2008b), 80–85% VO_2 max (Arlettaz et al. 2006), or maximal exercise (Soetens et al. 1995), despite a probable increase in lipid oxidation and a decrease in CHO oxidation during submaximal exercise (Arlettaz et al. 2008a).

One study of short-term systemic administration of GC focused on the effects of dexamethasone intake (0.5 and 1.5 mg per day for 4.5 days) (Marquet et al. 1999) during maximal exercise without demonstrating any ergogenic effect of the treatment. A maximal test, however, may be inappropriate to reveal the ergogenic effects of this pharmacologic class (Collomp and Arlettaz 2008). Indeed, contrary to acute intake, a significant improvement in performance was found in healthy recreational male athletes at 70–75% VO_2 max after short-term prednisolone treatment (60 mg per day for 1 week), both with (Collomp et al. 2008) and without (Arlettaz et al. 2007) combined intense training. However, it has yet to be determined whether short-term systemic administration of this drug increases performance in women.

The present study was, therefore, designed to test the hypothesis that short-term oral administration of glucocorticoid (prednisone, 50 mg per day for 1 week) would improve performance during submaximal exercise in a group of non-asthmatic recreational female athletes. Performance and hormonal [ACTH, dehydroepiandrosterone (DHEA), prolactin (PRL), growth hormone (GH), insulin] and metabolic parameters (blood glucose, lactate) were monitored.

Methods

Subjects

Nine recreational female athletes agreed to participate in the study after being informed of the nature of the experiments. Each subject signed a consent form that outlined possible risks due to the procedure. The protocol was approved by the Ethics Committee of the Tours Hospital. The subjects had been cycling and/or running two to three times per week for at least 3 years. They were screened with a medical history and physical examination to exclude those with a history of bronchospasm or atopy. Exclusion criteria included respiratory tract infection in the previous month, regular tobacco use, regular use of any medication, asthma or allergy in the 5 years prior to the study, and a restriction in forced expiratory volume during 1 s (FEV1) of more than 10% after exercise. Subjects were required to

have been taking a low-dose oral contraceptive (OC) pill continuously over the past 12 months. The sample size was determined on the basis of previous studies in our laboratory and we estimated that this number of subjects would be sufficient to detect a between-treatment difference of 15% in physical performance. Subjects were 20.4 ± 0.2 (SE) years of age and weighed 62.4 ± 1.8 kg. No significant changes in body weight were measured at the end of the experiment.

Experimental procedure

In the month before the first treatment, an incremental test for maximum oxygen uptake (VO_2 max) was conducted on a Monark cycle ergometer (model 918E, Monark-Crescent AB, Varberg, Sweden) to select a power output eliciting 70–75% of VO_2 max, following a standard laboratory procedure. Mean VO_2 max was 43.8 ± 1.6 ml kg^{-1} min^{-1} . To increase the reproducibility of time to exhaustion and to habituate the subjects to the protocol, they returned for one additional submaximal (70–75% VO_2 max) trial ride in the week prior to the actual experiment.

Subjects were asked to maintain their exercise routines and normal food intake and were required to continue taking the OC pill at the same time each day as specified for OC usage throughout the experiment period. They were also asked to abstain from intense exercise and caffeine and alcohol intake for 24 h before each trial, always carried out in the second part of the menstrual cycle.

Drug

The double-blind, randomized cross-over study consisted of two 1-week periods of treatment for each subject separated by a 4-week drug-free washout (WO) period: placebo (Pla) and prednisone (Cor). Pla (gelatin) and Cor (trade name: Cortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory, Paris) were packaged in identical capsules. During the experimental periods, the subjects took five capsules per day of either Pla or Cor (50 mg, i.e., two tablets per capsule) at home, between 7:00 and 8:00 a.m., over 7 days. They were questioned about which of the two treatments they thought they had received first and were unable to report any difference.

The trials to exhaustion were performed on the 7th day of each treatment period, 3 h after a final capsule ingestion, with an additional trial to exhaustion performed after the drug-free WO period.

Experimental protocol

The protocol for the two trials was identical. Trials were held at the same time of day (10:00–11:00 a.m.) for all

subjects in order to prevent diurnal variations in hormonal responses. On the actual testing days, subjects reported to the laboratory between 9:00 and 10:00 a.m., 2 h after ingesting capsules containing either Pla or Cor (50 mg) and 1 h after ingesting a small meal, which was identical for each trial. Dietary consistency (about 500 kcal) was confirmed through self-reported diet records and questioning before each trial. After insertion of a catheter into a superficial forearm vein (9:30–10:30 a.m.), subjects then rested (30 min) and, between 10:00 and 11:00 am, a resting blood sample was taken and they then exercised at 70–75% VO_2 max until exhaustion. Blood samples were taken every 10 min during the first 30 min of exercise and the first 20 min of recovery. No samples were taken between 30 min and exhaustion so that subjects could not count samples as a crude time device. Exhaustion was determined by the investigators when cadence could no longer be maintained at a rate of 90% of the subject's set rate. Water was given ad libitum during exercise. Subjects did not have access to any indication of time after the initial 30-min sampling period during exercise and the results were disclosed only on completion of the entire study.

Blood analyses

Blood samples (7 ml) were immediately transferred to different tubes. Two milliliters were placed in a chilled sodium heparinized tube for insulin (Ins) determination. Two milliliters were transferred to a nontreated tube for PRL and GH analyses. The last 3 ml were placed in a chilled EDTA-aprotinin tube for ACTH and DHEA analyses. All tubes were promptly centrifuged at 3,000 rpm for 10 min at 4°C and stored at –72°C until assays. Hematocrit, hemoglobin, blood glucose (Glu) and lactate (Lac) were immediately measured (OMNI, Neuilly, France).

Enzyme-linked immunosorbent assays were used for most of the analyses: ACTH, GH, PRL, DHEA, Ins (kits from Biomerica, USA: ACTH; kits from DRG, Germany: DHEA and Ins; kits from DSL, USA: GH; kits from Bioadvance, France: PRL)

All assays were made in duplicate. Coefficients of variation (inter- and intra-assay) for all parameters were always <10%.

Statistics

Data are presented as mean values \pm standard error of the mean (SE).

A specific test for cross-over trials was used to determine whether there were any significant differences (1) between Pla and Cor performance parameters and (2) between the WO trial and the Pla trial to verify the complete elimination of the Cor effect. Differences in all the measured hormonal

and metabolic variables were statistically analyzed for time and treatment effects using a two-way ANOVA. When a significant *F* ratio was observed, a Newman–Keuls multiple comparison test was performed to determine the location of the differences. The null hypothesis was rejected at $P < 0.05$.

Results

Performance responses

No rank effect was detected. Time to exhaustion was significantly longer in Cor as opposed to Pla: Cor: 66.4 ± 8.4 min; Pla: 47.9 ± 6.7 min ($P < 0.01$). Cycling time was increased with Cor versus Pla in all subjects, with an individual between-treatment difference greater than 15% in physical performance detected in six subjects. There was no significant difference in time to exhaustion between Pla and the additional trial to exhaustion performed after the drug-free WO period, WO: 38.7 ± 3.8 min (Fig. 1).

Hormonal and metabolic data

Hemoconcentration occurred in all the exercise samples since there was a significant increase in hematocrit and in hemoglobin ($P < 0.05$), without significant difference between trials. Therefore, we have chosen to present the measured values corrected by the plasma volume variations, according to the Dill and Costill's formula (Figs. 2, 3, 4).

Adrenocorticotrophic hormone and dehydroepiandrosterone

Adrenocorticotrophic hormone and DHEA values were significantly decreased with Cor treatment versus Pla ($P < 0.01$) at rest, while exercising and in recovery.

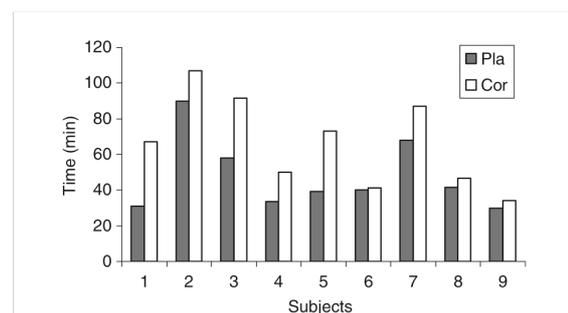


Fig. 1 Individual cycling times to exhaustion after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment

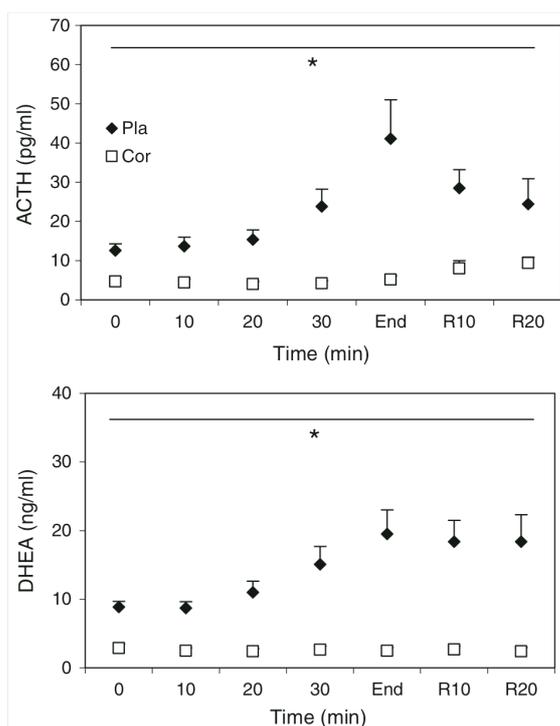


Fig. 2 Adrenocorticotrophic hormone and DHEA responses (mean \pm SE) at rest; during cycling: 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), exhaustion (End); and recovery: 10 min (R10), 20 min (R20) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment

With Pla but not with Cor, exercise induced a significant increase in ACTH and DHEA concentrations ($P < 0.05$) after 30 min of exercise (Fig. 2).

Growth hormone and prolactin

The basal GH and PRL values were identical after Pla and Cor treatment, but exercise and recovery GH and PRL concentrations were significantly decreased by Cor intake versus Pla ($P < 0.05$) from, respectively, 20 and 30 min of exercise (Fig. 3).

With both treatments, GH concentration was significantly increased after 10 min of exercise until exhaustion ($P < 0.05$). PRL value was significantly increased after 30 min of exercise with Pla but no exercise effect was detected with Cor.

Insulin, blood glucose, and lactate

The ANOVA revealed a significant treatment effect on Lac, but not on Ins or Glu concentrations. Blood lactate appeared significantly increased between 10 and 30 min of exercise after Cor versus Pla ($P < 0.05$) (Fig. 4).

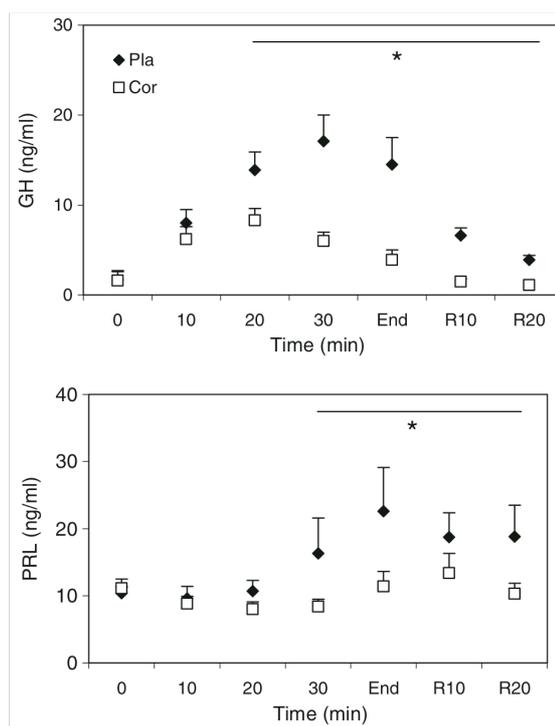


Fig. 3 Growth hormone and PRL responses (mean \pm SE) at rest; during cycling: 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), exhaustion (End); and recovery: 10 min (R10), 20 min (R20) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment

Exercise induced a significant decrease in Ins values after 20 min of exercise ($P < 0.05$) with Pla and Cor. There was a significant decrease in Glu ($P < 0.05$) between 10 and 30 min of exercise, with a significant increase during recovery with both treatments ($P < 0.05$). Exercise induced a significant increase in Lac ($P < 0.05$) after 10 min of exercise until the end of the experiment.

Discussion

The major finding of this study was that, under controlled laboratory conditions, short-term therapeutic oral administration of glucocorticoid (50 mg prednisone per day for 1 week) led to a significant improvement in exercise endurance during a 70–75% VO_2 max submaximal exercise in healthy recreationally trained women. The concomitant alterations in the hormonal and metabolic exercise parameters indicated that short-term administration of this drug had both central and peripheral effects.

