



UNIVERSITÉ D'ORLÉANS



ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

LABORATOIRE AMAPP

THÈSE présentée par :

Laëtitia JOLLIN

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**

Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

**Glucocorticoïdes et pratique sportive : Effets
sur la prise alimentaire, la composition
corporelle et différentes sécrétions hormonales**

Soutenue publiquement

le 12 décembre 2011

Membres du jury :

Mr **Robin CANDAU**

Professeur, Université de Montpellier 1

Président

Mme **Claire TOURNY**

Professeur, Université de Rouen

Rapporteur

Mr **François COTTIN**

MCU-HDR, Université d'Evry

Rapporteur

Mr **Manh-Cuong DO**

Professeur, Université de Paris XI

Examinateur

Mme **Katia COLLOMP**

Professeur, Université d'Orléans

Directrice

Mme **Nathalie RIETH**

MCU, Université d'Orléans

Co-encadrante

REMERCIEMENTS

Ce travail réalisé au sein du laboratoire AMAPP de l'UFR STAPS d'Orléans a été dirigé par le Pr Katia COLLOMP.

Je remercie Katia COLLOMP pour le temps qu'elle m'a consacré tout au long de ces trois années de thèse. J'ai pu grâce à votre implication dans le domaine de la recherche, participer à de nombreuses études. Les connaissances que vous avez partagées avec moi ont permis d'enrichir ce travail. Merci pour la patience dont vous avez fait preuve, et pour vos encouragements qui ont été très importants pour moi, surtout dans la dernière ligne droite de ce travail.

Je remercie Nathalie RIETH, co-encadrante de cette thèse, pour la disponibilité dont elle a fait preuve, malgré un emploi du temps bien rempli en tant que co-directeur de l'UFR. Vous me suivez depuis ma 3^{ème} année de licence et avez su me transmettre votre intérêt pour le domaine de la nutrition. Merci de m'avoir donné l'opportunité très tôt d'encadrer des cours au sein de l'UFR.

Je remercie le professeur Claire TOURNY d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Merci pour la rapidité avec laquelle vous avez lu mon manuscrit et pour votre critique constructive.

Je remercie Mr François COTTIN, rapporteur de cette thèse pour l'intérêt porté à ce travail. Merci pour votre rapport et vos recommandations qui m'ont permis d'améliorer ce manuscrit, tout en respectant les délais qui étaient courts.

Je remercie les professeurs Robin CANDAU et Manh-Cuong DO, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et de porter un intérêt au travail que j'ai réalisé.

Je remercie également l'Agence Mondiale Antidopage et l'Agence Française de Lutte contre le Dopage pour l'aide financière qu'ils nous ont apportée afin de mener ces expérimentations.

Un grand merci à ma famille et particulièrement à mes parents qui m'ont permis de poursuivre des études supérieures. Même si ce parcours a éveillé pour vous de nombreuses questions, notamment à savoir quand j'aurais enfin fini, vous m'avez toujours soutenu.

Merci à mes amis, pour leurs encouragements et tout particulièrement à Natacha qui me supporte et me soutient depuis le début, je n'aurais peut être pas continué aussi loin si tu ne m'avais pas poussé pour aller en cours en première année !

Merci à tous ceux qui m'ont supporté au cours de cette dernière ligne droite qui n'a pas été la plus évidente, également pour mon entourage, merci Julien pour ta patience.

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.

Merci à Bénédicte, Aurélie et Rémy compères de thèse, qui ayant terminé avant moi m'ont donné un peu de motivation supplémentaire. De bons moments passés ensemble ; un congrès en Turquie et mon premier voyage en avion !

Je tiens à remercier les sujets qui ont participé aux expériences réalisées dans le cadre de cette thèse ; Aurélien, Yohann, Thibault, Maxime, Thomas, Vincent, Benoît, Alexandre, Adeline, Amélie, Anne-Charlotte, Anouk, Camille, Carmen, Céline, Coralie, Cindy, Gaëlle, Julie, Justine, Laëtitia, Marie, Mélanie, Pauline G, Pauline M, Oriane, Vanessa.

Merci enfin à tous ceux que je n'aurais pas cités personnellement mais qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
A. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.	15
I. Généralités : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	15
1. Hypothalamus et hypophyse	15
1.1. Présentation	15
1.2. Modulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire	15
1.3. Application à l'axe corticotrope.....	17
2. La cortico-surrénale (ou cortex surrénalien).....	18
2.1. Présentation	18
2.2. Les corticoïdes	19
2.2.1. Les minéralocorticoïdes	19
2.2.2. Les glucocorticoïdes.....	20
2.3. Les androgènes	20
II. Glucocorticoïdes	22
1. Les glucocorticoïdes naturels	22
1.1. Mécanisme d'action cellulaire	22
1.2. Le cortisol	24
1.2.1. Transport	24
1.2.2. Cinétique.....	24
1.2.3. Métabolisme	25
1.3. Pathologies liées à un trouble de sécrétion de cortisol.....	26
1.4. Exploration de la fonction glucocorticoïde	27
1.5. Dosage	29
1.5.1. Techniques utilisées.....	29
1.5.2. Milieux biologiques.....	33
2. Glucocorticoïdes de synthèse	34
2.1. Principales molécules	34
2.2. Activité anti-inflammatoire et durée d'action	36
2.3. La prednisone/prednisolone	37
2.3.1. Transport	37

2.3.2.	Cinétique.....	38
2.3.3.	Métabolisme.....	38
3.	Propriétés physiologiques et pharmacologiques des glucocorticoïdes	38
3.1.	Action sur le métabolisme énergétique	38
3.1.1.	Métabolisme glucidique	38
3.1.2.	Métabolisme lipidique	39
3.1.3.	Métabolisme protéique	39
3.2.	Action sur le tissu osseux.....	39
3.3.	Action sur le processus inflammatoire	40
3.4.	Action anti-allergique	40
3.5.	Action immunosuppressive	41
4.	Principales indications thérapeutiques	41
4.1.	Effet anti-inflammatoire	41
4.2.	Effet anti-allergique	42
4.3.	Effet immunosuppresseur	42
4.4.	Conduites générales	42
5.	Effets indésirables	43
5.1.	Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)	43
5.2.	Ostéoporose	46
5.3.	Modifications de la composition corporelle.....	46
5.4.	Hyperglycémie	46
5.5.	Risques cardio-vasculaires.....	47
5.6.	Répercussions sur le système nerveux central (SNC)	47
5.7.	Problèmes gastro-intestinaux.....	47

III. Effets des glucocorticoïdes sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les réponses hormonales..... 48

1.	Glucocorticoïdes et prise alimentaire	48
1.1.	Prise alimentaire.....	48
1.2.	Régulation à court et moyen terme	49
1.3.	Régulation à long terme	51
1.3.1.	La leptine	51
1.3.2.	La ghréline.....	52
1.4.	Facteurs modifiant la régulation de la prise alimentaire.....	54
1.5.	Effet des corticoïdes	55
2.	Glucocorticoïdes, poids et composition corporelle	61
2.1.	Poids et composition corporelle.....	61
2.2.	Effet de l'activité physique	61

2.3.	Effet des corticoïdes	62
3.	Glucocorticoïdes et hormones	75
3.1.	La leptine	75
3.1.1.	Effet de l'activité physique	75
3.1.2.	Effet des corticoïdes	76
3.2.	La ghréline	82
3.2.1.	Facteurs modifiant la sécrétion de ghréline	82
3.2.2.	Effet des corticoïdes	82
3.3.	L'adiponectine	83
3.3.1.	Facteurs modifiant la sécrétion d'adiponectine	83
3.3.2.	Effet des corticoïdes	84
3.4.	Le TNF- α (tumor necrosis factor).....	85
3.4.1.	Facteurs modifiant la sécrétion de TNF α	85
3.4.2.	Effets des corticoïdes.....	85
3.5.	Insulinémie et glycémie	85
3.5.1.	Facteurs modifiant l'insulinémie et la glycémie	85
3.5.2.	Effet des corticoïdes	86
IV.	Glucocorticoïdes et dopage	93
1.	Législation antidopage	93
2.	Les raisons de la prise de glucocorticoïdes par les sportifs.....	93
2.1.	Nombre de cas.....	93
2.2.	Utilisation thérapeutique	96
2.3.	Utilisation à visée dopante : effets ergogéniques	96
2.3.1.	Prise aiguë.....	96
2.3.2.	Prise de courte durée.....	97
3.	Risques potentiels chez les sportifs	99
3.1.	Injections locales	99
3.2.	Voie cutanée.....	99
3.3.	Voie nasale.....	99
3.4.	Voie auriculaire.....	100
3.5.	Inhalation.....	100
3.6.	Voie systémique	100
4.	Recommandations	100
V.	Etat des lieux : Problématique	101

B. PARTIE EXPERIMENTALE	103
I. Etude n°1 : Effet d'une prise de courte durée de prednisolone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportifs de loisir	104
1. Introduction	104
2. Population	105
3. Matériel et méthode	105
3.1. Protocole	105
3.2. Traitement	106
3.3. Composition corporelle	107
3.4. Prise alimentaire	107
3.5. Analyses sanguines	108
3.6. Statistiques	108
4. Résultats	109
4.1. Poids et composition corporelle	109
4.2. Prise alimentaire	109
4.3. Analyses sanguines	110
5. Discussion	111
II. Etude n°2 : Effet d'une prise de courte durée de prednisone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportives de loisir	114
1. Introduction	114
2. Population	115
3. Matériel et méthodes	115
3.1. Protocole	115
3.1. Traitement	116
3.2. Composition corporelle	116
3.3. Prise alimentaire	116
3.4. Analyses sanguines	116
3.5. Statistiques	117
4. Résultats	117
4.1. Poids et composition corporelle	117
4.2. Prise alimentaire	117
4.3. Analyses sanguines	118
5. Discussion	120
III. Etude n°3 : Réponses salivaires de la DHEA et du cortisol suite à une inhibition par l'administration de courte durée de corticoïdes	122
1. Introduction	122

2.	Population	123
3.	Matériel et Méthodes	123
3.1.	Traitement	123
3.1.1.	Prise de corticoïde	123
3.1.2.	Prise de placebo	124
3.2.	Recueils salivaires	124
3.3.	Analyses hormonales	124
3.4.	Statistiques	124
4.	Résultats	125
5.	Discussion	126
IV.	Discussion générale	127
V.	Conclusion et perspectives	130
	BIBLIOGRAPHIE	131
	ANNEXES	160
1.	Annexe 1: Articles publiés ou soumis dans le cadre de la thèse	160
1.1.	Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men	161
1.2.	Short-term prednisone, body composition and adipokines in physically fit women (soumis)	166
1.3.	Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake	179
2.	Annexe 2: Participations à d'autres travaux de recherche ayant donné lieu à publication:	183
2.1.	Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise	184
2.2.	Serum and saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men during submaximal exercise	189
2.3.	Short-term glucocorticoid intake improves exercise endurance in healthy recreationally trained women	192
3.	Annexe 3 : Rapport de l'AFSSAPS	199

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Stimulation et rétrocontrôle des glandes périphériques par l'axe hypothalamo-hypophysaire	16
<i>Figure 2</i> : L'axe corticotrope.....	17
<i>Figure 3</i> : Les différentes voies de stéroïdogenèse incluant celle du cortisol.....	18
<i>Figure 4</i> : Structure de l'aldostérone (C ₂₁ H ₂₈ O ₅)	19
<i>Figure 5</i> : Structure du cortisol (C ₂₁ H ₃₀ O ₅).....	20
<i>Figure 6</i> : Interconversion DHEA/DHEA-S	21
<i>Figure 7</i> : Récepteur aux glucocorticoïdes.....	22
<i>Figure 8</i> : Formation du complexe hormone-récepteur.....	22
<i>Figure 9</i> : Action directe sur la transcription	23
<i>Figure 10</i> : Cycle nyctéméral du cortisol	24
<i>Figure 11</i> : Principaux métabolites du cortisol	25
<i>Figure 12</i> : Dosage d'un antigène par la méthode sandwich	29
<i>Figure 13</i> : Dosage d'un antigène directement sur la paroi du tube.....	30
<i>Figure 14</i> : Dosage d'un anticorps	30
<i>Figure 15</i> : Dosage avec réactif limitant	30
<i>Figure 16</i> : Dosage d'un antigène en phase hétérogène	31
<i>Figure 17</i> : Dosage d'un anticorps en phase hétérogène.....	31
<i>Figure 18</i> : Plaque de microtitration.....	32
<i>Figure 19</i> : Molécule de glucocorticoïdes	35
<i>Figure 20</i> : Structure du cortivazol (Richard, 1997)	35
<i>Figure 21</i> : Structure de la triamcinolone (C ₂₁ H ₂₇ FO ₆).....	35
<i>Figure 22</i> : Structure de la dexaméthasone et de la bétaméthasone (C ₂₂ H ₂₉ FO ₅).....	35
<i>Figure 23</i> : Structure de la méthylprednisolone (C ₂₂ H ₃₀ O ₅)	36
<i>Figure 24</i> : Structure de la prednisone (C ₂₁ H ₂₆ O ₅)	36
<i>Figure 25</i> : Structure de la prednisolone (C ₂₁ H ₂₈ O ₅)	36
<i>Figure 26</i> : Régions hypothalamiques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire	48
<i>Figure 27</i> : Cascade de la satiété	50
<i>Figure 28</i> : Régulation physiologique de la prise alimentaire	53
<i>Figure 29</i> : Schéma récapitulatif du protocole	106
<i>Figure 30</i> : Représentation des plis corporels utilisés.....	107

<i>Figure 31</i> : Apports énergétiques totaux avant et après un traitement de prednisone.....	118
<i>Figure 32</i> : Concentration de leptine et d'adiponectine, avant et après un traitement de prednisone.....	119
<i>Figure 33</i> : Concentration d'insuline et glycémie, avant et après un traitement de prednisone.....	119
<i>Figure 34</i> : Concentrations salivaires de cortisol avant (Ba), pendant (J1-J7) et après (J8-J16) un traitement sous prednisone (Pred).	125
<i>Figure 35</i> : Concentrations salivaires de DHEA avant (Ba), pendant (J1-J7) et après (J8-J16) un traitement sous prednisone.	126

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1</i> : Classification des méthodes de dosage immunologiques	32
<i>Tableau 2</i> : Equivalences anti-inflammatoires et demi-vie biologiques des principaux corticoïdes.....	37
<i>Tableau 3</i> : Durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	45
<i>Tableau 4</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la prise alimentaire chez l'animal	59
<i>Tableau 5</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la prise alimentaire chez l'Homme.....	60
<i>Tableau 6</i> : Propriétés des différents types de fibre musculaire.....	64
<i>Tableau 7</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur le poids et la composition corporelle chez l'animal	67
<i>Tableau 8</i> : Effet de l'activité physique sur le poids et la composition corporelle de rats traités avec des corticoïdes.	69
<i>Tableau 9</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur le poids et la composition corporelle chez l'Homme	73
<i>Tableau 10</i> : Effet de l'activité physique sur le poids et la composition corporelle chez l'Homme traité avec des corticoïdes	74
<i>Tableau 11</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion de leptine chez l'animal.....	79
<i>Tableau 12</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion de leptine chez l'Homme.....	80
<i>Tableau 13</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion d'insuline et la glycémie chez l'animal.....	89
<i>Tableau 14</i> : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion d'insuline et la glycémie chez l'Homme.....	91
<i>Tableau 15</i> : Nombre de cas détectés selon la molécule	94
<i>Tableau 16</i> : Pourcentage de cas détectés selon la molécule	95
<i>Tableau 17</i> : Effet d'un traitement systémique de glucocorticoïdes chez l'Homme sur la performance	98
<i>Tableau 18</i> : Données anthropométriques moyennes des sujets	105
<i>Tableau 19</i> : Poids et pourcentage de masse grasse avant et après un traitement de 7 jours de prednisolone.....	109

<i>Tableau 20</i> : Apports énergétiques totaux (AET en kilocalories : kcal) et apports en macronutriments (en grammes et en % d'AET) avant et les 3 derniers jours d'un traitement de 7 jours de prednisolone	110
<i>Tableau 21</i> : Concentrations sanguines de glucose, d'insuline, de leptine, d'adiponectine et de TNF- α , avant et après un traitement de 7 jours de prednisolone	110
<i>Tableau 22</i> : Poids et pourcentage de masse grasse avant et après un traitement de prednisone.....	117
<i>Tableau 23</i> : Répartition des apports en macronutriments en pourcentage de l'AET en fonction du traitement.....	118

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
ACTH	Adr�no Cortico Trophic Hormone
AD	Adrénaline
AET	Apports Energétiques Totaux
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Ag	Antigène
AGRP	Agouti-Gene Related Peptide
AMA	Agence Mondiale Antidopage
ANOVA	Analyse Of Variance
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire
ARC	Noyau arqué
ARN	Acide ribonucléique
AVP	Arginine-Vasopressine
CART	Cocain and Amphetamine Related Transcript
CBG	Cortisol Binding Globulin
CCK	Chol�cystokinine
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHEA-S	Déhydroépiandrostérone sulfate
DMH	Noyau dorso-médian
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FLU	Cortisol Libre Urinaire
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GCs	Glucocortico�ides
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GRE	Glucocorticoids-Responsive-Elements
HHS	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesement - Insulin Resistance
HSP 90	Heat Shock Protein 90
IgE	Immunoglobuline E

IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IP	Immunophiline
IV	Intraveineuse
LH	Luteinizing Hormone
LHA	Aire hypothalamique latérale
LVP	Lysine Vasopressine
NAD	Noradrénaline
NF-kB	Nuclear Factor-Kappa B
NPY	Neuropeptide Y
PO	Per Os
POMC	Pro-opiomélanocortine
PRL	Prolactine
PVN	Noyau paraventriculaire
SNC	Système Nerveux Central
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VMH	Noyau ventro-médian
α MSH	α Melanocyte Stimulating Hormone

INTRODUCTION

Les glucocorticoïdes sont utilisés couramment en thérapeutique pour leurs effets anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et anti-allergiques. Leur administration se fait soit par voie locale comme pour le traitement de l'asthme ou du psoriasis, soit par voie systémique pour traiter des rhumatismes chroniques douloureux ou éviter le rejet chez des patients greffés. Les traitements chroniques (> 3 mois) par voie systémique de corticoïdes induisent de nombreux effets délétères, avec notamment l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HHS), une ostéoporose, une fonte musculaire accompagnée d'une augmentation de masse grasse, une hyperglycémie et des risques cardio-vasculaires.

Les glucocorticoïdes font partie de la liste des substances interdites en compétition par l'Agence Mondiale Antidopage (AMA), car ils sont parfois détournés de leur usage thérapeutique par les sportifs en raison de leurs effets ergogéniques. Dans ce cadre, les glucocorticoïdes sont utilisés à dose importante, mais sur des temps d'administration relativement courts (1 semaine au maximum). Or, si les effets secondaires indésirables d'un traitement chronique de glucocorticoïdes sont bien établis, il n'existe pas de consensus quant aux risques réels engendrés par une prise de courte durée de glucocorticoïdes, en raison du faible nombre d'études effectuées avec ce type de protocole d'administration.

Le travail de cette thèse propose ainsi d'apporter des compléments à la littérature actuelle en étudiant les éventuels effets délétères d'un traitement P.O. de courte durée (une semaine) de glucocorticoïdes utilisés de manière préférentielle par les sportifs (i.e., prednisone/prednisolone) sur l'inhibition de l'axe HHS, la composition corporelle, la prise alimentaire, la glycémie, l'insulinémie et la sécrétion d'adipokines chez des sportifs de loisir de sexe masculin et féminin. Pour des raisons éthiques, l'étude n'a pu être conduite chez des sportifs de haut-niveau.

A. Partie bibliographique.

I. Généralités : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

1. Hypothalamus et hypophyse

1.1. Présentation

L'interface et la coordination entre le système nerveux et le système endocrinien sont assurées en grande partie par l'hypothalamus.

L'hypothalamus synthétise des peptides et des amines appelés hormones hypothalamo-hypophysaires qui induisent la synthèse et la sécrétion par l'antéhypophyse d'hormones comme la GH (hormone de croissance), l'ACTH (adrénocorticotrophine), la TSH (Thyroid-Stimulating Hormon), FSH (Follicle-Stimulating Hormon), LH (Luteinizing Hormon) et la PRL (prolactine). Le principal effet biologique de ces hormones hypophysaires appelées trophiques est d'induire la sécrétion spécifique d'autres hormones en périphérie.

Parallèlement, l'hypothalamus induit la sécrétion dans la neurohypophyse (lobe postérieur de l'hypophyse) d'ADH (hormone antidiurétique ou vasopressine) via une activation neuronale.

Les neurohormones et les neurotransmetteurs de l'hypothalamus sont :

- (1) la CRH qui induit la sécrétion de l'adrénocorticotrophine (ACTH)
- (2) la GnRH (gonadolibérine) qui stimule la sécrétion de LH et de FSH
- (3) les β -endorphines qui inhibent la sécrétion de la LH
- (4) la TRH (thyrolibérine) qui stimule la sécrétion de la thyrotropine (TSH)
- (5) la dopamine (neurotransmetteur), un précurseur de la noradrénaline, qui inhibe la sécrétion de prolactine et de TSH
- (6) la somatostatine qui inhibe la sécrétion de GH
- (7) la GHRH qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH)

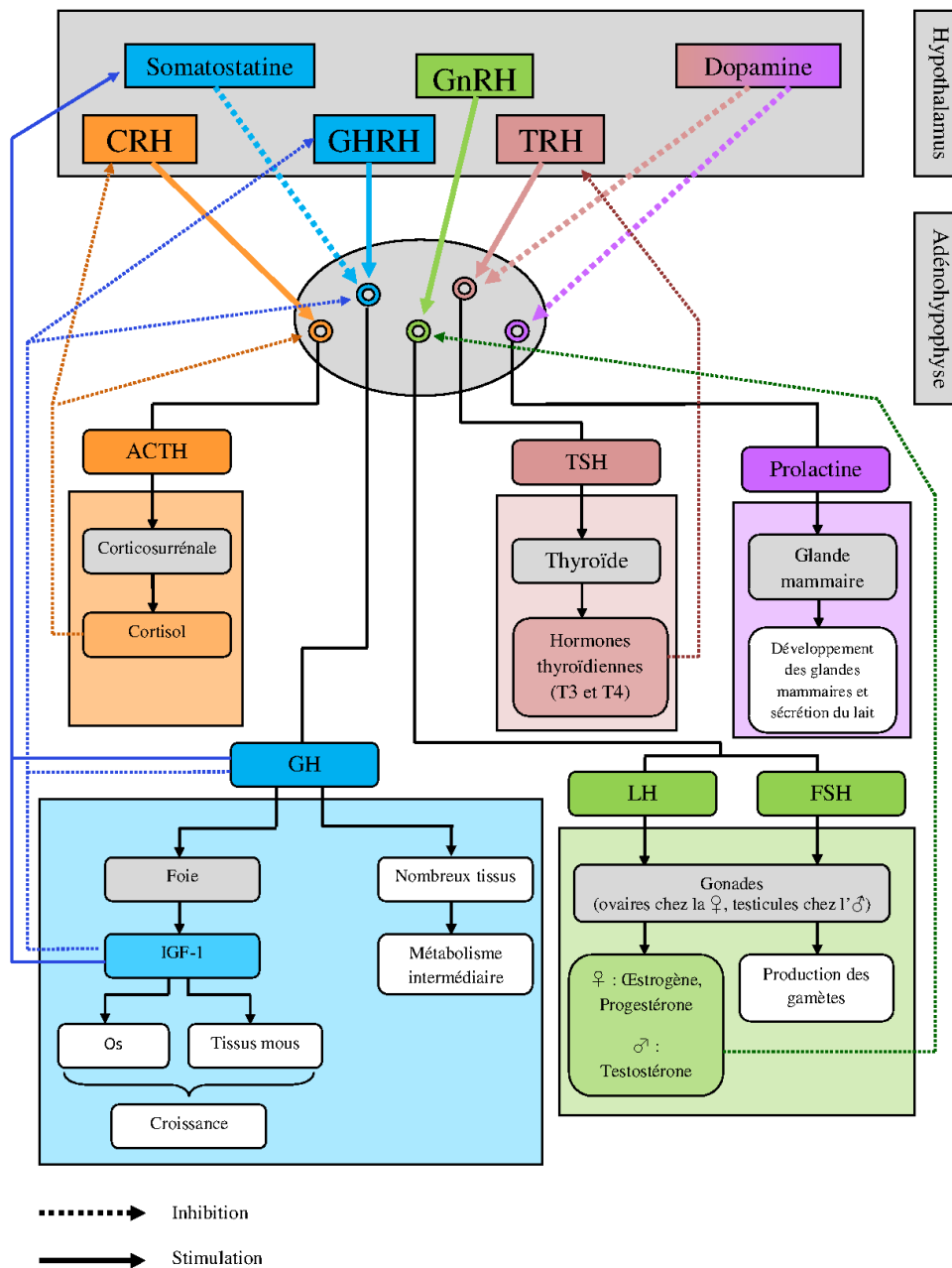
1.2. Modulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Ces sécrétions d'hormones doivent aussi être freinées. C'est le rôle des mécanismes de rétrocontrôle négatif, qui s'effectuent par les hormones des organes cibles périphériques,

ces hormones inhibant l'hypothalamus et l'antéhypophyse (*Figure 1*).

Il s'agit dans ce cas d'un rétrocontrôle négatif long, qui peut aussi être court quand les hormones sécrétées par l'antéhypophyse inhibent la sécrétion de l'hormone hypothalamique correspondante.

Figure 1 : Stimulation et rétrocontrôle des glandes périphériques par l'axe hypothalamo-hypophysaire



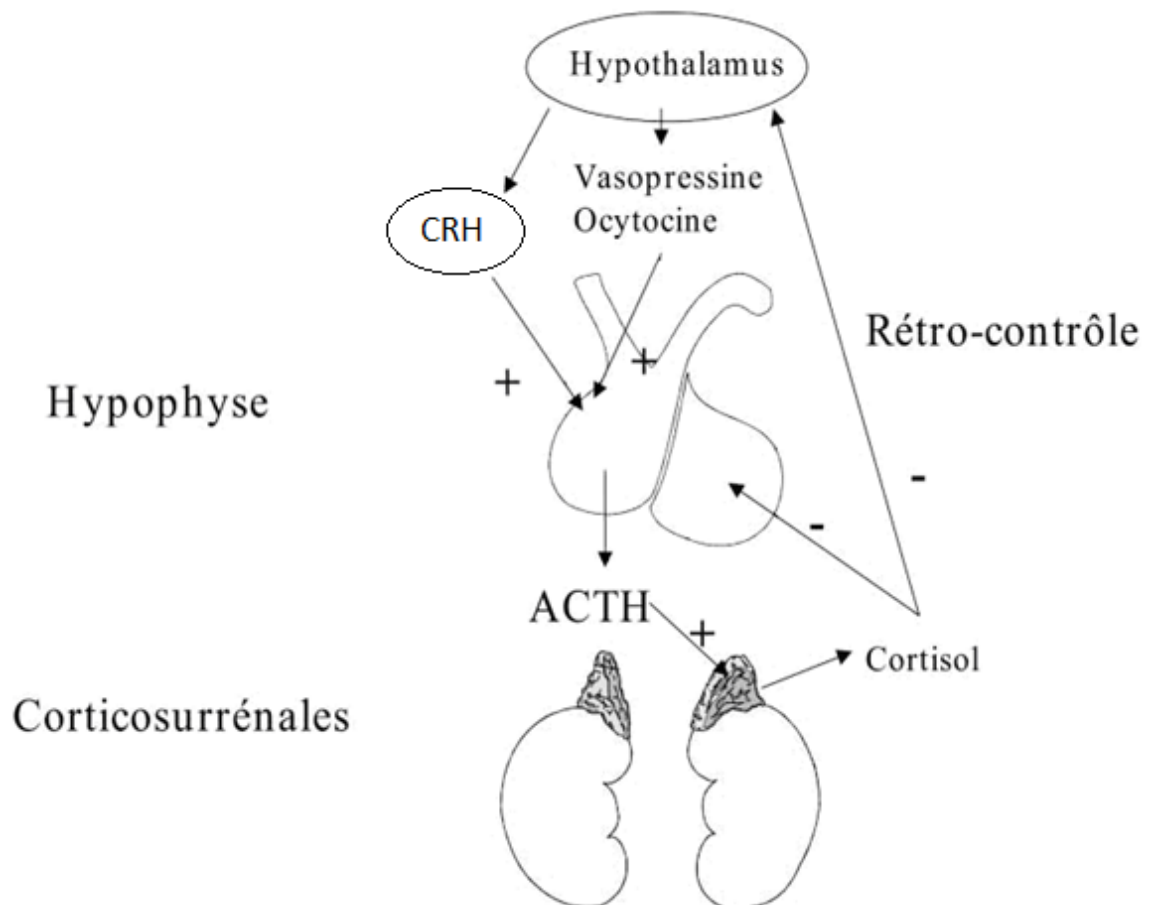
1.3. Application à l'axe corticotrope

La CRH sécrétée par l'hypothalamus induit la sécrétion d'ACTH par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Cette plus forte sécrétion d'ACTH va augmenter la sécrétion des glucocorticoïdes par le cortex surrénalien (*Figure 2*).

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

Les hormones AVP et CRH sont sécrétées de manière pulsatile et circadienne à raison de 3 à 4 épisodes par heure dans des situations normales (non stressantes) (Calogero et coll., 1992 ; Engler et coll., 1989 ; Horrocks et coll., 1990).

Figure 2 : L'axe corticotrope



2. La cortico-surrénale (ou cortex surrénalien)

2.1. Présentation

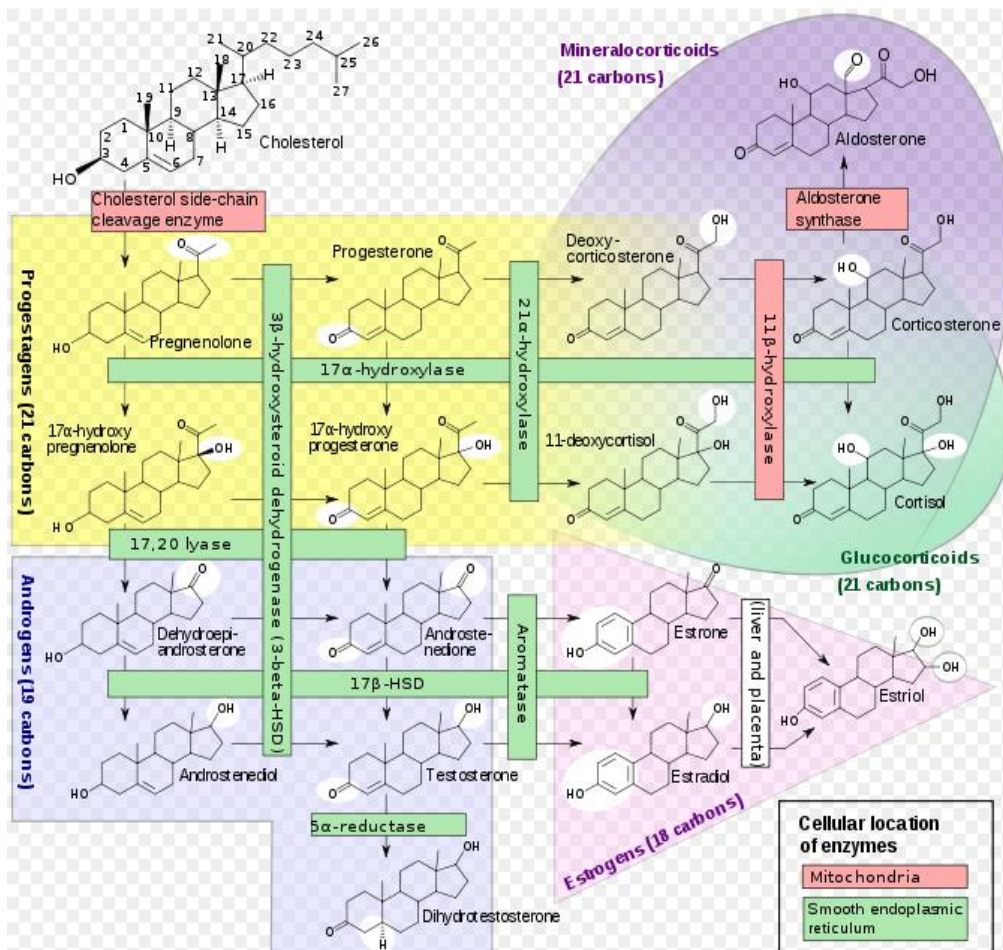
Les glandes surrénales sont composées de deux unités :

- La glande interne, la médulla ou médullosurrénale, sécrète des catécholamines : l'adrénaline (AD) et la noradrénaline (NAD) ;
- La glande externe, le cortex ou corticosurrénale, sécrète les corticoïdes et des stéroïdes sexuels. Le cortex surrénal se compose de trois couches, respectivement en commençant par la partie externe : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée.

L'ensemble des hormones sécrétées par le cortex surrénal est synthétisé à partir du cholestérol, selon une séquence de réactions catalysées par des enzymes initiées par l'ACTH (*Figure 3*).

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

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

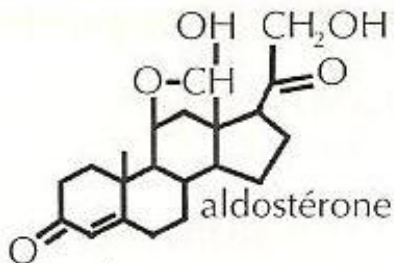


2.2. Les corticoïdes

2.2.1. Les minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes sont produits dans la zone glomérulée de la corticosurrénale. Ils participent au maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique de l'organisme et à la régulation à long terme de la pression sanguine. Chez l'Homme, le principal minéralocorticoïde est l'aldostérone (*Figure 4*) (plus de 95% de l'activité minéralocorticoïde), mais la 11-déoxycorticostérone a aussi une action minéralocorticoïde non négligeable même si elle n'est sécrétée qu'en petite quantité.

Figure 4 : Structure de l'aldostérone (C₂₁H₂₈O₅) (Richard, 1997)



L'action biologique des minéralocorticoïdes se situe dans les tubules rénaux distaux grâce à la présence de récepteurs spécifiques (récepteur minéralocorticoïde), principalement en réponse à une stimulation par l'angiotensine 2 ou à une élévation de la kaliémie. Elle a un rôle crucial dans le maintien de la volémie plasmatique et de la tension artérielle, ainsi que de la kaliémie, via son action sur le rein de réabsorption du sodium urinaire et de sécrétion de potassium dans l'urine. Elle est également un composant majeur du système rénine-angiotensine-aldostérone. Lors d'un exercice prolongé, on assiste ainsi à une sécrétion importante d'aldostérone, qui contribue au maintien du volume plasmatique de l'organisme, ainsi qu'à l'équilibre électrolytique (Costill et coll., 1976, Yamauchi et coll., 1998).

On a longtemps pensé que la régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes n'était effectuée que par le système rénine-angiotensine. Récemment, il a été montré que des cellules de la zone glomérulée possédaient des récepteurs à ACTH qui régulent ainsi la sécrétion des minéralocorticoïdes (Liakos et coll., 1998). La concentration sanguine en potassium influence aussi la sécrétion d'ACTH.

2.2.2. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont produits principalement par la zone fasciculée et par la zone réticulée de la corticosurrénale sous l'action de l'ACTH. L'arginine-vasopressine endogène stimule aussi le cortex surrénalien. Les principaux glucocorticoïdes endogènes sont le cortisol (*Figure 5*) et la cortisone chez l'Homme et la corticostérone chez le rongeur. Ils régulent tous les aspects du métabolisme intermédiaire soit directement, soit par action sur d'autres hormones, comme nous le verrons de manière détaillée dans le chapitre suivant.

Le cortisol

Figure 5 : Structure du cortisol (C₂₁H₃₀O₅) (Richard, 1997)



La synthèse du cortisol (ou hydrocortisone) 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.

La cortisone

La cortisone 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.

2.3. Les androgènes

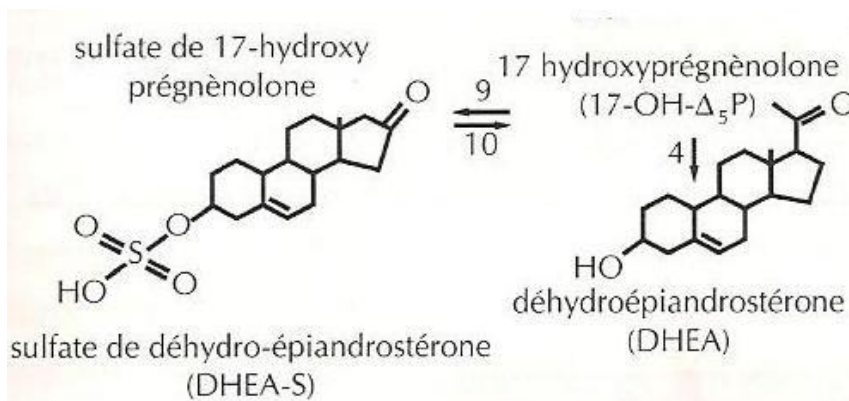
Les principaux androgènes surrénaliens sont sécrétés par la zone réticulée et fasciculée du cortex surrénal et sont la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione.

Jusqu'à récemment, la DHEA, et sa forme sulfoconjuguée le sulfate de DHEA (DHEA-S)

étaient considérés comme des stéroïdes sans activité biologique propre. Toutefois des taux élevés de DHEA et DHEA-S sont présents dans les liquides biologiques dans diverses situations physiologiques, ce qui suggère que ces substances ont bien des effets biologiques directs ou indirects. Une des difficultés majeures que rencontrent les physiologistes dans l'étude des rôles biologiques de la DHEA et du DHEA-S est le fait qu'il s'agit d'une hormone propre aux primates.

La DHEA est produite à 70 % chez la femme et à 80 % chez l'homme par les glandes 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 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 (*Figure 6*). Au total, le DHEA-S mesuré dans le sang provient à près de 80 % des surrénales, la concentration sanguine de DHEA-S est environ 500 fois plus élevée que celle de la DHEA, de l'ordre du µg/ml, alors que celle de la DHEA est de l'ordre du ng/ml.

Figure 6 : Interconversion DHEA/DHEA-S (Richard, 1997)



La régulation de la DHEA, ainsi que ses rôles physiologiques, restent mal connus. Elle est, du moins partiellement, sous la dépendance de l'ACTH. Les concentrations maximales de DHEA sont obtenues entre l'âge de 20-30 ans, aussi bien chez l'homme que chez la femme, avec des concentrations supérieures chez l'homme, puis décroissant progressivement et linéairement avec l'âge, de manière plus marquée chez la femme.

Cette diminution avec l'âge (étude PAQUID) qui contraste avec la stabilité de la sécrétion des autres hormones stéroïdiennes comme le cortisol ou l'aldostérone semble faire de la

DHEA un marqueur du vieillissement et une véritable « hormone de jeunesse ».

II. Glucocorticoïdes

1. Les glucocorticoïdes naturels

1.1. Mécanisme d'action cellulaire

Les glucocorticoïdes vont agir sur l'organisme en se liant à un récepteur spécifique, qui fait partie des récepteurs aux stéroïdes intracellulaires. Leur densité dans le cytosol sera variable selon les cellules. Ce récepteur comprend 3 domaines fonctionnels (*Figure 7*) :

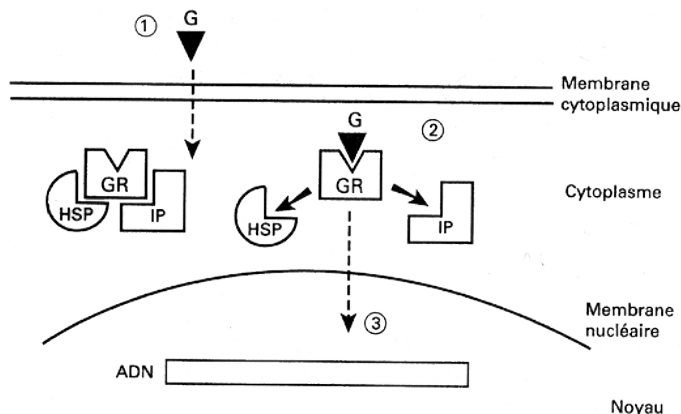
- Domaine d'activation du gène ou domaine immunogénique
- Domaine de liaison à l'ADN
- Domaine de liaison au ligand

Figure 7 : Récepteur aux glucocorticoïdes



Ce récepteur se trouve sous sa forme inactivée dans le cytosol, il est lié à des protéines comme la « heat shock protein » (HSP 90) ou l'immunophiline (IP). Le glucocorticoïde, après passage de la membrane cytoplasmique, se lie à son récepteur qui va libérer le complexe protéique (*Figure 8*). Les glucocorticoïdes peuvent agir soit de manière directe, soit de manière indirecte sur la transcription de l'ADN.

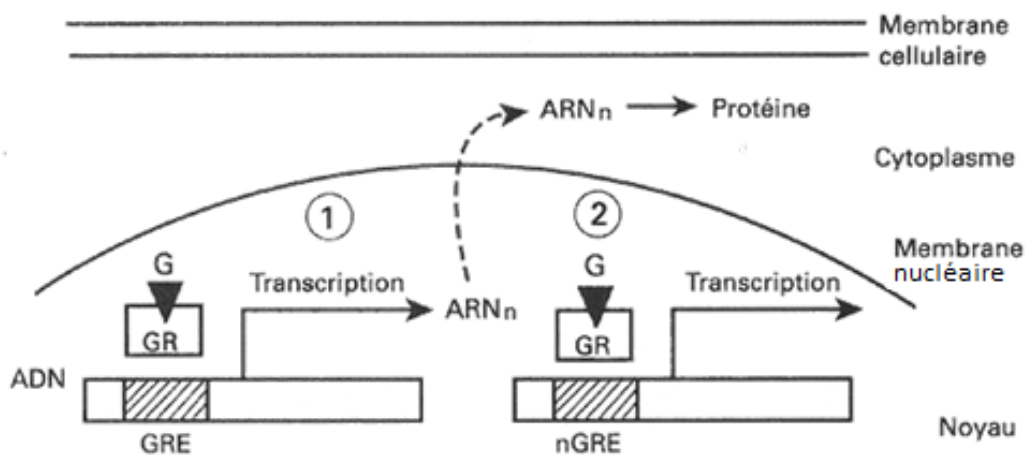
Figure 8 : Formation du complexe hormone-récepteur



Action directe

Le complexe hormone-récepteur ainsi créé va traverser la membrane nucléaire pour interagir avec l'ADN au niveau de sites spécifiques. Si le complexe se lie à un site acceptateur appelé « Glucocorticoids-Responsive-Elements » (GRE)①, la transcription en ARN sera alors activée et cela entrainera une augmentation de la production de protéines inflammatoires ; s'il se lie à un site de liaison inhibiteur (nGRE)②, la transcription sera désactivée (*Figure 9*).

Figure 9 : Action directe sur la transcription



Action indirecte

Les corticoïdes interviennent dans l'expression de nombreux gènes de l'inflammation et de nombreuses cytokines en interagissant avec des protéines de régulation transcriptionnelle appelées facteurs de transcription. Lors de la réaction inflammatoire, les facteurs de transcription, NF- κ B et AP-1, vont activer la transcription des gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation. Le complexe hormone-récepteur va inhiber l'action de ces facteurs de transcription en venant se lier à eux à l'intérieur du noyau. Le complexe hormone-récepteur agit également avec le facteur de transcription NF-IL6 en activant son effet sur la transcription. Ces interactions sont le principal mécanisme responsable de l'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes.

1.2. Le cortisol

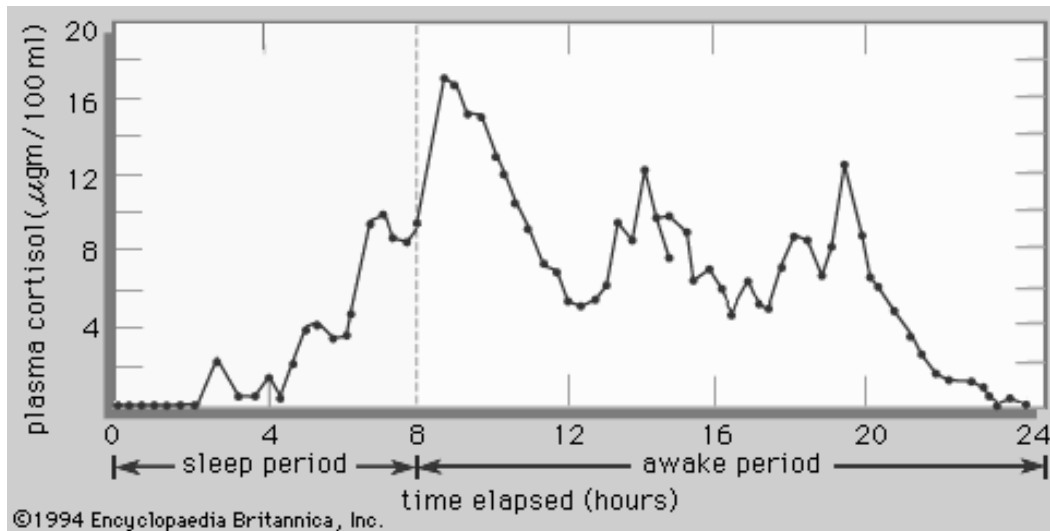
1.2.1. Transport

Dans le sang, le transport du cortisol est en grande partie (90%) assuré par la Cortisol Binding Globulin (CBG) ou transcortine. L'albumine n'en transporte que 5 à 10 % avec une affinité beaucoup plus faible. Seule la partie de l'hormone non liée à une protéine est active (fraction libre), la fraction liée constituant une forme de réserve. Ces deux formes (fraction libre et fraction liée) sont en équilibre.

1.2.2. Cinétique

Le cortisol est libéré dans la circulation sanguine sous forme épisodique, en réponse à des stress physiques et métaboliques. Cette libération suit un cycle nyctéméral (*Figure 10*), l'activité corticotrope démarrant vers 3-4 heures le matin : la concentration sanguine de cortisol est alors maximale le matin après le réveil (15 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ de sang) et minimale le soir.

Figure 10 : Cycle nyctéméral du cortisol



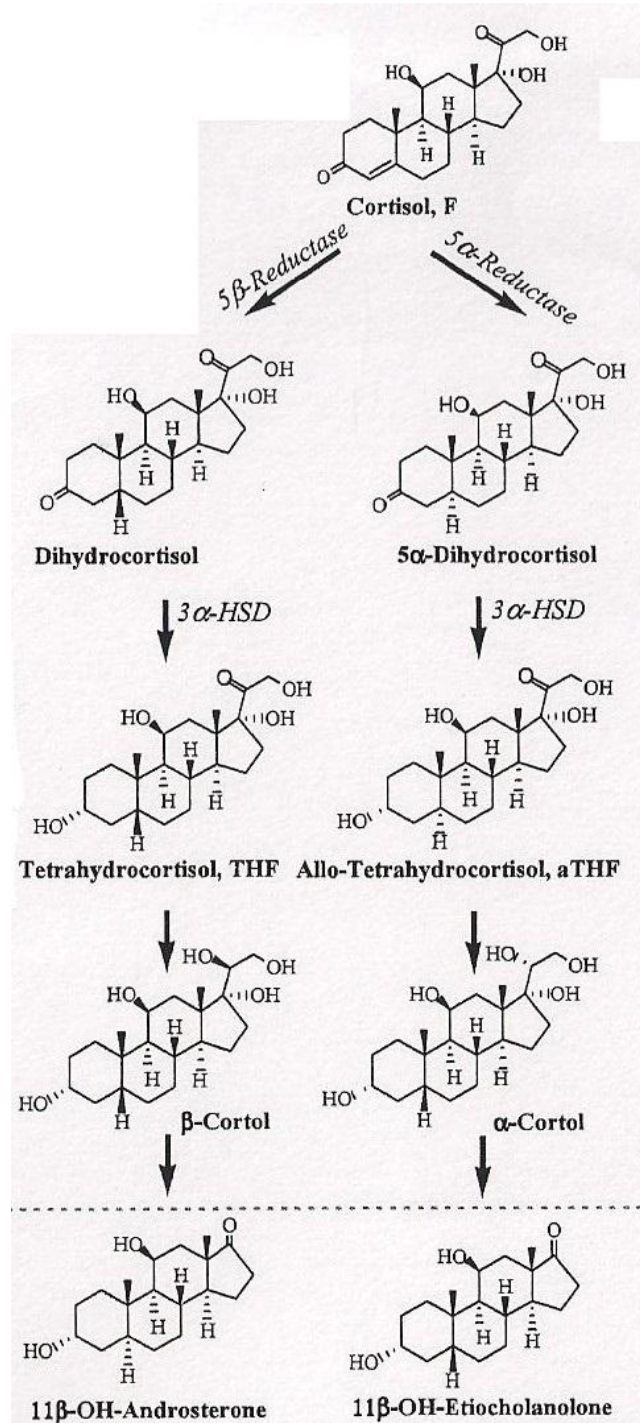
Ce cycle de sécrétion suit de quelques heures celui de l'ACTH, dont le pic est situé en milieu de nuit.

La demi-vie dans le plasma du cortisol est de 60 à 70 minutes.

1.2.3. Métabolisme

Le métabolisme du cortisol est essentiellement hépatique (*Figure 11*). On retrouve très peu de substance-mère dans les urines (de l'ordre de 1%), la majeure partie étant retrouvée sous forme de glucuro-conjugués hydrosolubles (60 à 70%).

Figure 11 : Principaux métabolites du cortisol



1.3. Pathologies liées à un trouble de sécrétion de cortisol

Maladie de Cushing

La maladie de Cushing, ou hypercortisolémie chronique, est une maladie décrite par Harvey Cushing en 1932. L'excès pathologique de cortisol que l'on retrouve chez les malades peut être causé par une tumeur située soit au niveau de l'hypophyse, des poumons, du pancréas ou des glandes surrénales augmentant la libération d'ACTH, soit au niveau du cortex surrénal. Il faut distinguer le syndrome de Cushing de la maladie de Cushing qui en est une sous-catégorie. Le syndrome de Cushing peut être d'origine médicamenteuse en raison de prises de fortes doses de glucocorticoïdes. Les manifestations les plus visibles sont un aspect gonflé du visage et la redistribution de la graisse au niveau de l'abdomen et du cou causant la « bosse du bison ». On retrouve également chez les personnes atteintes de Cushing, une hyperglycémie persistante, une faiblesse musculaire, une fragilité osseuse, de l'hypertension (causée par la rétention d'eau et de sel) et des œdèmes, ainsi qu'une cicatrisation plus lente. Le traitement de cette maladie est essentiellement chirurgical avec l'ablation de la tumeur. Hormis le syndrome de Cushing induit par une prise de médicaments, cette maladie est relativement rare et on ne dénombre qu'un nouveau cas par an pour 1 million d'habitants.

(Registre européen sur le syndrome de Cushing : <http://www.lohmann-birkner.de/ercusyn/>
Encyclopédie Orphanet Grand Public : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cushing-FRfrPub8667v01.pdf | Novembre 2006)

Maladie d'Addison

Cette maladie endocrinienne est due à une atteinte des glandes corticosurrénales et exclut entre autre les causes médicamenteuses. La corticosurrénale va être détruite principalement par rétraction corticale auto-immune et autrefois par la tuberculose. Les autres causes rares sont les métastases surrénales, l'hémorragie bilatérale des surrénales et les causes infectieuses.

Le symptôme le plus observable de cette maladie est la mélanodermie, qui se traduit par une hyperpigmentation de la peau, surtout au niveau des zones de frottements et des muqueuses. Elle est caractérisée également par une asthénie (fatigue associée à des courbatures), une hypoglycémie et un amaigrissement souvent conjugué à une anorexie (Nerup, 1974).

1.4. **Exploration de la fonction glucocorticoïde**

On peut explorer de manière statique ou dynamique la fonction corticosurrénale. Ces explorations sont souvent complémentaires.

Exploration statique

Le taux de sécrétion du cortisol est de 10 mg/m²/24h mais cette mesure est difficile à effectuer, la concentration de cortisol est alors mesurée dans les urines ou le plasma. Le dosage du **cortisol (F) libre (L) urinaire (U) (FLU)** reflète précisément la sécrétion du cortisol, cependant le recueil doit se faire sur 24h, la valeur de référence étant inférieure à 100µg/24h.

Le dosage du cortisol et de l'ACTH peut se faire au niveau plasmatique. Les prélèvements doivent être effectués toujours à la même heure, le matin (entre 8h et 9h) car ces hormones suivent un cycle nyctéméral. Les valeurs de références mesurées à 8h sont de 100ng/ml pour le cortisol et inférieure à 80pg/ml pour l'ACTH. Il peut être utile parfois de mesurer l'évolution circadienne de ces paramètres, comme pour le syndrome de Cushing où le cycle nyctéméral du cortisol est aboli, avec des prélèvements toutes les 4-5h. A minuit, le cortisol s'abaisse (< 50ng/ml), ainsi que l'ACTH (< 10pg/ml).

A partir de valeurs de base, il est parfois possible d'obtenir le renseignement recherché.

- F bas, ACTH élevé = insuffisance surrénalienne périphérique
- F bas, ACTH bas = Insuffisance corticotrope (à noter qu'un tel tableau est réalisé chaque jour à minuit)
- F élevé, ACTH bas = tumeur sécrétante de la corticosurrénale.
- F élevé, ACTH élevé : interprétation impossible : il peut s'agir du simple effet du stress du prélèvement

Epreuves dynamiques

Elles sont le plus souvent nécessaires pour pouvoir affirmer un dysfonctionnement de l'axe corticotrope.

- **Appréciation directe au niveau de la glande surrénale** : stimulation par l'ACTH
Elle est indispensable pour pouvoir affirmer un déficit surrénalien. On mesure le cortisol

plasmatique avant et après l'injection intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) de 0.25 mg d'ACTH Alpha-1-24 de synthèse (test au SYNACTHENE immédiat). Le cortisol atteint des valeurs supérieures à 200ng/ml. Il est parfois nécessaire de réaliser une stimulation prolongée (test au SYNACTHENE retard) avec une injection IM par jour pendant 1 à 3 jours avec un recueil des urines au cours des 24h pour doser le FLU.

- **Appréciation de l'appareil de commande hypothalamo-hypophysaire** : mise en jeu des mécanismes de régulation par rétroaction

On peut effectuer un test de stimulation par la métopirone. Celle-ci stimule la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse, donc dans la maladie de Cushing, la réponse du cortisol sera importante puisque la cible de la métopirone (glande surrénale) est hypertrophiée.

Il existe également différents tests de freinage par la dexaméthasone (DEXA). Ce stéroïde de synthèse non reconnu par les dosages du cortisol plasmatique ou urinaire inhibe la sécrétion de cortisol en activant le rétrocontrôle inhibiteur de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

↳ Freinage rapide : l'administration de 1 mg de DEXA à minuit bloque toute la phase de sécrétion active de l'ACTH de la deuxième partie de la nuit. Par rapport à la concentration de F de contrôle (la veille à 8h), le lendemain le F doit s'être abaissé à moins de 20ng/ml, ce qui permet d'éliminer toute suspicion d'hypercortisolémie.

↳ Freinage faible : L'administration de DEXA de 0.5 mg à 12h, 18h, 24h et 6h pendant deux jours. Cette épreuve, bien que plus complète, a la même signification que le freinage rapide. Une absence de freinage permet de conclure à un syndrome de Cushing.

↳ Freinage fort : L'administration de 2 mg de DEXA aux mêmes horaires que pour le freinage faible permet de détecter la maladie de Cushing dans le cas d'un freinage partiel ou complet, et une tumeur surrénalienne ou un syndrome paranéoplasique dans le cas d'un freinage nul.

Enfin, le test au CRH seul ou avec adjonction de lysine vasopressine (LVP) et l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline, interrogent les divers niveaux de l'appareil hypothalamo-hypophysaire corticotrope.

(<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.8.html> Auteur : F. Girard 1991 ; mise à jour F. Duron 1998)

1.5. Dosage

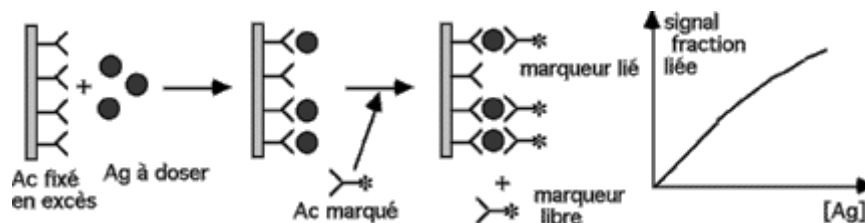
1.5.1. Techniques utilisées

Le cortisol est dosé classiquement par immunodosage.

On distingue deux grands types d'immunodosages utilisant un marqueur, selon que le réactif (anticorps : Ac) est (a) en excès (méthode sans compétition) ou (b) limitant par rapport à l'antigène (Ag) à doser.

Dosages avec un excès de réactif : méthodes immunométriques

Figure 12 : Dosage d'un antigène par la méthode sandwich



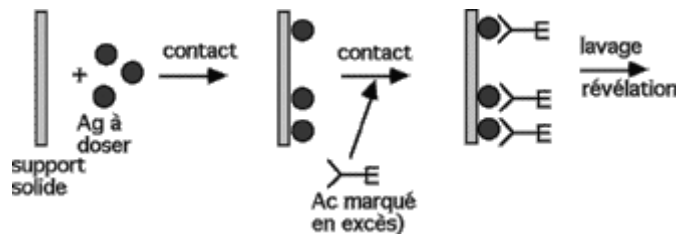
La totalité de l'antigène à doser se lie à l'anticorps fixé. Il est ensuite révélé par un anticorps marqué (*Figure 12*). Après un lavage pour éliminer les anticorps non-liés, on mesure la fraction liée qui augmente avec la concentration en antigène à doser (linéairement pour de faibles concentrations).

Cette méthode est très spécifique et sensible car elle utilise deux épitopes (sites antigéniques) différents de l'antigène.

Il existe d'autres méthodes de dosage d'un antigène avec excès de réactifs :

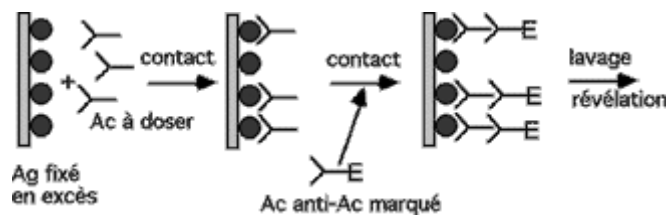
- La méthode du double sandwich : dans ce cas, la fixation de l'antigène est révélée grâce à un anticorps anti-immunoglobuline marqué, qui se lie sur l'anticorps spécifique qui a reconnu l'antigène.
- Il est également possible de fixer la totalité de l'antigène présent dans l'échantillon à doser sur la paroi du tube (*Figure 13*) ou de la cupule de réaction, puis de révéler cet Ag par l'Ac marqué ou par l'Ac spécifique lui-même révélé par un Ac anti-Ac marqué.

Figure 13 : Dosage d'un antigène directement sur la paroi du tube



Le dosage d'anticorps peut être effectué de manière directe (*Figure 14*), tout comme pour les antigènes. La surface est recouverte d'un antigène connu, sur laquelle on va déposer le sérum contenant l'anticorps inconnu, puis un anticorps anti-anticorps marqué. L'anticorps à doser est pris en "sandwich".

Figure 14 : Dosage d'un anticorps



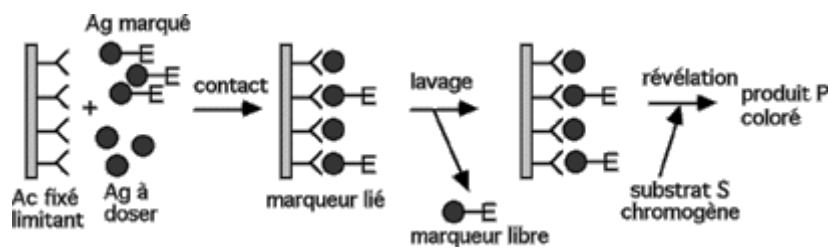
Dosages avec réactif limitant : méthodes par compétition

Figure 15 : Dosage avec réactif limitant



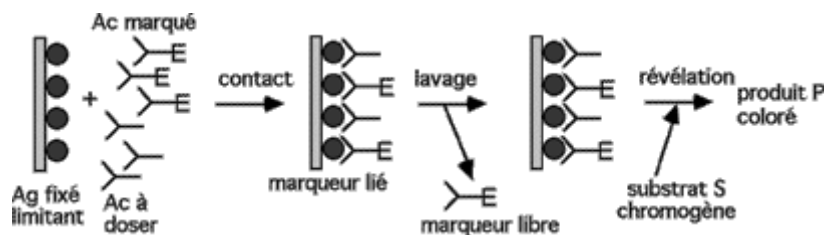
L'antigène à doser entre en compétition avec l'antigène marqué pour la liaison à l'anticorps ; la totalité des sites anticorps disponibles est liée. On mesure la fraction liée qui diminue exponentiellement avec la concentration en antigène à doser (*Figure 15*). On peut procéder en phase liquide homogène ou en phase solide hétérogène (*Figure 16*); dans ce dernier cas, la séparation des fractions libre et liée est facilitée. Cette méthode s'applique à tous les antigènes quelle que soit leur taille.

Figure 16 : Dosage d'un antigène en phase hétérogène



La phase hétérogène est constituée par une phase solide (paroi du tube, de la microplaque, billes magnétiques...) sur laquelle est fixé l'anticorps ou l'antigène (ou haptène) (*Figure 17*). La fixation peut être faite par simple adsorption (sur le plastique) ou par différents types de liaisons plus spécifiques. Ces méthodes nécessitent une étape de lavage pour éliminer l'excès de marqueur qui ne s'est pas fixé.

Figure 17 : Dosage d'un anticorps en phase hétérogène



Quelle que soit la technique utilisée parmi celles citées précédemment, la méthode sera différente selon le type de marqueur utilisé : radioactif (RIA), enzymatique (EIA), luminescent (LIA) ou fluorescent (FIA) (*Tableau 1*).

Pour les dosages EIA, la révélation consiste à mesurer l'activité catalytique de l'enzyme : pour cela on mesure la vitesse initiale de la réaction catalysée par l'enzyme, après addition du (des) substrat(s) de l'enzyme, et incubation. L'activité enzymatique est mesurée par spectrophotométrie d'absorption moléculaire. Pour les dosages RIA, on mesure le nombre de désintégration par seconde dû aux radioéléments.

On utilise le plus souvent des plaques de microtitration à 96 puits qui permettent de traiter un grand nombre d'échantillons simultanément (*Figure 18*).

Le principe général consiste à établir une courbe d'étalonnage avec des solutions contenant des concentrations connues de l'antigène. On réalise donc à partir d'une solution-mère une série de dilutions.

Figure 18 : Plaque de microtitration

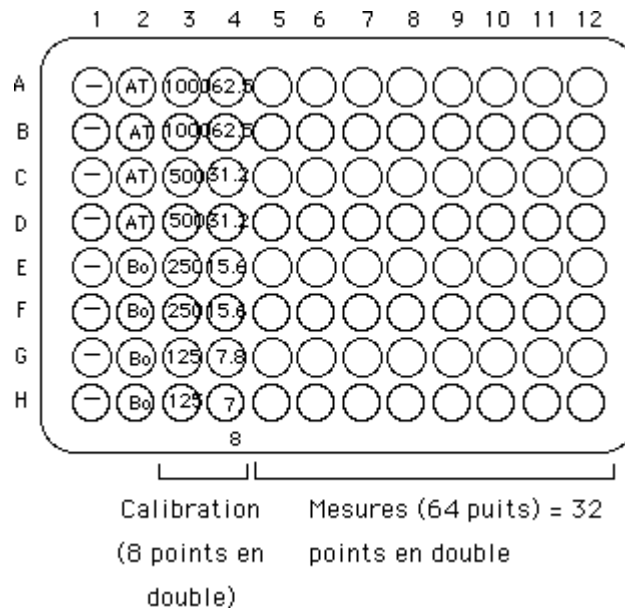


Tableau 1 : Classification des méthodes de dosage immunologiques

Traceur	Dosage avec compétition (anticorps limitant)	Dosage sans compétition (anticorps en excès)
Radiomarqué	Radioimmunoassay (RIA)	Immunoradiometric assay (IRMA)
Enzyme	Enzymoimmunoassay (EIA)	Enzyme-labeled immunosorbent assay (ELISA)
Fluorescent	Fluoroimmunoassay (FIA)	Immunofluorometric assay (IFMA)
Luminescent	Luminoimmunoassay (LIA)	Immunoluminometric assay (IFLA)

Le cortisol est généralement dosé par dosage en compétition, RIA ou EIA.

(www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/dosages/D3.html)

1.5.2. Milieux biologiques

Le sang

Le dosage de référence du cortisol est effectué dans le sang. Il 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 et 10 heures AM : 250 à 700nmol/l, soit 100 à 250ng/ml,
- entre 16 heures et 24 heures PM : 50 à 350nmol/l, soit 20 à 120ng/ml.

Ces variations importantes de concentrations s'expliquent par le rythme circadien du cortisol. Il est donc important de respecter l'horaire de prélèvement, de laisser le patient dans des conditions de détente car le stress entraîne des poussées de sécrétion de l'ACTH, et donc du cortisol. Pour une personne travaillant la nuit, le cycle nyctéméral étant inversé, le taux maximal se situera à son réveil (Kudielka et coll., 2007).

Chez l'enfant, le rythme circadien apparaît entre 6 et 10 ans et les taux circulants 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'hypercortisolémie. 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, comme déjà précisé dans le paragraphe précédent. En effet, la détermination d'un dosage unique de cortisol a parfois peu de valeur, car de nombreux facteurs influencent son taux de sécrétion. Une hypercortisolémie ou une hypocortisolémie ne sont ainsi pas toujours synonymes d'hypo ou d'hyperfonctionnement surrénalien. En premier lieu, la concentration en transcortine (CBG), dont la synthèse hépatique augmente avec la grossesse ou les traitements par dose forte d'œstrogènes, 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

Seule environ 1% de la production journalière de cortisol se retrouve inchangé, non métabolisé, dans les urines. Il apparaît donc préférable de doser sur un échantillon urinaire orphelin les différents métabolites du cortisol, présentés précédemment (*Figure 11*).

Cependant, le dosage du cortisol libre urinaire (FLU) sur une diurèse de 24 heures demeure

un des éléments essentiels du diagnostic positif de certaines maladies telles que le syndrome de Cushing.

La salive

Tout comme pour le prélèvement urinaire, ce mode de prélèvement est non invasif, ce qui permet des prélèvements multiples pouvant être de plus réalisés aisément par les sujets eux-mêmes. Seule la fraction libre du cortisol est retrouvée au niveau salivaire et représente la mesure directe de l'activité biologique, non liée aux protéines plasmatiques. (Gozansky et coll., 2005). Il existe une très forte corrélation positive entre les concentrations mesurées au niveau salivaire et les concentrations plasmatiques de cortisol au repos (Gallagher et coll., 2006 ; Kirschbaum et coll., 1999 ; Lac et coll., 1993 ; McCracken et Poland., 1989 ; Obmiński et Stupnicki, 1997 ; Poll et coll., 2007 ; Rantonen et coll., 2000 ; Vining et coll., 1983 ; Walker et coll., 1978), qui explique l'engouement pour la mesure du cortisol salivaire mis en évidence au cours de ces dernières années. Cependant, il est à noter qu'il y a considérablement moins d'études effectuées à l'exercice comparant les valeurs sériques et salivaires (Del Coral et coll., 1994 ; Cadore et coll., 2008 ; O'Connor et Corrigan, 1987 ; Paccotti et coll., 2005 ; Port, 1991) et permettant de vérifier s'il est justifié d'extrapoler cette excellente corrélation sang/salive à l'exercice. Dans ce but, j'ai pris part au cours de ma thèse à des études vérifiant cette corrélation lors d'un exercice submaximal chez des sujets sains et chez des sujets obèses (Annexe 2) (Baillot et coll., 2011 ; Thomasson et coll., 2011)

2. Glucocorticoïdes de synthèse

2.1. Principales molécules

Les glucocorticoïdes présentent tous une homogénéité de structure (*Figure 19*), avec sur le noyau pregnane, des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité. Les fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde 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 .