It seems probable that the widespread use of GC in the sporting world is a consequence of their supposed physiological and psychological effects that could theoretically

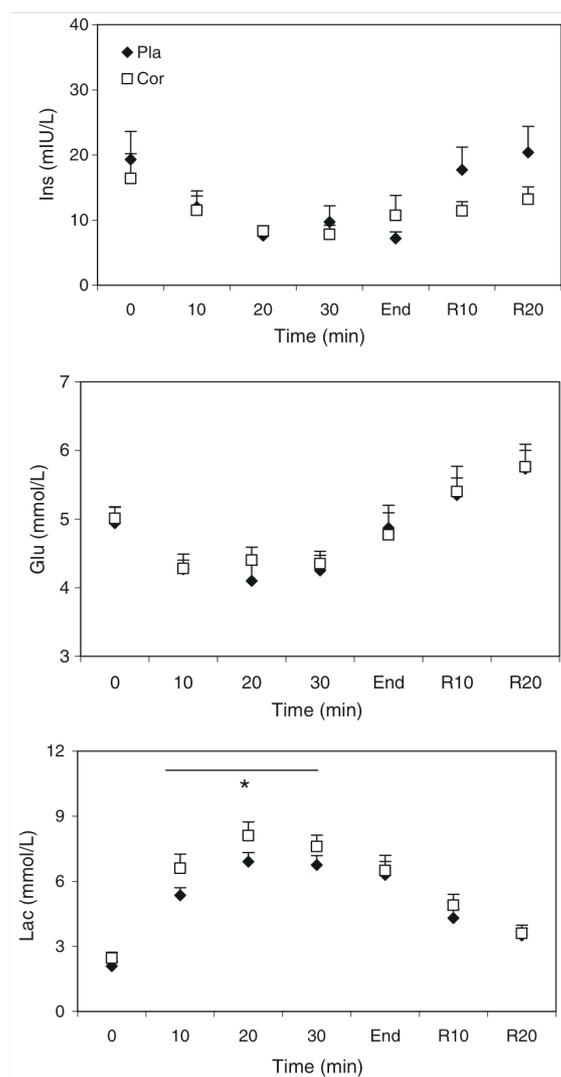


Fig. 4 Insulin, lactate and blood glucose concentrations (mean \pm SE) at rest; during cycling: 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), exhaustion (End); and recovery: 10 min (R10), 20 min (R20) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment. Asterisk indicates significant difference between Pla and Cor ($P < 0.05$)

enhance performance. Indeed, at rest they have been shown to induce euphoria (Swinburn et al. 1988), erythropoiesis (Bauer et al. 1999), and energy store mobilization (McMahon et al. 1988) and to increase the release of gluconeogenic substrate from peripheral tissues: amino acids by inhibiting protein synthesis and increasing proteolysis, glycerol by stimulating lipolysis, and lactate by stimulating the glycolytic actions of catecholamines. They also seem to increase basal and exercise energy expenditure with decreased glucose oxidation and increased lipid oxidation

(Arlettaz et al. 2008a; Brillon et al. 1995; Qi et al. 2004; Tataranni et al. 1996). Therefore, the 2009 WADA prohibited list includes all GC when administered by oral, intravenous, intramuscular, or rectal routes. Moreover, in accordance with the International Standard for TUE, a declaration of use must be completed by the athlete for GC administered by intraarticular, periarticular, peritendinous, epidural, intradermal, and inhalation routes, but not for topical CG preparations used for auricular, buccal, dermatological (including iontophoresis/phonophoresis), gingival, nasal, ophthalmic and perianal disorders; these last are not prohibited and require neither a TUE nor a declaration of use (*List of prohibited substances, 2009*). It should be noted that GC are not currently prohibited at all times (in- and out-of-competition), but only in-competition.

However, this inclusion of GC on the WADA list of prohibited substances is a controversial point (Orchard 2008). Indeed, the effectiveness of systemic glucocorticoid administration as an ergogenic aid during exercise has been very little investigated. No study (Arlettaz et al. 2006, 2008b; Soetens et al. 1995) has yet reported any improvement in performance after acute systemic administration of either ACTH or GC, whatever the exercise intensity. Soetens et al. (1995) found no significant increase in maximal performance with a 1-mg ACTH injection in professional male cyclists, although substantial increases were measured in cortisol, glucose and white corpuscle concentrations. Feelings of fatigue were diminished but only during submaximal performance. Similarly, we previously showed that an acute therapeutic administration of oral prednisolone (20 mg) did not improve the cycling time to exhaustion at either 70–75% VO_2 max (Arlettaz et al. 2008b) or 80–85% VO_2 max (Arlettaz et al. 2006). Decreases in ACTH and DHEA were observed during all experiments, whereas no variations were found in GH, PRL, insulin or lactate concentrations (Arlettaz et al. 2006, 2008b).

The results concerning short-term administration, however, appear more conflicting. Marquet et al. (1999) administered low (0.5 mg) and high (1.5 mg) doses of dexamethasone for 4.5 days each, with a 3-week interval, to healthy trained and untrained men. They found no significant change in performance during a maximal cycling exercise, whatever the physical status of the subjects. Blood levels of ACTH, beta-endorphin, cortisol, and cortisol-binding globulin were lowered by GC administration whereas atrial natriuretic factor was increased during the exercise (Marquet et al. 1999). It should nevertheless be noted that the speculative mechanisms proposed for a performance gain after GC intake may require exercise for a relatively long duration (Collomp and Arlettaz 2008). In line with this hypothesis and contrarily to acute intake, a significant improvement at 70–75% VO_2 max was found in healthy recreational male athletes after short-term prednisolone

treatment (60 mg per day for 1 week) both without (Arlettaz et al. 2007) and with (Collomp et al. 2008) combined intense training. In parallel, the concomitant metabolic and hormonal alterations observed in these last studies appeared much larger than after acute intake. Not only were the ACTH and DHEA responses blunted, as after acute intake, but exercise GH, PRL, TSH and free testosterone (Arlettaz et al. 2007; Collomp et al. 2008) also appeared to be significantly decreased in the men after short-term GC treatment, whereas blood glucose was significantly increased. However, no previous study has investigated the effect of short-term systemic GC use on aerobic performance in women, and a specific gender response to GC should be questioned (Deuster et al. 1998). The results of the present work demonstrate that short-term therapeutic prednisone intake had an ergogenic effect on exercise endurance in recreational female athletes. The women showed significant improvement in cycling time to exhaustion, similar to the previous findings in men, with similar drug versus placebo differences.

In agreement with most of the studies conducted after either acute or short-term GC administration (Arlettaz et al. 2006, 2007, 2008a, b; Collomp et al. 2008; Lac et al. 1999; Marquet et al. 1999), we found a significant decrease in both ACTH and DHEA basal values in our healthy women after 1 week of prednisone treatment, with no significant increase from these basal concentrations during exercise. This demonstrates that short-term treatment with GC even at the therapeutic level induces a complete inactivation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis during submaximal exercise, irrespective of gender. Our data on GH and PRL also agreed with the results obtained in men. Indeed, we found a significant decrease in these hormones after, respectively, 20 and 30 min of exercise. These results showed first that the effects of GC in women are not limited to the hypothalamic–pituitary axis (Giustina et al. 1991). Moreover, this decrease in PRL, which is a marker of “central fatigue” (Davis 1995; Piacentini et al. 2002; Pitsiladis et al. 2002; Rupperecht et al. 1991), suggested a direct or indirect central effect of short-term GC that may have delayed fatigue onset during exercise and thus contributed to the significant improvement in the women’s performance. Further investigations using animal models are of course required to verify this hypothesis.

The lack of change in blood glucose and insulin concentrations under prednisone treatment contradicted the findings in the literature (Arlettaz et al. 2007; Caro and Amatruda 1982; Collomp et al. 2008; Ferner 1992; Marquet et al. 1999; Perley and Kipnis 1966; Qi et al. 2004). Indeed, hyperglycemia has generally been reported after GC administration, whether coupled or not with hyperinsulinemia. The present results suggest that women may be less sensitive than men to glucocorticoid-induced

insulin resistance, but it is necessary to verify this hypothesis in further works. In agreement with an earlier study on men (Arlettaz et al. 2007), however, higher blood lactate concentrations were noted with prednisone versus placebo during the first part of exercise, but this transitory increase is difficult to explain and requires further investigation. Indeed, GC intake significantly increases total energy expenditure during submaximal exercise with a probable increase in lipid oxidation and a decrease in CHO oxidation (Arlettaz et al. 2008a). However, it may be suggested that there is a transitory increased flux through glycolysis during the first 30 min of exercise under GC treatment.

In conclusion, the results show that short-term oral prednisone administration improved cycling performance in healthy recreational female athletes during submaximal exercise. The ergogenic effect of short-term GC treatment observed in the present study agrees with the findings in men during similar submaximal exercise and demonstrates that the effect is not gender-dependent. The numerous alterations in hormonal and metabolic parameters during exercise (i.e., decreases in ACTH, DHEA, GH, and PRL and an increase in blood lactate) indicate that short-term GC treatment induced both central and peripheral effects in healthy women. Increase in fat utilization may be a possible mechanism by which endurance is enhanced by GC administration yet GH response is blunted, but further study using animal models is needed to determine which changes exactly were associated with the marked performance improvement. Further investigations are also necessary to determine whether these same results would be obtained in elite female athletes. If so, the current WADA legislation will need to be changed, with systemic GC administration prohibited both in- and out-of-competition.

Acknowledgments This project was carried out with the support of World Anti-Doping Agency (WADA). The authors wish to express their gratitude to the subjects for their dedicated performance. In addition, we likewise thank the CHR of Orléans, Marie-Noëlle Beaudhuy, Cathy Carmeni, Nicole Chevrier, Nathalie Crépin, Sylvie Desforges, Dr. Philippe Emy, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Johan Le-Drogoff and Patrick Marié for their expert assistance.

Conflict of interest statement None declared.

References

- Arlettaz A, Collomp K, Portier H, Lecoq AM, Pellé A, De Ceaurriz J (2006) Effect of acute prednisolone intake during intense submaximal exercise. *Int J Sports Med* 27:673–679
- Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Rieth N, De Ceaurriz J, Collomp K (2007) Effects of short-term prednisolone intake during submaximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 39:1672–1678
- Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Labsy Z, De Ceaurriz J, Collomp K (2008a) Effects of acute prednisolone intake on substrate utilization during submaximal exercise. *Int J Sports Med* 29:21–26

- Arletta A, Collomp K, Portier H, Lecoq AM, Rieth N, Le Panse B, De Ceaurriz J (2008b) Effects of acute prednisolone administration on exercise endurance and metabolism. *Br J Sports Med* 42:250–254
- Bauer A, Tronche F, Wessely O, Kellendonk C, Reichardt HM, Steinlein P, Schutz G, Beug H (1999) The glucocorticoid receptor is required for stress erythropoiesis. *Genes Dev* 13:2996–3002
- Brillon DH, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE (1995) Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol* 268:E501–E513
- Caro JF, Amatruda JM (1982) Glucocorticoid-induced insulin resistance—the importance of postbinding events in the regulation of insulin binding, action and degradation in freshly isolated and primary cultures of rat hepatocytes. *J Clin Invest* 69:866–875
- Collomp K, Arletta A (2008) Response: corticosteroid administration and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 40:774
- Collomp K, Arletta A, Portier H, Lecoq AM, Le Panse B, Rieth N, De Ceaurriz J (2008) Short term glucocorticoid intake combined with intense training on performance and hormonal responses. *Br J Sports Med* 42:983–988
- Davis JM (1995) Central and peripheral factors in fatigue. *J Sports Med* 13:S49–S53
- Deuster PA, Petrides JS, Singh A, Lucci EB, Chrousos GP, Gold PW (1998) High intensity exercise promotes escape of adrenocorticotropin and cortisol from suppression by dexamethasone: sexually dimorphic responses. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3332–3338
- Ferner RE (1992) Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6:849–866
- Giustina A, Girelli A, Alberti D, Bossoni S, Buzi F, Doga M, Schettino M, Wehrenberg W (1991) Effects of pyridostigmine on spontaneous and growth hormone-releasing hormone stimulated growth hormone secretion in children on daily glucocorticoid therapy after liver transplantation. *Clin Endocrinol* 35:491–498
- Kuipers H, Van't Hullenaar GA, Pluim BM, Overbeek SE, De Hon O, Van Breda EJ, Van Loon LC (2008) Four weeks' corticosteroid inhalation does not augment maximal power output in endurance athletes. *Br J Sports Med* 42:568–571
- Lac G, Marquet P, Chassain A, Habrioux G, Galen F (1999) Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on adrenocortical hormones. *J Appl Physiol* 87:183–188
- Marquet P, Lac G, Chassain A, Habrioux G, Galen F (1999) Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *J Appl Physiol* 87:175–182
- McMahon M, Gerich J, Rizza R (1988) Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 4:17–30
- Orchard JW (2008) Why glucocorticoids should be removed from the World Antidoping Agency's list of banned products. *Br J Sports Med* 42:944–945
- Perley M, Kipnis D (1966) Effects of glucocorticoids on plasma insulin. *N Engl J Med* 274:1237–1241
- Piacentini MF, Meeusen R, Buyse L, De Schutter G, Kempenaers F, Van Niivel J, De Meirleir K (2002) No effect of noradrenergic reuptake inhibitor on performance in trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 34:1189–1193
- Pitsiladis YP, Strachan AT, Davidson I, Maughan RJ (2002) Hyperprolactinaemia during prolonged exercise in the heat: evidence for a centrally mediated component of fatigue in trained cyclists. *Exp Physiol* 87:215–226
- Qi D, Pulinilkunnit T, An D, Ghosh S, Abrahani A, Pospisilik JA, Brownsey R, Wambolt R, Allard M, Rodrigues B (2004) Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism. *Diabetes* 53:1790–1797
- Rupprecht M, Rupprecht R, Koch HU, Haack D, Muller OA, Hornstein OP (1991) Multihormonal response to dexamethasone. A study in atopic dermatitis and normal controls. *Acta Derm Venereol* 71:214–218
- Soetens E, De Meirleir K, Huetting JE (1995) No influence of ACTH on maximal performance. *Psychopharmacology* 118:260–266
- Swinburn CR, Wakefield JM, Newman SP, Jones PW (1988) Evidence of prednisolone induces mood change ('steroid euphoria') in patients with chronic obstructive airways disease. *Br J Clin Pharmacol* 26:709–713
- Tataranni P, Larson D, Snitker S, Young J, Flatt J, Ravussin E (1996) Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol* 271:E317–E325

ORIGINAL ARTICLE

**Short-term glucocorticoid intake and metabolic responses
during long-lasting exercise**

AUTHORS: R. THOMASSON¹, N. RIETH^{1,2}, L. JOLLIN¹,
V. AMIOT³, F. LASNE⁴, K. COLLOMP^{1,2,4}

¹Laboratoire AMAPP, EA 4248, Université d'Orléans; ²CIAMS-RIME, Université Paris XI;
³Service de Médecine du Sport, CHR Orléans; ⁴Département des Analyses, Agence Française
de Lutte contre le Dopage, Chatenay-Malabry; France.