Figure 19 : Molécule de glucocorticoïdes

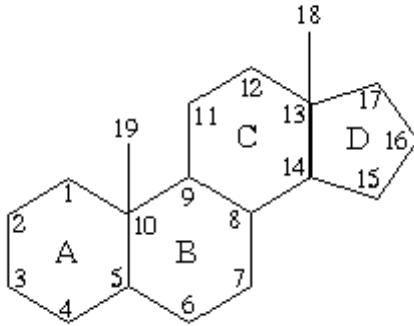


Figure 20 : Structure du cortivazol (Richard, 1997)

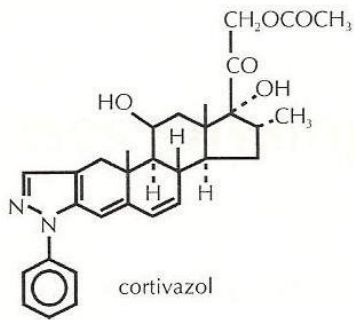
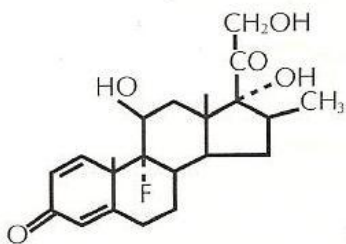


Figure 21 : Structure de la triamcinolone (C₂₁H₂₇FO₆)



Figure 22 : Structure de la dexaméthasone et de la bétaméthasone (C₂₂H₂₉FO₅)



La bétaméthasone est un stéréoisomère de la dexaméthasone. Ces deux molécules ont une formule semi-développée identique dont seul l'arrangement dans l'espace diffère.

Figure 23 : Structure de la méthylprednisolone (C₂₂H₃₀O₅)

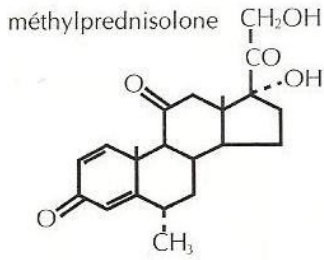


Figure 24 : Structure de la prednisone (C₂₁H₂₆O₅)

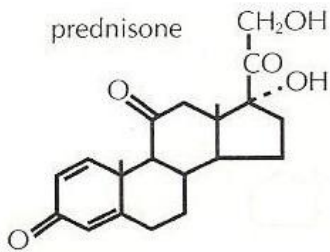


Figure 25 : Structure de la prednisolone (C₂₁H₂₈O₅)



2.2. **Activité anti-inflammatoire et durée d'action**

Les glucocorticoïdes de synthèse ont une activité majorée comparativement aux composés naturels, afin d'assurer une meilleure action anti-inflammatoire et de minorer les effets propres aux minéralocorticoïdes (rétention d'eau notamment).

Tableau 2 : Equivalences anti-inflammatoires et demi-vie biologiques des principaux corticoïdes

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïdes	Equivalence de dose	Demi-vie plasmatique (minutes)	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	90	8-12
Cortisone	0.8	1	25 mg	30	8-12
Prednisone	4	0.8	5 mg	60	12-36
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

On distingue :

- les corticoïdes à effets courts (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) : de pouvoir anti-inflammatoire à 4-5 (mesuré par référence à celui du cortisol côté à 1)
- les corticoïdes à effets intermédiaires (triamcinolone) : de pouvoir anti-inflammatoire à 5-10
- les corticoïdes à effets prolongés (bétaméthasone, dexaméthasone, cortivazol) : de pouvoir anti-inflammatoire de 25-30

2.3. La prednisone/prednisolone

La prednisolone est un métabolite de la prednisone, qui doit être métabolisée par le foie afin d'être transformée en prednisolone, cette dernière étant la substance active.

2.3.1. Transport

La prednisone et la prednisolone circulent en majorité sous forme liée (90%), à la CBG et à

l'albumine. Ces protéines ont une affinité et une capacité de transport différente, l'albumine ayant une forte capacité mais une faible affinité alors que la CBG en revanche a une faible capacité mais une forte affinité.

2.3.2. Cinétique

L'absorption de la prednisone après une prise orale en dosage unique est rapide et d'environ 80%. La prednisone va être transformée au niveau du foie en prednisolone, son métabolite actif. La prednisolone étant moins bien absorbée que la prednisone, sa biodisponibilité est moins bonne, c'est pourquoi la prednisone sera choisie préférentiellement.

2.3.3. Métabolisme

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Il semblerait que l'élimination hépatique de la prednisolone se fasse par deux voies impliquant des enzymes dont la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et la 20cétostéroïde réductase. Une troisième voie impliquée de manière mineure, la 6 β -hydroxylation des corticostéroïdes, peut être influencée par l'ajout d'un stimulateur ou inhibiteur enzymatique.

3. Propriétés physiologiques et pharmacologiques des glucocorticoïdes

Nous ne déclinons dans cette thèse que d'une manière relativement succincte les principales propriétés physiologiques et pharmacologiques des glucocorticoïdes, les effets sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les hormones seront largement développés dans le chapitre suivant.

3.1. Action sur le métabolisme énergétique

3.1.1. Métabolisme glucidique

Les glucocorticoïdes favorisent la synthèse de glycogène à partir du glucose et du lactate (la glycogénogenèse), mais aussi à partir de composés non glucidiques comme le glycérol,

les acides aminés (néoglucogénèse) (Richard et coll., 1997). Cette mise en réserve du glucose est induite par l'activation des glucocorticoïdes sur diverses enzymes hépatiques intervenant dans ces transformations. De plus, les glucocorticoïdes vont inhiber la sécrétion d'insuline, diminuer l'activité de son récepteur et augmenter la sécrétion de glucagon.

3.1.2. Métabolisme lipidique

Les glucocorticoïdes augmentent la lipolyse et inhibent la synthèse des acides gras à longue chaîne. Cela entraîne la libération dans le sang d'acides gras libres et de glycérol lequel sera utilisé dans la néoglucogénèse (Richard et coll., 1997).

3.1.3. Métabolisme protéique

Les glucocorticoïdes vont réduire la synthèse protéique en intervenant dans deux processus. Ils vont diminuer l'incorporation des acides aminés circulants dans les muscles limitant ainsi la synthèse musculaire et vont augmenter la libération de ces acides aminés des tissus. (Richard et coll., 1997) Les acides aminés circulants vont alors être mobilisés vers le foie pour servir à la néoglucogénèse.

3.2. Action sur le tissu osseux

Les glucocorticoïdes sont impliqués dans la perte osseuse, par un effet direct sur les ostéoblastes responsables de la formation osseuse et indirect sur les ostéoclastes chargés de la résorption osseuse. (Debiais et Alcalay, 1997). Ils diminuent la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et l'activité des ostéoblastes, avec une baisse de production de collagène (Lukert et Raisk, 1994 ; Meunier, 1994 ; Pastoureau et coll., 1991 ; Peretz, 1991). De plus, les glucocorticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium (Colette et coll., 1987 ; Hahn et coll., 1981 ; Klein et coll., 19977 ; Need et coll., 1986) qui joue un rôle prépondérant dans la formation osseuse et diminuent également sa réabsorption tubulaire au niveau rénal (Lukert et Raisz, 1990 ; Reid et Ibbertson, 1987), ce qui entraîne un bilan calcique négatif et une hypercalciurie.

3.3. Action sur le processus inflammatoire

Les glucocorticoïdes vont inhiber les différentes phases de la réaction inflammatoire déclenchée par l'organisme à la suite par exemple d'un traumatisme physique dû à un choc, d'une irritation due à des substances chimiques ou encore face à une bactérie, un virus.

↳ La première phase, vasculaire, a pour but de limiter la propagation de l'agent pathogène. Au cours de cette phase, les vaisseaux sanguins vont se dilater et devenir perméables avec la formation d'œdème et de stase sanguine, ainsi que la libération de facteurs chimiotactiques notamment par les leucocytes. Les glucocorticoïdes en limitant la vasodilatation et la perméabilité musculaire vont s'opposer à l'œdème et la douleur généralement induits. Ils vont également diminuer l'afflux de leucocytes et ainsi limiter l'auto-entretien de l'inflammation.

↳ La phase cellulaire, a pour but de détruire ces agents pathogènes, avec un afflux de cellules capables de phagocytose (polynucléaires et macrophages) et une dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles intervenant entre autre dans le déclenchement d'hypersensibilité immédiate (allergie), d'inflammation et dans le processus de cicatrisation. Les glucocorticoïdes interviennent lors de cette phase en réduisant la phagocytose.

↳ La phase de régénération et de cicatrisation comprend la synthèse de collagène par les fibroblastes. Les glucocorticoïdes diminuent la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène et ils vont également empêcher la libération des protéases, enzymes intervenants dans la cicatrisation.

3.4. Action anti-allergique

Lors d'une réaction allergique, l'élément allergène entraîne l'augmentation d'immunoglobuline E (IgE) qui est un anticorps produit par les lymphocytes B. L'IgE va alors se fixer sur des récepteurs spécifiques exprimés par les mastocytes et les polynucléaires basophiles, entraînant des réactions inflammatoires. Cette cascade de réactions inflammatoires a pour conséquence finale de libérer dans le sang de l'histamine et autres médiateurs de la réaction allergique. Les glucocorticoïdes vont agir de manière très précoce en inhibant le déclencheur de cette cascade de réactions (scission du phosphatidylinositol diphosphate) et bloquer ainsi le relargage des médiateurs.

Les glucocorticoïdes vont également limiter l'hypersensibilité immédiate par leur

inhibition de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, effet dû à l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes.

3.5. **Action immunosuppressive**

Les glucocorticoïdes vont intervenir dans les trois étapes successives de la réponse immunitaire.

Ils vont tout d'abord inhiber la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B et les macrophages, étape qui active la libération de lymphocytes T spécifiques.

Ensuite, ils vont perturber l'amplification de la réponse immunitaire, en bloquant la multiplication et l'activation lymphocytaire contre cet antigène. Les glucocorticoïdes vont également avoir un impact indirect sur cette deuxième étape par inhibition de la synthèse ou de l'activité du système des interleukines, responsable de l'activation des cellules immunocompétentes. En effet, ils bloquent la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-2, INF et TNF- α) qui sont des substances produites en réponse soit à des microbes, soit à des antigènes et qui stimulent les cellules chargées du développement des défenses immunitaires.

Enfin, ils vont inhiber la destruction des agents pathogènes en diminuant notamment le processus de phagocytose et la production de radicaux libres oxygénés nécessaires à la destruction de ces agents pathogènes.

4. **Principales indications thérapeutiques**

D'après les propriétés des glucocorticoïdes vues précédemment, les principales indications thérapeutiques des glucocorticoïdes sont à visée anti-inflammatoire, anti-allergique et immunosuppressive.

4.1. **Effet anti-inflammatoire**

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés pour limiter la formation d'œdème des tissus et ainsi réduire la douleur souvent associée dans le cas d'entorse ou de tendinite. L'administration se fera surtout par voie locale avec par exemple la dexaméthasone sous forme de gel ou spray.

Les glucocorticoïdes peuvent traiter des mucopolysaccharidoses (maladies génétiques

dégénératives) comme le syndrome de Hurler ou la maladie de Scheie par l'inhibition de la prolifération de fibroblastes responsables de la synthèse de collagène (Dannenber, 1979) et de mucopolysaccharides dont l'accumulation excessive est à l'origine de ces maladies. Les glucocorticoïdes peuvent également être utilisés pour leur effet anti-inflammatoire dans de diverses pathologies notamment en rhumatologie et en ORL (oto-rhino-laryngologie). Des rhumatismes chroniques douloureux tels que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante peuvent nécessiter une corticothérapie longue, les doses administrées par voie générale seront modérées. Les traitements longs commençant généralement par une dose d'attaque, puis une dose d'entretien. Les GCs vont également être utilisés de manière plus brève pour traiter la sinusite aiguë ou l'otite.

4.2. **Effet anti-allergique**

En agissant de manière précoce sur la cascade des réactions inflammatoires, et sur l'hypersensibilité, les glucocorticoïdes vont inhiber les réactions allergiques. L'effet anti-allergique des GCs va être utilisé par voie locale dans le traitement de l'asthme (inhalation) ou par voie générale pour traiter les rhinites allergiques.

4.3. **Effet immunosuppresseur**

Cet effet immunosuppresseur va être particulièrement utilisé chez des patients greffés pour éviter tout phénomène de rejet du greffon. Les GCs vont également être administrés dans le cas de maladies auto-immunes ou à déterminisme immunologique, comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. La voie d'administration pourra être locale (dermocorticoïdes en crème ou gel) pour le psoriasis par exemple ou générale pour la polyarthrite.

4.4. **Conduites générales**

La corticothérapie devrait être de préférence de court terme, des problèmes de sevrage liés à l'arrêt du traitement apparaissant pour des durées supérieures à 10 jours. La prise, si elle se fait par voie orale devrait avoir lieu le matin vers 8 heures pour mimer le cycle naturel de sécrétion du cortisol. La prise se fait le plus souvent par voie orale, les administrations par voie intraveineuse étant réservées aux chocs anaphylactiques ou aux insuffisances surrénales importantes. La prise par voie locale, quand à elle, peut se faire par application

cutanée, inhalation ou injection intra-articulaire. La durée d'une corticothérapie doit être suffisamment longue pour que le traitement soit bénéfique, mais pas trop longue afin d'éviter l'apparition d'éventuels effets secondaires que l'on associe couramment aux GCs.

5. Effets indésirables

Les traitements de glucocorticoïdes 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.

5.1. Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

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

La suppression prolongée des fonctions de l'axe HHS a été observée chez des patients à la suite d'un traitement chronique de glucocorticoïdes (Livanou et coll., 1967 ; Schlaghecke et coll., 1992) et de courte durée (Henzen et coll., 2000). Cependant, il n'existe qu'un nombre restreint de données sur la suppression et la récupération ultérieure de ces fonctions, après de brèves périodes de traitement aux stéroïdes, de 5 à 14 jours (Brigell et coll., 1992 ; Carella et coll., 1993 ; Henzen et coll., 2000 ; Spiegel et coll., 1979 ; Streck et Lockwood, 1979 ; Watson et coll., 1988 ; Zora et coll., 1986). Il est à noter que la récupération de la fonction surrénale a rarement été explorée en continu après la fin d'un traitement et que les durées de récupération sont variables.

La récupération de la réponse du cortisol et de l'ACTH varie entre 2 et 5 jours, chez des hommes sains (Streck et Lockwood, 1979) ainsi que chez des patients atteints de cancer (Spiegel et coll., 1979), traités pendant 5 jours avec 2 prises orales de 25 mg de prednisolone par jour. La récupération au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après 14 jours de ce traitement (ou avec de la prednisolone) est également rapide (2-3 jours) chez des sujets sains (Brigell et coll., 1992 ; Watson et coll., 1988). Dans

l'étude de Watson et coll. (1988) seule l'ACTH répondait à une stimulation de CRH 2 jours après la fin du traitement, le cortisol restant nettement inhibé.

Cependant, cette récupération a été plus longue dans d'autres études, et a pris entre 7 et 14 jours. Chez des hommes sains prenant une forte dose de prednisolone 3 fois par jour (120 mg/j) pendant 3 jours, le retour à la normale de l'axe HHS a mis 7 jours (Carella et coll., 1993). Egalement, après une dose élevée de prednisone (jusqu'à 2 mg/kg/j) pendant 5 jours chez des enfants asthmatiques, 10 jours ont été nécessaires à des réponses normales de cortisol et d'ACTH (Zora et coll., 1986). Chez des patients traités pendant 5 à 30 jours (durée moyenne 12 jours) avec une dose plus faible de prednisone (25 mg par jour) le retour à des sécrétions hormonales basales a eu lieu 14 jours après la fin du traitement (Henzen et coll., 2000). Enfin, une administration unique intra ou péri-articulaire de cortivazol et béthaméthasone sur des sportifs masculins a inhibé la sécrétion de cortisol pendant au moins 7 jours chez tous les sujets, et celle-ci était toujours inférieures aux valeurs de pré-traitement, 14 jours après l'administration unique (Duclos et coll., 2007). Il apparait donc que cette voie d'administration conjuguée à l'administration d'un corticoïde à effet long entraîne des perturbations prolongées de l'axe HHS.

Tableau 3 : Durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Récupération</u>
Brigell, 1992	♂ sains	Prednisolone	25 mg 2x/jour	14 jours	3 jours
Carella, 1993	Sains	Prednisolone	40 mg 3x/jour	3 jours	7 jours
Duclos, 2007	Jeunes sportifs ♂	cortivazol ou béthaméthasone		Prise aigüe (intra et péri-articulaire)	Entre 7 et + de 14 jours
Henzen, 2000	Patients	Prednisone	25 mg/j	5 à 30 jours (moyenne: 12 jours)	14 jours
Spiegel, 1979	Patients atteints de cancer	Prednisone	25 mg 2x/jour	5 jours	2-4 jours
Streck, 1979	♂ sains	Prednisone	25 mg 2x/jour	5 jours	5 jours
Watson, 1988	Sains	Prednisone	25 mg/j	14 jours	2 jours pour ACTH, mais pas pour cortisol
Zora et coll., 1986	Enfants asthmatiques	Prednisone	jusqu'à 2 mg/kg/jour	5 jours	10 jours

Ce tableau de synthèse montre que la littérature actuelle ne permet pas d'établir de consensus sur la durée d'inhibition de l'axe HHS après un traitement de corticoïdes. En effet, les études présentées ont été menées avec des protocoles variés (durée de traitement, dose et molécule administrée, voie d'administration) et réalisés sur des populations différentes.

5.2. **Ostéoporose**

L'ostéoporose est caractérisée par une fragilité excessive du squelette, due à une diminution de la masse osseuse et à l'altération de la microarchitecture osseuse. Bien que cette pathologie résulte d'un processus naturel lié le plus souvent au vieillissement (diminution naturelle de la sécrétion d'œstrogène), de nombreux facteurs peuvent l'accentuer, comme la sédentarité, un faible indice de masse corporelle (IMC) ou encore certains traitements. Comme il a été évoqué précédemment, les glucocorticoïdes agissent sur le tissu osseux et notamment sur la formation et la résorption osseuse ainsi que sur l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du calcium. L'ostéoporose est un des effets secondaires néfastes d'un traitement prolongé avec une forte dose de corticoïdes (Curtiss et coll., 1954). Cette perte osseuse est plus prononcée dans les premier mois après le début du traitement, une étude a montré une diminution de 27% de la densité minérale osseuse au niveau des épines lombaires pendant la première année de traitement (Reid et Heap, 1990). La perte osseuse induite par les glucocorticoïdes dépend de la dose administrée, plus elle sera élevée, plus le risque de perte osseuse sera important par rapport à des patients traités avec une dose plus faible (Buckley et coll., 1995 ; Reid et Heap, 1990 ; Van Staa et coll., 2000). Cet effet délétère des corticoïdes sur le tissu osseux peut être limité par un traitement de risedronate (Cohen et coll., 1999 ; Reid et coll., 2000), et il semblerait que cet effet ne soit pas irréversible. En effet, le suivi pendant deux ans de patients guéris de la maladie de Cushing a mis en évidence une augmentation de plus de 20% de la densité minérale osseuse (Pocock et coll., 1987).

5.3. **Modifications de la composition corporelle**

L'effet des glucocorticoïdes sur la composition corporelle sera détaillé plus largement dans une partie spécifique. De manière générale, il semble qu'une corticothérapie longue entraîne une redistribution de la masse grasse avec la formation d'une « bosse du bison », comme observé dans la maladie de Cushing (Paillat et coll., 1997), ainsi qu'une fonte musculaire due notamment à une augmentation du catabolisme protéique.

5.4. **Hyperglycémie**

Les glucocorticoïdes, par leur action sur le métabolisme des glucides vont causer une hyperglycémie, mais cela développe rarement des problèmes de diabète chez des sujets sains

(Olefsky et Kimmerling, 1976). Mais le risque de développer une hyperglycémie nécessitant un traitement, suite à une corticothérapie a cependant été estimé à 2,23 comparativement à des personnes ne prenant pas de corticoïdes (Gurwitz et coll., 1994). Ce risque est directement lié à la dose administrée. Enfin, dans le cas d'un diabète induit par le traitement, celui-ci peut être amélioré ou annulé respectivement par la diminution ou l'arrêt du traitement (Miller et Neilson, 1964).

5.5. Risques cardio-vasculaires

Une prise de corticoïdes semble avoir une incidence sur le risque d'accident cardio-vasculaire. Une étude de cas portant sur 50 656 personnes présentant des problèmes cardio-vasculaires a montré un lien direct entre l'utilisation courante de corticoïdes et l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (Souverain et coll., 2004), avec une corrélation encore plus marquée pour des fortes doses. Une autre étude a observé un taux plus élevé d'incidents cardiaques chez des personnes sous corticothérapie par rapport à celles non traitées (Wei et coll., 2004)

5.6. Répercussions sur le système nerveux central (SNC)

Une corticothérapie peut être à l'origine d'effets secondaires psychiatriques, notamment une détérioration de l'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression (Naber et coll., 1996). D'autres études ont mis en évidence des problèmes de déficience de la mémoire (Keenan et coll., 1996), d'insomnies associées à des cauchemars (Turner et Elson, 1993) et de psychoses (Kershner et Wang-Cheng, 1989). L'effet des corticoïdes sur l'insomnie serait dû aux modifications du rythme diurne du cortisol induites par le traitement.

5.7. Problèmes gastro-intestinaux

De la même manière que le stress répété peut entraîner des problèmes gastro-intestinaux, un traitement de glucocorticoïdes pourrait être à l'origine de pathologies telles qu'un ulcère ou une hémorragie gastro-intestinale, cet effet pouvant être dû à l'association des glucocorticoïdes avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Piper et coll., 1991).

III. Effets des glucocorticoïdes sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les réponses hormonales

1. Glucocorticoïdes et prise alimentaire

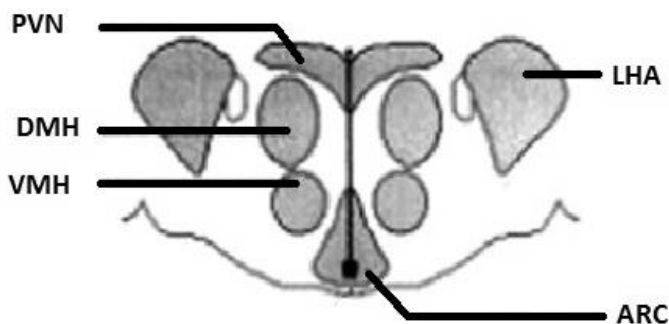
1.1. Prise alimentaire

Le comportement alimentaire est une donnée complexe, contrôlée par le système nerveux central (SNC) qui reçoit par voie nerveuse et hormonale des informations périphériques permettant d'adapter les apports alimentaires aux besoins de l'organisme. Cette régulation physiologique est d'autant plus complexe qu'elle peut être modifiée par des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux.

L'hypothalamus est le centre principal de cette régulation car des stimulations ou des lésions de régions spécifiques de cette zone entraînent des modifications du comportement alimentaire. Différentes régions de l'hypothalamus ont ainsi été identifiées comme jouant un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire (Schwartz et coll., 2000) (*Figure 26*).

Figure 26 : Régions hypothalamiques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire

(Williams et coll., 2001)



PVN : noyau paraventriculaire ; DMH : noyau dorso-médian ; VMH : noyau ventro-médian ; LHA : aire hypothalamique latérale ; ARC : noyau arqué

- Le **noyau arqué** (ARC) est, par sa position, le plus accessible aux messagers afférents. Il contient des populations neuronales qui expriment différents peptides.
 - Des peptides orexigènes, impliqués dans la stimulation de la prise alimentaire (neuropeptide Y (NPY) et agouti-gene related peptide (AgRP)) stimulés par la ghréline et inhibés par la leptine.
 - Des peptides anorexigènes (neurones à pro-opiomélanocortine (POMC), le

précurseur de l' α -MSH et le cocain and amphetamine related transcript (CART)) stimulés par la leptine.

- Le **noyau paraventriculaire** (PVN) dans lequel se projettent les populations neuronales du noyau arqué, NPY/AgRP et POMC/CART.
- Le **noyau ventro-médian** (VMH), riche en récepteurs de la leptine.
- Le **noyau dorso-médian** (DMH), qui contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et serait impliqué dans l'initiation de la prise alimentaire.
- **L'aire hypothalamique latérale** (LHA), qui contient des récepteurs au NPY et des neurones sensibles au glucose.

Différents types de messages vont donc arriver à l'hypothalamus pour permettre de réguler la prise alimentaire, que ce soit à court et moyen terme, mais également à long terme.

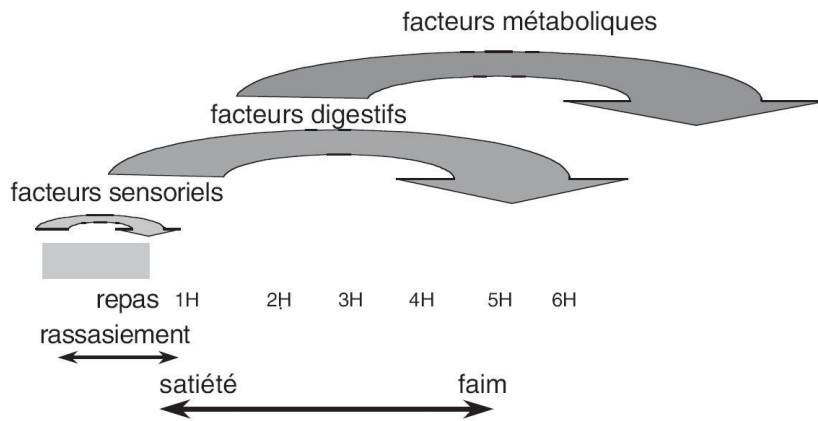
1.2. Régulation à court et moyen terme

Des signaux afférents vont arriver au cerveau, ces signaux étant dus à différents types d'informations sensorielles, neurales et humorales. Ces signaux sont déclenchés par la prise alimentaire, la digestion et le métabolisme des nutriments qui viennent d'être ingérés. Ils vont permettre de contrôler la prise alimentaire ainsi que le laps de temps jusqu'au prochain repas. L'initiation de la prise alimentaire répond à la sensation de faim déclenchée par une baisse importante de la glycémie, cela étant ressenti par le cerveau comme un déficit énergétique. Cette chute de la glycémie a été identifiée comme étant le signal déclencheur de la faim tout d'abord chez l'animal (Le Magnen et Devos, 1970), puis chez l'Homme (Campfield et Smith, 2003).

Une fois la prise alimentaire initiée, différents types de signaux périphériques vont transmettre des informations au cerveau et permettre de contrôler la durée et le volume du repas. Cela a été décrit comme étant la cascade de la satiété (Blundell et coll., 1993) (*Figure 27*).

A la suite d'un repas, différentes influences inhibent temporairement la consommation alimentaire jusqu'au retour de la sensation de faim et le prochain repas. Le rassasiement est le processus de satisfaction de l'appétit, dont le résultat est l'arrêt de la période prandiale, dont la durée va être modifiée par des facteurs sensoriels. Cette prise alimentaire va alors activer des facteurs digestifs qui vont être responsables de la sensation de satiété. Enfin, des facteurs métaboliques vont être initiés par la présence des produits de la digestion dans la circulation sanguine, les tissus périphériques et les organes. Cela va permettre d'informer le cerveau sur la situation métabolique de l'organisme et modifier ainsi la durée avant le prochain repas.

Figure 27 : Cascade de la satiété



Des signaux sensoriels (aspect, goût, odeur, texture de l'aliment) vont stimuler la prise alimentaire dans le cas d'aliments palatables (dont le goût est agréable), ou la stopper dans le cas contraire (Bellisle et coll., 1984).

Des signaux digestifs vont également influencer cette prise alimentaire, par des afférences hormonales ou neuronales avec l'axe cerveau-tube digestif par l'intermédiaire du nerf vague (Chaudhri et coll., 2008 ; Romijn et coll., 2008).

Tout d'abord, la distension gastrique va activer des mécanorécepteurs qui vont alors transmettre ces informations par voie vagale au système nerveux central.

Ensuite, le contact des aliments avec le tube digestif va entraîner la libération d'hormones et de peptides. Bien que ces sécrétions aient toutes comme finalité de diminuer la prise alimentaire, les trois principales ayant un effet démontré chez l'Homme sont la cholécystokinine (CCK), l'insuline et le peptide YY 3-36.

- La CCK (Moran et Kinzig, 2004) est un peptide sécrété par les entérocytes. Ces cellules, situées sur la partie interne de l'épithélium intestinal sont en contact direct avec le chyme (substance liquide composée de nourriture partiellement digérée, d'eau et de sucs digestifs) et sécrètent la CCK en présence de lipides et de protéines dans la lumière intestinale. La CCK diminue la prise alimentaire et est d'autant plus efficace lorsqu'elle est accompagnée d'une distension de l'estomac (Kissileff et coll., 2003).
- L'insuline est une hormone qui inhibe l'expression de NPY et AgRP et diminue donc la prise alimentaire (Air et coll., 2002 ; Woods et coll., 1996). La sécrétion d'insuline par le pancréas est stimulée par l'arrivée du glucose dans la circulation sanguine.
- Enfin, la sécrétion de PYY 3-36 par le tube digestif est directement liée au contenu énergétique de la prise alimentaire (Karra et coll., 2009)

Des messages sont également envoyés à l'encéphale par le nerf vague lors du contact des

nutriments avec les entérocytes, les récepteurs impliqués étant spécifiques du type de nutriment (Raybould, 2008 ; Tomé et coll., 2009). Enfin, la flore intestinale a été mise en cause récemment dans le contrôle de la prise alimentaire (Turnbaugh et coll., 2006) mais les facteurs d'action restent à préciser.

1.3. Régulation à long terme

L'implication de facteurs hormonaux dans la régulation de la masse grasse a été mise en évidence en 1959, grâce à une parabiose (greffe expérimentale de deux organismes animaux entiers par la mise en commun des tissus sous-cutanés, ce qui permet la diffusion de facteurs humoraux d'un animal à l'autre) (Hervey, 1959). Une souris normale accolée à une souris obèse avec une lésion hypothalamique, développait une anorexie et une perte de poids. Le même type d'expérience mené par la suite avec une souris normale et une souris obèse dont l'origine est génétique (gène *ob*), a montré une perte de poids de la souris obèse, sans changement pour la souris normale (Coleman et Hummel, 1969) amenant à la conclusion d'un déficit de sécrétion hormonale chez la souris obèse. Cette hormone appelé leptine a été identifiée en 1994 (Zhang et coll., 1994) et a depuis pu être clonée et synthétisée (Pelleymounter et coll., 1995).

1.3.1. La leptine

La leptine est une hormone produite par les cellules adipeuses et fait partie de la classe des adipokines. Elle parvient à l'hypothalamus par voie sanguine en franchissant la barrière céphalo-rachidienne. La sécrétion de leptine est proportionnelle à la quantité de masse grasse de l'organisme. Une importante corrélation entre le taux de leptine et le pourcentage de masse grasse a été observée chez des sujets de poids normal et des sujets obèses. Par ailleurs, une perte de poids des sujets obèses entraîne une diminution des concentrations de leptine (Considine et coll., 1996). Une autre étude a montré que cette corrélation leptine/masse grasse était affectée par le genre ainsi que par la ménopause chez la femme. En effet, même lorsque les concentrations de leptine sont corrigées par la composition corporelle, les femmes ont une sécrétion de leptine plus importante (Hickey et coll., 1996). La sécrétion de leptine est plus élevée chez la femme non ménopausée (Rosenbaum et coll., 1996) ce qui pourrait être dû à l'effet des différentes hormones sexuelles. Des études ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de leptine au cours du cycle menstruel chez des jeunes femmes

(Ludwig et coll., 2000) et une corrélation soit avec la progestérone (Al-Harity et coll., 2006 ; Paolisso et coll., 1999), soit avec les œstrogènes (Mannucci et coll., 1998). La sécrétion de leptine serait également proportionnelle celle d'insuline (Romon et coll., 1999) et diminue lors d'une période de jeûne ou de restriction alimentaire, même si la masse grasse n'a pas été modifiée (Miyawaki et coll., 2002).

L'un des rôles de la leptine est ainsi d'informer le cerveau sur l'état des réserves énergétiques de l'organisme et lorsque celles-ci sont trop faibles ou trop élevées, divers mécanismes induits par la leptine vont alors modifier l'appétit et la dépense énergétique. La leptine est une hormone anorexigène, c'est-à-dire qu'elle diminue la prise alimentaire. En effet, il semblerait que la leptine active, au niveau de l'hypothalamus, les voies anorexigènes (POMC) et inhibe les voies orexigènes (NPY/AgRP) ().

Figure 28) (Moran et coll., 2006). Une injection de leptine dans le noyau arqué et dans le VTA diminue la prise alimentaire (Bruijnzeel et coll., 2011) tout comme une injection d'insuline testée en parallèle dans cette étude. De plus, Larsson et coll. (1998) ont mis en évidence une corrélation négative entre le taux de leptine et la consommation énergétique totale. Cependant, la concentration de leptine était alors corrélée avec la quantité totale consommée et non le pourcentage des différents nutriments (protéines, lipides, glucides), cela étant expliqué comme la capacité de la leptine à moduler la quantité et non la qualité de la prise alimentaire. Des concentrations plasmatiques importantes de leptine chez des personnes obèses devraient diminuer la prise alimentaire et donc le poids, mais il apparaît que l'organisme développe alors une résistance à la leptine (Halaas et coll., 1997). Le mécanisme impliqué n'est pas encore connu même si une altération du franchissement de la barrière hémato-encéphalique a été évoquée (Caro et coll., 1996 ; Zlokovic et coll., 2000).

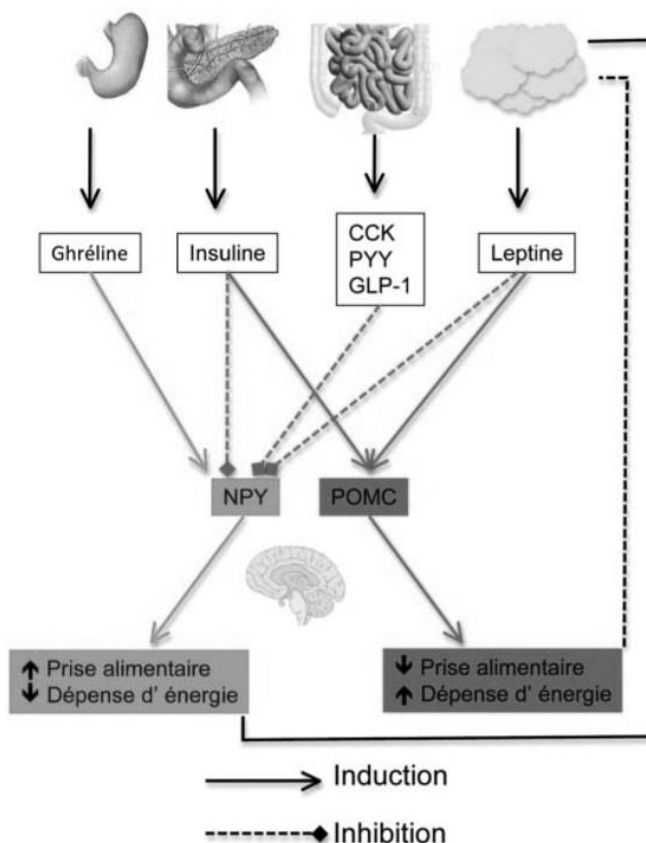
1.3.2. La ghréline

La ghréline est un peptide sécrété par l'estomac. La concentration de ghréline est maximale avant le repas, puis s'effondre après le repas (Tschöp et coll., 2001a) pour remonter jusqu'au repas suivant. Une production importante de ghréline transmet au cerveau le message d'un déficit énergétique. Une concentration de ghréline faible chez des sujets obèses a été mise en évidence (Tschöp et coll., 2001b) et celui-ci augmente après un amaigrissement (Romon et coll., 2006). Une élévation de la concentration de ghréline a ainsi été observée après six mois

d'amaigrissement, mais celle-ci était revenue au niveau basal six mois plus tard lors de la phase de stabilisation du poids (Garcia et coll., 2006). La même baisse de ghréline après une perte de poids de 3 mois a également été observée chez des sujets non-obèses (Leidy et coll., 2004).

La ghréline a un effet orexigène et stimule la prise alimentaire. Elle active les voies orexigènes (NPY/AgRP) et diminue l'action anorexigène de la leptine (**Figure 28**) (Riediger et coll., 2003). L'augmentation de la prise alimentaire consécutive à l'injection de ghréline a été mise en évidence chez l'Homme (Wren et coll., 2001a) et chez l'animal (Wren et coll., 2001b). Enfin, une injection de différentes doses de ghréline chez le rat a montré une augmentation de la prise alimentaire proportionnelle à la dose injectée ainsi qu'une diminution de la motricité, l'augmentation des apports alimentaires étant toujours présente 72 heures après l'injection de la dose la plus élevée (5 µg) (Tang-Christensen et coll., 2004).

Figure 28 : Régulation physiologique de la prise alimentaire (Carrel et Giusti, 2009)



GLP-1 : glucagon like peptide-1, sécrétée en réponse au repas. Stimule la sécrétion d'insuline, inhibe de la sécrétion de glucagon.

1.4. Facteurs modifiant la régulation de la prise alimentaire

La régulation physiologique du comportement alimentaire qui vient d'être traitée peut être modifiée, comme nous l'évoquions au début, par des facteurs psychologiques, sociologiques et environnementaux.

Parmi ces facteurs, des états affectifs tels que le stress et l'anxiété peuvent modifier la prise alimentaire. Cette relation entre stress et prise alimentaire a été étudiée chez des rats soumis ou non à une contrainte (enfermés dans un tube) à raison de 3 heures par jour pendant 5 jours avec ou sans restriction alimentaire (chou seul ou avec lard et sucre). Par rapport aux témoins (ni contrainte, ni restriction), l'enfermement a entraîné une diminution des apports alimentaires qui a été encore plus marquée avec la restriction alimentaire. De plus, l'enfermement a entraîné chez les rats non restreint une augmentation de la consommation d'aliments palatables (sucre et lard) dans la consommation journalière (Pecoraro et coll., 2004).

Il a été mis en évidence chez l'Homme qu'une expérience stressante pouvait diminuer ou augmenter la consommation alimentaire quelque soit le genre (Weinstein et coll., 1997). Un facteur de stress va déclencher des réactions nerveuses et hormonales, avec notamment une augmentation de la sécrétion de catécholamines et de cortisol. Par exemple, le jeûne peut être considéré comme un facteur de stress par l'organisme et donc augmenter le taux de cortisol. Cela a été observé chez des hommes soumis à une période de 5 jours de jeûne avec uniquement un apport hydrique (Bergendahl et coll., 1996). On a retrouvé chez ces sujets une production endogène de cortisol 1,8 fois supérieure à la production observée pendant 24h de contrôle. Parmi les hormones du stress citées précédemment, le cortisol est certainement l'hormone la plus impliquée dans les modifications et les troubles de la prise alimentaire. Ce lien a été étudié curieusement essentiellement chez la femme.

Des femmes pré-ménopausées soumises à une procédure stressante standardisée de 15 minutes (présentation orale), ont eu des réponses différentes concernant la concentration de cortisol salivaire (faible ou haute réactivité). Ces sujets ont ensuite été suivis pendant 14 jours, et un lien a été mis en évidence entre les contrariétés quotidiennes et les grignotages, cela uniquement chez les femmes présentant une haute réactivité au stress (Newman et coll., 2007). De la même manière, des femmes présentant une haute réactivité au stress, ont eu une consommation alimentaire plus élevée durant une journée où elles étaient soumises à des facteurs de stress comparativement à une journée témoin (Epel et coll., 2001). Une étude comparant des femmes obèses a également montré une sécrétion basale de cortisol plus élevée

chez celles présentant un problème d'hyperphagie (binge eating) (Gluck et coll., 2004). De plus, l'exposition à un facteur de stress (eau glacée) a augmenté la concentration salivaire de cortisol et la sensation de faim, sans distinguer néanmoins celles qui souffrent ou non d'hyperphagie.

Il semblerait que le stress puisse modifier la consommation alimentaire, mais l'effet semble varier selon la réactivité du sujet au facteur de stress et selon que ce dernier soit aigu ou chronique. Le principal responsable de ces modifications alimentaires est vraisemblablement le cortisol, on peut alors supposer que la prise alimentaire puisse également être modifiée par des variations endogènes (pathologiques) ou exogènes (GCs de synthèse) de la sécrétion de cortisol.

1.5. Effet des corticoïdes

Modèle animal

➤ Hypocortisolémie

Chez l'animal, l'ablation des glandes surrénales (adrénalectomie ; ADX) qui synthétisent le cortisol, va avoir des répercussions sur la consommation alimentaire. Les rats ADX ont des apports alimentaires plus faibles que les rats témoins (Castonguay, 1991 ; Green et coll., 1992 ; Uchoa et coll., 2009), la diminution des apports en lipides ayant été plus particulièrement mise en cause dans l'étude de Castonguay (1991). Il a également été montré que des rats privés de nourriture pendant 24 et 48 heures, augmentaient ensuite leur apports alimentaires seulement s'ils n'avaient pas subi d'ablation des surrénales (Castonguay, 1991), ce qui implique le cortisol dans l'augmentation de la prise alimentaire à la suite d'une période de jeûne.

➤ Hypercortisolémie

La consommation alimentaire de souris mâles transgéniques CRH, modèle animal du syndrome de Cushing, ainsi que le taux plasmatique de corticostérone, étaient nettement plus élevés que chez les souris témoins, et cela quelque soit l'âge (6 ou 14 semaines) (Nakayama et coll., 2011).

➤ Traitement de corticoïdes

Un traitement de corticoïdes chez des rats ADX peut reproduire l'effet du cortisol. Une

injection de corticostérone de 2 ou 10 mg chez des rats ADX a respectivement limité ou annulé la diminution des apports alimentaires observée chez des rats ADX non traités (Castonguay, 1991). De même, les apports alimentaires de rats ADX, recevant 25 mg de corticostérone diluée dans un litre de leur eau de boisson pendant 7 jours, sont restés équivalents à ceux des animaux non opérés, et supérieurs à ceux des rats ADX non traités (Uchoa et coll., 2009). Solano et Jacobson (1999) ont mis en évidence une augmentation de la prise alimentaire de rats ADX, consécutive à une administration en sous-cutanée de boulettes de 40 mg contenant 10% et 50% de corticostérone. Cette augmentation plus marquée avec la dose de 50% a éliminé l'effet anorexigène de la leptine qui était injectée en parallèle, quelle que soit la dose de corticostérone. Enfin, une étude a été menée sur des rats obèses et non obèses ayant subi une ablation des surrénales puis un traitement de différentes doses d'hydrocortisone (0,01 ; 0,05 ; 0,5 ; 1 ou 2 mg pour 100g de poids corporel par jour) pendant 30 jours (Freedman et coll., 1986). Seules les doses égales et supérieures à 0,5 mg ont entraîné une augmentation de la prise alimentaire, et ce uniquement chez les rats obèses. Les auteurs en ont conclu que cette population était plus sensible aux corticoïdes.

L'effet de traitements courts ou longs a également été étudié sur des animaux sains. Chez le poisson rouge, un ajout d'hydrocortisone à la nourriture (50 ou 500 µg de cortisol par gramme de nourriture) pendant 21 jours a eu pour effet d'augmenter la prise alimentaire dans le cas d'une faible dose (50 µg/j) mais de diminuer les apports pour une forte dose (500µg/j) (Bernier et coll., 2004). De la même manière, des rats traités pendant 14 jours avec une forte dose de méthylprednisolone (4 mg/kg/jour), ont eu des apports alimentaires inférieurs à ceux des témoins (You et coll., 2009).

L'administration d'une forte dose de dexaméthasone (170 µg par jour) pendant 4 jours à des rats a entraîné une importante hypophagie (Nzang Nguema et coll., 2005), alors qu'une dose plus faible (5 µg par jour) pendant 3 jours a augmenté la prise alimentaire (Zakrzewska et coll., 1999). En revanche, l'administration de CRH, qui est un précurseur de l'ACTH et donc du cortisol, a eu des effets différents si l'administration s'est faite de manière aiguë ou chronique (Arase et coll., 1988). En effet, des rats traités avec une simple injection de CRH de 5 µg, ont diminué leurs apports alimentaires par rapports aux témoins après un délai de 30 et 60 minutes, mais cet effet n'était plus observable 3 heures plus tard. En revanche, une injection quotidienne de CRH de 4.8 µg par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné de modification de la prise alimentaire, excepté des apports plus faibles le quatrième jour.

Modèle humain

➤ Hypocortisolémie

L'effet d'un déficit en cortisol chez l'Homme (maladie d'Addison) sur la prise alimentaire ne sera pas évoqué. Seule la partie hypercortisolémie sera ainsi développée pour l'Homme dans les prochaines parties.

➤ Hypocortisolémie

Castonguay (1991) a étudié l'attirance pour les lipides de personnes atteintes d'hypercortisolémie. Le choix de sujets pathologiques (Cushing) et de sujets sains obèses ou non, face à des boissons présentant différents pourcentages de matières grasses a mis en évidence une attirance des sujets pathologiques pour les boissons plus riches en lipides (Castonguay, 1991). En effet, face à des boissons contenant différents pourcentages de matière grasse (0%, 2%, 4%, 10,5%, 18% et 35%), 60% des personnes atteintes de la maladie de Cushing ont choisi une boisson contenant au moins 10% de matière grasse, alors que respectivement 20% et 30% des sujets sains obèses et non obèses ont choisi ces mêmes boissons. Le même auteur avait préalablement mis en évidence un lien entre le cortisol et la consommation de lipides chez l'animal.

➤ Traitement de corticoïdes

L'effet d'une corticothérapie sur la prise alimentaire semble dépendre de la dose administrée. Des patients atteints de cancer ont été traités avec de la prednisolone pendant 15 jours à raison de 3 fois 5 mg par jour. La prise alimentaire n'a pas été modifiée, malgré une augmentation de l'appétit (Wilcox et coll., 1984). Tout comme un traitement de 7 jours de 25 mg/j de prednisolone n'a pas modifié la prise alimentaire chez des femmes ménopausées (Uddén et coll., 2003). Dans cette étude, l'auteur a évalué la consommation alimentaire sur 2 jours (méthode du rappel des 48h) ainsi que la sensation de faim et ces deux paramètres n'ont pas été modifiés. En revanche, la comparaison de la quantité de nourriture consommée au cours d'un repas, avant et le dernier jour du traitement montre une augmentation.

En revanche, avec une dose plus élevée, Askari et coll. (2005) ont montré une plus faible prise alimentaire chez des sujets qui étaient soumis à une infusion de 24 heures d'hydrocortisone, à raison de 12.5 mg par heure, et notamment, une diminution de la consommation de lipides et de glucides.

Enfin, une prise de méthylprednisolone chez des hommes pendant 4 jours (40 mg par jour) a

induit une augmentation des apports alimentaires, le protocole de cette étude étant tout de même spécifique car elle s'est déroulée à l'hôpital où les sujets avaient un accès *ad libitum* à la nourriture (Tataranni et coll., 1996). On peut souligner toutefois que les sujets témoins (placebo) ont également augmenté leurs apports alimentaires au cours de cette étude mais de manière moins importante.

Synthèse

Une absence de sécrétion de cortisol chez des rats, due à une ablation des surrénales, entraîne des apports alimentaires plus faibles que pour des rats sains. Cela peut être corrigé par un traitement de glucocorticoïdes à dose suffisante pour mimer la sécrétion de cortisol. A l'inverse, une sécrétion excessive de cortisol conduit à des apports alimentaires plus élevés et une attirance pour les lipides chez l'animal et chez l'Homme. Enfin, il semblerait que quelle que soit la durée du traitement et hors protocole particulier, une forte dose de glucocorticoïdes diminue la prise alimentaire alors qu'une faible dose l'augmente. Une prise aiguë en revanche ne modifie pas la prise alimentaire observée chez l'animal sauf pendant la première heure suivant l'administration de corticoïdes.

Tableau 4 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la prise alimentaire chez l'animal

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Arase, 1998	Rats	CRH	5 µg	Prise aigüe	↘ seulement à 30 et 60 minutes après injection, Ø 3h après
			4.8 µg/j	7 jours	Ø sauf ↘ au 4 ^{ème} jour
Bernier, 2004	Poissons	Cortisol	50 µg (faible)	21 jours	↗
			500 µg (forte)	21 jours	↘
Castonguay, 1991	Rats ADX	corticostérone	2 ou 10 mg/j	17 jours	↗ plus avec 2 mg
Freedman, 1986	Rats ADX obèses/normaux	hydrocortisone	0.01 ; 0.05 ; 0.5 ; 1 ; 2 mg/100g pds	30 jours	↗ seulement chez obèses avec 0.5 ; 1 ou 2 mg
Nzang Nguema, 2005	Rats	dexaméthasone	170 µg/j (forte)	4 jours	↘
Solano, 1999	Rats ADX	corticostérone	Boulettes de 40 mg à 10% ou 50% de corticostérone	7 jours	↗ plus avec 50%
Uchoa, 2009	Rats ADX	corticostérone	25 mg/l d'eau	7 jours	↗
You, 2009	Rats	méthylprednisolone	4 mg/kg/j (forte)	14 jours	↘
Zazkrzewska, 1999	Rats	dexaméthasone	5 µg/j (moyenne)	3 jours	↗

↗ : augmentation, ↘ : diminution, Ø : pas de modifications

Tableau 5 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la prise alimentaire chez l'Homme.

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Askari, 2005	Sujets sains (♀ et ♂)	Hydrocortisone	12.5 mg/h	24 heures	↘ prise alimentaire, surtout ↘ glucides et protéines.
Tataranni, 1996	♂ sains	Méthylprednisolone	40 mg/j	4 jours	↗ prise alimentaire (protocole avec nourriture <i>ad libitum</i>)
Uddén, 2003	♀ ménopausées	Prednisolone	25 mg/j	7 jours	∅ modifications prise alimentaire, sauf ↗ quantité consommée sur un repas.
Willox, 1984	Patients atteints de cancer (♀ et ♂)	Prednisolone	15 mg/j	15 jours	∅ modifications prise alimentaire malgré ↗ appétit

♀ : femme, ♂ : homme, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, ∅ : pas de modifications

L'effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la prise alimentaire chez l'homme a été peu étudié. Les résultats présentés dans ce tableau récapitulatif ne permettent pas d'établir de consensus, ces études ayant de plus été réalisées avec des durées de traitement et des populations différentes.

Bien que le sujet soit plus documenté chez l'animal, les résultats ne peuvent par être rapportés au modèle humain où les doses équivalentes sont beaucoup plus faibles que pour le modèle animal.

2. **Glucocorticoïdes, poids et composition corporelle**

2.1. **Poids et composition corporelle**

La prise de glucocorticoïdes peut avoir des répercussions significatives sur la consommation alimentaire ainsi que sur le poids et la composition corporelle.

Chez des sujets obèses, une restriction alimentaire durant 28 jours a entraîné une diminution du poids et de la masse grasse, cette diminution était d'autant plus marquée que la restriction était importante (800 kcal/j ou 1400 kcal/j) (Miyawaki et coll., 2002). Egalement, une étude réalisée sur 205 femmes a montré une forte corrélation entre l'apport énergétique journalier et le poids ou le pourcentage de masse grasse. En détaillant l'apport énergétique selon les trois macronutriments principaux (protéines, lipides et glucides) cette étude a montré une corrélation entre le pourcentage de lipides consommé et le pourcentage de masse grasse de l'organisme (Tucker et Kano, 1992).

Tout comme la prise alimentaire, le poids peut être modifié par un facteur de stress. Une étude sur des rats a mis en évidence un poids plus faible chez les rats soumis à un stress, cela étant encore plus marqué lorsqu'on ajoutait une restriction alimentaire (Pecoraro et coll., 2004). De plus, la masse grasse était augmentée lorsqu'ils avaient à disposition des aliments palatables, qu'il y ait ou non facteur de stress.

2.2. **Effet de l'activité physique**

Le poids est le résultat d'un équilibre entre les entrées et les sorties d'énergie de l'organisme. Bien que certaines composantes des sorties d'énergie soient difficilement modulables (métabolisme de base), d'autres peuvent l'être plus facilement comme les dépenses induites par l'exercice physique. Une modification de l'activité physique peut ainsi avoir des répercussions sur le poids.

Chez l'animal après 5 semaines d'exercice physique, seul le poids diminue (Ebal et coll., 2007). Cette diminution pondérale a été accompagnée d'une diminution de la masse grasse à la suite de 9 et 18 semaines d'entraînement en endurance (Benatti et coll., 2008) ou en natation (Oscari et Holloszy, 1969) respectivement. De plus, l'étude d'Oscari et Holloszy (1969) a observé une masse maigre plus élevée chez les rats entraînés, comparés aux sédentaires.

Chez l'Homme, le poids et la masse grasse ont été diminués après 12 semaines d'entraînement de type aérobie chez des femmes obèses (Ozcelik et coll., 2005 ; Polak et

coll., 2006), après 6 mois d'entraînement en résistance chez des hommes âgés (Fatouros et coll., 2005), après 7 mois chez des jeunes femmes obèses (Kondo et coll., 2006) et après 1 an chez des hommes et femmes (Weiss et coll., 2006). Fatouros et coll. (2005) ont également mis en évidence un lien entre ces modifications et l'intensité de l'exercice. La baisse du poids est plus importante pour des intensités plus élevées, la masse grasse quant à elle, a répondu uniquement à une intensité moyenne et haute. Enfin, seules les modifications consécutives à un exercice de haute intensité persistent 6 mois après l'arrêt de la pratique. Dans l'étude de Kondo et coll. (2006), la masse maigre a également été diminuée par une activité physique à 60-70% de la fréquence cardiaque (FC) de réserve (FC max – FC repos).

Une étude n'a cependant observé aucune modification du poids et de la masse grasse chez des enfants obèses entraînés pendant 8 semaines (Kelly et coll., 2007). L'activité physique consistait en la pratique de vélo d'intérieur 4 fois par semaine, avec au début de l'étude 30 minutes à 50-60% de VO₂ max pour finir à 50 minutes à 70-80% de VO₂ max. Les auteurs expliquent cette absence de modification par une intensité trop faible ou une absence de vérification du niveau d'activité des sujets témoins.

Les études sur ce sujet sont quasiment unanimes, une activité physique diminue le poids mais également la masse grasse si la durée de l'entraînement est suffisante. Cependant, l'effet sur la masse maigre est plus controversé et va dépendre de la durée du protocole et du type d'exercice.

2.3. Effet des corticoïdes

Modèle animal

➤ Hypocortisolémie

Toutes les études menées sur ce sujet ont montré que des rats ADX avaient un poids et une quantité de masse grasse plus faible (Freedman et coll., 1986 ; Green et coll., 1992 ; Perello et coll., 2004 ; Uchoa et coll., 2009). Cela a été expliqué dans deux de ces études par une prise alimentaire plus faible chez les rats ADX (Green et coll., 1992 ; Uchoa et coll., 2009).

➤ Hypercortisolémie

Des souris transgéniques CRH (modèle animal de la maladie de Cushing) âgées de 6

semaines, comparées à des souris témoins ont présenté un poids plus faible expliqué par les auteurs comme un retard de croissance dû aux corticoïdes. La masse grasse en revanche était identique. Les mêmes souris étudiées à 14 semaines ont cette fois-ci montré un poids identique mais une masse grasse plus élevée résultant selon les auteurs de l'effet chronique des corticoïdes (Nakayama et coll., 2011).

➤ Traitement de corticoïdes

• Sédentaires

Un traitement de glucocorticoïdes de synthèse chez des rats ADX conduit à des valeurs de poids et masse grasse identiques à celles de rats non opérés (Castonguay, 1991 ; Freedman et coll., 1986 ; Green et coll., 1992). L'étude de Freedman et coll. (1986), où les rats étaient traités avec des doses différentes d'hydrocortisone, a néanmoins montré une diminution de la masse maigre lorsque la dose augmente. Dans l'étude de Green et coll. (1992), avant l'opération les rats avaient été préalablement soumis ou non à une restriction alimentaire de 7 jours entraînant un amaigrissement. L'injection de corticostérone a entraîné une augmentation du poids uniquement chez les rats ADX restreints au préalable. Les auteurs ont conclu que les corticoïdes agissent directement sur le SNC des animaux en sous-poids. L'ablation des surrénales ne supprimerait pas le mécanisme de contrôle du poids, la perte de poids entraînant, tout comme chez les rats sains, une augmentation de la prise alimentaire, mais le niveau de régulation du poids serait abaissé (Green et coll., 1992). Une autre étude n'a pas observé d'augmentation significative du poids chez des rats ADX traités en sous-cutanés avec de la corticostérone (Solano et Jacobson, 1999).

Chez l'animal sain, une diminution du poids et une variation de la composition corporelle peuvent être induites par un traitement de corticoïdes. Une étude a observé une diminution du poids chez l'animal traité avec 7.5 mg/kg/j de dexaméthasone pendant 18 jours (Menezes et coll., 2007). L'injection post-natale de corticostérone (5 mg/kg à 3 et 5 jours d'âge) sur des rates a induit une hypocortisolémie et une prise de poids plus faible que chez les témoins observés à 6 semaines d'âge (Nilsson et coll., 2002), ce qui peut être dû à l'effet des corticoïdes sur la croissance. Des rats traités pendant 14 jours avec 4 mg/kg/jour de méthylprednisolone ont eu une perte de poids importante, ainsi qu'une diminution de la masse musculaire mesurée au niveau du muscle soléaire (SOL) et du plantaire (PLA) (You et coll., 2009) avec une diminution du taux de la synthèse protéique dans ces deux muscles. Deux études basées sur un protocole identique, 10 jours de traitement de dexaméthasone à

raison de 100 µg/100g de poids par jour, ont mis en évidence une perte de poids et de masse musculaire chez les rats traités, l'une ayant observé en parallèle une diminution de la synthèse protéique chez des rats jeunes ou âgés (4 ou 30 mois) et une augmentation de la dégradation des protéines, uniquement chez les rats âgés (Kaasik et coll., 2007). Cet effet de l'âge sur la synthèse et la dégradation des protéines a déjà été observé à la suite de 4 jours de forte dose de dexaméthasone (Nzang Nguema et coll., 2005). La seconde étude a montré une diminution de la masse du muscle plantaire (PLA) et de l'extenseur dorsal des phalanges (EDL), contrairement au muscle soléaire (SOL) qui n'a pas été modifié.

Le fait que les muscles ne soient pas touchés de la même manière lors d'un traitement de corticoïdes, peut s'expliquer par les différents types de fibres composant le muscle. On distingue les fibres de type I à vitesse de contraction lente (slow twitch : ST) et les fibres de type II à vitesse de contraction rapide (fast twitch : FT) (*Tableau 6*). Les fibres de type I, riches en myoglobine et fortement vascularisées, prédominent dans les muscles à fonction posturale (soléaire). Alors que les fibres de type II, peu capilarisées, se trouvent dans les muscles à fonction phasique tel que le gastrocnémien. Parmi les fibres II, on distingue les IIB qui correspondent le plus aux caractéristiques des fibres II, les IIA présentant quelques caractéristiques de fibres I et les IIC qui sont des fibres intermédiaires peu différenciées.

Tableau 6 : Propriétés des différents types de fibre musculaire

	Type I	Type IIA	Type IIB
Vitesse de contraction	lente	intermédiaire	rapide
Durée de la secousse (en ms)	80-110	50	50
Tension de la secousse (en g)	2	10	50
Métabolisme privilégié	Oxydatif	mixte	glycolytique

Il a été mis en évidence une diminution du pourcentage de fibres de type IIB à la suite d'un traitement de glucocorticoïdes alors que le pourcentage de fibres de type I n'a pas été modifié et le pourcentage de IIA a augmenté (Seene et coll., 2003).

En revanche, un traitement court avec des doses thérapeutiques ou un traitement de longue durée avec des doses élevées semble augmenter le poids corporel. Bouclaous et coll. (2003) ont observé une augmentation du poids consécutive à un traitement de 0.25 mg de prednisolone par jour pendant 4 semaines, chez des rats nourris avec une alimentation riche en glucides. Une alimentation riche en lipides a également entraîné une augmentation du poids mais avec ou sans prednisolone. Le poids de femelles singes traitées pendant 3

semaines avec 175 µg/kg/j de bétaméthasone a augmenté significativement, par rapport à des animaux témoins (Schlabritz-Loutsevitch et coll., 2009). Enfin, l'injection intraventriculaire de 5 µg/j de dexaméthasone pendant 3 jours a augmenté de manière significative le poids des rats, et ce dès le premier jour de traitement (Zazkrzewska et coll., 1999).

L'effet dose-dépendant d'un traitement de corticoïdes sur le poids et la composition corporelle peut également être illustré par l'étude de Shin et coll. (2000). Les rats ont été soumis pendant 7 jours, soit à une dose moyenne (10 mg/kg/j) de prednisolone, soit à une forte dose (100 mg/kg/j), soit à une restriction alimentaire. Ces trois conditions ont induit un poids corporel inférieur à celui des rats témoins, le poids le plus faible ayant été observé avec la forte dose de prednisolone. La dose moyenne a eu quant à elle le plus faible impact sur le poids par rapport aux deux autres conditions. De plus, elle n'a pas eu d'impact sur la masse du muscle tibial, alors que la restriction alimentaire et la forte dose de prednisolone ont diminué la masse musculaire, avec une baisse plus marquée pour le traitement.

- Entraînés

Toutes les études suivantes ont mis en évidence une diminution du poids consécutive à un traitement de corticoïdes, qu'il s'agisse de dexaméthasone, de cortisol ou de triamcinolone. En revanche, la pratique d'une activité physique a eu des effets contradictoires sur cette diminution du poids induite par le traitement. En effet, l'activité physique a entraîné soit une diminution pondérale plus importante (Ahtikoski et coll., 2004 ; Pinheiro et coll., 2009 ; Uchikawa et coll., 2008), soit aucune modification supplémentaire (Barel et coll., 2010), soit une diminution pondérale plus faible (Ahtikoski et coll., 2004 ; Falduto et coll., 1990).

Des modifications de composition corporelle, surtout de masse maigre peuvent faire suite à un traitement de corticoïdes, mais ces modifications peuvent être différentes selon la zone musculaire étudiée. En effet, les muscles ne réagissent pas tous de la même manière. Ahtikoski et coll. (2004) ont observé une diminution de la masse de différents muscles ; le tibial antérieur (TA), le soléaire (SOL) et l'extenseur dorsal des phalanges (EDL), au bout de 10 jours de traitement de dexaméthasone (1 mg/kg/j). Un entraînement en endurance a permis d'atténuer la baisse de masse du TA et de l'EDL, en revanche, l'activité en fractionné a potentialisé la diminution de la masse de l'EDL. De plus, un traitement de dexaméthasone diminue la masse du tibial et du soléaire chez les sédentaires et seulement du tibial chez les rats entraînés en course pendant 8 semaines (Barel et coll., 2010). La

masse du muscle plantaire, du tibial antérieur et de l'EDL a également été diminuée à la suite de 8 semaines d'hydrocortisone, à raison de 5 mg/kg/j et ce avec ou sans exercice. La pratique de sprint a eu pour effet de potentialiser la baisse de la masse du soléaire (Fimbel et coll., 1993). Dans une autre étude, l'activité physique a au contraire prévenu l'atrophie du muscle gastrocnémien induite par la dexaméthasone administrée pendant 1 mois à raison de 0.5 mg/kg/j (Pinheiro et coll., 2009).

Un traitement de 11 jours de cortisol de 100 mg/kg par jour, a entraîné une diminution des fibres de type IIB et une augmentation de la proportion des fibres IIA, ces dernières étant moins touchées par l'atrophie que les IIB. L'activité physique a permis de protéger 100% des fibres IIA de la région profonde et 50% de la région superficielle, contre 67% et 40% respectivement de fibres IIB (Falduto et coll., 1990). Dans une autre étude, Fimbel et coll. (1993) ont observé que l'impact des corticoïdes sur le muscle touchait exclusivement les fibres rapides (IIB) et cet effet néfaste n'a pas pu être neutralisé ni par la pratique d'endurance ni par celle de sprint. Enfin, une dernière étude a été menée chez l'animal traité avec une dose moyenne de triamcinolone (0.5 mg/kg/j) pendant 5 semaines. Le traitement a induit, dans le muscle soléaire, une diminution de la proportion des fibres I et une augmentation des IIC. Ces modifications ont été annulées par un exercice d'intensité moyenne contrairement à un exercice à haute intensité qui n'a pas eu d'effet sur ces paramètres. Le traitement a également diminué la proportion des fibres I et augmenté cette fois, les IIB de l'EDL. L'activité physique a alors inhibé la diminution des fibres de type I quel que soit l'intensité de l'exercice, mais seul un exercice d'intensité moyenne a annulé l'augmentation de la proportion des IIB (Uchikawa et coll., 2008).

➤ Synthèse

Les études s'accordent sur le fait que les rats ADX ont un poids et une masse grasse plus faible que des rats témoins, ceux-ci étant corrigés par un traitement aux corticoïdes. Chez des animaux sains, un traitement de corticoïdes à dose élevée entraîne une diminution du poids et de la masse musculaire. Cependant pour un traitement de plus de 3 semaines, comme pour une faible dose, le poids augmente. La diminution de la masse musculaire se caractérise par une diminution de la synthèse protéique et une augmentation de la protéolyse, touchant principalement les fibres IIB. La pratique d'une activité physique permet d'annuler la totalité des effets délétères d'un traitement de forte dose de corticoïdes sur la masse musculaire.

Tableau 7 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur le poids et la composition corporelle chez l'animal

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Bouclaous, 2003	Rats	prednisolone	0.25 mg/j (forte)	4 semaines	↗ poids seulement si alimentation riche en glucides
Castonguay, 1991	Rats ADX	corticostérone	2 ou 10 mg/j	17 jours	↗ poids ↗ MG
Freedman, 1986	Rats ADX obèses/normaux	hydrocortisone	0.01 ; 0.05 ; 0.5 ; 1 ; 2 mg/100g pds	30 jours	↗ poids ↗ MG ↘ MM quand dose ↗
Green, 1992	Rats ADX + restriction alimentaire	corticostérone		Prise aigüe	↗ poids si restriction alimentaire au préalable
Kaasik, 2007	Rats jeunes et âgés	dexaméthasone	100 µg/100g pds (forte)	10 jours	↘ poids ↘ MM ↘ synthèse protéique ↗ protéolyse chez âgés
Menezes, 2007	Rats	dexaméthasone	7.5 mg/kg/j (forte)	18 jours	↘ poids
Nzang Nguema, 2005	Rats âgés	dexaméthasone	170 µg/j (forte)	4 jours	↘ poids ↘ MM ↘ synthèse protéique ↗ protéolyse
Schlabritz- Loutsevitch, 2009	Singes ♀	bétaméthasone	175 µg/kg/j (forte)	3 semaines	↗ poids
Seene, 2003	Rats	dexaméthasone	100 µg/100g pds (forte)	10 jours	↘ poids ↘ MM PLA, EDL Ø SOL ↘ IIB ↗ IIA Ø I
Shin, 2000	Rats	prednisolone	10 mg/kg/j (moyen)	7 jours	↘ poids Ø MM
			100 mg/kg/j (forte)	7 jours	↘ poids ↘ MM

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Solano, 1999	Rats ADX	corticostérone	Boulettes de 40 mg à 10% ou 50% de GCs	7 jours	∅ poids ∅ MG
You, 2009	Rats	méthyl prednisolone	4 mg/kg/j (forte)	14 jours	↘ poids ↘ MM SOL et PLA ↘ synthèse protéique
Zakrzewska, 1999	Rats	dexaméthasone	5 µg/j (moyenne)	3 jours	↗ poids

↗ : augmentation, ↘ : diminution, ∅ : pas de modifications, MM : masse maigre, MG : masse grasse, PLA : muscle plantaire, SOL : muscle soléaire, EDL : extenseur dorsal des phalanges, (I, IIA, IIB) : types de fibres

Tableau 8 : Effet de l'activité physique sur le poids et la composition corporelle de rats traités avec des corticoïdes.