RUNNING HEAD: PREDNISONE AND METABOLIC RESPONSES

Address for correspondence: Pr Katia Collomp, Laboratoire AMAPP, EA 4248, UFR
STAPS, Université d'Orléans, 2, Allée du Château, BP 6237, 45062 Orléans Cedex 2, France
e-mail: katia.collomp@univ-orleans.fr

Phone: (33) 238 41 71 78

Fax: (33) 238 41 72 60

Short-term Glucocorticoid Intake and Metabolic Responses During Long-lasting Exercise

Authors

R. Thomasson¹, N. Rieth^{1,2}, L. Jollin¹, V. Amiot³, F. Lasne⁴, K. Collomp^{1,2,4}

Affiliations

¹ Laboratoire AMAPP, EA 4248, Université d'Orléans, Orléans, France

² CIAMS-RIME, Université Paris XI, Orsay, France

³ Service de Médecine du Sport, CHR Orléans, Orléans, France

⁴ Département des Analyses, Agence Française de Lutte contre le Dopage, Chatenay-Malabry, France

Key words

- prednisone
- ACTH
- DHEA
- amino acids
- free fatty acids

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effects of short-term glucocorticoid treatment on plasma amino acids, free fatty acids, blood glucose, and several hormones in healthy volunteers performing long-lasting exercise. 9 young female subjects exercised 2 h at 50–55% VO_2 max twice, once after placebo (Pla) ingestion and once after prednisone (Cor, 50 mg/day/7 days) ingestion, according to a double-blind and randomized protocol. Blood samples were taken at rest and during exercise for measurement of amino acids, free fatty acids, blood glucose, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), growth hormone, dehydroepiandrosterone (DHEA), insulin, and glucagon. Both ACTH and DHEA values were significantly decreased by Cor vs. Pla ($p < 0.01$) throughout exercise, and Cor intake also induced lower growth hormone concentrations vs. Pla

($p < 0.05$) from 60 min to the end of exercise. No significant difference in glucagon, insulin or free fatty acid values was found between the treatments. Branched-chain amino acids and other essential amino acids were significantly higher after Cor vs. Pla from 60 min to the end of exercise ($p < 0.05$), whereas blood glucose was significantly higher from 90 min to the end of exercise ($p < 0.05$). We conclude that short-term glucocorticoid intake induces marked hormonal and metabolic changes during long-lasting exercise. Proteolysis can increase with glucocorticoid during this type of exercise and the related higher plasma amino acid concentrations may contribute as energy substrates. Further studies will be necessary to explore and accurately quantify the mechanisms of proteolysis and glyconeogenesis induced by short-term glucocorticoid intake during this type of exercise.

received 31.08.2010
accepted 01.12.2010

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1269919>
Published online:
January 13, 2011
Horm Metab Res 2011;
43: 216–222
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0018-5043

Correspondence

Prof. K. Collomp
Laboratoire AMAPP
EA 4248, UFR STAPS
Université d'Orléans
2, Allée du Château
BP 6237, 45062 Orléans
Cedex 2
France
Tel.: +33/2/38 41 71 78
Fax: +33/2/38 41 72 60
katia.collomp@univ-orleans.fr

Introduction

Glucocorticoids are among the most commonly used drugs. They are widely administered for acute and chronic musculoskeletal pain, as well as for several pain syndromes. They have been shown to induce hyperglycemia at rest by stimulating hepatic glycogenolysis as well as gluconeogenesis [1]. Several types of glucocorticoid influences result in an increased release of glyconeogenic substrates from peripheral tissues: amino acids by inhibiting protein synthesis and increasing proteolysis, glycerol by stimulating lipolysis, and lactate by stimulating the glycogenolytic actions of catecholamines. Glucocorticoids also play a permissive role by increasing liver sensitivity to the glyconeogenic actions of glucagon and the catecholamines [1,2]. However, surprisingly little work has focused on whether systemic glucocorticoid administration has the

same metabolic effects during physical exercise in humans. Del Corral et al. [3] investigated the metabolic effects of metyparone-induced low cortisol during 2 h of exercise at 60% of maximum oxygen uptake (VO_2 max). The authors did not report any significant change in nonprotein respiratory quotient with or without metyparone, but they observed significantly lower exercise plasma glycerol, β -hydroxybutyrate, alanine, and branched-chain amino acids (BCAAs) after metyparone administration. However, the treatment effect on BCAA concentrations became significant only at 120 min of exercise. They concluded that cortisol accelerated lipolysis, ketogenesis, and proteolysis. Similarly, Arlettaz et al. [4] evaluated the effects of acute prednisolone intake (20 mg) on substrate utilization during 1 h of submaximal exercise at 60% VO_2 max and reported a reduced carbohydrate coupled to an increase in lipid oxidation. Unfortu-

nately, free fatty acids (FFAs) and BCAA were not measured either in this study or in the others performed during more intense submaximal exercise after short-term glucocorticoid intake [5,6].

The purpose of the present study was therefore to characterize the effects of short-term (1 week), therapeutic glucocorticoid administration (i.e., prednisone, 50 mg/day orally) on plasma amino acids, FFAs, blood glucose, and several hormones in healthy volunteers performing long-lasting exercise.

Subjects and Methods

Subjects

9 female recreational athletes agreed to participate in the study after being informed of the nature of the experiments. Ethics committee approval and written informed consent were obtained. The athletes were screened with a medical history and physical examination to exclude those with a history of bronchospasm or atopy. Subjects were required to have been taking a low-dose oral contraceptive pill continuously over the past 12 months. Subjects were 20.3 ± 0.4 (SE) years of age and weighed 58.7 ± 1.9 kg. No significant changes in body weight were measured at the end of the experiment.

Experimental procedure

In the month before the first treatment, an incremental test for VO_2 max was conducted on a Monark cycle ergometer (model 918E, Monark-Crescent AB, Varberg, Sweden) to select a power output eliciting 50–55% VO_2 max, following a standard laboratory procedure. Mean VO_2 max was $41.1 \pm 1.6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Subjects were asked to maintain their exercise routines and normal food intake throughout the experiment period. They were also asked to abstain from intense exercise and caffeine and alcohol intake for 24 h before each trial, always carried out in the second part of the menstrual cycle.

Drug

The double-blind, randomized cross-over study consisted of two 1-week periods of treatment for each subject separated by a 4-week drug-free washout period: placebo (Pla) and prednisone (Cor). Pla (gelatin) and Cor (trade name: Cortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory, Paris, France) were packaged in identical capsules. During the experimental periods, the subjects took 5 capsules per day of either Pla or Cor (50 mg, i.e., 2 tablets per capsule) at home, between 7 and 8 AM over 7 days. The trials to exhaustion were performed on the 7th day of each treatment period, 3 h after final capsule ingestion.

Experimental protocol

The protocol for the 2 trials was identical. Trials were held at the same time of day (10–11 AM) for all subjects in order to prevent diurnal variations in hormonal responses. On the actual testing days, subjects reported to the laboratory between 9 and 10 AM, 2 h after ingesting capsules containing either Pla or Cor (50 mg) and 1 h after ingesting a small meal, which was identical for each trial. Dietary consistency (about 500 kcal) was confirmed through self-reported diet records and questioning before each trial. After insertion of a catheter into a superficial forearm vein (9:30–10:30 AM), subjects then rested (30 min); a resting blood sample was taken and they then exercised 2 h at 50–55%

VO_2 max. Blood samples were taken every 30 min of exercise. Water was given ad libitum during exercise.

Blood analyses

Blood samples (7 ml) were immediately transferred to different tubes. 4 ml were placed in a chilled sodium heparinized tube for FFAs, amino acid, glucagon, and insulin (Ins) determination. One ml was transferred to a nontreated tube for growth hormone (GH) analysis. The last 2 ml were placed in a chilled EDTA-aprotinin tube for adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and dehydroepiandrosterone (DHEA) analysis. All tubes were promptly centrifuged at 3 000 rpm for 10 min at 4°C and stored at -72°C until assays. Blood glucose (Glu) was immediately measured (OMNI, Neuilly, France). Amino acids were analyzed by single-column ion-exchange chromatography (JLC500/V, Jeol, Tokyo, Japan) and FFA by colorimetry (Modular, Roche Diagnostics). Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) were used for the hormone analyses: ACTH, GH, DHEA, glucagon and Ins (ACTH: Biomerica, Newport Beach, USA; DHEA, glucagon, Ins: DRG, Marburg, Germany; GH: DSL, Webster, USA). All assays were made in duplicate. Coefficients of variation (inter- and intra-assay) for all parameters were always $<10\%$.

Statistics

Data are presented as mean values \pm standard error of the mean (SE). Differences in all the measured hormonal and metabolic variables were statistically analyzed for time and treatment effects using a 2-way repeated-measures ANOVA. Specific contrasts of interest comparing responses under the 2 conditions at different times and/or comparing responses from one time to another within conditions were tested for significance. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$.

Results

The effects of short-term prednisone administration on amino acids are shown in **Fig. 1** (i.e., BCAA), **Fig. 2** (i.e., other essential amino acids (EAAs)), and **Table 1**. No significant interaction effect was observed between treatment and time factors. The BCAAs were calculated by summing valine, leucine and isoleucine, and the EAAs were calculated by summing BCAAs, threonine, methionine, phenylalanine, tryptophan, and lysine. Physical exercise did not induce any significant change in amino acid concentrations compared with basal values except for alanine and glutamate under Pla treatment (**Table 1**, $p < 0.05$). However, each BCAA value, that is, valine, leucine, and isoleucine, and total BCAAs were significantly higher from 60 min to the end of exercise after Cor intake vs. Pla (**Fig. 1**, $p < 0.05$). Similarly, total EAAs was significantly higher after Cor ($p < 0.05$), with significantly higher methionine, phenylalanine, and tryptophan concentrations (**Fig. 2**, $p < 0.05$). Regarding the other amino acids after Cor intake, no change was noted, except significantly higher tyrosine concentrations starting after 60 min of exercise (**Table 1**, $p < 0.05$).

Both ACTH and DHEA values were significantly decreased by Cor vs. Pla throughout the experiment ($p < 0.01$, **Fig. 3**). Cor also induced significantly lower GH concentrations vs. Pla from 60 min to the end of exercise ($p < 0.05$, **Fig. 3**). ANOVA did not reveal any significant difference in glucagon, Ins, or FFA concentrations between the 2 treatments (**Fig. 4**). Blood Glu appeared

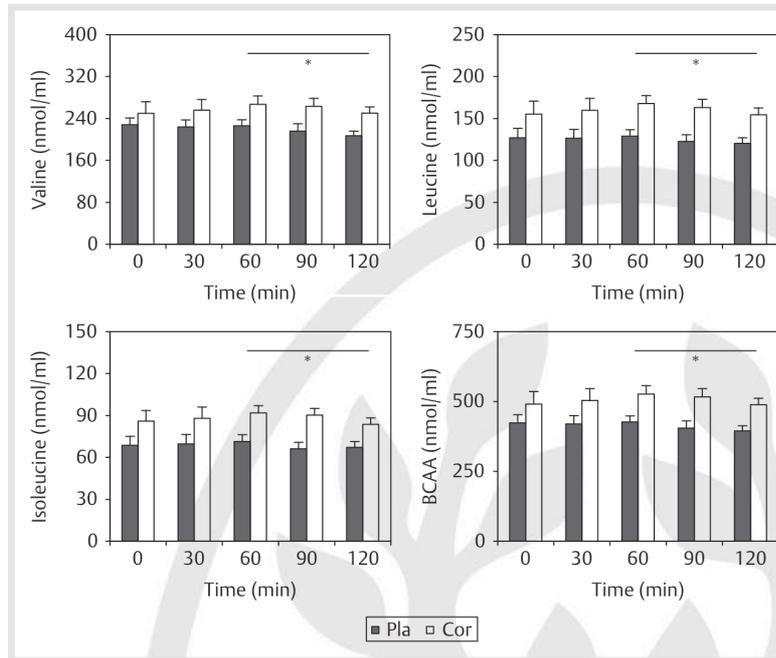


Fig. 1 Branched-chain amino acids (BCAA) at rest (0) and during the 2-h submaximal exercise (30, 60, 90, 120 min) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment (means \pm SE).