<u>Auteur, année</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>	<u>Activité physique</u>	<u>Effet de l'activité physique</u>	
Ahtikoski, 2004	dexaméthasone	1 mg/kg/j	3/10 jours	↘ poids ↘ MM TA, SOL, EDL	endurance	↗ SOL	↘ poids (3j)
					fractionné	↘ EDL	↗ poids (10j)
Barel, 2010	dexaméthasone	1 mg/kg/j	10 jours	↘ poids ↘ MM TA, SOL	course 8semaines	Ø poids ↗ SOL	
Falduto, 1990	Cortisol	100 mg/kg/j	11 jours	↘ poids ↘ IIB ↗ IIA	course	↗ poids protection 100/50% IIA et 67/40% IIB (région profonde/superficielle)	
Fimbel, 1993	hydrocortisone	5 mg/kg/j	8semaines	↘ MM PLA, TA, EDL ↘ IIB	sprint	↘ SOL	Ø IIB
					endurance		
Pinheiro, 2009	dexaméthasone	0.5 mg/kg/j	1 mois	↘ poids ↘ MM gastrocnémien	aérobie	↘ poids ↗ MM	
Uchikawa, 2008	triamcinolone	0.5 mg/kg/j (moyenne)	5 semaines	↘ poids dans SOL ↘ I ↗ IIC	Moyenne intensité	SOL ↗ I ↘ IIC EDL ↗ I ↘ IIB	↘ poids
				↘ poids dans EDL ↘ I ↗ IIB	Haute intensité	SOL Ø EDL ↗ I Ø IIB	

↗ : augmentation, ↘ : diminution, Ø : pas de modifications, MM : masse maigre, MG : masse grasse, PLA : muscle plantaire, SOL : muscle soléaire, EDL : extenseur dorsal des phalanges, TA : muscle tibial antérieur, (I, IIA, IIB) : types de fibres

Modèle humain

➤ Hypercortisolémie

Chez l'Homme, le syndrome de Cushing entraîne un poids et une masse grasse plus importante que chez des sujets sains d'âge et genre équivalents (hommes et femmes). La comparaison a également été réalisée avec des sujets sains obèses de poids équivalents et malgré une quantité de masse grasse, mesurée au niveau du bras, identique, les sujets souffrant de cette pathologie ont une masse musculaire plus faible (Pirlich et coll., 2002). Un même pourcentage de masse grasse, mesuré par absorptiométrie (Mazess et coll., 1990), entre des sujets souffrant de Cushing et des sujets sains d'âge et poids équivalents a également été mis en évidence par Krsek et coll., (2004). En revanche, le pourcentage de masse grasse mesuré au niveau du tronc était significativement plus élevé chez les sujets souffrant d'hypercortisolémie. Le traitement chirurgical des personnes souffrant de Cushing va alors entraîner, au minimum 6 mois après, une diminution du poids et de la masse grasse (Otto et coll., 2004 ; Pirlich et coll., 2002) du corps entier ainsi qu'au niveau du tronc (Krsek et coll., 2004).

➤ Traitement de corticoïdes

• Sédentaires

La prise de doses thérapeutiques de corticoïdes pendant plus de 15 jours n'a pas entraîné de modifications du poids chez des sujets présentant une pathologie. Des patients atteints de cancer, traités avec 15 mg/j de prednisolone pendant 15 jours ont ainsi vu leur poids maintenu (Wilcox et coll., 1984). Des patients ayant subi une greffe de reins ont été traités avec de la prednisolone. La dose de départ était de 1 mg/kg/j puis a été progressivement diminuée pour arriver à une dose de 10 mg/j au bout de 3 mois après la greffe. Une partie des patients (présentant le moins de risque de rejet) a arrêté le traitement au bout de 6 mois, alors que les autres ont continué pendant deux ans. Le poids des sujets mesuré au bout de 2 ans, était identique quelle que soit la durée du traitement. En revanche, chez les patients ayant interrompu le traitement plus tôt, la masse maigre avait significativement augmenté, alors que chez les autres patients (traitement de 2 ans) c'est la masse grasse qui avait augmenté (El Haggan et coll., 2006). L'augmentation de masse maigre s'est faite au niveau des membres et correspond donc à une augmentation de masse musculaire. Quant à la masse grasse elle a augmenté au niveau du tronc et reflète donc une augmentation de

l'adiposité viscérale.

En revanche, un traitement de 1 mg de bétaméthasone deux fois par jour pendant 21 jours, chez des femmes saines, a entraîné une augmentation moyenne du poids de 1.2 kg ainsi qu'une augmentation significative de la masse grasse (+1.5 kg) (Chong et coll., 1994).

Enfin, deux études s'intéressant à un traitement de courte durée avec soit une dose élevée soit une dose thérapeutique, ont observé une augmentation du poids mais la composition corporelle n'a pas été explorée. Un traitement de 5 jours de dexaméthasone (6 mg/j) a induit une augmentation du poids (Patel et coll., 2006). Le même effet a été retrouvé après une prise de 40 mg de méthylprednisolone par jour pendant 4 jours (Tataranni et coll., 1996). Au cours de cette étude, la prise alimentaire avait également augmenté avec l'ensemble des traitements.

- Entraînés

Une étude a étudié les variations du poids et de la composition corporelle de sujets masculins sains, avec (AP) ou sans activité physique (S), avec ou sans traitement (S+Pred ou AP+Pred). Le traitement a consisté en une prise de 15 mg de prednisone deux fois par jour pendant les neuf derniers jours d'un programme physique de 37 jours. Quel que soit le protocole, le poids n'a pas été modifié (Garrel et coll., 1988). Cependant, le catabolisme protéique a augmenté pour S+Pred, alors que l'anabolisme protéique a augmenté pour AP. Aucun des paramètres musculaires n'a été modifié pour AP+Pred. Cependant la masse musculaire et la masse grasse n'ont pas été explorées.

Deux études se sont intéressées aux effets de l'entraînement chez des patients greffés, traités avec de la prednisone. Des sujets opérés depuis au moins 6 mois et prenant une dose moyenne de 15.4 ± 6.6 mg de prednisone par jour ont montré une masse musculaire plus faible quel que soit le genre, et une masse grasse supérieure (uniquement chez l'homme), au niveau des jambes, par rapport à des sujets témoins sains de poids équivalent. Chez ces mêmes sujets pathologiques, l'exploration du travail et de la puissance musculaire de la cuisse a montré un fonctionnement inférieur aux sujets sains. Enfin, la pratique d'exercices isocinétiques pendant 50 jours a induit une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse, ainsi qu'une augmentation du fonctionnement du muscle pour atteindre quasiment les valeurs des sujets sains non entraînés (Horber et coll., 1985). La seconde étude a été menée sur des patients greffés depuis au moins 16 mois et traités avec une dose moyenne de prednisone de 10.3 ± 3.9 mg par jour, ceux-ci étant comparés à des sujets sains témoins de même poids. L'entraînement isocinétique pendant 7 semaines

de ces patients et de sujets sains a montré une augmentation de l'efficacité musculaire dans les deux groupes avec une diminution de la masse grasse uniquement chez les patients (Horber et coll., 1987).

➤ Synthèse

Chez l'Homme, l'effet d'une prise de corticoïdes sur le poids et la composition corporelle, bien que peu étudié, est plus documenté pour des doses thérapeutiques que pour des fortes doses. Ces études mettent en évidence soit une augmentation, soit aucune modification du poids en fonction de la durée d'administration, du niveau d'activité physique et du protocole utilisé (avec ou sans restriction alimentaire). La composition corporelle, lorsqu'elle a été étudiée, montre une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre. Bien que les durées d'étude soient très variables rendant difficiles les interprétations ; allant de 4 jours à 8 semaines, il semble que l'activité physique puisse limiter les effets délétères des corticoïdes sur la composition corporelle lorsqu'ils existent en limitant la perte musculaire et la prise de masse grasse, mais sans effet sur le poids.

Tableau 9 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur le poids et la composition corporelle chez l'Homme

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Chong, 1994	♀ saines	bétaméthasone	2 mg/j	21 jours	↗ poids ↗ MG
El Haggan, 2006	Patients greffés (♀ et ♂)	prednisolone	Début : 1 mg/kg/j Dès 3 mois : 10 mg/j	6 mois (T6) ou 24 mois (T24)	∅ poids après 24mois : MM membre + élevée chez T6, MG tronc + élevée chez T24
Patel, 2006	♀ saines	dexaméthasone	6 mg/j (forte)	5 jours	↗ poids
Tataranni, 1996	♂ sains	méthylprednisolone	40 mg/j	4 jours	↗ poids
Uddén, 2003	♀ ménopausées	prednisolone	25 mg/j	7 jours	∅
Willox, 1984	Patients atteints cancer (♀ et ♂)	prednisolone	15 mg/j	15 jours	∅

♀ : femme, ♂ : homme, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, ∅ : pas de modifications, MM : masse maigre, MG : masse grasse,

L'effet des glucocorticoïdes sur le poids n'est pas établi. Les traitements courts tout comme les traitements longs montrent des résultats contradictoires. La composition corporelle n'a pas été étudiée lors de traitements de courte durée. La littérature reste donc à compléter sur ce sujet.

Tableau 10 : Effet de l'activité physique sur le poids et la composition corporelle chez l'Homme traité avec des corticoïdes

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>	<u>Activité physique</u>	<u>Effet de l'activité physique</u>
Garrel, 1988	♂ sains	prednisone	30 mg/j	9 jours	∅ poids, ↗ dégradation des protéines	Jogging 4 semaines	∅ poids ∅ dégradation ou synthèse protéines
		∅			∅ poids ∅ dégradation ou synthèse protéines	Jogging 4 semaines	∅ poids ↗ synthèse protéique
Horber, 1985	Patients greffés (♀ et ♂)	prednisone	15 mg/j	Depuis au moins 6 mois	↘ MM ♀ et ♂ ↗ MG ♂ ↘ fonction musculaire	Isocinétique 50 jours	↗ MM ↘ MG ↗ fonction musculaire
Horber, 1987	Patients greffés (♀ et ♂)	prednisone	10 mg/j	Depuis plus d'1 an	Non exploré		↗ efficacité du muscle ↘ MG

♀ : femme, ♂ : homme, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, ∅ : pas de modifications, MM : masse maigre, MG : masse grasse, PLA : muscle plantaire, SOL : muscle soléaire, EDL : extenseur dorsal des phalanges, (I, IIA, IIB) : types de fibres

L'effet de l'activité physique lors d'un traitement a été peu étudié et une seule étude a été réalisée avec un traitement de courte durée. Et bien que cette étude se soit intéressée à la synthèse et la dégradation des protéines, la composition corporelle n'a pas été mesurée.

3. Glucocorticoïdes et hormones

3.1. La leptine

3.1.1. Effet de l'activité physique

Que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal, les modifications de la sécrétion de leptine suite à une pratique physique semble dépendre de la durée de traitement ainsi que des modifications de composition corporelle induites par cette activité. En revanche, l'intensité de l'exercice ne semble pas être un facteur déterminant.

Une activité physique durant 5 semaines chez l'animal ou 8 semaines chez des enfants obèses n'a pas entraîné de modifications des concentrations de leptine, la composition corporelle n'ayant pas varié non plus (Ebal et coll., 2007 ; Kelly et coll., 2007). En revanche, des études ayant mis en évidence une diminution de la masse grasse ont observé une diminution des concentrations de leptine chez l'animal entraîné en endurance pendant 9 semaines (Benatti et coll., 2008) et chez l'Homme avec des durées d'entraînement allant de 12 semaines à 7 mois. Cet effet a été observé aussi bien chez des sujets masculins âgés entraînés pendant 6 mois en résistance avec 3 intensités différentes (Fatouros et coll., 2005), que chez des jeunes femmes obèses pratiquant un entraînement aérobic pendant 12 semaines (Ozcelik et coll., 2005 ; Polak et coll., 2006) ou des activités physiques variées pendant 7 mois (Kondo et coll., 2006). De plus, certaines études ont montré une diminution de la sécrétion de leptine même lorsque celle-ci était exprimée en fonction de la masse grasse (Benatti et coll., 2008 ; Ozcelik et coll., 2005).

Enfin, la pratique d'un exercice aigu ou d'une semaine d'entraînement intense donne des résultats contradictoires. Bien que la sécrétion de leptine ne soit pas modifiée au cours d'un exercice aigu, une diminution de la sécrétion de cette hormone a été observée 12 h plus tard chez l'animal (Gordon et coll., 2007) ou chez la femme, alors qu'elle reste inchangée chez des hommes au cours de la même étude (Pop et coll., 2010). En revanche, l'entraînement intense de sujets masculins sportifs n'a pas modifié la sécrétion de leptine, alors que le pourcentage de masse grasse a été diminué (Ishigaki et coll., 2005).

3.1.2. Effet des corticoïdes

Modèle animal

➤ Hypocortisolémie

Une étude menée chez des rats ADX a montré une sécrétion de leptine plus faible que chez des rats témoins (Perello et coll., 2004)

➤ Hypercortisolémie

A notre connaissance, aucune étude n'a exploré l'impact d'une hypersécrétion de cortisol sur la sécrétion de leptine chez l'animal.

➤ Traitement de corticoïdes

L'ajout de dexaméthasone in vitro à une culture d'adipocytes de rats augmente la libération de leptine (Giovambattista et coll., 2006). L'administration de dexaméthasone utilisée dans de nombreuses études entraîne également une augmentation de la concentration plasmatique de leptine chez l'animal, lors d'un traitement court (3 à 6 jours), avec des doses élevées (Bruder et coll., 2005 ; Sugden et coll., 2001) ou même avec une dose plus faible de 5 µg/j (Zakrzewska et coll., 1999). De la même manière, chez le singe, les concentrations de leptine sont augmentées après une administration à forte dose de bétaméthasone pendant 21 jours (Schlabrtiz-Loutsevitch et coll., 2009).

D'autres études ont cependant montré des résultats contradictoires. Chez le chien, bien que l'injection de doses faibles ou moyennes de méthylprednisolone en intramusculaire augmente la libération de leptine, une forte dose de 10 mg/kg va avoir pour effet de diminuer la concentration de leptine par rapport aux valeurs basales (Yilmaz et coll., 2007), de même, une injection post-natale de corticostérone entraîne chez le rat de 6 semaines une baisse de leptinémie (Nilsson et coll., 2002).

Modèle humain

➤ Hypercortisolémie

Une hypersécrétion naturelle de cortisol, comme dans le syndrome de Cushing, entraîne une concentration plasmatique de leptine plus élevée que chez des sujets sains. Certaines de ces études ont utilisé comme sujets témoins, des sujets ayant un poids et un indice de

masse corporelle (IMC) plus faibles (Cizza et coll., 1997 ; Masuzaki et coll., 1997) que les patients, alors que deux autres études ont choisi des sujets témoins avec un IMC équivalent (Leal-Cerro et coll., 1996, Libè et coll., 2005). Dans toutes ces études, la sécrétion de leptine est corrélée avec l'IMC chez les sujets pathologiques et sains, et cette corrélation est meilleure chez les sujets pathologiques. De plus, chez ces patients, une chirurgie curative a pour effet, de diminuer la concentration de leptine (Krsek et coll., 2004 ; Masuzaki et coll., 1997), ou non (Leal-Cerro et coll., 1996, Libè et coll., 2005, Weise et coll., 1998). Cependant, des patients atteints du syndrome de Cushing ont une leptinémie basale identique à celle des sujets témoins avec un IMC équivalent (Krsek et coll., 2004).

➤ Traitement de corticoïdes

L'ajout de dexaméthasone in vitro à une culture d'adipocytes humains augmente la libération de leptine (Halleux et coll., 1998) ainsi que l'expression de l'ARNm des récepteurs à la leptine (Lee et coll., 2006). La dexaméthasone in vivo a le même effet stimulant sur la leptine, que ce soit après une prise aiguë de 1 mg chez des sujets sains jeunes ou âgés (Janssen et coll., 1998 ; Masuzaki et coll., 1997) ou avec une dose plus élevée en intraveineuse (2-4 mg) toujours chez des sujets sains (Laferrère et coll., 1998 ; Laferrère et coll., 2002). Un traitement de 2 jours à une dose thérapeutique augmente la concentration de leptine, ainsi que l'expression de l'ARNm de la leptine chez des sujets sains (Papasprou-Rao et coll., 1997). Des résultats identiques ont été mis en évidence lors d'une prise de courte durée de dexaméthasone (2 à 5 jours) à des doses supra-physiologiques. Cela a été le cas aussi bien chez la femme (Larsson et Ahrén, 1996) que chez l'homme, chez qui une injection d'insuline n'a pas eu d'effet additionnel à celui de la dexaméthasone (Kolaczynski et coll., 1997). La comparaison entre des sujets normopondéraux et des sujets obèses lors d'un traitement de 10 mg de dexaméthasone sur 4 jours a montré une plus forte stimulation de la leptine par le traitement chez les sujets obèses (Dagogo-Jack et coll., 1997).

D'autres molécules de glucocorticoïdes ont également été étudiées. Une administration en intraveineuse pendant 24h d'hydrocortisone induit une augmentation de la sécrétion de leptine (Askari et coll., 2005) la réponse étant dose-dépendante (Dagogo-Jack et coll., 2003). Des résultats comparables ont été observés avec une prise orale de cortisol à raison de 40 ou 160 mg par jour pendant 4 jours chez des sujets sains (Newcomer et coll., 1998), la réponse étant plus importante chez les femmes que chez les hommes. Cependant dans

cette étude, alors que la leptine augmente dès le premier jour de traitement, les valeurs reviennent au niveau de base après 4 jours de traitement. Enfin, des femmes ménopausées traitées avec de la prednisolone pendant 7 jours (Uddén et coll., 2003) ou des sujets atteints de polymyalgie traités avec de la prednisone pendant 1 et 3 mois (Cimmino et coll., 2010), ont tous montré une augmentation de la concentration plasmatique de leptine.

Bien que la majorité des études s'accordent sur le pouvoir stimulant des glucocorticoïdes sur la sécrétion de leptine, quelques études ont trouvé cependant des résultats opposés. En effet, la sécrétion de leptine ne varie pas si les sujets sont soumis à un jeûne parallèlement à une administration de 0.2 mg de dexaméthasone pendant 3 jours (Elimam et Marcus, 2002). Le pic de sécrétion de leptine est aussi inhibé par le jeûne (Dagogo-Jack et coll., 2003). Aucune modification de la sécrétion de leptine mesurée à jeun n'a été observée malgré une augmentation du poids à la suite d'un traitement de 5 jours d'une forte dose de dexaméthasone (6 mg/j) chez des hommes (Patel et coll., 2006), les auteurs remettent en cause la durée du traitement. Enfin, une prise de 4 jours ou une administration intraveineuse aiguë de 125 mg de méthylprednisolone, n'entraîne aucune modification de la sécrétion de leptine (Tataranni et coll., 1997). Le jeûne associé au traitement a même induit une diminution de la sécrétion de leptine après une injection en intraveineuse de dexaméthasone (Laferrère et coll., 1998 ; Laferrère et coll., 2002).

Synthèse

La majorité des études menées sur ce sujet a mis en évidence une augmentation de la sécrétion de leptine, consécutive à une hypersécrétion de cortisol ou à un traitement de glucocorticoïdes chez l'animal comme chez l'Homme. Toutefois cette augmentation apparaît être inhibée par des conditions de jeûne.

Tableau 11 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion de leptine chez l'animal

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Bruder, 2005	Rats	Dexaméthasone	décroissante de 0.5 mg à 0.05 mg/j	4 jours	↗
Nilsson, 2002	Rats, nouveau-nés	Corticostérone	5 mg/kg	2 prises aigües à 3 et 5 jours d'âges	Leptine inférieur à 6 semaines d'âge
Schlabritz- Loutsevitch, 2009	Singes ♀	Bétaméthasone	175 µg/kg/j	21 jours	↗
Sugden, 2001	Rats	Dexaméthasone	100 ou 200 µg/j	6 jours	↗ + avec 200 µg
Yilmaz, 2007	Chiens	Méthylprednisolone	1 mg/kg	Prise aigüe	↗ 2-12h après injection
			5 mg/kg	Prise aigüe	↗ à 2 h, ↘ à 12 h
			10 mg/kg	Prise aigüe	↘ pendant 24 h après
Zakrzewska, 1999	Rats	Dexaméthasone	5 µg/j	3 jours	↗

♀ : femelle, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, Ø : pas de modifications

Tableau 12 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion de leptine chez l'Homme

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Askari, 2005	Sains	Hydrocortisone (IV)	12.5 mg/h	24 heures	↗
Cimmino, 2010	Patients atteints de polymyalgie	Prednisone	Dose décroissante de 25 à 10 mg/j	3 mois	↗ après 1 et 3 mois
Dagogo-Jack, 1997	sujets minces/obèses	Dexaméthasone	10 mg/4 j	4 jours	↗ + importante chez les sujets obèses
Dagogo-Jack, 2003	Sains	Hydrocortisone (IV)	30 ou 100 mg/h	24 heures	Pic de leptine 16 heures après le début de l'IV, + important avec 100 mg/h
			300 mg/h + jeûne	24 heures	Pas de pic de leptine si jeûne
Elimam, 2002	Sains	Dexaméthasone	0.2 mg + jeûne	3 jours	∅
Janssen, 1998	Sains âgés	Dexaméthasone	1 mg	Prise aigüe	↗
Kolaczynski, 1997	♂ sains	Dexaméthasone	10 mg totale	3 jours	↗ jusqu'à 24 h après la dernière prise de dexta
Laferrère, 1998	Sains	Dexaméthasone	4 mg	Prise aigüe	↗
			4 mg + jeûne	Prise aigüe	↘ (même sans dexta)

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement</u>
Laferrère, 2002	Sains	Dexaméthasone	2 mg	Prise aigüe	↗
			2 mg + jeûne	Prise aigüe	↘ (même sans dexta)
Larsson, 1996	♀ saines	Dexaméthasone	15 mg/48 h	48h	↗
Masuzaki, 1997	Sains	Dexaméthasone	1 mg	Prise aigüe	↗
Papaspyrou-Rao, 1997	Sains	Dexaméthasone	1.5 mg/j	2 jours	↗ leptine, ↗ ARN messenger de la leptine
Patel, 2006	♂ sains	Dexaméthasone	6 mg/j	5 jours	∅
Newcomer, 1998	♀/♂	Cortisol	40 ou 160 mg/j	4 jours	↗ + importante avec 160 mg/j et chez les ♀
Tataranni, 1997	♂ sains	Méthylprednisolone	125 mg	Prise aigüe	∅
			40 mg/j	4 jours	∅
Uddén, 2003	♀ ménopausées	Prednisolone	25 mg/j	7 jours	↗ dès le 2ème jour, jusqu'à la fin du traitement

♀ : femme, ♂ : homme, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, ∅ : pas de modifications

Les nombreuses études présentées dans ce tableau s'accorde quasiment toutes sur l'effet stimulateur des glucocorticoïdes sur la sécrétion de leptine. Cette augmentation de leptine est observée quelque soit la durée de traitement, la dose, la molécule administrée. Seules les études réalisées dans des conditions de jeûne montrent des résultats contradictoires.

3.2. La ghréline

3.2.1. Facteurs modifiant la sécrétion de ghréline

La sécrétion de ghréline semble être diminuée par un entraînement de 5 semaines (Ebal et coll., 2007) même si la leptine au cours de cette étude n'a pas été modifiée, alors qu'Ueno et coll. (2004) ont mis en évidence un lien entre la leptine et la ghréline chez l'animal. La sécrétion de ghréline pourrait également être liée à la concentration de cortisol.

3.2.2. Effet des corticoïdes

Modèle animal

Chez l'animal, une forte dose de dexaméthasone pendant 4 jours n'a pas entraîné de modification de la concentration de ghréline chez le rat (Bruder et coll., 2005). Alors que chez le chien, une faible dose de méthylprednisolone en intramusculaire a diminué le taux de ghréline, et une forte dose a eu l'effet inverse (Yilmaz et coll., 2007).

Modèle humain

Chez des sujets atteints du syndrome de Cushing, la concentration de ghréline est inférieure à celle de sujets sains (Otto et coll., 2004) et celle-ci est augmentée après une chirurgie curative (Libè et coll., 2005).

Un traitement de glucocorticoïdes, aurait des effets contradictoires. Des hommes sains prenant 30 mg de prednisolone par jour pendant 5 jours ont une diminution de la concentration de ghréline (Otto et coll., 2004) alors que celle-ci n'est pas modifiée après 5 jours à forte dose de dexaméthasone (6 mg/j).

Synthèse

Selon les résultats présentés précédemment, il semble difficile d'établir un consensus concernant l'effet des corticoïdes qu'ils soient d'origine endogène ou exogène sur la sécrétion de ghréline.

3.3. L'adiponectine

L'adiponectine, qui appartient comme la leptine à la famille des adipokines, est produite par le tissu adipeux. Elle est impliquée dans la régulation du métabolisme des glucides et des lipides. Elle agit sur le foie et le muscle squelettique en augmentant la sensibilité à l'insuline de ces organes. En effet, un niveau bas d'adiponectine serait le reflet d'une résistance à l'insuline (Cnop et coll., 2003). Elle diminuerait la production de glucose par le foie (Yamauchi et coll., 2002) et également la concentration d'acide gras libre, permettant ainsi de limiter les interactions des acides gras avec les récepteurs de l'insuline (Viollet et coll., 2006).

3.3.1. Facteurs modifiant la sécrétion d'adiponectine

Cette hormone serait diminuée chez les sujets obèses (Arita et coll., 1999) et varierait en fonction du genre, des femmes minces ayant une concentration plus élevée d'adiponectine (Kern et coll., 2003) par rapport à des hommes et des sujets obèses. De plus, les sujets diabétiques présentent des concentrations d'adiponectine plus faibles que les sujets sains (Hotta et coll., 2000, Jang et coll., 2008). La sécrétion d'adiponectine ayant donc un lien avec l'obésité, il semblerait qu'une perte de poids modifie les concentrations d'adiponectine. Une perte de poids suite à un entraînement de 6 mois chez des sujets masculins âgés (Fatouros et coll., 2005) ou de 7 mois chez des jeunes femmes obèses (Kondo et coll., 2006) entraîne une augmentation de la sécrétion d'adiponectine. Une perte de poids due à une restriction alimentaire pendant 4 mois, augmente également les concentrations plasmatiques d'adiponectine (Ding et coll., 2011). De plus, un entraînement de 8 semaines chez des enfants obèses ne modifie ni la sécrétion d'adiponectine, ni le poids (Kelly et coll., 2007), alors qu'un entraînement de 12 semaines chez des femmes obèses pré-ménopausées n'a pas d'effet sur l'adiponectine, malgré une diminution du poids (Polak et coll., 2006), tout comme chez l'animal entraîné pendant 5 semaines (Ebal et coll., 2007). Cette différence de réponse de la sécrétion d'adiponectine pourrait s'expliquer grâce à une étude qui a mis en évidence qu'une perte d'au moins 10% du poids était nécessaire (Madsen et coll., 2008) pour que la sécrétion d'adiponectine varie. Enfin, il semblerait qu'un exercice aigu ne modifie pas la sécrétion d'adiponectine chez l'animal (Gordon et coll., 2007) ou chez la femme (Pop et coll., 2010).

La sécrétion d'adiponectine serait également modifiée par d'autres hormones. Sept jours

de traitement d'insuline diminuent l'expression de l'ARNm des récepteurs à l'adiponectine dans le tissu adipeux (Ding et coll., 2011).

3.3.2. Effet des corticoïdes

Modèle animal

Chez l'animal ayant subi une ablation des surrénales et traité pendant 3 jours avec 0.2 mg de dexaméthasone pour 100 g de poids corporel par jour, la concentration d'adiponectine ainsi que la transcription de l'ADN en ARNm au niveau du tissu adipeux diminue (De Oliveira et coll., 2011), alors que chez les rats opérés sans traitement, l'expression de l'ARNm de l'adiponectine augmente.

Modèle humain

Chez l'Homme, des patients souffrants du syndrome de Cushing ont montré la même concentration d'adiponectine que des sujets sains d'IMC égal et la chirurgie curative n'entraîne pas de modifications (Krsek et coll., 2004 ; Libè et coll., 2005) malgré une baisse des concentrations de cortisol. Ce résultat observé par Libè et coll. (2005), a été confirmé par Lewandowski et coll. (2006) qui montre qu'une dose supra-physiologique de dexaméthasone pendant 48h (0.5 mg/6h) ne modifie pas la sécrétion d'adiponectine, malgré une diminution du cortisol. Un traitement de 6 mg de dexaméthasone pendant 6 jours ne modifie pas non plus les concentrations d'adiponectine chez des sujets masculins sains (Patel et coll., 2006). En revanche, l'administration de dexaméthasone pendant 4 jours à des patients diabétiques ou sains augmente la sécrétion d'adiponectine (Jang et coll., 2008). De même, chez des sujets atteints de polymyalgie, une administration de 3 mois de prednisone augmente la sécrétion d'adiponectine au bout du 1^{er} mois, mais cette augmentation disparaît au bout de 3 mois (Cimmino et coll., 2010). Enfin, la concentration d'adiponectine a augmenté chez des enfants et des ados souffrant de la maladie de Crohn, traités avec soit 1 mg/kg/j de prednisone soit 9 mg/j de budésonide (Vihinen et coll., 2009). Cette étude a également mis en évidence une corrélation entre l'augmentation d'adiponectine et la présence d'effets secondaires à la suite du traitement. Cependant, la dexaméthasone a diminué la sécrétion d'adiponectine par des cellules adipeuses humaines étudiées in vitro (Degawa-Yamauchi et coll., 2005).

3.4. **Le TNF- α (tumor necrosis factor)**

Le TNF α , également appelé cachexine, est une cytokine impliquée dans l'inflammation. Il possède plusieurs actions sur divers organes et systèmes, généralement en coopération avec les interleukines 1 (IL-1) et 6 (IL-6), il interviendrait dans de nombreuses modifications métaboliques telles que l'hyperglycémie ou l'augmentation de la concentration en acides gras libres dans le plasma (Grunfeld et Feingold, 1991). De plus, au niveau hypothalamique, il stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire par la libération de CRH. Il aurait peut être un rôle sur la faim mais celui-ci n'a pas encore été démontré, d'où son nom de cachexine, la cachexie étant un affaiblissement profond de l'organisme lié à une dénutrition très importante.

3.4.1. Facteurs modifiant la sécrétion de TNF α

Il est libéré par les leucocytes, l'endothélium et d'autres tissus, généralement en réponse à un agent pathogène, dans le cas par exemple d'une infection. De plus, l'expression du gène de la TNF- α serait stimulée par la sécrétion d'insuline (Krogh-Madsen et coll., 2004). Il semblerait également que le TNF α soit inversement corrélé à l'adiponectine (Degawa-Yamauchi et coll., 2005 ; Kern et coll., 2003).

3.4.2. Effets des corticoïdes

Comme évoqué précédemment, les glucocorticoïdes par leur effet immunosuppresseur inhibent la production de cytokines, dont le TNF α , mais cela a été peu étudié. L'effet d'un traitement court de corticoïdes chez l'homme n'a pas modifié la sécrétion de TNF α (Patel et coll., 2006).

3.5. **Insulinémie et glycémie**

3.5.1. Facteurs modifiant l'insulinémie et la glycémie

L'insuline, hormone impliquée dans la régulation à court terme de la prise alimentaire est directement liée à la concentration plasmatique de glucose (glycémie), mais celle-ci peut être modifiée notamment lors d'une perte de poids.

Chez l'animal, un entraînement en endurance de 9 semaines diminue le poids et les rats entraînés affichent un niveau d'insuline plus bas que des rats témoins (Benatti et coll., 2008), tout comme après 5 semaines d'entraînement (Ebal et coll., 2007). En revanche, un exercice aigu n'a semble-t-il pas d'impact sur la sécrétion d'insuline ou la glycémie mesurée 12 heures plus tard, bien que l'insuline diminue pendant l'exercice et que la glycémie ait augmenté pendant les 60 premières minutes post-exercice (Gordon et coll., 2007).

Chez l'Homme, une perte de poids entraînerait soit une diminution de la sécrétion et de la résistance à l'insuline ou pas de modification. Chez des sédentaires, la pratique soit d'une activité physique ou d'une restriction alimentaire pendant 1 an a entraîné une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et de la glycémie (Weiss et coll., 2006), quelle que soit la méthode d'amaigrissement utilisée. De la même manière, la concentration d'insuline et la glycémie à jeun ont diminué chez des sujets obèses après 4 semaines de restriction alimentaire (Miyawaki et coll., 2002). Garcia et coll. (2006) ont également observé une diminution de la sécrétion d'insuline et de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) au bout de 6 mois chez des sujets obèses suivant un protocole d'amaigrissement de 1 an, mais ces paramètres sont revenus aux valeurs de base au bout de 12 mois. Enfin, un entraînement intense de 1 semaine chez des sportifs diminue la glycémie (Ishigaki et coll., 2005), tout comme 6 mois d'exercice chez des sujets masculins âgés (Fatouros et coll., 2005). Cette dernière étude ayant de plus mis en évidence une diminution de la glycémie et de la résistance à l'insuline inversement proportionnelle à l'intensité de l'exercice mais ces effets disparaissent 6 mois après l'arrêt de l'exercice.