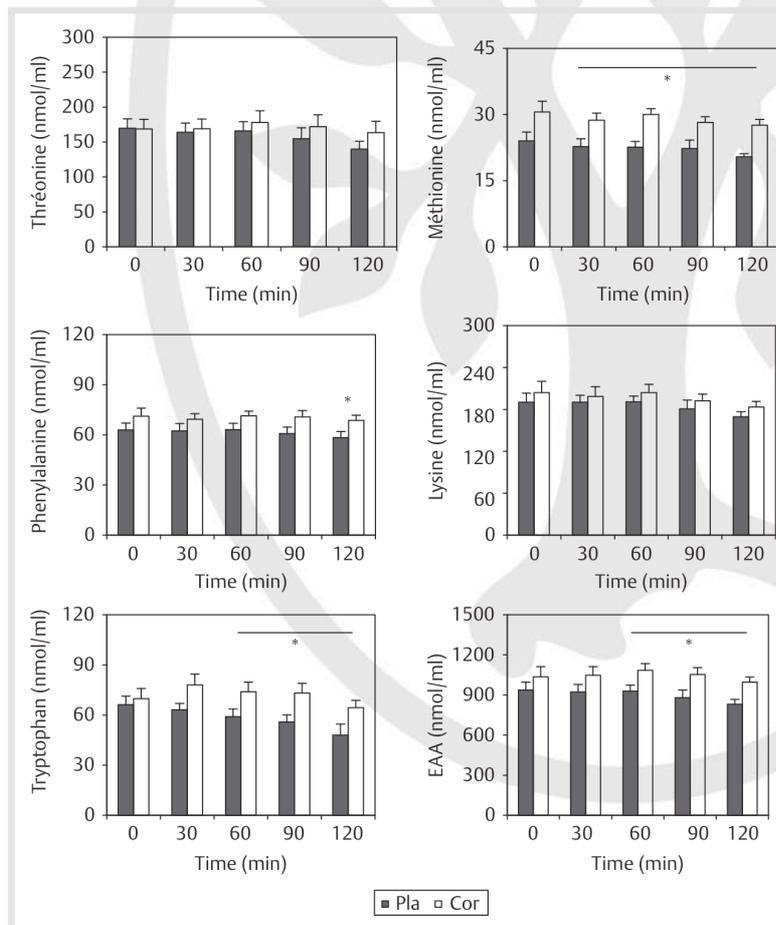


Fig. 2 Other essential amino acids (EAA) at rest (0) and during the 2-h submaximal exercise (30, 60, 90, 120 min) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment (means \pm SE).

Table 1 Other amino acid concentrations at rest (0) and during the 2-h submaximal exercise (30, 60, 90, 120 min) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment^a

Amino acids (nmol/ml)	Treatment	0	30 min	60 min	90 min	120 min
Aspartate	Pla	10.2±0.5	11.8±1.1	11.8±1.0	10.6±1.3	11.1±0.6
	Cor	9.6±1.0	11.0±0.9	11.2±0.8	11.1±0.9	11.1±0.8
Glutamate	Pla	90.9±6.7	102.0±7.2	108.9±7.3	132.2±8.0*	114.2±7.1
	Cor	104.4±12.6	119.7±12.3	121.8±10.6	122.9±14.0	135.1±11.5
Glutamine	Pla	473.8±38.4	481.1±36.6	519.3±25.6	458.1±26.3	451.6±39.1
	Cor	463.1±31.0	482.1±24.5	549.7±41.0	547.3±19.1	498.3±26.5
Alanine	Pla	540.3±51.0	579.6±49.5	535.9±43.4	449.2±33.2	387.6±33.3*
	Cor	525.1±48.7	573.7±37.0	559.4±27.3	508.8±34.7	456.1±33.1
Tyrosine	Pla	60.0±8.7	58.1±7.3	62.1±7.3	60.0±7.6	61.4±5.6
	Cor	78.8±12.7	81.9±10.3	87.7±9.7*	87.3±7.7*	81.6±5.7*
Glycine	Pla	179.6±18.9	180.1±17.0	183.9±17.5	157.0±10.3	154.1±15.0
	Cor	174.3±12.7	170.2±11.0	177.9±13.1	179.2±12.2	160.8±9.7
Proline	Pla	232.4±26.0	234.8±23.6	216.9±19.1	193.8±16.3	175.6±14.0
	Cor	244.9±23.4	250.8±17.6	248.4±16.3	234.9±14.9	214.4±15.8
OH-Proline	Pla	10.4±1.0	9.6±0.9	9.2±1.01	9.7±0.9	7.4±0.6
	Cor	8.7±1.5	7.6±1.1	7.2±1.2	8.1±1.0	7.0±0.8
Serine	Pla	118.1±6.3	118.8±7.3	119.4±6.5	111.2±7.7	106.0±5.8
	Cor	114.8±9.2	112.1±7.2	118.6±7.2	114.6±6.6	113.3±3.9
Histidine	Pla	97.3±7.2	96.8±9.0	98.9±7.0	93.8±6.6	89.0±8.0
	Cor	81.0±6.4	84.6±6.8	89.0±4.9	87.7±6.2	82.1±5.0
3-OH-Histidine	Pla	15.3±2.6	15.1±2.2	16.0±2.4	14.0±1.8	14.8±2.2
	Cor	15.0±2.7	15.2±2.3	15.8±2.7	17.0±2.7	15.3±2.4
Taurine	Pla	73.3±8.4	78.4±9.1	95.7±5.2	98.9±12.8	86.9±9.2
	Cor	65.6±8.7	69.7±8.3	82.8±5.5	95.7±10.9	87.9±15.4
Citrulline	Pla	17.2±3.4	23.8±4.1	28.7±4.3	27.3±3.4	27.8±4.4
	Cor	17.2±4.2	21.8±4.5	23.3±4.9	26.2±5.0	24.6±4.8
Ornithine	Pla	54.8±6.6	58.6±9.6	63.4±9.6	60.7±10.1	49.4±8.2
	Cor	57.7±9.3	59.2±9.5	57.6±6.4	56.3±5.6	54.7±5.8
Arginine	Pla	85.6±8.0	88.8±8.0	77.7±9.5	80.2±11.0	84.7±8.9
	Cor	84.0±11.8	78.8±7.1	88.9±7.8	79.3±5.8	87.8±7.8

^aAll values are means ± SE

* p < 0.05 Cor vs. Pla; † p < 0.05 Exercise vs. Rest

significantly higher after Cor vs. Pla from 90 min to the end of exercise ($p < 0.05$, ● Fig. 4).

With Pla but not Cor treatment, basal ACTH and DHEA showed a significant increase after 120 min of exercise ($p < 0.05$). After both treatments, resting GH was significantly increased and resting Ins was significantly decreased after 30 min of exercise ($p < 0.05$). Physical exercise induced a significant increase in basal FFA concentrations with Cor and Pla treatment after 60 and 90 min, respectively ($p < 0.05$), whereas no significant change in resting glucagon or blood Glu was found with either treatment during the experiment.

Discussion and Conclusions

The main results of the study indicated that short-term prednisone intake could induce proteolysis during long-lasting exercise and that the higher plasma BCAA and other EAA concentrations may have contributed as energy substrates, given the significantly higher blood Glu concentrations with Cor during the last part of exercise. Concomitantly, exercise ACTH, DHEA and GH concentrations were significantly lower after prednisone intake, whereas Ins, glucagon, and FFA did not differ from placebo values during exercise.

The altered ACTH and DHEA concentrations suggested that the hypothalamic-adrenal-pituitary axis was completely

depressed after the short-term prednisone treatment delivered orally at therapeutic dosage (50 mg/day for 7 days). This glucocorticoid-induced alteration by negative feedback during exercise agrees with the findings of previous studies [4–7] performed after either acute or short-term intake. Also consistent with previous findings [8,9], we found that exercise GH secretion was significantly decreased by short-term Cor intake, probably through a steroid-mediated increase in hypothalamic somatostatin tone [8].

At rest, we found a general tendency toward amino acid increase with prednisone, but without any significant difference between the 2 trials, suggesting that 1 week of short-term therapeutic glucocorticoid treatment is not enough to induce at rest a significant increase in proteolysis or a decrease in protein synthesis. This finding is in contradiction with the data of Löfberg et al. [10], who investigated the effects of 60 mg of prednisolone per day for 3 days on protein synthesis and degradation in human skeletal muscle. These authors reported increased arterial blood concentrations of most amino acids after prednisolone, with significantly accelerated protein degradation. They concluded that high doses of prednisolone led to a sharp increase in net protein catabolism, which depends more on enhanced protein breakdown, and an uncertain effect of protein synthesis [10]. It may be suggested that the nonsignificant difference in the increase in amino acid concentrations reported here at rest with Cor vs. Pla may have resulted from either the lower dose administered

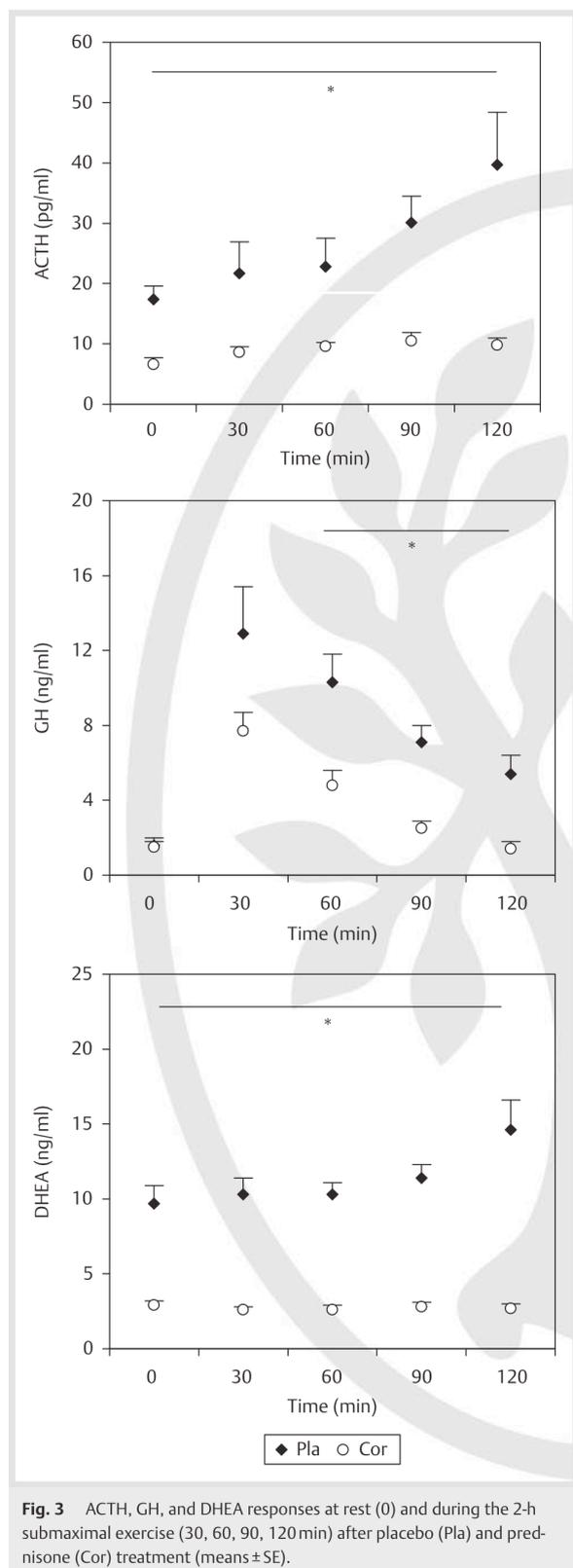


Fig. 3 ACTH, GH, and DHEA responses at rest (0) and during the 2-h submaximal exercise (30, 60, 90, 120 min) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment (means \pm SE).

(50 mg of prednisone/day vs. 60 mg of prednisolone) or the greater sensitivity of the statistical test that was used.