Deux études n'ont néanmoins pas observé de modifications de ces paramètres après une perte de poids, chez des jeunes femmes obèses entraînées pendant 12 semaines (Polak et coll., 2006), ou pendant 7 mois (Kondo et coll., 2006).

3.5.2. Effet des corticoïdes

Modèle animal

Chez des rats ayant subi une ablation des glandes surrénales, le traitement de corticoïdes effectué avec une dose élevée de dexaméthasone pendant 3 jours augmente la glycémie et la concentration d'insuline (De Oliveira et coll., 2011), tout comme avec une haute dose d'hydrocortisone. En revanche, une faible dose a un effet inverse (Freedman et coll., 1986).

L'insuline est augmentée après 3 jours de traitement avec une dose moyenne de dexaméthasone (Zakrzewska et coll., 1999) ou chez des rats d'un an traités en période pré-natale pendant 6 jours avec une forte dose de dexaméthasone (Sugden et coll., 2001). Enfin, la prise d'une forte dose de dexaméthasone consécutive ou non à un programme sportif de 8 semaines, augmente la glycémie de manière plus importante chez les sédentaires que chez les sportifs, l'insuline étant augmentée uniquement chez les sédentaires (Barel et coll., 2010). Des études portant uniquement sur la glycémie ont observé soit une augmentation après 21 jours (Pinheiro et coll., 2009) ou 30 jours de dexaméthasone (Schlabritz-Loutsevitch, 2009), soit aucune variation de ce paramètre après 28 jours de prednisolone (Bouclaous et coll., 2003) ou après un traitement de CRH (Arase et coll., 1988).

Modèle humain

Chez l'Homme, il semblerait que l'effet des corticoïdes sur ces paramètres soit assez rapide car des durées de traitement très courtes, voire même des prises aiguës entraînent des modifications. Des sujets âgés recevant une dose d'1 mg de dexaméthasone le soir à 23h ont une insulïnémie plus importante le lendemain matin (Janssen et coll., 1998). Les mêmes résultats sont obtenus par une prise aiguë par intraveineuse de 4 mg chez des sujets sains, l'augmentation d'insuline étant accompagnée d'une augmentation de la glycémie (Laferrère et coll., 1998). Cette dernière étude a également mis en évidence que l'augmentation de la glycémie consécutive au traitement, avait lieu que le sujet soit nourri ou non, alors que l'insulïnémie ne variait pas en cas de jeûne. Dans une autre étude, Schneider et Tappy (1998), en comparant, l'effet d'une prise aiguë et d'un traitement de 2 jours de dexaméthasone, ont mis en évidence que la glycémie réagissait plus précocement que l'insuline qui n'augmentait que 2 jours plus tard. Cette hyperinsulïnémie consécutive à 2 jours de traitement de dexaméthasone avait été observée auparavant dans deux autres études avec des doses différentes (Larsson et Ahrén, 1996 ; Papaspyrou-Rao et coll., 1997). Malgré l'hyperinsulïnémie, Papaspyrou et coll. (1997) n'ont pas observé de modification de la glycémie, ces résultats étant en accord avec d'autres études après 4 jours de méthylprednisolone (Tataranni et coll., 1997) ou de dexaméthasone (Dagogo-Jack et coll., 1997). Enfin, 6 jours de prednisone à raison de 0.8 mg/kg/j augmentent la concentration d'insuline et la glycémie (Short et coll., 2009), tout comme une administration de 30 mg de prednisolone pendant 15 jours (Van Raalte et coll., 2011), une dose plus faible (7.5 mg)

ayant un effet uniquement sur la glycémie.

D'autres études ont observé chez l'Homme une augmentation de la glycémie, notamment du pic post-prandial alors que l'insulinémie n'était pas modifiée après 24h d'injection en intraveineuse d'hydrocortisone à raison de 12.5 mg/h (Askari et coll., 2005). L'augmentation de la glycémie sans variation de la concentration d'insuline a également été observée après une injection intraveineuse de 30 mg ou 100 mg d'hydrocortisone (Dagogo-Jack et coll., 2003) ou 210 minutes après une prise aigüe de méthylprednisolone (Tataranni et coll., 1997). Certaines études n'ont cependant observé ni modification de l'insulinémie, ni de la glycémie. Ainsi, la comparaison de patients souffrant du syndrome de Cushing à des sujets sains a montré un niveau égal d'insuline, de glycémie et de résistance à l'insuline (Libè et coll., 2005) ou uniquement une résistance à l'insuline plus élevée (Krsek et coll., 2004). L'opération de ces patients a entraîné une diminution de la résistance à l'insuline avec respectivement une baisse de l'insulinémie ou de la glycémie. Chez des sujets sains traités pendant 3 jours avec 2 mg de dexaméthasone en condition de jeûne (Elimam et Marcus., 2002), ou chez des femmes ménopausées (Uddén, 2003), aucune modification de ces paramètres n'a été observée. Enfin, une étude chez l'homme n'a mis en évidence aucune modification de la glycémie après 21 jours de bétaméthasone (Chong et coll., 1994). La prise aigüe de prednisolone combinée à un exercice physique n'induit aucune modification de l'insulinémie ou de la glycémie au cours de l'exercice par rapport à un placebo (Arlettaz et coll., 2008a), ou uniquement une glycémie plus élevée pendant ou jusqu'à 30 minutes après l'exercice (Arlettaz et coll., 2007). Un résultat similaire a été observé après une semaine de traitement de prednisolone, à raison de 60 mg/j chez des sujets pratiquant régulièrement une activité physique (Collomp et coll., 2007).

Synthèse

Alors qu'une prise chronique de GCs entraîne une hyperglycémie associée ou non à une hyperinsulinémie, il est difficile d'établir un consensus pour l'effet d'un traitement court de GCs. Les résultats des études récentes réalisées avec des protocoles très différents montrent des résultats beaucoup moins concluants.

Tableau 13 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion d'insuline et la glycémie chez l'animal.

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement sur l'insuline</u>	<u>Effet du traitement sur la glycémie</u>
Arase, 1988	Rats	CRH	5 µg	Prise aigüe		∅
			4.8 µg/j	7 jours		∅
Barel, 2010	Rats sédentaires/entraî- nés	dexaméthasone	1 mg/kg/j	10 jours	↗ uniquement chez sédentaires	↗ plus importante chez sédentaires
Bouclaous, 2003	Rats	prednisolone	0.25 mg/j	28 jours		∅
De Oliveira, 2011	Rats ADX	dexaméthasone	0.4 mg/100g pds	3 jours	↗	↗
Freedman, 1986	Rats ADX obèse ou non	hydrocortisone	0.01 mg/ 0.05 mg	30 jours	↗ plus importante pour obèses	
			0.5 mg/1 mg/ 2 mg	30 jours	↘	
Pinheiro, 2009	Rats	dexaméthasone	0.5 mg/kg/j + AP	1 mois		↗ moins importante chez entraînés

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement sur l'insuline</u>	<u>Effet du traitement sur la glycémie</u>
Schlabritz-Loutsevitch, 2009	Singes ♀	bétaméthasone	175 µg/kg pds/j	21 jours		↗
Sugden, 2001	Rats	dexaméthasone en pré-natal	100/200 µg/kg/j	6 jours	Plus élevée chez les rats d'un an traités	
Zakrzewska, 1999	Rats	dexaméthasone	5 µg/j	3 jours	↗	

♀ : femme, ♂ : homme, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, Ø : pas de modifications

Tableau 14 : Effet d'un traitement de glucocorticoïdes sur la sécrétion d'insuline et la glycémie chez l'Homme

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement sur l'insuline</u>	<u>Effet du traitement sur la glycémie</u>
Askari, 2005	Sains	hydrocortisone	12.5 mg/h	24 heures	∅	↗ post-prandiale
Chong, 1994	♀ saines	bétaméthasone	1 mg/j	21 jours		∅
Dagogo-Jack, 1997	Sujets minces/obèses	dexaméthasone	10 mg/4 j	4 jours	↗	∅
Dagogo-Jack, 2003	Sains	hydrocortisone	30/100 mg	24h	∅	↗ plus importante avec 100 mg
			300 mg + jeûne	24h	↗ après le repas avec GCs	↗ avec GCs avec ou sans jeûne
Elimam, 2002	Sains	dexaméthasone	0.2 mg/j + jeûne	3 jours	∅	∅
Janssen, 1998	Sujets âgés	dexaméthasone	1 mg	Prise aigüe	↗ qqsoit le genre	
Krsek, 2004	Cushing/sains	chirurgie				↘
Laferrère, 1998	Sains	dexaméthasone	4 mg + jeûne	Prise aigüe	↗ avec GCs sans jeûne	↗ avec GCs avec ou sans jeûne
Larsson, 1996	♀ saines	dexamethsaone	15 mg/48 h	48 heures	↗	
Libè, 2005	Cushing/sains	chirurgie			↘	

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Effet du traitement sur l'insuline</u>	<u>Effet du traitement sur la glycémie</u>
Papaspyrou-Rao, 1997	Sains	dexaméthasone	1.5 mg/j	2 jours	↗	∅
Schneiter, 1998	Sains	Dexaméthasone + 75g glucose	2 mg/j	2 jours	↗	↗
Short, 2009	Sains	prednisone	1 mg	Prise aigüe	∅	↗
			0.8 mg/kg/j	6 jours	↗	↗
Tataranni, 1997	♂ sains	méthylprednisolone	40 mg/j	4 jours	↗	↗ 1er jour puis retour à la normale
Uddén, 2003	♀ ménopausées	prednisolone	125 mg	Prise aigüe	∅	↗ 210 minutes après injection
			25 mg/j	7 jours	∅	∅
Van Raalte, 2011	♂ sains	prednisolone	7.5 ou 30 mg/j	15 jours	↗ seulement avec 30 mg	↗ fonction de la dose

♀ : femme, ♂ : homme, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, ∅ : pas de modifications

Les différences de protocole et de résultats entre les études présentées dans ce tableau ne permettent pas d'établir de consensus sur l'effet des glucocorticoïdes sur l'insulinémie et la glycémie.

IV. Glucocorticoïdes et dopage

1. Législation antidopage

D'après le code mondial antidopage, les glucocorticoïdes figurent sur la liste d'interdiction 2012 comme substances interdites lors des compétitions.

Il s'agit de la classe « S9. GLUCOCORTICOÏDES »

« Tous les glucocorticoïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale »

« La section reste inchangée au regard de la Liste 2011 pour ce qui est des voies d'administration des glucocorticoïdes. Une supervision constante quant à l'usage de ces substances continue d'être exercée. Les travaux de développement de niveaux seuils pour détecter et mieux rapporter ces substances sont en cours. Il est anticipé que d'autres modifications seront apportées à cette section dans un proche avenir. Les références à la « Déclaration d'usage » et aux « Autorisations d'usage à des fins thérapeutiques » ont été retirées en 2011. »

La prise de glucocorticoïdes hors compétition vient d'être incluse, dans le programme de surveillance 2012.

« L'AMA, en consultation avec les signataires et les gouvernements, établira un programme de surveillance portant sur des substances ne figurant pas dans la Liste des interdictions, mais qu'elle souhaite néanmoins suivre pour pouvoir en déterminer la prévalence d'usage dans le sport. »

2. Les raisons de la prise de glucocorticoïdes par les sportifs

2.1. Nombre de cas

Le nombre de cas de glucocorticoïdes détectés depuis 2005 lors des contrôles effectués en compétition figure dans les tableaux suivants (Tableau 15 et Tableau 16), réalisés grâce aux statistiques de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA).

<http://www.wada-ama.org/fr/>

Tableau 15 : Nombre de cas détectés selon la molécule

	<u>2005</u>	<u>2006</u>	<u>2007</u>	<u>2008</u>	<u>2009</u>	<u>2010</u>
Budésonide	116	142	154	151	120	111
Béthaméthasone	47	45	42	39	39	27
16 α -hydroxyprednisolone	42					
Prednisolone	35	30	16	37	16	16
Triamcinolone Acetonide	25	18	18	16	1	7
Prednisone	23	20	7	28	3	9
Méthylprednisolone	22	9	10	14	9	7
Dexaméthasone	13	9	6	14	17	8
Flunisolone	1					
Triamcinolone				4	12	6
Prednisone + prednisolone		9	35	13	41	39
Desonide					6	
Fluticasone-17-propionate	1					1
Deflazacort						3
Soit prednisone-prednisolone (nombre total de cas)	58	59	58	78	60	64

Tableau 16 : Pourcentage de cas détectés selon la molécule

En %	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Budésonide	35.7	50.2	53.5	47.8	45.3	47.4
Béthaméthasone	14.5	16	14.6	12.3	14.7	11.5
16 α -hydroxyprednisolone	12.9					
Prednisolone	10.8	16.6	5.6	11.7	6	6.8
Triamcinolone Acetonide	7.7	6.4	6.3	5.1	0.4	3.0
Prednisone	7.1	7.1	2.4	8.9	1.1	3.8
Méthylprednisolone	6.8	3.2	3.5	4.4	3.4	3.0
Dexaméthasone	4	3.2	2.1	4.4	6.4	3.4
Flunisolone	0.3					
Triamcinolone				1.3	4.5	2.6
Prednisone + prednisolone		3.2	12.2	4.1	15.5	16.7
Desonide					2.3	
Fluticasone-17-propionate	0.3					0.4
Deflazacort						1.3
Soit prednisone-prednisolone (% total)	17.8	20.9	20.1	24.7	21.1	27.3

Il apparaît donc qu'on assiste à un nombre plus ou moins constant de détections de glucocorticoïdes au cours de ces dernières années.

En dehors du budésonide, dont l'utilisation apparaît être quasi-uniquement à visée thérapeutique (passage systémique très faible avec une biodisponibilité de moins de 10%), les glucocorticoïdes les plus utilisés sont sans surprise la prednisone et la prednisolone, qui représentent entre 20-25% des prises de glucocorticoïdes. Leur préférence par les sportifs semble être due à leur effet « court » d'inhibition au niveau de l'axe hypophyso-surrénalien.

2.2. Utilisation thérapeutique

Comme le rapporte la mise au point effectuée par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (Annexe 3) en collaboration avec un groupe d'experts en mai 2008, les glucocorticoïdes sont prescrits chez de nombreux sportifs qu'ils soient compétiteurs ou sportifs de loisirs afin de traiter des pathologies notamment traumatiques, allergiques, infectieuses ou cutanées.

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voie locale en traumatologie du sportif pour des lésions aiguës comme des tendinopathies, des bursites ou pour traiter des lésions chroniques telles que des arthropathies mécaniques ou des séquelles d'accidents tendino-musculaires. Cependant, l'efficacité des glucocorticoïdes par voie locale n'est reconnue que pour des traitements de court et moyen terme, pour des traitements de plus de 6 mois leur efficacité est alors identique aux autres thérapeutiques.

Les glucocorticoïdes vont également être prescrits chez des sportifs pour traiter des allergies, des pathologies ORL ou des dermatoses induits par les conditions de pratique de certaines disciplines sportives ou le matériel utilisé.

2.3. Utilisation à visée dopante : effets ergogéniques

Des améliorations de la performance n'ont été mises en évidence que suite à des prises de courte durée de GCs par voie systémique. Au vu des nombreuses altérations tant au niveau hormonal que métabolique induites par la prise systémique de glucocorticoïdes, il apparaît que l'amélioration de performance mise en évidence soit liée à des mécanismes centraux et/ou périphériques.

2.3.1. Prise aiguë

A l'heure actuelle, aucune étude n'a mis en évidence d'effets ergogéniques lors de la prise aiguë de glucocorticoïdes. En effet, Soetens et coll. (1995) ne trouvent aucune augmentation significative de la performance maximale après une injection d'1 mg d'ACTH chez les cyclistes professionnels. De même, Arlettaz et coll. (2006 et 2008b) ne relèvent aucune amélioration du temps de pédalage lors d'un exercice submaximal sur ergocycle jusqu'à épuisement chez des hommes sains 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., 2008a).

2.3.2. Prise de courte durée

L'effet ergogénique des glucocorticoïdes *per os* (PO) en prise de courte durée semble être actuellement bien démontré, mais il apparaît être directement lié à l'intensité et à la durée de l'exercice, comme en témoignent les résultats apparemment contradictoires de la littérature.

Marquet et coll. (1999) ne mettent ainsi en évidence aucun effet ergogénique suite à une prise de courte durée (4.5 j) de dexaméthasone au cours d'un exercice maximal (épreuve triangulaire sur ergocycle). Toutefois, deux autres études (Arlettaz et coll., 2007 ; Collomp et coll., 2008) ont montré qu'une administration thérapeutique de courte durée de prednisolone (60 mg par jour pendant 7 jours), améliorerait significativement les performances d'hommes sains, pratiquant une activité physique régulière, lors d'un exercice submaximal (70-75% VO₂ max) jusqu'à épuisement. Une autre étude effectuée dans notre laboratoire et dont j'ai été l'une des investigatrices (Le Panse et coll., 2009) met en évidence qu'il n'existe pas d'effet genre, une amélioration identique étant mise en évidence chez des sportives de loisir lors d'un exercice comparable.

Tableau 17 : Effet d'un traitement systémique de glucocorticoïdes chez l'Homme sur la performance

<u>Auteur, année</u>	<u>Population</u>	<u>Molécule</u>	<u>Dose</u>	<u>Durée</u>	<u>Protocole</u>	<u>Effet du traitement</u>
Arlettaz, 2006	♂ sains sportifs de loisir	prednisolone	20 mg	Prise aigüe	80-85% de VO ₂ max jusqu'à épuisement	∅
Arlettaz, 2007	♂ sains sportifs de loisir	prednisolone	60 mg/j	7 jours	70-75% de VO ₂ max jusqu'à épuisement	↗
Arlettaz, 2008b	♂ sains sportifs de loisir	prednisolone	20 mg	Prise aigüe	70-75% de VO ₂ max jusqu'à épuisement	∅
Collomp, 2008	♂ sains sportifs de loisir	prednisolone	60 mg/j	7 jours	70-75% de VO ₂ max jusqu'à épuisement	↗
Le Panse, 2009	♀ saines sportives de loisir	prednisone	50mg/j	7 jours	70-75% de VO ₂ max jusqu'à épuisement	↗
Marquet, 1999	♂ sains sportifs et sédentaires	dexaméthasone	0.5 mg ou 1.5 mg	4 jours	Epreuve à VO ₂ max	∅ quelle que soit la dose ou la population
Soetens, 1995	Cyclistes professionnels	ACTH	1mg	Prise aigüe	60% VO ₂ max pendant 1h, puis ↗ jusqu'à épuisement	∅

♀ : femme, ♂ : homme, ↗ : augmentation, ↘ : diminution, ∅ : pas de modifications

3. Risques potentiels chez les sportifs

Différents risques sont liés à l'utilisation de GCs dans le cadre d'une activité sportive comme précisé dans le rapport de l'AFSSAPS (Annexe 3).

De manière générale, les effets indésirables seront plus sévères pour des traitements longs avec des doses élevées. La molécule administrée a également un rôle important, car quelle que soit la voie d'administration, il existe un passage systémique qui sera plus ou moins important notamment selon la molécule. Les effets indésirables observés généralement lors d'une administration par voie orale peuvent alors survenir quelle que soit la voie d'administration.

3.1. Injections locales

Les principaux risques liés aux injections locales sont des effets indésirables locaux, des effets indésirables généraux pouvant survenir à la suite d'administration péri ou intra-articulaires. Au niveau local, l'injection de glucocorticoïdes peut entraîner dans de rares cas des complications septiques, mais également des problèmes d'atrophie musculaire, de dépigmentation de la peau et de rupture tendineuse, notamment du tendon d'Achille, si l'injection est réalisée à proximité ou dans le tendon.

Au niveau général, l'apparition d'une insuffisance surrénalienne est possible mais difficilement prévisible en raison des différences de durée d'inhibition de l'axe HHS qui peut durer jusqu'à 4 semaines.

3.2. Voie cutanée

En cas d'application prolongée, les glucocorticoïdes peuvent entraîner un retard de cicatrisation, une dépigmentation, des vergetures et de l'eczéma. Dans de rares cas, des effets indésirables généraux peuvent survenir (syndrome de Cushing), principalement avec des glucocorticoïdes forts appliqués sur une surface étendue ou lésée.

3.3. Voie nasale

Les risques avec cette voie d'administration sont un assèchement et une irritation des muqueuses, des risques d'épistaxis, de céphalées. Le risque d'effets systémiques n'est pas exclu, mais est surtout décrit lors d'administration au long court.

3.4. Voie auriculaire

Seul des réactions locales sont possibles (irritation, mycose) car sauf en cas de tympan perforé, il n'y a pas de passage systémique par cette voie d'administration.

3.5. Inhalation

Le risque d'ostéoporose et d'insuffisance surrénalienne est présent avec un traitement par inhalation, avec une dose > 1.5 mg/jour d'équivalent prednisone chez l'adulte.

3.6. Voie systémique

A la suite d'administrations systémiques, le risque au niveau osseux et musculaire apparaît en particulier lors de corticothérapies de plus de 3 mois à des doses supérieures ou égales à 7.5 mg/jour d'équivalent prednisone. Quant à l'insuffisance surrénalienne, on considère qu'elle peut survenir dès la première administration, cependant le risque augmente avec la durée de l'administration, la dose administrée et une cortisolémie basse.

Enfin, les risques de pharmacodépendance restent peu explorés chez l'Homme, même si certains cas ont été décrits lors de corticothérapie de longue durée et à forte dose.

4. Recommandations

Comme indiqué par le rapport de l'AFSSAPS (Annexe 3), la corticothérapie doit être remplacée par des alternatives thérapeutiques lorsqu'elle n'est pas nécessaire.

Les glucocorticoïdes doivent toujours être prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

V. Etat des lieux : Problématique

Dans le cadre de la lutte antidopage, il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle au niveau international sur l'appartenance des glucocorticoïdes à la liste des substances interdites.

En effet, d'après le Code mondial antidopage, une substance est considérée comme dopante si elle répond à 2 des 3 critères suivants :

- avoir le potentiel d'améliorer la performance sportive,
- présenter un risque réel ou potentiel pour la santé du sportif,
- être contraire à l'esprit sportif.

Si les effets ergogéniques d'une prise systémique de courte durée de glucocorticoïdes semblent actuellement bien démontrés lors d'exercices d'endurance, on ne sait pas si l'utilisation des glucocorticoïdes à visée dopante par les sportifs représente un risque réel ou potentiel pour leur santé.

En effet, les nombreux effets délétères des traitements chroniques (> 3 mois) de glucocorticoïdes, qu'ils soient cardio-vasculaires, musculaires, métaboliques ou osseux, ne sont plus à démontrer. Ils sont directement liés à la dose utilisée, à la durée du traitement, ainsi qu'à la puissance de la molécule et à sa voie d'administration.

Cependant, les sportifs qui « consomment » des glucocorticoïdes dans un but de dopage, ne le font pas sous forme de traitements classiques au long court, notamment en raison de la fonte musculaire importante engendrée rapidement par l'administration de cette classe thérapeutique. D'après la rumeur des stades qui corrobore les études sur l'influence des corticoïdes sur la performance sportive, les sportifs les utiliseraient par administration systémique à doses de charge, mais en se limitant à des traitements de courte durée (maximum 1 semaine). Or, en raison de la rareté des études effectuées avec ce type de protocole d'administration, il n'existe pas de consensus quant aux risques réels engendrés par une prise aiguë ou de courte durée de glucocorticoïdes, ceux-ci semblant être liés au temps de demi-vie biologique de la molécule et à la voie d'administration utilisée.

Ainsi, aucune étude n'a, à notre connaissance, exploré les effets d'un traitement systémique de courte durée de glucocorticoïdes à effet court (au niveau de l'inhibition de l'axe HHS), utilisés de manière préférentielle par les sportifs, sur la prise alimentaire, la composition corporelle et la sécrétion d'adipokines.

Pour compléter les connaissances actuelles, nous nous proposons donc d'étudier chez des femmes et des hommes sains, pratiquant une activité physique de loisir, les effets d'une prise orale de courte durée (1 semaine) de prednisone et de prednisolone sur :

- La prise alimentaire
- La composition corporelle
- Différentes sécrétions hormonales (adipokines, insuline)
- La durée d'inhibition de l'axe HHS

B. PARTIE EXPERIMENTALE

Etude n°1

Effet d'une prise de courte durée de prednisolone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportifs de loisir

Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men

Nathalie Rieth · Laëtitia Jollin · Bénédicte Le Panse · Anne-Marie Lecoq · Alexandre Arlettaz · Jacques De Ceaurriz · Katia Collomp

European Journal of Applied Physiology, (2009) 105(2), 309-313.

I. Etude n°1 : Effet d'une prise de courte durée de prednisolone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportifs de loisir

1. Introduction

Un traitement de longue durée de corticoïdes entraîne entre autre une augmentation du poids et de la masse grasse (Chong et coll., 1994), et une redistribution de celle-ci comme observé chez des personnes atteintes de la maladie de Cushing (Krsek et coll., 2004). Une corticothérapie longue entraîne également une fonte musculaire (Horber et coll., 1985, Pirlich et coll., 2002). Ces modifications sont le résultat des effets métaboliques et musculaires des corticoïdes, ainsi que de leur supposé effet orexigène.

En revanche, les études s'intéressant à une prise de courte durée de GCs présentent des résultats contradictoires notamment sur l'effet orexigène avec soit une diminution, soit une augmentation ou encore pas de modification de la prise alimentaire (Askari et coll., 2005 ; Tataranni et coll., 1996 ; Uddén et coll., 2003) avec des populations et des protocoles différents. Cependant, la majorité des études observent une augmentation de la sécrétion de leptine (Askari et coll., 2005, Dagogo-Jack et coll., 1997 et 2003 ; Jannssen et coll., 1998 ; Kolaczynski et coll., 1997 ; Laferrère et coll., 1998 et 2002 ; Larsson et Ahrén, 1996 ; Masuzaki et coll., 1997 ; Papaspyrou-Rao et coll., 1997 ; Newcomer et coll., 1998 ; Uddén et coll., 2003), hormone intervenant dans la régulation de la prise alimentaire. En revanche, l'impact d'un traitement court de GCs sur l'adiponectine, hormone impliquée dans le métabolisme des glucides, n'est pas clairement établi, tout comme la réponse du TNF- α . De plus, l'activité physique modifie certains des paramètres cités précédemment en diminuant notamment le poids et la masse grasse ainsi que la sécrétion de leptine (Benatti et coll., 2008 ; Fatouros et coll., 2005 ; Ozcelik et coll., 2005 ; Polak et coll., 2006) et en augmentant la masse maigre. Nous nous sommes donc intéressés à l'effet d'une prise de courte durée de prednisolone sur la composition corporelle, le comportement alimentaire et les réponses hormonales chez des sujets sains pratiquant une activité physique régulière. La population et la durée de traitement ont été choisies afin d'évaluer la présence ou non d'effets secondaires avec à un traitement de corticoïdes, tels qu'ils sont utilisés par les athlètes de haut niveau.

2. Population

Pour cette étude, 8 sujets masculins âgés de 18 à 25 ans ont été choisis. Ils pratiquaient tous une activité physique régulière de loisir (2-3 fois par semaine, non licenciés). Les données anthropométriques des sujets avant le début de l'étude sont détaillées ci-dessous (*Tableau 18*).

Tableau 18 : Données anthropométriques moyennes des sujets

	Age (ans)	Taille (cm)	Poids (kg)	IMC (kg/m²)
Sujets (n=8)	21.3 ± 0.5	174 ± 1.9	68.6 ± 3	22.6 ± 0.8

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur standard, IMC : Indice de masse corporelle.

- **Critère d'exclusion**

Les sujets se sont présentés à une première visite médicale avant le début de l'étude pour déceler d'éventuelles pathologies. Cette visite comportait un questionnaire détaillé concernant les antécédents personnels et familiaux, un examen clinique, un électrocardiogramme (ECG) de repos ainsi qu'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et une épreuve d'effort musculaire à charge croissante sur bicyclette ergométrique. Les critères d'exclusion étaient l'asthme, les pathologies cardiaques ou respiratoires, l'hypertension artérielle, les états infectieux, le diabète, les antécédents d'ulcères ou de troubles gastro-intestinaux et l'utilisation de corticoïdes au cours des 6 derniers mois.

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

Ce protocole a 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.

3. Matériel et méthode

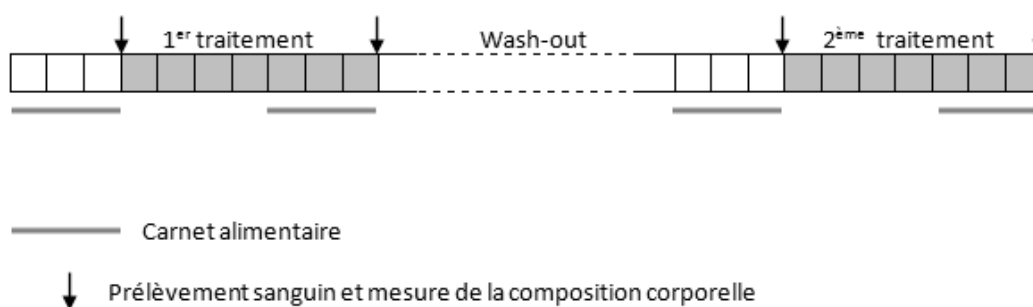
3.1. Protocole

Les sujets ont été soumis à deux traitements de 7 jours randomisés en double aveugle. Ils se sont rendus à l'hôpital quatre fois : le premier et le dernier jour de chacun des 2 traitements entre 9h et 10h du matin (soit 2h après la prise du traitement). Lors de ces

visites, le poids et la composition corporelle ont été mesurés, et un prélèvement sanguin effectué afin de mesurer les paramètres hormonaux. Toutes les mesures ont été réalisées 1h après la prise d'un petit déjeuner standardisé.

La consommation alimentaire des sujets a également été évaluée sur quatre périodes, les 3 jours précédant et les 3 derniers jours de chacun des 2 traitements.

Figure 29 : Schéma récapitulatif du protocole



3.2. **Traitement**

Les deux traitements, l'un de prednisolone (PRED) et le second de placebo (PLA : lactose) étaient présentés de la même manière, sous forme de gélules, pour éviter tout biais psychologique. Les traitements randomisés en double aveugle ont été séparés par 3 semaines de wash-out pour permettre l'élimination de la substance par l'organisme et celle de ses effets éventuels.

Nous avons choisi la prednisolone 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 (statistiques AMA); d'autre part, sa freination de l'axe hypophysaire apparaît relativement courte.

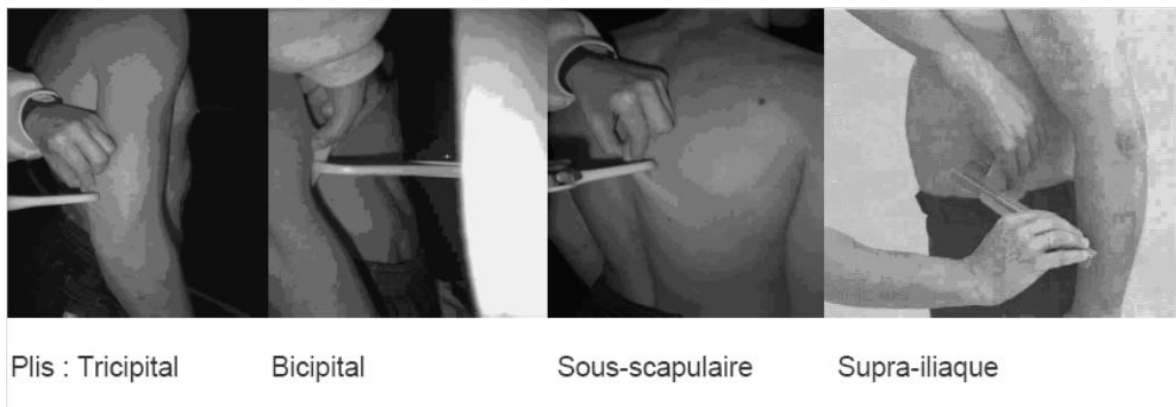
La prednisolone (spécialité HYDROCORTANCYL comprimés, Laboratoire Roussel), déconditionnée et masquée sous forme de gélules a été administrée quotidiennement par voie orale en prise unique le matin (entre 7 et 8h) à raison de 60 mg/j (soit une dose moyenne comprise entre 0.8 - 0.9 mg/kg de poids corporel/jour).

3.3. Composition corporelle

Nous avons utilisé la méthode des plis cutanés pour calculer la masse grasse selon une procédure standardisée (Durnin et Womersley, 1974). La mesure des plis cutanés a été effectuée à l'aide d'une pince à plis sur 4 zones corporelles différentes : le pli du biceps, le pli du triceps, le pli sous-scapulaire, le pli supra-iliaque (*Figure 30*).

Pour une meilleure fiabilité des mesures, chaque pli a été mesuré à 3 reprises par la même personne. La mesure s'effectue en pinçant la peau et le tissu sous-cutané entre le pouce et l'index et en tirant pour décoller le tissu du muscle sous-jacent. On applique les bords de la pince sur le pli pendant 2 à 4 secondes pour que la pression de la pince soit maximale et la lecture se fait au dixième de millimètre. Cette méthode conserve une bonne fiabilité (Fogelholm et Van Marken Lichtenbelt, 1997 ; Pajmans et coll., 1992)

Figure 30 : Représentation des plis corporels utilisés



3.4. Prise alimentaire

La prise alimentaire des sujets a été évaluée à l'aide de carnets alimentaires remplis à 4 reprises pendant 3 jours. Cette méthode reste fiable (75%) et présente un abandon moins important que pour les carnets suivis pendant 7 jours (Krantzler et coll., 1982). Le sujet relève dans ce carnet tous les aliments et boissons consommés au cours et en dehors des repas. Il doit préciser pour chacun d'eux le type, le mode de préparation et la quantité consommée. Les carnets ont été donnés aux sujets avec une notice d'explication, notamment pour les quantités qui doivent être idéalement pesées ou estimées à partir de repères graduels tels qu'un verre, une cuillère à soupe. Il était demandé au sujet de remplir le carnet dès la fin du repas pour éviter les oublis mais également pour ne pas influencer sa consommation en cas de remplissage directement au cours du repas. Les carnets ont ensuite été traités avec un logiciel nutritionnel spécifique Bilnut®. Ce logiciel permet de

calculer l'apport énergétique total, le détail des macronutriments (protéines, lipides et glucides) et des micronutriments (vitamines et minéraux) ainsi que la répartition énergétique sur les différents repas de la journée. Lors de la saisie des carnets, les aliments absents de la base de données ont été ajoutés manuellement à partir du registre Ciqual, disponible sur le site de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire).

<http://www.anses.fr/>

3.5. Analyses sanguines

Les échantillons de sang (3 ml) ont été immédiatement transférés dans des tubes différents. Un ml a été placé dans un tube hépariné de sodium réfrigéré afin de déterminer les concentrations de leptine et d'insuline. Deux ml ont été transférés dans un tube non traité pour la détermination de l'adiponectine et du TNF- α . Tous les tubes ont été rapidement centrifugés, 10 min à 4°C, 3000 rpm, et conservés à -72°C jusqu'au moment des analyses. La glycémie a été immédiatement mesurée (OMNI, Neuilly, France).

Des dosages ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ont été utilisés pour la plupart des analyses. La leptine a été dosée avec le kit de R & D (France), l'insuline, l'adiponectine et le TNF- α avec des kits Bioadvance (France).

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%.

3.6. Statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard.

Les résultats sont analysés grâce au logiciel de statistique STATVIEW®. Une ANOVA mesure répétée a été réalisée pour chaque paramètre (apports énergétiques totaux, composition corporelle, différentes concentrations hormonales, apport en macronutriments et micronutriments, répartition des apports au sein de la journée) afin d'évaluer l'effet du traitement. Dans le cas d'un ratio F significatif, un test Newman-Keuls à comparaison multiple a été effectué afin de déterminer l'emplacement des différences. Les coefficients de corrélation ont été calculés avec la méthode des carrés. L'hypothèse nulle a été rejetée pour $p < 0.05$.

4. Résultats

4.1. Poids et composition corporelle

Le poids et de la masse grasse des sujets avant et après chaque traitement sont détaillés ci-dessous (*Tableau 19*). Aucune modification significative de ces paramètres corporels n'a été observée suite au traitement.

Tableau 19 : Poids et pourcentage de masse grasse avant et après un traitement de 7 jours de prednisolone

	Prednisolone (PRED)		Placebo (PLA)	
	avant	Après	avant	après
Poids (kg)	68.6 ± 2.8	68.9 ± 3	68.8 ± 3	68.4 ± 2.9
Masse grasse (%)	14.5 ± 1.3	14.2 ± 1.2	14.5 ± 1.1	13.7 ± 1.2

4.2. Prise alimentaire

Les principales données obtenues à partir des carnets alimentaires sont regroupées dans le *Tableau 20*. Bien que les apports énergétiques totaux aient diminué lors du traitement de prednisolone, cette baisse n'est pas significative. Les AET moyens observés pendant l'étude sont de 2341.5 ± 223.5 kcal, ce qui est une valeur relativement faible pour des hommes sportifs.

Le traitement n'a eu aucun effet sur l'apport en différents macronutriments, que celui-ci soit exprimé en grammes ou en pourcentage des AET.

Les apports en micronutriments et la répartition des AET sur les différents repas ont également été étudiés mais aucune modification n'a été mise en évidence suite au traitement.

Tableau 20 : Apports énergétiques totaux (AET en kilocalories : kcal) et apports en macronutriments (en grammes et en % d'AET) avant et les 3 derniers jours d'un traitement de 7 jours de prednisolone

	Prednisolone (PRED)		Placebo (PLA)	
	avant	Fin	avant	Fin
AET (kcal)	2584.9 ± 325.2	2193 ± 135.2	2235.3 ± 168.5	2353 ± 265.3
Glucides (% AET)	47.4 ± 2.3	48.5 ± 2.1	45 ± 1.1	48.7 ± 1.7
Glucides (g)	301 ± 43	267.5 ± 25.6	248.9 ± 21.3	281.8 ± 28.6
Protéines (% AET)	15.3 ± 1.12	15.8 ± 0.8	14.9 ± 0.6	15.3 ± 0.9
Protéines (g)	92 ± 5.7	85.1 ± 4.4	81.4 ± 6.2	87.1 ± 7.5
Lipides (% AET)	37.2 ± 2.8	35.6 ± 1.4	40.1 ± 1.5	36 ± 1.7
Lipides (g)	108.3 ± 18.3	85.3 ± 4.4	98.5 ± 8.6	95.8 ± 14.5

4.3. Analyses sanguines

Les données obtenues d'après l'analyse des prélèvements sanguins sont présentées dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Concentrations sanguines de glucose, d'insuline, de leptine, d'adiponectine et de TNF- α , avant et après un traitement de 7 jours de prednisolone

	Prednisolone (PRED)		Placebo (PLA)	
	avant	Fin	avant	fin
Glycémie (mmol/l)	4.8 ± 0.3	6.1 ± 0.2 *	4.7 ± 0.2	5.3 ± 0.2
Insuline (mIU/l)	16.4 ± 2.9	20.5 ± 3.9	18.2 ± 5.0	14.0 ± 3.0
Leptine (pg/ml)	1571 ± 289	2054 ± 261 **	1678 ± 279	1650 ± 262
Adiponectine (μ g/ml)	4.6 ± 0.6	6.2 ± 0.6 *	5.0 ± 0.5	4.3 ± 0.7
TNF- α	20.4 ± 3.2	17.9 ± 5.1	22.1 ± 2.9	20.8 ± 2.4

** : p < 0.01 * : p < 0.05 par rapport aux 3 autres conditions

La leptine a augmenté de manière significative ($p < 0.01$) avec le traitement de prednisolone. La prise de prednisolone pendant 7 jours a également entraîné une augmentation significative de l'adiponectine et de la glycémie ($p < 0.05$).

En revanche, l'insuline et le TNF- α n'ont pas été modifiés quel que soit le traitement.

La sécrétion de leptine est corrélée avec la masse grasse, aussi bien avec corticoïdes (fin Pred) que sans corticoïdes (3 autres conditions) avec respectivement $r = 0.842$ et $r = 0.848$.

Il y a également une corrélation entre la concentration de leptine et l'adiponectine mais uniquement sous corticoïdes (fin Pred) avec $r = 0.748$.

5. Discussion

La concentration de leptine a augmenté avec le traitement de prednisolone, ce qui est conforme avec de nombreuses études réalisées chez l'Homme avec des traitements courts de 2 à 7 jours (Dagogo-Jack et coll., 1997 ; Kolaczynski et coll., 1997 ; Larsson et Ahrén, 1996 ; Papaspyrou-Rao et coll., 1997 ; Newcomer et coll., 1998 ; Uddén et coll., 2003). La concentration d'adiponectine a également augmenté à la suite de la prise de prednisolone. Certaines études ont observé un résultat similaire (Cimmino et coll., 2010 ; Jang et coll., 2008 ; Vihinen et coll., 2009), mais il n'y a pas réellement de consensus sur la réponse de l'adiponectine à un traitement de corticoïdes, d'autres études ayant mis en évidence des résultats contradictoires (Lewandowski et coll., 2006 ; Patel et coll., 2006). L'augmentation de glycémie que nous avons observée peut être expliquée par l'effet hyperglycémiant des corticoïdes, et l'absence de réponse de l'insuline peut être due au niveau d'activité physique de nos sujets. En effet, une étude chez l'animal traité avec des corticoïdes a montré que la sécrétion d'insuline n'augmentait que chez les sédentaires, alors que la glycémie augmentait quelle que soit le niveau d'activité (Barel et coll., 2010). Enfin l'absence de variation du TNF- α est en accord avec une autre étude (Patel et coll., 2006), mais peu d'investigations ont été faites sur le sujet.

Dans cette étude, la prise de corticoïdes n'a entraîné aucune modification du poids et de la composition corporelle. Les études présentant des résultats différents des nôtres peuvent s'expliquer par une durée de traitement plus longue, 21 jours (Chong et coll., 1994) ou encore une modification de la prise alimentaire pouvant induire ces modifications corporelles (Tataranni et coll., 1996). En effet, la prise alimentaire n'a pas été modifiée au cours de notre étude, ne montrant pas d'effet orexigène à ce traitement de glucocorticoïdes. Seule une étude a mis en évidence cet effet orexigène chez des sujets masculins sains,

cependant le protocole était particulier et a entraîné une augmentation de la prise alimentaire quel que soit le traitement (Tataranni et coll., 1996).

Etude n°2

Effet d'une prise de courte durée de prednisone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportives de loisir

Short-term prednisone, body composition and adipokines in physically fit women

Laëtitia Jollin · Nathalie Rieth · Rémi Thomasson · Virgile Amiot · Françoise Lasne · Katia Collomp.

Soumis novembre 2011 J Physiol Sci.

II. Etude n°2 : Effet d'une prise de courte durée de prednisone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportives de loisir

1. Introduction

Comme nous l'avons exposé précédemment, les effets secondaires d'un traitement court de corticoïdes, lors d'une utilisation notamment à visée dopante, sont mal connus. C'est pourquoi nous avons étudié dans l'étude n°1, l'effet d'une prise de courte durée de prednisolone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportifs de loisir de sexe masculin. Cependant, parmi les paramètres cités, certains répondent de manière différente selon qu'ils sont étudiés chez la femme ou chez l'homme. Les femmes ont ainsi une concentration d'adiponectine plus élevée que les hommes (Kern et coll., 2003). En ce qui concerne la corrélation entre la leptine et la masse grasse, celle-ci est plus importante chez la femme et pour une quantité de masse grasse identique, une femme sécrètera plus de leptine qu'un homme (Hickey et coll., 1996). Cette sécrétion plus élevée serait due aux hormones sexuelles féminines car les concentrations de leptine varient selon la période du cycle (Ludwig et coll., 2000) et des femmes ménopausées ont une sécrétion moindre de leptine (Rosenbaum et coll., 1996). Enfin, la composition corporelle est différente entre l'homme et la femme. La femme a un pourcentage de masse grasse plus élevé. Cette masse grasse se situe surtout au niveau des membres inférieurs en sous-cutané alors que l'homme a plutôt une masse grasse abdominale avec une adiposité viscérale (Power et Schulkin, 2008).

C'est pourquoi, nous avons étudié s'il existait un éventuel effet « genre » lors d'une prise de courte durée de prednisone sur la prise alimentaire, la composition corporelle et les adipokines chez des sportives de loisir.

2. Population

Pour cette étude, nous avons sélectionné 17 sujets féminins. Elles étaient âgées de 18 à 25 ans (19.9 ± 1.1 ans) avec un IMC normal, compris entre 20 et 25 et pratiquaient une activité physique régulière de loisir (de 4 à 6h par semaine). Elles étaient toutes sous contraceptif oestro-progestatif microdosé, l'étude étant effectuée lors de la 2^{ème} partie du cycle.

- **Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion pour cette étude sont les mêmes que ceux de l'étude précédente c'est-à-dire, absence d'asthme, de pathologies cardiaques ou respiratoires, d'hypertension artérielle, d'états infectieux, de diabète, d'antécédents d'ulcères ou de troubles gastro-intestinaux et d'utilisation de corticoïdes au cours des 6 derniers mois.

De plus, toutes les participantes devaient être sous contraceptifs oraux micro-dosé depuis au moins un an.

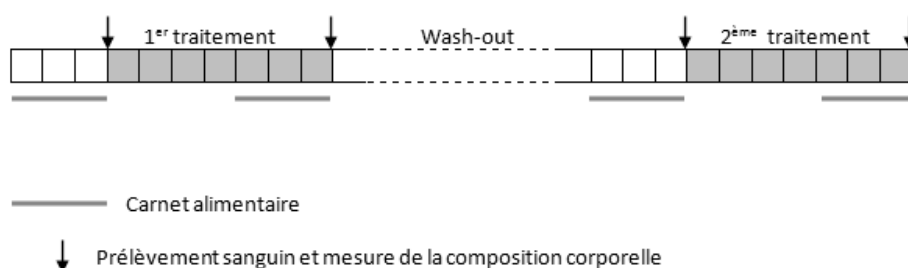
Les sujets inclus ont été automatiquement écartés s'ils étaient soumis à un traitement médical autre pendant l'étude.

Ce protocole a 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.

3. Matériel et méthodes

3.1. Protocole

Le protocole général est quasiment identique à celui employé chez l'homme car seule la période de wash-out est d'une durée plus longue (4 semaines). Le schéma récapitulatif est redonné ci-dessous.



3.1. **Traitement**

Un traitement de prednisone (PRED) et un traitement de placebo (PLA : gélatine) présentés sous forme identique pour éviter tout biais psychologique ont été administrés. Les traitements randomisés en double aveugle ont été séparés par 4 semaines de wash-out pour permettre l'élimination de la substance et de ses effets éventuels.

La prednisone (Cortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory, Paris) a été administré quotidiennement par voie orale en prise unique le matin (entre 7 et 8h) à raison de 50 mg/j (soit une dose moyenne comprise entre 0.71 et 0.83 mg/kg de poids corporel/jour). La dose administrée a été diminuée par rapport à celle utilisée chez l'homme afin de tenir compte de la différence de poids corporel. De plus, la molécule administrée pour le traitement (prednisone) est différente de celle utilisée précédemment chez l'homme (prednisolone) celle-ci ayant été retirée du marché entre les deux études. Ce changement de molécule administrée n'induit aucune répercussion, la prednisolone étant le métabolite actif de la prednisone.

3.2. **Composition corporelle**

Comme précédemment, nous avons utilisé la méthode des plis cutanés pour calculer la masse grasse selon une procédure standardisée (Durnin et Womersley, 1974). La mesure des plis cutanés a été effectuée à l'aide d'une pince à plis sur 4 zones corporelles différentes tout comme chez l'homme : le pli du biceps, le pli du triceps, le pli sous-scapulaire, le pli supra-iliaque.

3.3. **Prise alimentaire**

Nous avons utilisé la même méthode d'évaluation des apports alimentaires que chez l'homme, un carnet alimentaire analysé ensuite grâce au logiciel Bilnut ®.

3.4. **Analyses sanguines**

Les échantillons de sang (2 ml) ont été immédiatement transférés dans des tubes différents. Un ml a été placé dans un tube hépariné de sodium réfrigéré afin de déterminer les concentrations de leptine et d'insuline. Un ml a été transféré dans un tube non traité pour la détermination de l'adiponectine. Les tubes ont été rapidement centrifugés, 10 min à 4°C,

3000 rpm, et conservés à -72°C jusqu'au moment des analyses. La glycémie a été immédiatement mesurée (OMNI, Neuilly, France).

Des dosages ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ont été utilisés pour la leptine, l'adiponectine et l'insuline (Bioadvance, France).

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%.

3.5. Statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard.

Une ANOVA mesures répétées a été réalisée pour chaque paramètre afin d'évaluer l'effet du traitement. Dans le cas d'un ratio F significatif, un test à postériori (Newman-Keuls) a été effectué afin de déterminer l'emplacement des différences. Les coefficients de corrélation ont été calculés avec la méthode des moindres carrés. L'hypothèse nulle a été rejetée pour $p < 0.05$.

4. Résultats

4.1. Poids et composition corporelle

Comme montré dans le tableau ci-dessous (*Tableau 22*), aucune modification du poids ou de la masse grasse n'a été observée après 7 jours de traitement.

Tableau 22 : Poids et pourcentage de masse grasse avant et après un traitement de prednisone

	Prednisone (PRED)		Placebo (PLA)	
	avant	Après	avant	après
Poids (kg)	61.1 \pm 1.4	61.7 \pm 1.5	60.8 \pm 1.4	61.8 \pm 1.2
Masse grasse (%)	24.9 \pm 1.1	25.5 \pm 1.1	24.4 \pm 1.0	25.2 \pm 1.0

4.2. Prise alimentaire

Les apports énergétiques totaux (AET) n'ont pas été modifiés de manière significative au cours de cette étude (*Figure 31*). Les AET moyens observés lors de l'étude sont de 1622 kcal ce qui est une valeur faible pour des femmes ayant une activité physique.

La répartition des apports en macronutriment n'a pas été modifiée quel que soit le traitement (*Tableau 23*) et les valeurs sont très proches des apports nutritionnels recommandés (protéines 15%, lipides 30%, glucides 55%).

Les apports en protéines, lipides et glucides, exprimés en grammes n'ont pas été modifiés, tout comme les apports en micronutriments et la répartition des AET sur les différents repas (résultats non fournis).

Figure 31 : Apports énergétiques totaux avant et après un traitement de prednisone

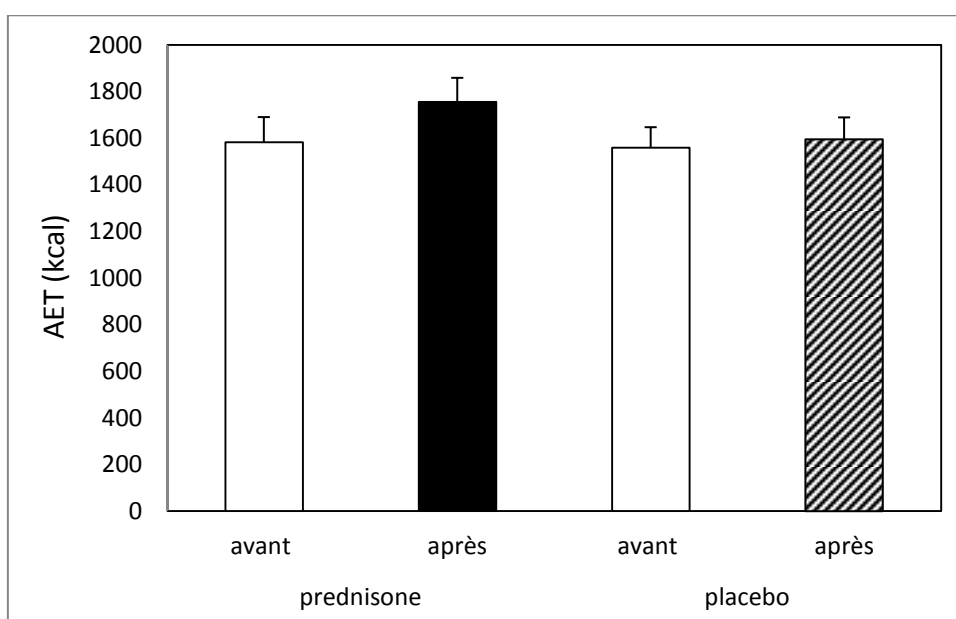


Tableau 23 : Répartition des apports en macronutriments en pourcentage de l'AET en fonction du traitement

	Prednisone (PRED)		Placebo (PLA)	
	avant	fin	avant	fin
Glucides (% AET)	50.3 ± 1.4	49.6 ± 1.1	51.9 ± 1.5	50.4 ± 1.4
Lipides (% AET)	33.2 ± 1.3	33.7 ± 1.4	32.5 ± 1.2	33.5 ± 1.3
Protéines (% AET)	16.5 ± 1	16.7 ± 1.1	15.6 ± 0.8	16.2 ± 1.1

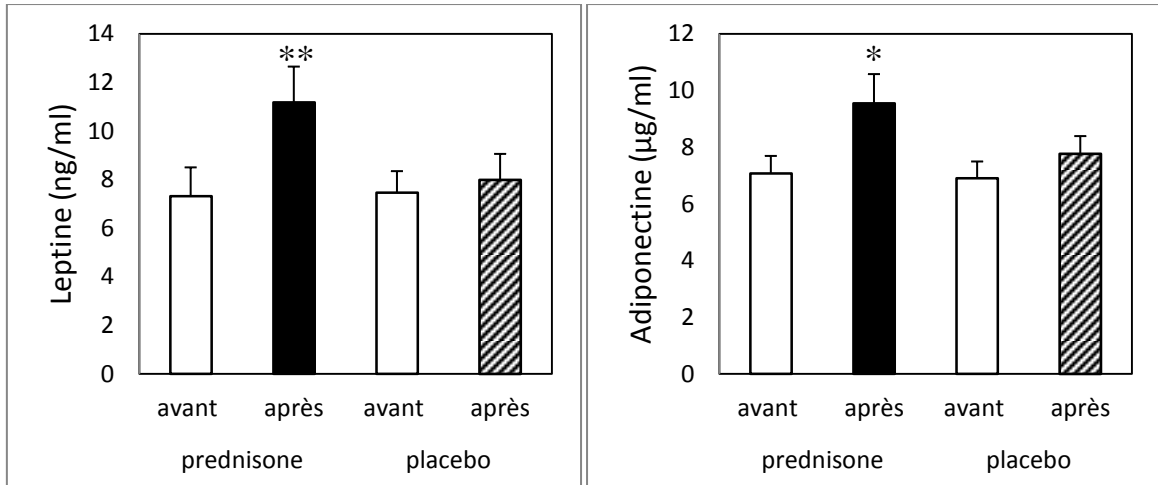
4.3. Analyses sanguines

Les valeurs des concentrations de leptine, d'adiponectine, d'insuline ainsi que la glycémie

avant et après 7 jours de traitement (PRED et PLA) sont représentées ci-dessous.

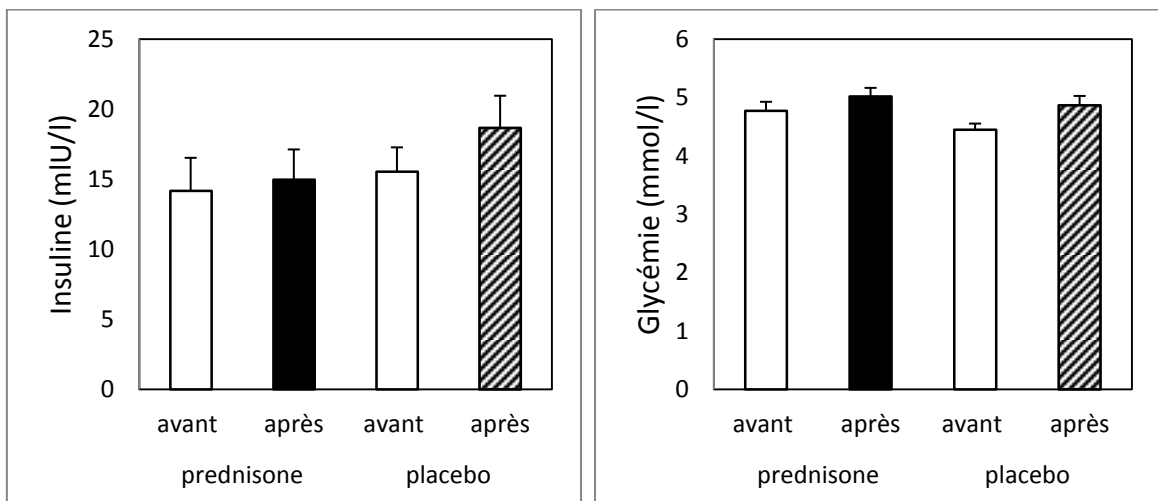
La concentration de leptine a augmenté avec le traitement de prednisone ($p < 0.01$), tout comme la concentration d'adiponectine ($p < 0.05$) (*Figure 32*). En revanche, la glycémie et la concentration d'insuline n'ont pas été modifiées de manière significative bien que cette dernière montre une augmentation après le traitement placebo (*Figure 33*).

Figure 32 : Concentration de leptine et d'adiponectine, avant et après un traitement de prednisone



** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$ par rapport aux 3 autres conditions

Figure 33 : Concentration d'insuline et glycémie, avant et après un traitement de prednisone



La leptine est corrélée avec la masse grasse uniquement pour les conditions sans corticoïdes (avant PRED, avant et après PLA), $r = 0.576$ ($p < 0.01$).

5. Discussion

Au cours de cette étude, un traitement court de prednisone a entraîné une augmentation des concentrations de leptine et d'adiponectine, malgré une absence de modifications corporelles, alimentaires et d'insulinémie et de glycémie.

L'augmentation de la leptine suite au traitement de prednisone est en accord avec le consensus actuel sur l'effet des GCs sur la sécrétion de leptine (Dagogo-Jack et coll., 1997 ; Kolaczynski et coll., 1997 ; Larsson et Ahrén, 1996 ; Papaspyrou-Rao et coll., 1997 ; Newcomer et coll., 1998 ; Uddén et coll., 2003). La masse grasse n'ayant pas été modifiée par le traitement de prednisone, cela indique que l'effet des corticoïdes sur la sécrétion de leptine est indépendant d'une modification de l'adiposité (Berneis et coll., 1996). De plus, on peut penser que l'augmentation de la sécrétion de leptine observée lors d'une prise aiguë (Askari et coll., 2005 ; Dagogo-Jack et coll., 2003 ; Jannssen et coll., 1998 ; Laferrère et coll., 1998 et 2002 ; Masuzaki et coll., 1997) n'est pas due à une augmentation de la masse grasse mais uniquement à l'action des GCs.

La concentration d'adiponectine a également augmenté avec la prise de prednisone. Cette augmentation a déjà été mise en évidence chez des sujets pathologiques atteints soit de diabète (Jang et coll., 2008), de polymyalgie (Cimmino et coll., 2010) ou de la maladie de Crohn (Vihinen et coll., 2009) et confirme nos résultats obtenus chez des sujets sains masculins pratiquant une activité physique régulière. Mais des résultats contradictoires ont été relevés par d'autres études *in vitro* et *in vivo* (Degawa-Yamauchi et coll., 2005 ; Lewandowski et coll., 2006 ; Patel et coll., 2006). Cependant, les mécanismes à l'origine de cette augmentation d'adiponectine restent purement hypothétique.

En revanche, la concentration d'insuline et la glycémie n'ont pas été modifiées, montrant une absence de la réponse glycémique à un traitement de corticoïdes chez des femmes physiquement actives. Au vu de notre 1^{ère} étude effectuée chez le sujet de sexe masculin, il apparaît que la femme serait moins sensible que l'homme à l'insulino-résistance induite par les GCs.

Enfin, une étude contradictoire à la nôtre, a mis en évidence une modification du poids, de la composition corporelle et de la consommation alimentaire, consécutive à un traitement court de corticoïdes (Tataranni et coll., 1996). On peut penser que le niveau d'activité physique de nos sujets a permis d'inhiber l'effet orexigène des corticoïdes et/ou les répercussions métaboliques des GCs.

Etude n°3

Effet d'une administration de courte durée de prednisone sur les
concentrations 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

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

1. Introduction

Il est clairement établi que l'administration de glucocorticoïdes peut produire des anomalies de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Brigell et coll., 1992 ; Carella et coll., 1993 ; Spiegel et coll., 1979 ; Streck et Lockwood, 1979 ; Watson et coll., 1988 ; Zora et coll., 1986) et des travaux ont été effectués afin de définir le temps requis pour retrouver les valeurs hormonales de pré-traitement suite à une corticothérapie. De plus, les concentrations sériques de DHEA n'ont généralement pas été étudiées. Cependant, ce suivi a été rarement réalisé en continu, cela posant un problème pratique lié à la multiplication des prélèvements sanguins invasifs.

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 (Laudat et coll., 1988 ; Paccotti et coll., 2005 ; Peters et coll., 1982 ; Vining et coll., 1983). En parallèle, certaines études ont démontré une corrélation élevée entre les valeurs sanguines et salivaires de DHEA (Cadore et coll., 2008 ; Granger et coll., 1999 ; Lac et coll., 1993). 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 a donc été d'identifier les effets d'une administration de courte durée de prednisone (1 semaine) à dose thérapeutique élevée (50 mg / jour) sur les concentrations salivaires du cortisol et de la DHEA chez des volontaires sains de sexe féminin avant, pendant et après le traitement afin d'estimer la durée de l'altération de l'axe HHS chez des sportifs utilisant ce type de traitement.

2. Population

Pour cette étude, onze sujets sains (parmi les 17 de l'étude n°2) de sexe féminin, âgés de 18 à 25 ans (âge: 20.6 ± 0.3 ans; poids: 60.0 ± 1.8 kg), avec un rapport poids/taille (indice de masse corporelle : IMC) normal, n'étant pas sous traitement médicamenteux (exception faite des contraceptifs), pratiquant une activité physique régulière (4-6h par semaine) et non licenciées ont donné leur accord. Elles étaient toutes sous contraceptif oestro-progestatif microdosé depuis au moins un an, l'étude étant effectuée lors de la 2^{ème} partie du cycle.

- **Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion identiques aux précédentes études sont les suivants : absence d'asthme, de pathologies cardiaques ou respiratoires, d'hypertension artérielle, d'états infectieux, de diabète, d'antécédents d'ulcères ou de troubles gastro-intestinaux et d'utilisation de corticoïdes au cours des 6 derniers mois.

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

Ce protocole a 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.

3. Matériel et Méthodes

3.1. Traitement

L'étude a été randomisée en double aveugle. Les traitements ont été séparés par quatre semaines sans traitement au cours desquels il a été demandé aux sujets de maintenir leur pratique physique régulière.

3.1.1. Prise de corticoïde

La prednisone a été administrée par voie orale à raison de 50 mg/jour en prise unique le matin (entre 7 et 8 heures) (soit une dose moyenne comprise entre 0.8 - 0.9 mg/kg de poids corporel/jour) pendant 7 jours.

3.1.2. *Prise de placebo*

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

3.2. Recueils salivaires

Des échantillons de salive ont été recueillis à l'aide de Salitubes (DRG Diagnostic, Allemagne), entre 7 et 8 heures du matin à jeun de tout aliment ou boisson:

- les 2 jours précédents le traitement (Ba : basal) pour obtenir des concentrations basales de stéroïdes,
- chaque jour du traitement (J1-J7), juste avant l'ingestion quotidienne de capsules,
- chaque jour pendant 9 jours après la fin 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 avant le dosage.

3.3. 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%.

3.4. Statistiques

Les données sont présentées comme valeurs moyennes \pm l'erreur standard 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 $p < 0.05$.

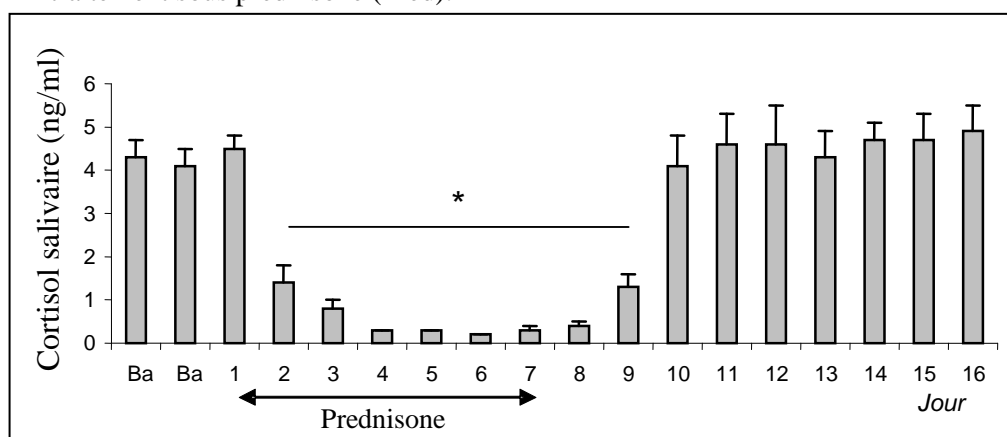
4. Résultats

Aucun événement indésirable n'a été observé pendant l'étude.

Les effets de la corticothérapie de courte durée à haute dose sur le cortisol salivaire (*Figure 34*) ainsi que sur la DHEA salivaire (*Figure 35*) sont présentés ci-dessous.

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 fin de la corticothérapie (J10).

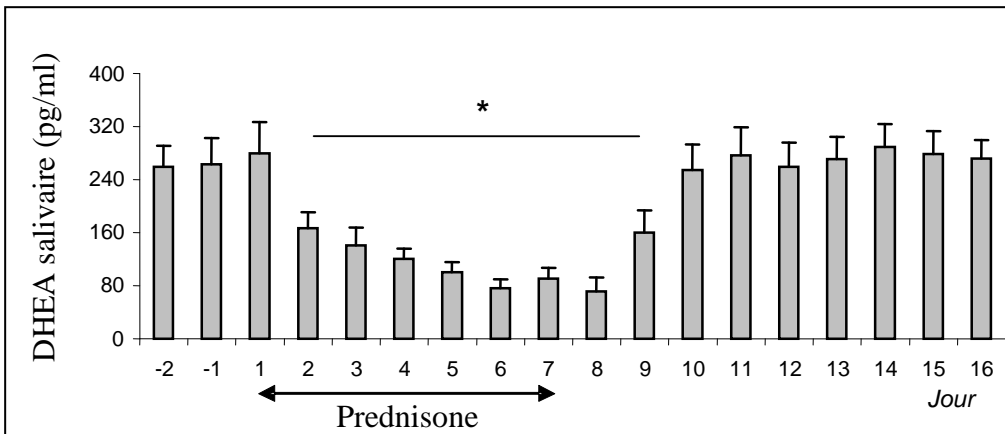
Figure 34 : Concentrations salivaires de cortisol avant (Ba), pendant (J1-J7) et après (J8-J16) un traitement sous prednisone (Pred).



* : $p < 0.05$ comparativement aux valeurs de base (Ba)

Les cinétiques obtenues avec les moyennes à jeun des taux de DHEA sont sensiblement les mêmes que celles du cortisol, même si la baisse avec le traitement de prednisone semble plus progressive. 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).

Figure 35 : Concentrations salivaires de DHEA avant (Ba), pendant (J1-J7) et après (J8-J16) un traitement sous prednisone.



* : $p < 0.05$ comparativement aux valeurs de base (Ba)

5. 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.

Les modifications des concentrations salivaires de DHEA présentent une cinétique presque 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.