For both treatments, most plasma amino acids did not appear to respond in a quantitatively significant way to the two 120-min exercise periods, except alanine and glutamate. Whether specific increase in exercise glutamate with placebo remained difficult to explain, decrease in end-exercise alanine concentrations under placebo could be linked to a decrease in de novo alanine synthesis from pyruvate. In addition, the lower BCAAs measured at this time under placebo vs. glucocorticoid conditions could have contributed to lower alanine levels, that is, perhaps less nitrogen was transferred from the BCAAs to alanine because of a less active alanine aminotransferase [3]. Blomstrand et al. [11] observed little but significant decrease in the BCAAs in endurance athletes after 80 min of exercise at 70% VO_2 max, but our finding is in accordance with the studies performed by El Khoury et al. [12] and Forslund et al. [13]. In the same way, Henriksson [14] found the plasma concentration of most amino acids to be either stable or increased up to 2 h of exercise at 50% VO_2 max; thereafter, the plasma concentration of several of the amino acids displayed a decrease, that is, between 2 and 3.5 h. It seems therefore that long-term exercise or exercise involving a greater muscle mass, that is – running – may be needed for a significant decrease in plasma amino acid concentration, occurring most likely in well-trained individuals [14].

Surprisingly little work has been conducted on the impact of the class of glucocorticoids on energy metabolism during exercise. As a matter of fact, only 3 studies investigated the effects of a single subcutaneous injection of cortisol acetate [15], metyparone-induced low cortisol [3], or prednisolone [4] during submaximal exercise. In the first study conducted on female rats [15], an increased O_2 uptake was found after cortisol administration with significantly higher basal plasma fatty acids and liver glycogen whereas glycogen depletion was greater than in the control animals. In the second study performed on humans [3], the authors reported significantly lower plasma glycerol, β -hydroxybutyrate, alanine, and branched-chain amino acids after metyparone administration during exercise (2 h at 60% VO_2 max) and concluded that cortisol accelerated lipolysis, ketogenesis, and proteolysis. In the last study [4], the authors demonstrated by indirect calorimetry using a nonprotein respiratory quotient that acute prednisolone intake reduces total CHO oxidation during submaximal exercise and increases total lipid oxidation, with a slight but significant increase in energy cost (about 2%). However, the duration of exercise was too short to induce any hypoglycemia, the authors only studied acute administration, and they unfortunately did not measure FFAs and BCAAs. In the present study, prednisone treatment induced significantly higher concentrations in each BCAA vs. the placebo trial from 60 min to the end of exercise. This finding agrees with the data of Del Corral et al. [3]. In parallel, we found that exercise methionine, phenylalanine, tryptophan, and tyrosine concentrations were markedly different between the 2 trials, with significantly higher values after Cor treatment, demonstrating that glucocorticoid intake also affects the levels of most aromatic amino acids during exercise. It therefore appears that short-term prednisone intake stimulates protein degradation in part via an increased activity of the proteasomal proteolytic pathway [16] and/or inhibits protein synthesis during long-lasting exercise [17].

There is a paucity of data on the effects of glucocorticoid intake on Ins and blood Glu during submaximal exercise [4–6], and no

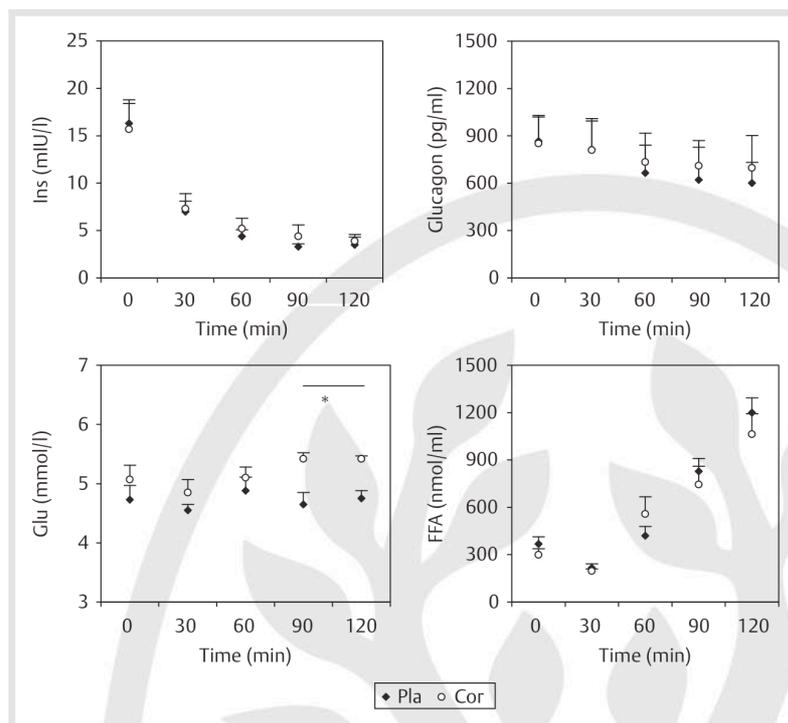


Fig. 4 Insulin (Ins), glucagon, blood glucose (Glu), and free fatty acid (FFA) responses at rest (0) and during the 2-h submaximal exercise (30, 60, 90, 120 min) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment (means \pm SE). * $p < 0.05$ Cor vs. Pla.

study investigating the effects of glucocorticoid on exercise glucagon and FFA concentrations has yet been published, to our knowledge. Hyperglycemia has generally been reported after glucocorticoid administration, whether coupled or not with hyperinsulinemia [18–20]. In the present study, no difference in Ins or blood Glu was found at rest or during the first part of exercise between Cor and Pla, but significantly higher values in blood Glu were obtained with Cor vs. Pla from 90 min to the end of exercise. It may be suggested that this relative hyperglycemia with prednisone was caused by increased gluconeogenesis from BCAAs and other EAAs, as their concentration in the blood was higher in the Cor condition. Another possible explanation is that oxidation of the BCAAs and other EAAs led to an increase in the concentration of acetyl-CoA in the mitochondria and thereby caused inhibition of pyruvate dehydrogenase. This would have inhibited the oxidation of pyruvate and, hence, of glucose [21]. It seems unlikely, however, that glucoregulatory hormones are involved. Indeed, a previous study demonstrated that glucocorticoid did not affect catecholamine levels during exercise [22] and our study showed that an effect of prednisone on glucagon level during exercise can be eliminated. Although resting FFAs rose significantly during exercise, no difference was noted between the 2 treatments. This finding seems at first view in contradiction with a previous study reporting an increase in fat oxidation during a 1-h submaximal exercise at 60% $\dot{V}O_2$ max after acute prednisolone intake [4]. It may, however, be suggested that a greater contribution of amino acids to gluconeogenesis with glucocorticoid obviated the increased oxidation of lipids during this more prolonged (2-h) exercise.

In conclusion, short-term prednisone intake can induce proteolysis during long-lasting exercise, with a possibly increased implication of amino acids as energy substrates as they may be metabolized or incorporated in the gluconeogenesis. Further studies will be necessary to explore and accurately quantify the

mechanisms of proteolysis and gluconeogenesis induced by short-term glucocorticoid intake during this type of exercise.

Acknowledgements

This project was carried out with the support of WADA (World Anti-doping Agency). The authors wish to express their gratitude to the subjects for their dedicated performance. In addition we likewise thank the CHR of Orléans, Anne-Marie Lecoq, Cathy Carmeni, Nathalie Crépin, Isabelle Cuvelier, Nicole Chevrier, Sylvie Desforges, Dr. Philippe Emy, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Johan Le-Drogoff, and Patrick Marié for their expert assistance.

References

- 1 McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 17–30
- 2 Brillouin DH, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE. Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E501–E513
- 3 Del Corral P, Howley ET, Hartsell M, Ashraf M, Younger MS. Metabolic effects of low cortisol during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1998; 84: 939–947
- 4 Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Laby Z, De Ceaurriz J, Collomp K. Effects of acute prednisolone intake on substrate utilization during submaximal exercise. *Int J Sports Med* 2008; 29: 21–26
- 5 Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Rieth N, De Ceaurriz J, Collomp K. Effects of short-term prednisolone intake during submaximal exercise. *Med Sci Sport Exerc* 2007; 39: 1672–1678
- 6 Le Panse B, Thomasson R, Jollin L, Lecoq AM, Amiot V, Rieth N, De Ceaurriz J, Collomp K. Short-term glucocorticoid intake improves exercise endurance in healthy recreationally-trained women. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107: 437–443
- 7 Deuster PA, Chrousos GP, Luger A, DeBolt JE, Bernier LL, Trostmann UH, Kyle SB, Montgomery LC, Loriaux DL. Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained and highly trained men to three exercise intensities. *Metabolism* 1989; 38: 141–148

- 8 *Giustina A, Girelli A, Alberti D, Bossoni S, Buzi F, Doga M, Schettino M, Wehrenberg W.* Effects of pyridostigmine on spontaneous and growth hormone-releasing hormone stimulated growth hormone secretion in children on daily glucocorticoid therapy after liver transplantation. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 491–498
- 9 *Thakore GD, Dinan TH.* Subnormal growth hormone responses to acutely administered dexamethasone in depression. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 623–627
- 10 *Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch WE, Price SR, Bergström J, Alvestrand A.* Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 345–353
- 11 *Blomstrand E, Ek S, Newsholme EA.* Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on plasma and muscle concentrations of amino acids during prolonged submaximal exercise. *Nutrition* 1996; 12: 485–490
- 12 *El-Khoury AE, Forslund A, Olsson R, Branth S, Sjodin A, Andersson A, Atkinson A, Selvaraj A, Hambraeus L, Young VR.* Moderate exercise at energy balance does not affect 24-h leucine oxidation or nitrogen retention in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1997; 273: E394–E407
- 13 *Forslund AH, Hambraeus L, Van Beurden H, Holmback U, El-Khoury AE, Hjorth G, Olsson R, Stridsberg M, Wide L, Akerfeldt T, Regan M, Young VR.* Inverse relationship between protein intake and plasma free fatty acids in healthy men at physical exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E857–E867
- 14 *Henriksson J.* Effect of exercise on amino acid concentrations in skeletal muscle and plasma. *J Exp Biol* 1991; 160: 149–151
- 15 *Gorostiaga EM, Czerwinski SM, Hickson RC.* Acute glucocorticoid effects on glycogen utilization, O₂ uptake, and endurance. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1098–1106
- 16 *Wing SS, Goldberg AL.* Glucocorticoids activate the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting. *Am J Physiol* 1993; 264: E668–E676
- 17 *Hasselgren PO.* Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 201–205
- 18 *Perley M, Kipnis D.* Effects of glucocorticoids on plasma insulin. *N Engl J Med* 1966; 274: 1237–1241
- 19 *Caro JF, Amatruda JM.* Glucocorticoid-induced insulin resistance – the importance of postbinding events in the regulation of insulin binding, action and degradation in freshly isolated and primary cultures of rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1982; 69: 866–875
- 20 *Ferner RE.* Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 849–866
- 21 *Blomstrand E, Saltin B.* BCAA intake affects protein metabolism in muscle but not during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E365–E374
- 22 *Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, Gold PW, Deuster PA, Chrousos GP.* Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996; 271: E601–E605

BRIEF COMMUNICATION

Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake

L. Jollin^{*}, R. Thomasson^{*}, B. Le Panse^{*}, A. Baillot^{*}, N. Vibarel-Rebot^{*}, A. M. Lecoq^{*,†}, V. Amiot[†], J. De Ceaurriz[‡] and K. Collomp^{*,‡}

^{*}EA 4248 Université d'Orléans, Orléans, France, [†]Service de Physiopathologie de l'exercice, CHR Orléans, France,

[‡]Département des Analyses Agence Française de Lutte contre le Dopage, Chatenay-Malabry, France

ABSTRACT

Background Given the high correlation between the serum and saliva hormone values demonstrated at rest, saliva provides a convenient non-invasive way to determine dehydroepiandrosterone (DHEA) and cortisol concentrations. However, to our knowledge, pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids has never been investigated in saliva. The aim of this study was therefore to examine how steroid hormone concentrations in saliva are influenced by short-term corticosteroid administration.

Materials and methods We studied saliva DHEA and cortisol concentrations before, during (day 1–day 7) and following (day 8–day 16) the administration of oral therapeutic doses of prednisone (50 mg daily for 1 week) in 11 healthy recreationally trained women.

Results Mean saliva DHEA and cortisol concentrations decreased immediately after the start of prednisone treatment ($P < 0.05$). Three days after concluding prednisone administration, both saliva DHEA and cortisol had returned to pretreatment levels.

Conclusions These data are consistent with previous studies on blood samples and suggest that non-invasive saliva samples may offer a practical approach to assessing pituitary-adrenal function continuously during and after short-term corticosteroid therapy.

Keywords Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, prednisone, recovery, saliva samples.

Eur J Clin Invest 2010; 40 (2): 183–186

Introduction

Short-term high-dose corticosteroids are widely prescribed, particularly for their anti-inflammatory and immunosuppressive effects and for the control of acute asthma episodes. Several studies clearly established that short-term administration of glucocorticoids, i.e. 5–14 days, may produce abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function with reduction in basal and stimulated serum cortisol levels [1–6]. These works were extended to define the pattern of and time required for return to the pretreatment hormone values after this therapy. However, serum dehydroepiandrosterone (DHEA) concentrations were generally not investigated.

Saliva provides a convenient non-invasive way to determine hormone concentrations and saliva cortisol was found to reflect the unbound biologically active fraction of serum cortisol. The correlation between saliva and serum 'free'

cortisol was excellent in dynamic tests for the assessment of the HPA axis in both healthy subjects and patients with adrenal insufficiency [7–10]. In parallel, some studies demonstrated a high correlation between circulating and saliva DHEA values [11,12]. Saliva cortisol levels were consistently decreased after either acute oral [13–15] or long-term inhaled corticosteroid therapy [16,17], but no study has examined DHEA concentrations under these conditions. Moreover, to our knowledge, pituitary adrenal recovery following short-term suppression (5–14 days) with corticosteroids has never been investigated in saliva.

We therefore, performed this study to characterize the effects of short-term (1 week), high-dose, therapeutic prednisone administration (50 mg day⁻¹ orally) on saliva cortisol and DHEA responses in healthy volunteers during and after the treatment.

Materials and methods

Eleven healthy, recreational, female athletes (age: 20.6 ± 0.3 years; weight: 60.0 ± 1.8 kg) agreed to participate in the study after being informed of the nature of the experiments. Ethics committee approval and written informed consent were obtained. Subjects were required to have been taking a low-dose oral contraceptive pill continuously over the previous 12 months. They were asked to maintain similar exercise patterns and normal food intake throughout the duration of the experiment, which has always started during the second part of the menstrual cycle.

Experimental protocol

Prednisone (trade name: Cortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory, Paris, France) was packaged in capsules. For 1 week (day 1–day 7), subjects orally took 50 mg of prednisone (i.e. five capsules per day with two tablets per capsule) daily at home, between 7 and 8 am.

Saliva sample collections

Saliva samples were collected between 7 and 8 am, after an overnight fast and within 1 h after waking up, using Salitubes (DRG Diagnostic, Marburg, Germany):

- 2 days before treatment (day-2, day-1) to obtain basal steroid concentrations;
- Each day of the treatment (day 1–day 7) just before daily capsule ingestion;
- For 9 days after concluding the prednisone treatment (day 8–day 16).

After collection, the saliva-collecting tubes were stored within the hour at -20 °C until they were assayed for cortisol and DHEA. Each sample had to be frozen, thawed and centrifuged to separate the mucins.

Hormone analyses

Saliva cortisol and DHEA concentrations were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), using DRG Instruments GmbH commercial kits (Marburg, Germany). The analytical sensitivity for cortisol and DHEA was 0.012 ng mL⁻¹ and 2.2 pg mL⁻¹ respectively. Coefficients of variation (inter- and intra-assay) were always $< 10\%$.

Statistical analysis

Data are presented as mean values \pm standard error of the mean (SE).

Differences in DHEA and cortisol were statistically analysed by ANOVA. When a significant F ratio was observed, a Newman-Keuls multiple comparison test was performed to determine

the location of the differences. The null hypothesis was rejected at $P < 0.05$.

Results

No adverse events were observed during the study. The mean daily prednisone dose was 0.84 ± 0.03 mg kg⁻¹ body weight⁻¹.

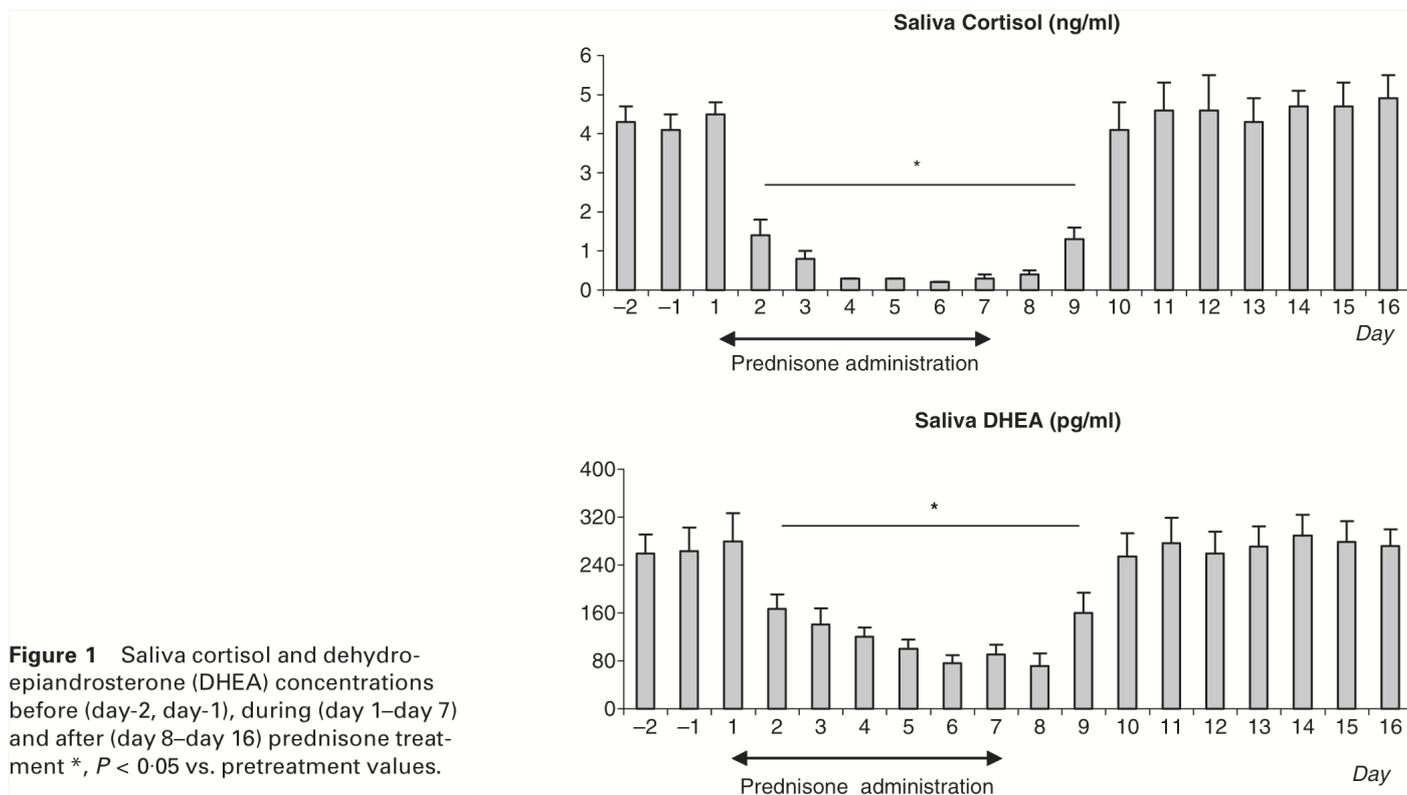
The effects of short-term prednisone administration on fasting saliva cortisol and DHEA are shown in Figure 1. The mean fasting cortisol level in the pretreatment period was 4.11 – 4.51 ng mL⁻¹ (SE: 0.32 – 0.43). Within 24 h of the initiation of treatment (day 2), fasting cortisol fell to 1.38 ± 0.42 ng mL⁻¹ ($P < 0.01$ compared with pretreatment), continued to fall until day 4 (0.29 ± 0.05 ng mL⁻¹) and remained at this level throughout the course of prednisone administration. Two days after the last dose of prednisone (day 9), saliva cortisol was still significantly reduced compared with pretreatment value ($P < 0.01$), but had increased to 1.32 ± 0.27 ng mL⁻¹ and returned to pretreatment level 3 days (day 10) after the end of prednisone administration.

The kinetics for mean fasting DHEA level were similar, even though the decrease with prednisone treatment appeared more progressive (day 2, $P < 0.05$). The mean basal value was 259.6 – 279.9 pg mL⁻¹ (SE: 31.7 – 47.1) and decreased gradually to 76.0 ± 13.6 pg mL⁻¹ (day 6, $P < 0.01$). Two days after the last dose of prednisone (day 9), DHEA significantly increased (159.6 ± 33.8 pg mL⁻¹) and returned to pretreatment value (254.5 ± 38.3 pg mL⁻¹) 1 day later (day 10).

Discussion

The main result of the study is that saliva concentrations of cortisol and DHEA returned to basal values only 3 days after a 1-week high-dose prednisone treatment in healthy women.

Prolonged suppression of HPA function has been demonstrated in patients after chronic glucocorticoid therapy. However, the data on the suppression and subsequent recovery of HPA function after brief periods of steroid treatment, i.e. 5–14 days, are more limited, and adrenal function recovery has rarely been explored continuously after the end of treatment [1–6]. In 10 normal men, Streck *et al.* [1] compared cortisol responses with insulin-induced hypoglycaemia and synthetic ACTH before 5 days of treatment with 25 mg of prednisone twice daily with the responses 2 and 5 days after treatment. They reported a significant decrease in peak cortisol response after both tests 2 days after prednisone therapy, with a return to pretreatment test values 5 days after the end of treatment. Carella *et al.* [2] evaluated HPA function in 10 normal adults before and after a short burst of prednisone, i.e. 40 mg per three times daily for 3 days, then tapering over the next 4 days. HPA function was evaluated with and without stimulation 1, 2 and



3 weeks after discontinuation of prednisone. The authors concluded that HPA function was normal 1 week after discontinuation of a short burst of prednisone. Watson *et al.* [3] performed CRH (corticotrophin-releasing hormone) tests in adult volunteers before and 24 to 48 h after discontinuing a 2-week course of prednisolone (oral doses averaging 25 mg at 12-h intervals) and demonstrated that 48 h after the end of treatment, the recovery of ACTH secretion was complete, but the cortisol response to CRH was still depressed. Last, Brigell *et al.* [4] tested the responses to CRH before and after administration of 25 mg of prednisolone twice daily for 2 weeks in eight normal male volunteers. The cortisol levels, both basal and in response to CRH, were significantly suppressed 24 h post-prednisolone and returned to pretreatment levels by 72 h post-prednisolone.

Similarly, Spiegel *et al.* [5] evaluated adrenal function in 14 cancer patients receiving chemotherapy that included short-term high-dose courses of prednisone, i.e. 25 mg twice daily for 5 days. The authors performed corticotropin stimulation tests before therapy and on days 1, 2, 4 and 7 after steroid discontinuation and demonstrated that 13 of 14 patients had suppressed adrenal function for at least 24 h, with almost all patients returning to normal function between days 2 and 4. Zora *et al.* [6] studied 11 children with asymptomatic asthma before a 5-day course of prednisone (up to 2 mg kg⁻¹ day⁻¹ in divided

doses, maximum dose = 60 mg day⁻¹) and at days 3 and 10 post-treatment. Statistically significant blunting of the peak corticosteroid response to hypoglycaemia was observed at day 3 post-treatment. However, corticosteroid responses were normal in all children 10 days after completion of the prednisone course.

Clark *et al.* [18] pointed out that the suppression of basal unstimulated 8 am plasma cortisol was mirrored by the suppression of the CRH stimulation response, and Silva *et al.* [19] and Guinot *et al.* [20] concluded that basal plasma cortisol secretion is a good marker of adrenal function in children and athletes after the discontinuation of glucocorticoid therapy. In this study, we examined the saliva cortisol concentration during and after short-term prednisone administration and our results confirmed those of the literature. Indeed, the concentration decreased immediately after the start of treatment and returned to pretreatment level 3 days after concluding prednisone administration.

Our data also extended the observation to DHEA and we found nearly the same kinetics as for cortisol, with a full return to pretreatment values 3 days after prednisone discontinuation. This result appears consistent with the aforementioned study of Watson *et al.* [3], which reported that plasma DHEA paralleled plasma cortisol. However, in the study of Brigell *et al.* [4],

basal and peak DHEA remained suppressed 72 h post-prednisolone, in contrast to cortisol. It should be noted, however, that DHEAS was more profoundly suppressed than DHEA and that, when expressed as percentage rise, the DHEA response to CRH was not significantly different from control.

In conclusion, our data appeared consistent with previous studies on blood samples and suggest that non-invasive saliva samples may offer a practical approach to assess pituitary-adrenal function continuously during and after short-term corticosteroid treatment.

Acknowledgements

This project was carried out with the support of WADA (World Anti-doping Agency). The authors wish to express their gratitude to the subjects for their dedicated performance. In addition, we likewise thank the CHR of Orléans, Cathy Carmeni, Nathalie Crépin, Nicole Chevrier, Sylvie Desforges, Dr. Philippe Emy, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Johan Le-Drogoff and Patrick Marié for their expert assistance.

Address

Laboratoire AMAPP, EA 4248, Université d'Orléans, Orléans, France (L. Jollin, R. Thomasson, B. Le Panse, A. Baillot, N. Vibarrel-Rebot, A. M. Lecoq, K. Collomp); Service de Physiopathologie de l'exercice, CHR Orléans, France (A. M. Lecoq, V. Amiot); Département des Analyses, Agence Française de Lutte contre le Dopage, Chatenay-Malabry, France (J. De Ceaurriz, K. Collomp).

Correspondence to: Prof. Katia Collomp, Laboratoire AMAPP, EA 4248, UFR STAPS, Université d'Orléans, Rue de Vendôme, BP 6237, 45062 Orléans Cedex 2, France. Tel.: (33) 2 38 41 71 78; fax: (33) 2 38 41 72 60; e-mail: katia.collomp@univ-orleans.fr

Received 02 June 2009; accepted 14 September 2009

References

- 1 Streck WF, Lockwood DH. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am J Med* 1979;**66**:910–4.
- 2 Carella MJ, Srivastava LS, Gossain VV, Rovner DR. Hypothalamic-pituitary-adrenal function one week after a short burst of steroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**76**:1188–91.
- 3 Watson AC, Rosenfield RL, Fang VS. Recovery from glucocorticoid inhibition of the responses to corticotrophin-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 1988;**28**:471–5.
- 4 Brigell D, Fang V, Rosenfeld RL. Recovery of responses to ovine corticotrophin-releasing hormone after withdrawal of a short course of glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:1036–9.
- 5 Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AI, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG. Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet* 1979;**24**:630–3.
- 6 Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, O'Connell EJ, Yunginger JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;**77**:9–13.
- 7 Peters JR, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hall R. Salivary cortisol assays for assessing pituitary-adrenal reserve. *Clin Endocrinol* 1982;**17**:583–92.
- 8 Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem* 1983;**20**:329–35.
- 9 Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;**66**:343–8.
- 10 Paccotti P, Minetto M, Terzolo M, Ventura M, Ganzit GP, Borriero P et al. Effects of high-intensity isokinetic exercise on salivary cortisol in athletes with different training schedules: relationship to serum cortisol and lactate. *Int J Sports Med* 2005;**26**:747–55.
- 11 Lac G, Lac N, Robert A. Salivary assays in saliva: A method to detect plasmatic contaminations. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1993;**101**:257–62.
- 12 Granger DA, Swartz FB, Booth A, Curran M, Zakaria D. Assessing dehydroepiandrosterone in saliva: A simple radioimmunoassay for use in studies of children, adolescents and adults. *Psychoneuroendocrinology* 1999;**24**:567–79.
- 13 Jerjes WK, Cleare AJ, Wood PJ, Taylor NF. Assessment of subtle changes in glucocorticoid negative feedback using prednisolone: comparison of salivary free cortisol and urinary cortisol metabolites as endpoints. *Clin Chim Acta* 2006;**364**:279–86.
- 14 Pariente CM, Papadopoulos AS, Poon L, Checkley SA, English J, Kerwin RW et al. A novel prednisolone suppression test for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry* 2002;**51**:922–30.
- 15 Pariente CM, Papadopoulos AS, Poon L, Cleare AJ, Checkley SA, English J et al. Four days of citalopram increase suppression of cortisol secretion by prednisolone in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2004;**177**:200–6.
- 16 Casale TB, Nelson HS, Stricker WE, Raff H, Newman KB. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity with inhaled flunisolide and fluticasone propionate in adult asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;**87**:379–85.
- 17 Nelson HS, Stricker W, Casale TB, Raff H, Fourré JA, Aron DC et al. A comparison of methods for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *J Clin Pharmacol* 2002;**42**:319–26.
- 18 Clark DJ, Lipworth BJ. Evaluation of corticotrophin releasing factor stimulation and basal markers of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic patients. *Chest* 1997;**112**:1248–52.
- 19 Silva IN, Cunha CF, Finch FL, Colosimo EA. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after corticotherapy by using basal cortisol secretion. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;**50**:118–24.
- 20 Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Le Bouc Y. Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite athletes. *Eur J Appl Physiol* 2007;**99**:205–16.

Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise

R. Thomasson · A. Baillet · L. Jollin ·
A.-M. Lecoq · V. Amiot · F. Lasne ·
K. Collomp

Received: 20 April 2010 / Accepted: 20 July 2010 / Published online: 31 August 2010
© The Physiological Society of Japan and Springer 2010

Abstract This study examined the relationships between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to long-duration submaximal exercise. In nine healthy, physically active, female volunteers, blood and saliva samples were taken at rest and every 30 min during a 120-min cycling trial at 50–55% VO_{2max} for cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) analysis. Correlation analysis revealed a moderate but significant relationship between plasma and saliva cortisol ($r = 0.35$, $P < 0.02$) and plasma and saliva DHEA ($r = 0.47$, $P < 0.001$) during the submaximal exercise. When expressed in percent of resting values, the correlations between the plasma and saliva concentrations were higher for both hormones during the exercise (cortisol: $r = 0.72$; DHEA: $r = 0.68$, $P < 0.001$). The results thus suggest that, even under prolonged exercise conditions, non-invasive saliva samples may offer a practical approach to assessing pituitary–adrenal function, especially when compared with individual basal values.

Keywords Blood · Cortisol · DHEA · Healthy women · Physical stress · Saliva

Introduction

Saliva provides a convenient non-invasive way to determine adrenocortical [i.e., cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA)] hormone concentrations for the assessment of hypothalamic–adrenal–pituitary axis (HPA) activity in patients with adrenal insufficiency or posttraumatic stress disorder and in healthy subjects [1–7]. Given the positive correlations between blood and saliva values at rest, the influence of physical exercise on HPA has been determined using saliva cortisol and DHEA measurements in a number of studies [8–11]. However, few studies [12–16] have sought to determine whether the relationship between blood and saliva cortisol concentrations is maintained during exercise, and only one [12] tested the correlation between blood and saliva DHEA in response to exercise. Moreover, to our knowledge, no study has focused on long-duration exercise.

This study therefore evaluated the relationships between blood and saliva cortisol and DHEA concentrations during a 120-min cycling trial at 50–55% VO_{2max} in healthy, physically active women.

Materials and methods

Nine healthy, physically active, female volunteers (age: 20.3 ± 0.4 years; weight: 58.7 ± 1.9 kg) agreed to participate in the study after being informed of the nature of the experiments. Ethical committee approval and written informed consent were obtained. The women had been

R. Thomasson · A. Baillet · L. Jollin · A.-M. Lecoq ·
K. Collomp (✉)
Laboratoire AMAPP, EA 4248, UFR STAPS,
Université d'Orléans, Allée du Château,
BP 6237, 45062 Orléans Cedex 2, France
e-mail: katia.collomp@univ-orleans.fr

A.-M. Lecoq · V. Amiot
Service de Médecine du Sport,
CHR Orléans, Orléans, France

F. Lasne · K. Collomp
Département des Analyses,
Agence Française de Lutte contre le Dopage,
Châtenay-Malabry, France

cycling and/or running two–three times per week for at least 3 years and were screened with a medical history and physical examination. They were required to have been taking a low-dose oral contraceptive (OC) pill continuously over the past 12 months. They were also asked to abstain from intensive exercise and any caffeine and alcohol for 24 h before each trial, which was always conducted during the second part of the menstrual cycle.

In the month before the experiment, an incremental test for maximum oxygen uptake (VO_{2max}) was conducted following standard laboratory procedure on a Monark cycle ergometer (model 918E; Monark-Crescent, Varberg, Sweden) in order to select a power output eliciting 50–55% of VO_{2max} . Mean VO_{2max} was $41.1 \pm 1.6 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$. Trials were held at the same time of day (1000–1100 hours) for each subject in order to prevent diurnal variations in hormonal responses. Subjects were asked to come to the laboratory at 0900–1000 hours, 1 h after ingesting a small meal, which was identical for each trial. Dietary consistency (about 500 kcal) was confirmed through self-reported diet records and questioning before each trial. After insertion of a catheter into a superficial forearm vein (0930–1030 hours), subjects then rested (30 min) and, between 1000 and 1100 hours, after resting blood and saliva samples were taken, they exercised at 50–55% VO_{2max} for 2 h. Blood and saliva samples were taken every 30 min during exercise and water was given ad libitum during exercise.

One milliliter of unstimulated saliva was collected immediately after blood collection, using Salitubes (DRG

Diagnostic, Germany). The Salitubes were promptly stored within the hour at -20°C until analysis. Each sample had to be frozen, thawed, and centrifuged at least once to separate the mucins. Blood samples (3 ml) were placed in a chilled tube containing EDTA, promptly centrifuged at $3,000g$ for 10 min at 4°C , and stored at -72°C until assays. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) were used for the plasma and saliva analyses: DHEA and cortisol (kits from DRG Diagnostic: DHEA (plasma): EIA-3415; DHEA (saliva): SLV-3012; cortisol (plasma): EIA-1887; cortisol (saliva): SLV-4635). Assays were made in duplicate and coefficients of variation for all parameters were always $<10\%$.

Data are presented as mean values \pm standard error of the mean (SE). Differences in the measured hormonal variables were statistically analyzed for time using an ANOVA. Correlations between plasma and saliva values were calculated using Pearson's product-moment correlation test. The null hypothesis was rejected at $P < 0.05$.

Results

No significant change in either basal plasma or saliva cortisol and DHEA concentrations was observed during the trial, although a tendency toward an increase in plasma DHEA was noted ($P = 0.064$) (Fig. 1).

The plasma and saliva cortisol concentrations were significantly correlated during submaximal exercise ($r = 0.35$, $P < 0.02$). When expressed in percent of resting

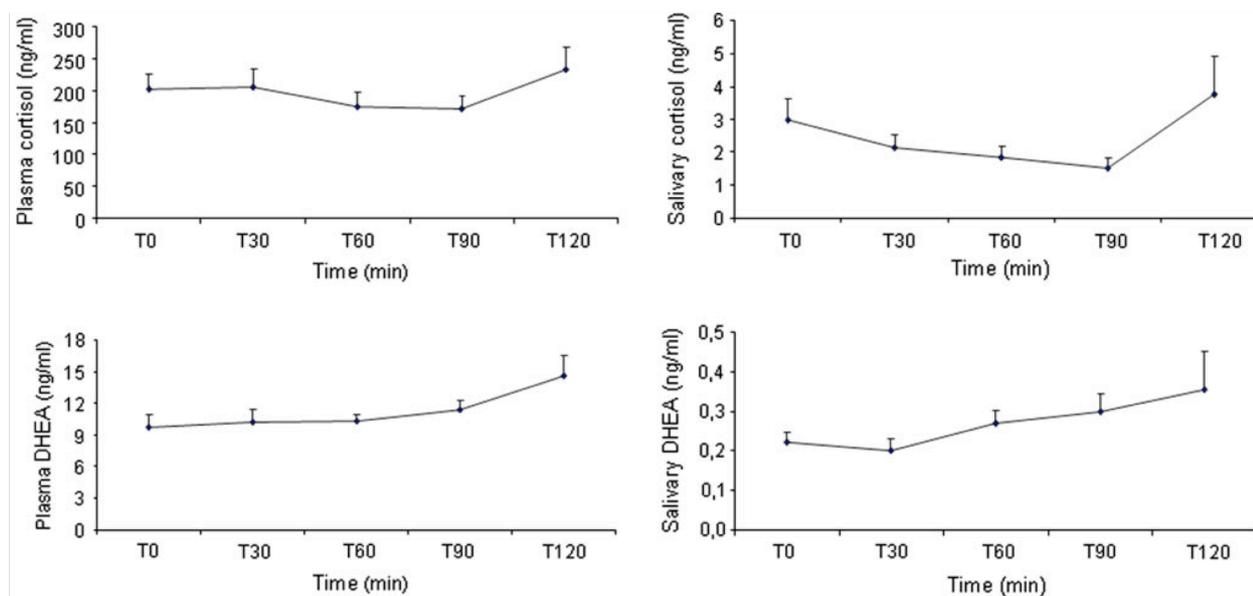


Fig. 1 Plasma and saliva (ng/ml) cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) concentrations (mean \pm SE) during a 120-min submaximal exercise at 50–55% VO_{2max}

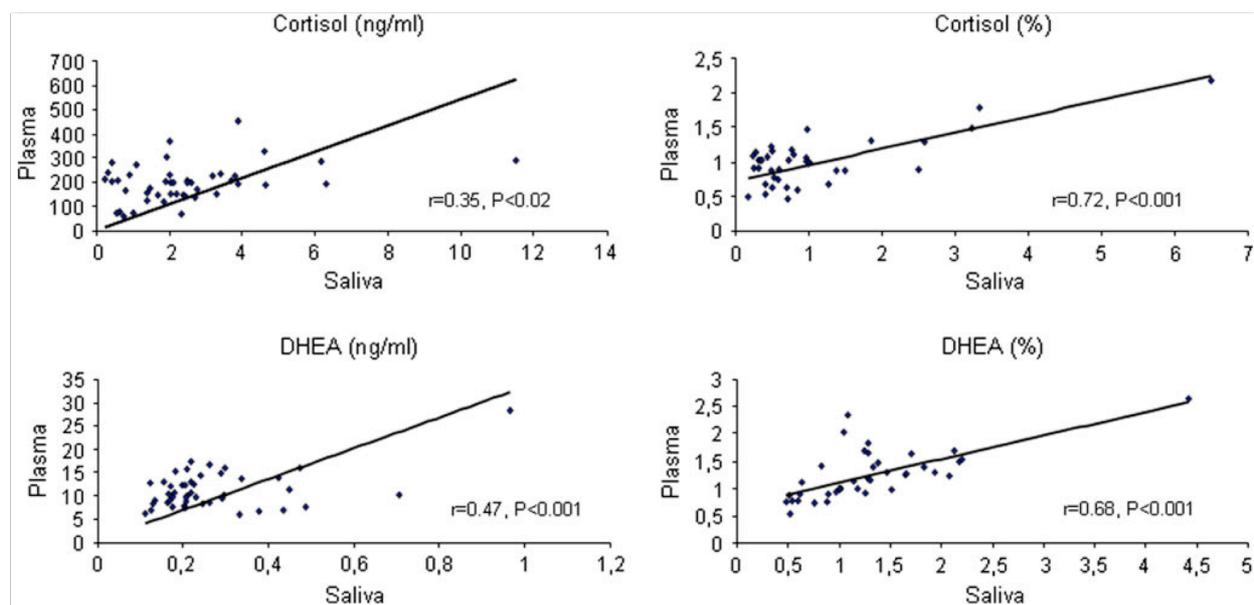


Fig. 2 Relationship between plasma and saliva cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) during a 120-min submaximal exercise at 50–55% $\text{VO}_{2\text{max}}$ expressed in concentrations (ng/ml) and in percent of resting values

values, this correlation appeared to be higher ($r = 0.72$, $P < 0.001$) (Fig. 2). Plasma DHEA was significantly correlated with saliva DHEA during the submaximal exercise ($r = 0.47$, $P < 0.001$). Similar to cortisol, plasma and saliva DHEA showed a stronger correlation ($r = 0.68$, $P < 0.001$) when expressed in percent of resting values (Fig. 2).

Discussion

The findings of the present study point to a moderate but significant relationship between plasma and saliva cortisol and DHEA concentrations during submaximal exercise. When expressed in percent of resting values, these correlations appeared to be much higher.

We found no significant change in the basal cortisol and DHEA concentrations in either plasma or saliva in response to submaximal exercise, although plasma DHEA concentration tended to increase. The literature reports conflicting results, but overall most studies have suggested that both exercise intensity and duration play an important role in exercise concentrations. A transient decrease in blood cortisol content during low workloads was described in an earlier publication [16], whereas a rapid change in cortisol concentration coincided in most cases with the onset of lactic acid accumulation [16, 17]. However, other studies did not report an increase in blood cortisol after exercise at workloads over 70% of $\text{VO}_{2\text{max}}$, and these results can be interpreted as an unusually rapid rate of

cortisol removal [18]. Tremblay et al. [19] demonstrated that exercise duration also plays a significant role in exercise cortisol concentrations. The authors tested the plasma cortisol and DHEA sulfate responses in endurance-trained males during three treadmill runs of 40, 80, and 120 min at 55% of $\text{VO}_{2\text{max}}$. Plasma cortisol only increased in response to the 120-min run, whereas DHEA sulfate increased in a dose–response manner, with the greatest increases observed during the 120-min run. To our knowledge, only one study [20] compared the effects of several exercise intensities ($44.5 \pm 5.5\%$, $62.3 \pm 3.8\%$, and $76.0 \pm 6.0\%$ of $\text{VO}_{2\text{max}}$) on saliva cortisol response in healthy, recreationally active subjects during a 1-h submaximal trial. Saliva DHEA was not investigated, but the authors reported that saliva cortisol was significantly increased only at 76% $\text{VO}_{2\text{max}}$ at the end of exercise. They concluded that only high intensity and long duration resulted in significant elevations of saliva cortisol. In view of the results obtained in the present study, it can therefore be hypothesized that a longer duration at this relatively low intensity would have been necessary to stimulate a significant increase in plasma and saliva levels of cortisol and DHEA in our physically active subjects. Moreover, the decrease in cortisol and DHEA over the course of the day due to the nycthemeral rhythm may have counteracted a small increase due to exercise.

Although many studies have reported a significant correlation between plasma and saliva cortisol concentrations at rest, few exercise data have been published, especially regarding long-duration exercise. Del Coral et al. [13] and

O'Connor and Corrigan [14] observed a significant relationship between serum and saliva cortisol during a 30-min exercise at 70% of VO_{2max} in both adults and children, with respective correlations of $r = 0.60\text{--}0.90$ ($P < 0.01$) and $r = 0.46\text{--}0.90$ ($P < 0.05$). Port [16] conducted incremental exercise tests (4 min at each workload with 50-W increments) and reported a high correlation ($r = 0.86$, $P < 0.001$) for submaximal work, but not at maximal effort, suggesting that exercise intensity may influence these correlations. Moreover, the high variability in cortisol responses to exercise likely complicates the connection between serum and saliva. In a study with an isokinetic protocol, Paccotti et al. [15] evaluated serum and saliva cortisol responses in physically trained and untrained participants. They observed no significant correlation between the two values. The relationship between serum and saliva was markedly non-linear, but after logarithmic transformation of the raw data, a significant positive correlation was apparent ($r = 0.62$, $P < 0.001$). Lastly, Cadore et al. [12] showed a significant relationship between serum and saliva cortisol before ($r = 0.52$, $P = 0.05$) and after ($r = 0.62$, $P = 0.001$) a session of resistance exercise (75% of 1 RM) in healthy men. His team was the only one to also investigate exercise serum and saliva DHEA concentrations, and they noted a high correlation before ($r = 0.68$, $P < 0.001$) and after ($r = 0.70$, $P < 0.001$) the resistance exercise. To our knowledge, no study has yet investigated the relationship between blood and saliva DHEA during submaximal exercise. In agreement with the previously mentioned studies, we obtained a significant but more moderate correlation between plasma and saliva samples for both cortisol ($r = 0.35$, $P < 0.02$) and DHEA ($r = 0.47$, $P < 0.001$), which can be explained by our exercise protocol. However, when expressed in percent of resting values, the correlations between these two parameters during exercise appeared much higher, i.e., $r = 0.72$ ($P < 0.001$) for cortisol and $r = 0.68$ ($P < 0.001$) for DHEA. In order to take account of the large inter-individual differences, each subject should serve as his or her own control to assess pituitary–adrenal stimulation during submaximal exercise.

In summary, we found that the plasma and saliva values of cortisol and DHEA were correlated in physically active women. It thus appears that saliva adrenocortical concentrations can be used as a reference for their respective blood concentrations in response to submaximal exercise, especially when compared with individual basal values.

Acknowledgments The authors wish to express their gratitude to the subjects for their dedicated performance. In addition, we likewise thank the CHR of Orléans, Marie-Noëlle Beaudhuy, Cathy Carmeni, Nicole Chevrier, Nathalie Crépin, Dr. Philippe Emy, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Johan Le-Drogoff and Patrick Marié for their expert assistance.

Conflict of interest The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- Granger DA, Schwartz FB, Booth A, Curran M, Zakaria D (1999) Assessing dehydroepiandrosterone in saliva: a simple radioimmunoassay for use in studies of children, adolescents and adults. *Psychoneuroendocrinology* 24:567–579
- Jessops DS, Turner-Cobb JM (2008) Measurement and meaning of salivary cortisol: a focus on health and disease in children. *Stress* 11:1–14
- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH (1999) Impact of gender, menstrual phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Psychosom Med* 61:154–162
- Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guillaume B, Luton JP (1988) Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary–adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 66:343–348
- Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J (2004) Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29:125–140
- Osterberg K, Karlson B, Hansen AM (2009) Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress* 12:70–81
- Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, Lazaropoulou C, Papassotiropoulos I, Tsiantis J, Chrousos GP (2007) Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology* 32:991–999
- Calbet JA, Navarro M, Barbany JR, Manso JG, Bonnin MR, Valero J (1993) Salivary steroid changes and physical performance in highly trained cyclists. *Int J Sports Med* 14:111–117
- Cook NJ, Read GF, Walker RF, Harris B, Riad-Fahmy D (1986) Changes in adrenal and testicular activity monitored by salivary sampling in males throughout marathon runs. *Eur J Appl Physiol* 55:634–638
- Cormack SJ, Newton RU, McGuigan MR (2008) Neuromuscular and endocrine responses of elite players to an Australian rules football match. *Int J Sports Physiol Perform* 3:359–374
- Filaire E, Lac G (2000) Dehydroepiandrosterone (DHEA) rather than testosterone shows saliva androgen responses to exercise in elite handball players. *Int J Sports Med* 21:17–20
- Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Kruel L (2008) Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sport Sci* 26:1067–1072
- Del Corral P, Mahon AD, Duncan GE, Howe CA, Craig BW (1994) The effect of exercise on serum and salivary cortisol in male children. *Med Sci Sports Exerc* 26:1297–1301
- O'Connor PJ, Corrigan DL (1987) Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med Sci Sports Exerc* 19:224–228
- Paccotti P, Minetto M, Terzolo M, Ventura M, Ganzit GP, Borriore P, Termine A, Angeli A (2005) Effects of high-intensity isokinetic exercise on salivary cortisol in athletes with different training schedules: relationship to serum cortisol and lactate. *Int J Sports Med* 26:747–755
- Port K (1991) Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. *Int J Sports Med* 12:490–494

17. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC (2008) Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 31:587–591
18. Cashmore GC, Davies CT, Few JP (1977) Relationship between increases in plasma cortisol concentrations and rate of cortisol secretion during exercise in man. *J Endocrinol* 72:109–110
19. Tremblay MS, Copeland JL, Van Helder W (2005) Influence of exercise duration on post-exercise steroid hormone responses in trained males. *Eur J Appl Physiol* 94:505–513
20. Jacks DE, Sowash J, Anning J, McGloughlin T, Andres F (2002) Effect of exercise at three exercise intensities on salivary cortisol. *J Strength Cond Res* 16:286–289

Rémi THOMASSON

Effets ergogéniques, métaboliques et hormonaux des glucocorticoïdes chez l'homme et l'animal

Les glucocorticoïdes sont des substances très utilisées en thérapeutique, mais parfois détournées de leur utilisation première par les sportifs. Si l'effet ergogénique d'une prise de courte durée de glucocorticoïdes chez l'homme a été démontré, les répercussions de cette prise chez la femme et les mécanismes impliqués restent mal connus. Dans une première étude, nous nous sommes intéressés aux effets d'une prise de courte durée de prednisone (50 mg/j/7j) lors de la réalisation d'un exercice submaximal jusqu'à épuisement chez des volontaires sains de sexe féminin pratiquant une activité physique régulière. Nous avons mis en évidence une performance significativement améliorée sous glucocorticoïdes, avec des altérations métaboliques et hormonales vs. placebo comparables à celles mises en évidence chez le sujet de sexe masculin. Il apparaît donc qu'il n'existe pas d'effet « genre », à l'exception toutefois d'une absence d'insulino-résistance sous corticoïdes chez la femme. Dans une deuxième étude effectuée lors d'un exercice de plus longue durée, la prise de prednisone vs. placebo induit en fin d'exercice une augmentation des concentrations d'acides aminés branchés et de la glycémie, pouvant être interprétée comme une augmentation de la néoglycogénèse. Dans une troisième étude, nous avons mis en évidence qu'un traitement d'une semaine de prednisone per os ne semblait altérer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien que de manière très transitoire, avec un retour à des concentrations basales de cortisol et de DHEA seulement 3 jours après la fin du traitement. Enfin, dans une étude préliminaire effectuée sur modèle animal, grâce au concours du Laboratoire de Neurobiologie, la prednisone semble augmenter la sérotonine et son métabolite chez les souris sédentaires au repos.

Mots clés : prednisone – sexe féminin – performance – axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien – métabolisme - dopage

Ergogenic, metabolic and hormonal glucocorticoids effects in humans and animals

Glucocorticoids are widely used as therapeutic substances, but sometimes diverted from their primary use by athletes. The ergogenic effect of short-term glucocorticoid administration was previously demonstrated in men subjects but its effect in women as well as the mechanisms involved remain unknown. In a first study, we investigated the effects of short-term prednisone intake (50 mg/j/7j) during a submaximal exercise until exhaustion in healthy recreationally-trained women. Under glucocorticoid, performance was significantly improved, with comparable hormonal and metabolic alterations vs placebo as in male subjects. It appears therefore that there is no "gender" effect, except an absence of glucocorticoid-induced insulin resistance in women. In a second study realized during a more prolonged exercise, prednisone intake induced vs. placebo, an increase in branched amino acids and in blood glucose concentrations at the end of exercise, which can be interpreted as an increase in gluconeogenesis. In a third study, we have highlighted that 1-week per os prednisone treatment only suppressed hypothalamic-pituitary-adrenal axis in very transient manner, with a return of cortisol and DHEA concentrations to basal values 3 days after the end of treatment. Finally, in a preliminary study on animal model, thanks to the Neurobiology Laboratory, prednisone seemed to increase serotonin and its metabolite in resting sedentary mice.

Keyword: prednisone - female - performance – hypothalamic-pituitary-adrenal pituitary axis – metabolism - doping

Laboratoire AMAPP EA 4248

Université d'Orléans - 2, Allée du Château BP 6237

45062 Orléans Cedex 2, France