IV. Discussion générale

Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse ont permis tout d'abord de mettre en évidence une inhibition de l'axe HHS à la suite d'un traitement de courte durée (7 jours) de prednisone. Cette inhibition mesurée au niveau salivaire, est toutefois très transitoire, le retour aux concentrations basales de cortisol et de DHEA ayant lieu 3 jours après la fin du traitement. Une prise de courte durée de glucocorticoïdes, comme cela peut être utilisé à visée dopante par des sportifs, n'a pas entraîné de modifications de la prise alimentaire, du poids ou de la composition corporelle, ni de la sécrétion d'insuline. En revanche, la sécrétion de leptine et d'adiponectine a augmenté après 7 jours de traitement de glucocorticoïdes. Il n'existe pas d'effet genre en réponse au traitement de glucocorticoïdes, à l'exception de la glycémie qui est altérée uniquement chez l'homme.

Nous avons étudié l'effet des corticoïdes sur l'axe HHS chez la femme, en l'explorant de manière non-invasive. A partir de prélèvements sanguins, la suppression prolongée des fonctions de l'axe HHS a été observée chez des patients à la suite d'un traitement chronique de corticoïdes mais il existe un nombre restreint de données après des traitements de courte durée, 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 continu 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 après la fin du traitement suivant la dose et la durée du traitement utilisé (Streck et coll. 1979, Spiegel et coll. 1979, Zora et coll. 1986, Watson et coll. 1988, Brigell et coll. 1992, Carella et coll. 1993).

En accord avec ces études, les concentrations salivaires de cortisol ont diminué immédiatement après le début de la corticothérapie et sont revenus au niveau 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. Ces données sont cohérentes avec des études antérieures (Carella et coll., 1993 ; Spiegel et coll., 1979 ; Streck et Lockwood, 1979) mettant en évidence un retour à la normale de l'axe HHS dans les jours suivant l'arrêt d'une corticothérapie de courte durée, mais contradictoires avec celle de Duclos et coll. (2007) qui met en évidence une altération prolongée de l'axe suite à une administration unique en intra-

articulaire. Il apparaît donc que le type de molécule utilisé (temps de ½ vie biologique plus ou moins important) ainsi que la voie d'administration soient des facteurs clés au niveau de l'inhibition de l'axe HHS.

L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie sont des effets délétères avérés lors d'un traitement chronique de GCs (Laskewitz et coll., 2010 ; McMahon et coll., 1988) alors que les effets d'un traitement court sont plus contradictoires.

Nous n'avons observé aucune modification de la sécrétion d'insuline après l'administration durant 7 jours de GCs, comme l'ont montré d'Uddén et coll. (2003) dans une étude menée sur des femmes ménopausées. Cependant, d'autres études ont mis en évidence une augmentation de l'insulinémie chez des sujets sains après un traitement court de 2 à 6 jours (Dagogo-Jack et coll., 1997 ; Larsson et Ahrén, 1996 ; Papaspyrou-Rao et coll., 1997 ; Short et coll., 2009 ; Tataranni et coll., 1997). Selon Larsson et Ahrén, (1996) cette augmentation des sécrétions d'insuline viendrait compenser la baisse de la sensibilité à l'insuline induite par les GCs, observée également par Patel et coll. (2006). On peut supposer que la pratique de l'activité physique par nos sujets a permis d'annuler l'effet délétère des GCs sur la sensibilité à l'insuline. Cela reste encore à éclaircir chez l'Homme mais une étude chez le rat a mis en évidence une augmentation de l'insulinémie après un traitement de 10 jours, uniquement chez des rats sédentaires, celle-ci disparaissant chez des rats entraînés (Barrel et coll., 2010). L'hyperglycémie que nous avons observée après le traitement chez l'homme mais pas chez la femme, peut signifier que les sujets féminins sont moins sensibles à l'effet hyperglycémiant des GCs.

Les sécrétions de leptine et d'adiponectine ont augmenté consécutivement à un traitement de 7 jours de GCs. Cet effet stimulant des GCs sur la sécrétion de leptine a été mis en évidence auparavant dans de nombreuses études avec un traitement de courte durée chez des sujets sains (Dagogo-Jack et coll., 1997 ; Kolaczynski et coll., 1997 ; Larsson et Ahrén, 1996 ; Papaspyrou-Rao et coll., 1997 ; Newcomer et coll., 1998 ; Uddén et coll., 2003), seul le jeûne inhibant cette augmentation (Dagogo-Jack et coll., 2003 ; Elimam et Marcus, 2002). L'augmentation de leptine, malgré l'absence de variations de la masse grasse, montre que les GCs agissent directement sur la sécrétion de leptine indépendamment de leur impact sur la composition corporelle. Notre étude confirme celle de Berneis et coll. (1996) où les sujets étaient traités pendant 7 jours avec de la méthylprednisolone.

L'augmentation de la concentration d'adiponectine que nous avons mis en évidence après un

traitement de 7 jours de GCs est en contradiction avec ce qui a été observé *in vitro* sur des cellules adipeuses (Degawa-Yamauchi et coll., 2005) et *in vivo* chez des sujets sains traités pendant 2 ou 6 jours (Lewandowski et coll., 2006 ; Patel et coll., 2006), mais en accord avec une étude réalisée chez des sujets traités pendant 4 jours avec de la dexaméthasone (Jang et coll., 2008). Comme la leptine, la sécrétion de cette hormone par le tissu adipeux a augmenté malgré l'absence de modifications de la composition corporelle. Il semblerait que cette augmentation soit due à l'effet des GCs mais pas uniquement, comme le montre les études aux résultats contradictoires. Il est possible que les effets métaboliques des GCs modifient la régulation de l'adiponectine. Une faible sécrétion d'adiponectine reflétant une résistance à l'insuline (Cnop et coll., 2003), il est possible que cette plus forte sécrétion d'adiponectine permette de limiter l'insulino-résistance induite par les GCs, mais ce mécanisme reste à éclaircir.

Nous n'avons observé aucune modification du poids, de la composition corporelle ou de la prise alimentaire après 7 jours de traitement de GCs. Les études s'étant intéressées à ces paramètres chez l'Homme lors de traitements de courte durée sont assez rares et montrent des résultats contradictoires entre elles et aux nôtres avec une réponse différente aux GCs pour au moins un des paramètres étudiés. Un traitement de 4 jours de méthylprednisolone chez des hommes sains a entraîné une augmentation du poids ainsi que de la prise alimentaire (Tataranni et coll. 1996), une autre étude a mis en évidence une augmentation de la prise alimentaire avec un poids et une masse grasse inchangés (Uddén et coll., 2003). Une dernière étude n'ayant pas exploré la prise alimentaire a mis en évidence une augmentation du poids après 5 jours de traitement de dexaméthasone (Patel et coll., 2006). Là encore, la pratique régulière d'une activité physique peut avoir inhibé les effets délétères des GCs. Les effets bénéfiques d'une pratique physique lors d'un traitement long de GCs ont été observés chez l'Homme, avec aucune augmentation de la masse grasse et pas de diminution la masse maigre induite par les GCs (Horber et coll., 1985 et 1987). Cette hypothèse demande à être vérifiée avec un groupe témoin composé de sujets sédentaires.

V. Conclusion et perspectives

Une prise de courte durée de glucocorticoïdes par des sportifs de loisir, qu'ils soient de sexe masculin ou féminin, modifie les concentrations de leptine, d'adiponectine, ainsi que transitoirement la fonction de l'axe HHS, sans induire de répercussions significatives au niveau des autres paramètres anthropométriques et métaboliques étudiés dans des conditions de repos (à l'exception de la glycémie chez l'homme).

Bien qu'un traitement court de corticoïdes n'ait pas eu de répercussions directes sur la composition corporelle ou la prise alimentaire, les modifications hormonales que nous avons observées montre qu'un traitement peut avoir des effets même si sa durée est courte. Cependant nous n'avons pas étudié tous les effets délétères que l'on attribue aux glucocorticoïdes notamment sur le métabolisme osseux, les risques cardio-vasculaires ou les troubles du système nerveux central. Il serait ainsi intéressant de compléter cette étude en étudiant les autres risques encourus par les sportifs utilisant des corticoïdes dans un but de dopage.

Les différences de résultats entre nos études et des études portant également sur des sujets sains traités sur une courte période peuvent être dues à la pratique régulière d'une activité physique par nos sujets. Bien que l'effet d'une pratique physique lors d'un traitement thérapeutique chronique ait été très peu étudié chez l'Homme, il semble que la pratique d'un exercice physique puisse limiter l'augmentation de la masse grasse et la diminution de la masse maigre. De plus l'effet bénéfique de l'activité physique a été mis en évidence chez l'animal mais des résultats différents sur la composition corporelle ont été observés selon le type d'exercice pratiqué ainsi que selon le groupe musculaire étudié et plus particulièrement, le type de fibre musculaire. D'autres études sur modèle animal et sur modèle humain apparaissent nécessaires afin de vérifier les effets bénéfiques éventuels de l'activité physique lors d'une prise chronique de glucocorticoïdes et déterminer les mécanismes impliqués, en utilisant différents types d'exercice (aérobie/anaérobie).

BIBLIOGRAPHIE

A

- Abou-Samra AB, Harwood JP, Catt KJ, Aguilera G. (1987) Mechanisms of action of CRF and other regulators of ACTH release in pituitary corticotrophs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 512: 67–84.
- Ahtikoski AM, Riso E-M, Koskinen SO, Risteli J, Takala TE. (2004) Regulation of type IV collagen gene expression and degradation in fast and slow muscles during dexamethasone treatment and exercise. *Pflugers Arch.* 448: 123–130.
- Air EL, Benoit SC, Blake Smith KA, Clegg DJ, Woods SC. (2002) Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 72: 423–429.
- Al-Harithy RN, Al-Doghaither H, Abualnaja K. (2006) Correlation of leptin and sex hormones with endocrine changes in healthy Saudi women of different body weights. *Ann Saudi Med* 26: 110–115.
- Arase K, York DA, Shimizu H, Shargill N, Bray GA. (1988) Effects of corticotropin-releasing factor on food intake and brown adipose tissue thermogenesis in rats. *Am. J. Physiol.* 255: E255–E259.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257: 79–83.
- Arlettaz A, Collomp K, Portier H, Lecoq A-M, Pelle A, de Ceaurriz J. (2006) Effects of acute prednisolone intake during intense submaximal exercise. *Int J Sports Med* 27: 673–679.

Arlettaz A, Portier H, Lecoq A-M, 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 A-M, Labsy Z, de Ceaurriz J, Collomp K. (2008)a Effects of acute prednisolone intake on substrate utilization during submaximal exercise. *Int J Sports Med* 29: 21–26.

Arlettaz A, Collomp K, Portier H, Lecoq A-M, Rieth N, Le Panse B, De Ceaurriz J. (2008)b Effects of acute prednisolone administration on exercise endurance and metabolism. *Br J Sports Med* 42: 250–254; discussion 254.

Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S. (2005) Energy adaptation to glucocorticoid-induced hyperleptinemia in human beings. *Metab. Clin. Exp.* 54: 876–880.

B

Baillot A, Vibarel-Rebot N, Thomasson R, Jollin L, Amiot V, Emy P, Collomp K. (2011) Serum and saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men during submaximal exercise. *Horm. Metab. Res.* 43: 148–150.

Barel M, Perez OA, Giozzet VA, Rafacho A, Bosqueiro JR, do Amaral SL. (2010) Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur. J. Appl. Physiol.* 108: 999–1007.

Bellisle F, Lucas F, Amrani R, Le Magnen J. (1984) Deprivation, palatability and the micro-structure of meals in human subjects. *Appetite* 5: 85–94.

Benatti FB, Polacow VO, Ribeiro SM, Gualano B, Coelho DF, Rogeri PS, Costa AS, Lancha Junior AH. (2008) Swimming training down-regulates plasma leptin levels, but not adipose tissue ob mRNA expression. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 41: 866–871.

-
- Bergendahl M, Vance ML, Iranmanesh A, Thorner MO, Veldhuis JD. (1996) Fasting as a metabolic stress paradigm selectively amplifies cortisol secretory burst mass and delays the time of maximal nyctohemeral cortisol concentrations in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 692–699.
- Berneis K, Vosmeer S, Keller U. (1996) Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur. J. Endocrinol.* 135: 663–665.
- Bernier NJ, Bedard N, Peter RE. (2004) Effects of cortisol on food intake, growth, and forebrain neuropeptide Y and corticotropin-releasing factor gene expression in goldfish. *Gen. Comp. Endocrinol.* 135: 230–240.
- Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F Jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 70: 439–444.
- Blundell JE, Lawton CL, Hill AJ. (1993) Mechanisms of appetite control and their abnormalities in obese patients. *Horm. Res.* 39 Suppl 3: 72–76.
- Bouclaous C, Torbay N, Nassar C, Hwalla N. (2003) Modification of glucocorticoid effects on body weight gain, plasma lipids by changes in diet composition. *Nutrition Research* 23: 1105–1115.
- Brigell DF, Fang VS, Rosenfield RL. (1992) Recovery of responses to ovine corticotropin-releasing hormone after withdrawal of a short course of glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 1036–1039.
- Bruder ED, Jacobson L, Raff H. (2005) Plasma leptin and ghrelin in the neonatal rat: interaction of dexamethasone and hypoxia. *J. Endocrinol.* 185: 477–484.
- Bruijnzeel AW, Corrie LW, Rogers JA, Yamada H. (2011) Effects of insulin and leptin in the ventral tegmental area and arcuate hypothalamic nucleus on food intake and brain reward function in female rats. *Behav. Brain Res.* 219: 254–264.

Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. (1995) Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 22: 1055–1059.

C

Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Krueel L. (2008) Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sports Sci* 26: 1067–1072.

Calogero AE, Norton JA, Sheppard BC, Listwak SJ, Cromack DT, Wall R, Jensen RT, Chrousos GP. (1992) Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metab. Clin. Exp.* 41: 839–845.

Campfield LA, Smith FJ. (2003) Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory. *Physiol. Rev.* 83: 25–58.

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.

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. (1996) Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348: 159–161.

Carrel G, Giusti V. (2009) [Food intake: not only a question of will!]. *Rev Med Suisse* 5: 769–772.

Castonguay TW. (1991) Glucocorticoids as modulators in the control of feeding. *Brain Res. Bull.* 27: 423–428.

Chaudhri OB, Field BCT, Bloom SR. (2008) Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes. (Lond)* 32 Suppl 7: S28–S31.

-
- Chong PK, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ. (1994) The effect of pharmacological dosages of glucocorticoids on free living total energy expenditure in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 40: 577–581.
- Christy NP. (1992) Pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy. Learning to live with uncertainty. *N. Engl. J. Med.* 326: 266–267.
- Cimmino MA, Andraghetti G, Briatore L, Salani B, Parodi M, Cutolo M, Cordera R. (2010) Changes in adiponectin and leptin concentrations during glucocorticoid treatment: a pilot study in patients with polymyalgia rheumatica. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1193: 160–163.
- Cizza G, Lotsikas AJ, Licinio J, Gold PW, Chrousos GP. (1997) Plasma leptin levels do not change in patients with Cushing’s disease shortly after correction of hypercortisolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 2747–2750.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. (2003) Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46: 459–469.
- Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. (1999) Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 42: 2309–2318.
- Coleman DL, Hummel KP. (1969) Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am. J. Physiol.* 217: 1298–1304.
- Colette C, Monnier L, Pares Herbute N, Blotman F, Mirouze J. (1987) Calcium absorption in corticoid treated subjects effects of a single oral dose of calcitriol. *Horm. Metab. Res.* 19: 335–338.

Collomp K, Arlettaz A, Portier H, Lecoq A-M, 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.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 334: 292–295.

Costill DL, Branam G, Fink W, Nelson R. (1976) Exercise induced sodium conservation: changes in plasma renin and aldosterone. *Med Sci Sports* 8: 209–213.

Curtiss PH Jr, Clark WS, Herndon CH. (1954) Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotropin therapy. *J Am Med Assoc* 156: 467–469.

D

Dagogo-Jack S, Selke G, Melson AK, Newcomer JW. (1997) Robust leptin secretory responses to dexamethasone in obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 3230–3233.

Dagogo-Jack S, Umamaheswaran I, Askari H, Tykodi G. (2003) Leptin response to glucocorticoid occurs at physiological doses and is abolished by fasting. *Obes. Res.* 11: 232–237.

Dannenberg AM Jr. (1979) The antiinflammatory effects of glucocorticosteroids. A brief review of the literature. *Inflammation* 3: 329–343.

Debiais F, Alcalay M. (1997) Effets sur l'os. *Corticoïdes et corticothérapie*, pp. 116–138. Hermann, Paris.

Degawa-Yamauchi M, Moss KA, Bovenkerk JE, Shankar SS, Morrison CL, Lelliott CJ, Vidal-Puig A, Jones R, Considine RV. (2005) Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor alpha. *Obes. Res.* 13: 662–669.

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.

De Oliveira C, de Mattos AB, Biz C, Oyama LM, Ribeiro EB, do Nascimento CM. (2011) High-fat diet and glucocorticoid treatment cause hyperglycemia associated with adiponectin receptor alterations. *Lipids Health Dis* 10: 11.

Ding Q, Ash C, Mracek T, Merry B, Bing C. (2011) Caloric restriction increases adiponectin expression by adipose tissue and prevents the inhibitory effect of insulin on circulating adiponectin in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852089>. (Epub ahead of print).

Duclos M, Guinot M, Colsy M, Merle F, Baudot C, Corcuff JB, Lebouc Y. (2007) High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1036–1043.

Durnin JV, Womersley J. (1974) Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br. J. Nutr.* 32: 77–97.

E

Ebal E, Cavalie H, Michaux O, Lac G. (2007) Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. *Appetite* 49: 521–524.

El Haggan W, Hurault de Ligny B, Partiu A, Sabatier JP, Lobbedez T, Levaltier B, Ryckelynck JP. (2006) The evolution of weight and body composition in renal transplant recipients: Two-year longitudinal study. *Transplant. Proc.* 38: 3517–3519.

Elimam A, Marcus C. (2002) Meal timing, fasting and glucocorticoids interplay in serum leptin concentrations and diurnal profile. *Eur. J. Endocrinol.* 147: 181–188.

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: 349–360.

Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K. (2001) Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 26: 37–49.

F

Falduto MT, Czerwinski SM, Hickson RC. (1990) Glucocorticoid-induced muscle atrophy prevention by exercise in fast-twitch fibers. *J. Appl. Physiol.* 69: 1058–1062.

Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, Manousaki M, Douroudos I, Taxildaris K, Mitrakou A. (2005) Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 5970–5977.

Fimbel S, Abdelmalki A, Mayet MH, Sempore B, Koubi H, Pugeat M, Dechaud H, Favier RJ. (1993) Exercise training fails to prevent glucocorticoid-induced muscle alterations in young growing rats. *Pflugers Arch.* 424: 369–376.

Fogelholm M, van Marken Lichtenbelt W. (1997) Comparison of body composition methods: a literature analysis. *Eur J Clin Nutr* 51: 495–503.

Ford LR, Willi SM, Hollis BW, Wright NM. (1997) Suppression and recovery of the neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged dexamethasone therapy. *J. Pediatr.* 131: 722–726.

Freedman MR, Horwitz BA, Stern JS. (1986) Effect of adrenalectomy and glucocorticoid replacement on development of obesity. *Am. J. Physiol.* 250: R595–R607.

G

- 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.. (Oxford)* 20: 643–649.
- Garcia JM, Iyer D, Poston WSC, Marcelli M, Reeves R, Foreyt J, Balasubramanyam A. (2006) Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity. (Silver Spring)* 14: 1716–1723.
- Garrel DR, Delmas PD, Welsh C, Arnaud MJ, Hamilton SE, Pugeat MM. (1988) Effects of moderate physical training on prednisone-induced protein wasting: a study of whole-body and bone protein metabolism. *Metab. Clin. Exp.* 37: 257–262.
- Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ. (1982) Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature* 299: 355–357.
- Giovambattista A, Piermaría J, Suescun MO, Calandra RS, Gaillard RC, Spinedi E. (2006) Direct effect of ghrelin on leptin production by cultured rat white adipocytes. *Obesity. (Silver Spring)* 14: 19–27.
- Gluck ME, Geliebter A, Hung J, Yahav E. (2004) Cortisol, hunger, and desire to binge eat following a cold stress test in obese women with binge eating disorder. *Psychosom Med* 66: 876–881.
- Gordon ME, McKeever KH, Betros CL, Manso Filho HC. (2007) Exercise-induced alterations in plasma concentrations of ghrelin, adiponectin, leptin, glucose, insulin, and cortisol in horses. *Vet. J.* 173: 532–540.
- 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. *Clin. Endocrinol.. (Oxf)* 63: 336–341.

Granger DA, Schwartz EB, 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.

Green PK, Wilkinson CW, Woods SC. (1992) Intraventricular corticosterone increases the rate of body weight gain in underweight adrenalectomized rats. *Endocrinology* 130: 269–275.

Grunfeld C, Feingold KR. (1991) The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy* 3: 143–158.

Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. (1994) Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch. Intern. Med.* 154: 97–101.

H

Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. (1981) Effects off short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52: 111–115.

Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. (1997) Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94: 8878–8883.

Halleux CM, Servais I, Reul BA, Detry R, Brichard SM. (1998) Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue: increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 902–910.

Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. (2000) Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 355: 542–545.

Hervey GR. (1959) The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol. (Lond.)* 145: 336–352.

Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Marks RH, Caro JF. (1996) Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem. Mol. Med.* 59: 1–6.

Horber FF, Scheidegger JR, Grünig BE, Frey FJ. (1985) Thigh muscle mass and function in patients treated with glucocorticoids. *Eur. J. Clin. Invest.* 15: 302–307.

Horber FF, Hoopeler H, Scheidegger JR, Grünig BE, Howald H, Frey FJ. (1987) Impact of physical training on the ultrastructure of midthigh muscle in normal subjects and in patients treated with glucocorticoids. *J. Clin. Invest.* 79: 1181–1190.

Horrocks PM, Jones AF, 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.

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 1595–1599.

I

Ishigaki T, Koyama K, Tsujita J, Tanaka N, Hori S, Oku Y. (2005) Plasma leptin levels of elite endurance runners after heavy endurance training. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 24: 573–578.

J

Jang C, Inder WJ, Obeyesekere VR, Alford FP. (2008) Adiponectin, skeletal muscle adiponectin receptor expression and insulin resistance following dexamethasone. *Clin. Endocrinol.. (Oxf)* 69: 745–750.

Janssen JA, Huizenga NA, Stolk RP, Grobbee DE, Pols HA, de Jong FH, Attanasio AM, Blum WF, Lamberts SW. (1998) The acute effect of dexamethasone on plasma leptin concentrations and the relationships between fasting leptin, the IGF-I/IGFBP system, dehydroepiandrosterone, androstenedione and testosterone in an elderly population. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 48: 621–626.

K

Kaasik P, Umnova M, Pehme A, Alev K, Aru M, Selart A, Seene T. (2007) Ageing and dexamethasone associated sarcopenia: peculiarities of regeneration. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 105: 85–90.

Karra E, Chandarana K, Batterham Rachel L. (2009) The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J. Physiol. (Lond.)* 587: 19–25.

Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Mayes MD, Stress ME, Yaldoo DT. (1996) The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 47: 1396–1402.

Kehlet H, Binder C. (1973) Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid-treated patients. *Br J Anaesth* 45: 1043–1048.

Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. (2007) In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metab. Clin. Exp.* 56: 1005–1009.

Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. (2003) Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 52: 1779–1785.

Kershner P, Wang-Cheng R. (1989) Psychiatric side effects of steroid therapy. *Psychosomatics* 30: 135–139.

-
- 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. *Psychosom Med* 61: 154–162.
- Kissileff HR, Carretta JC, Geliebter A, Pi-Sunyer F Xavier. (2003) Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 285: R992–R998.
- Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. (1977) Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J. Clin. Invest.* 60: 253–259.
- Kolaczynski JW, Goldstein BJ, Considine RV. (1997) Dexamethasone, OB gene, and leptin in humans; effect of exogenous hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 3895–3897.
- Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. (2006) Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr. J.* 53: 189–195.
- Krantzler NJ, Mullen BJ, Schutz HG, Grivetti LE, Holden CA, Meiselman HL. (1982) Validity of telephoned diet recalls and records for assessment of individual food intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 36: 1234–1242.
- Krogh-Madsen R, Møller K, Dela F, Kronborg G, Jauffred S, Pedersen BK. (2004) Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286: E766–E772.
- Krsek M, Silha JV, Jezková J, Hána V, Marek J, Weiss V, Stepán JJ, Murphy LJ. (2004) Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol.. (Oxf)* 60: 350–357.
- Kudielka BM, Buchtal J, Uhde A, Wüst S. (2007) Circadian cortisol profiles and psychological self-reports in shift workers with and without recent change in the shift rotation system. *Biol Psychol* 74: 92–103.

L

- Lac G, Lac N, Robert A. (1993) Steroid assays in saliva: a method to detect plasmatic contaminations. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 101: 257–262.
- Laferrère B, Fried S K, Hough K, Campbell SA, Thornton J, Pi-Sunyer F X. (1998) Synergistic effects of feeding and dexamethasone on serum leptin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 3742–3745.
- Laferrère B, Caixas A, Fried S K, Bashore C, Kim J, Pi-Sunyer F X. (2002) A pulse of insulin and dexamethasone stimulates serum leptin in fasting human subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 146: 839–845.
- Lamberts SW, Verleun T, Oosterom R, de Jong F, Hackeng WH. (1984) Corticotropin-releasing factor. (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58: 298–303.
- Larsson H, Ahrén B. (1996) Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 4428–4432.
- Larsson H, Elmståhl S, Berglund G, Ahrén B. (1998) Evidence for leptin regulation of food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 4382–4385.
- Laskewitz AJ, van Dijk TH, Bloks VW, Reijngoud D-J, van Lierop M-J, Dokter WH, Kuipers F, Groen AK, Grefhorst A. (2010) Chronic prednisolone treatment reduces hepatic insulin sensitivity while perturbing the fed-to-fasting transition in mice. *Endocrinology* 151: 2171–2178.
- Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP. (1988) Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 343–348.

-
- Leal-Cerro A, Considine RV, Peino R, Venegas E, Astorga R, Casanueva FF, Dieguez C. (1996) Serum immunoreactive-leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. *Horm. Metab. Res.* 28: 711–713.
- Lee M-J, Wang Y, Ricci MR, Sullivan S, Russell CD, Fried Susan K. (2007) Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage, and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 292: E858–E864.
- Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK, Richard EL, Williams NI. (2004) Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 2659–2664.
- Le Magnen J, Devos M. (1970) Metabolic correlates of the meal onset in the free food intake of rats. *Physiol. Behav.* 5: 805–814.
- Le Panse B, Thomasson R, Jollin L, Lecoq A-M, 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.
- Lewandowski KC, Szosland K, Lewinski A. (2006) Short-term dexamethasone administration does not alter serum adiponectin or resistin concentrations in overweight and obese subjects despite an increase in insulin resistance. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 65: 551–552.
- Liakos P, Chambaz EM, Feige JJ, Defaye G. (1998) Expression of ACTH receptors. (MC2-R and MC5-R) in the glomerulosa and the fasciculata-reticularis zones of bovine adrenal cortex. *Endocr. Res.* 24: 427–432.
- Libè R, Morpurgo PS, Cappiello V, Maffini A, Bondioni S, Locatelli M, Zavanone M, Beck-Peccoz P, Spada A. (2005) Ghrelin and adiponectin in patients with Cushing's disease before and after successful transsphenoidal surgery. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 62: 30–36.
- Livanou T, Ferriman D, James VH. (1967) Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 2: 856–859.

Ludwig M, Klein HH, Diedrich K, Ortmann O. (2000) Serum leptin concentrations throughout the menstrual cycle. *Arch. Gynecol. Obstet.* 263: 99–101.

Lukert BP, Raisz LG. (1990) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann. Intern. Med.* 112: 352–364.

Lukert BP, Raisz LG. (1994) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 20: 629–650.

M

Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, Richelsen B. (2008) Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur. J. Endocrinol.* 158: 179–187.

Mannucci E, Ognibene A, Becorpi A, Cremasco F, Pellegrini S, Ottanelli S, Rizzello SM, Massi G, Messeri G, Rotella CM. (1998) Relationship between leptin and oestrogens in healthy women. *Eur. J. Endocrinol.* 139: 198–201.

Marquet P, Lac G, Chassain AP, Habrioux G, Galen FX. (1999) Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *J. Appl. Physiol.* 87: 175–182.

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: 2542–2547.

Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. (1990) Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am. J. Clin. Nutr.* 51: 1106–1112.

-
- McCracken JT, Poland RE. (1989) Saliva and serum cortisol dynamics following intravenous dexamethasone in normal volunteers. *Life Sci.* 45: 1781–1785.
- McMahon M, Gerich J, Rizza R. (1988) Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 4: 17–30.
- Menezes LG, Sobreira C, Neder L, Rodrigues-Júnior AL, Martinez JAB. (2007) Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats. *J. Appl. Physiol.* 102: 698–703.
- Meunier PJ. (1994) [Corticosteroid-induced osteoporosis]. *Rev Rhum Ed Fr* 61: 797–800.
- Miller SE, Neilson JM. (1964) Clinical features of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy. *Postgrad Med J* 40: 660–669.
- Miyawaki T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Nishimura H, Azuma N, Sugawara A, Masuda I, Murata M, Matsuo T, Hayashi T, Inoue G, Yoshimasa Y, Nakao K. (2002) Clinical implications of leptin and its potential humoral regulators in long-term low-calorie diet therapy for obese humans. *Eur J Clin Nutr* 56: 593–600.
- Moran TH, Kinzig KP. (2004) Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 286: G183–G188.
- Moran TH, Aja S, Ladenheim EE. (2006) Leptin modulation of peripheral controls of meal size. *Physiol. Behav.* 89: 511–516.

N

- Naber D, Sand P, Heigl B. (1996) Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 21: 25–31.

-
- Nakayama S, Nishiyama M, Iwasaki Y, Shinahara M, Okada Y, Tsuda M, Okazaki M, Tsugita M, Taguchi T, Makino S, Stenzel-Poore MP, Hashimoto K, Terada Y. (2011) Corticotropin-releasing hormone. (CRH) transgenic mice display hyperphagia with increased Agouti-related protein mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus. *Endocr. J.* 58: 279–286.
- Need AG, Philcox JC, Hartley TF, Nordin BE. (1986) Calcium metabolism and osteoporosis in corticosteroid-treated postmenopausal women. *Aust N Z J Med* 16: 341–346.
- Nerup J. (1974) Addison's disease--clinical studies. A report fo 108 cases. *Acta Endocrinol.* 76: 127–141.
- Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Gross J, Vogler GP, Dagogo-Jack S. (1998) Dose-dependent cortisol-induced increases in plasma leptin concentration in healthy humans. *Arch. Gen. Psychiatry* 55: 995–1000.
- Newman E, O'Connor DB, Conner M. (2007) Daily hassles and eating behaviour: the role of cortisol reactivity status. *Psychoneuroendocrinology* 32: 125–132.
- Nilsson C, Jennische E, Ho H-P, Eriksson E, Björntorp Per, Holmäng A. (2002) Increased insulin sensitivity and decreased body weight in female rats after postnatal corticosterone exposure. *Eur. J. Endocrinol.* 146: 847–854.
- Nzang Nguema G, Boghossian S, Dardevet D, Grizard J, Alliot J. (2005) Effect of treatment with dexamethasone on protein intake in adult and old Lou/c/jall rats. *Mech. Ageing Dev.* 126: 655–663.

O

- O'Connor PJ, Corrigan DL. (1987) Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med Sci Sports Exerc* 19: 224–228.
- Obmiński Z, Stupnicki R. (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.

Olefsky JM, Kimmerling G. (1976) Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am. J. Med. Sci.* 271: 202–210.

Oscari LB, Holloszy J O. (1969) Effects of weight changes produced by exercise, food restriction, or overeating on body composition. *J. Clin. Invest.* 48: 2124–2128.

Otto B, Tschöp M, Heldwein W, Pfeiffer AFH, Diederich S. (2004) Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasma ghrelin in humans. *Eur. J. Endocrinol.* 151: 113–117.

Ozcelik O, Dogan H, Celik H, Ayar A, Serhatlioglu S, Kelestimur H. (2005) Effects of different weight loss protocols on serum leptin levels in obese females. *Physiol Res* 54: 271–277.

P

Paccotti P, Minetto M, Terzolo M, Ventura M, Ganzit GP, Borrione P, Termine A, Angeli A. (2005) Effects of high-intensity isokinetic exercise on salivary cortisol in athletes with different training schedules: relationships to serum cortisol and lactate. *Int J Sports Med* 26: 747–755.

Pajmans IJ, Wilmore KM, Wilmore JH. (1992) Use of skinfolds and bioelectrical impedance for body composition assessment after weight reduction. *J Am Coll Nutr* 11: 145–151.

Paillat A, Pérault-Pocha M-C, Remblier C, Vandiel B. (1997) Effets généraux et dépendance. *Corticoïdes et corticothérapie*, pp. 105–112. Hermann, Paris.

Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, Rotondi M, Tagliamonte MR, Varricchio G, Carella C, Varricchio M. (1999) Lack of association between changes in plasma leptin concentration and in food intake during the menstrual cycle. *Eur. J. Clin. Invest.* 29: 490–495.

Papaspyrou-Rao S, Schneider SH, Petersen RN, Fried S K. (1997) Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 1635–1637.

-
- Pastoureau P, Chavassieux P, Chapuy MC, Delmas PD, Meunier PJ. (1992) Glucocorticoid-induced osteoblastic depression in ewes, a biochemical and histological study. *Bone and Mineral* 17, Supplement 1: 158.
- Patel JV, Cummings DE, Girod JP, Mascarenhas AV, Hughes EA, Gupta M, Lip GYH, Reddy S, Brotman DJ. (2006) Role of metabolically active hormones in the insulin resistance associated with short-term glucocorticoid treatment. *J Negat Results Biomed* 5: 14.
- Pecoraro N, Reyes F, Gomez F, Bhargava A, Dallman MF. (2004) Chronic stress promotes palatable feeding, which reduces signs of stress: feedforward and feedback effects of chronic stress. *Endocrinology* 145: 3754–3762.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269: 540–543.
- Perelló M, Moreno G, Gaillard RC, Spinedi E. (2004) Glucocorticoid-dependency of increased adiposity in a model of hypothalamic obesity. *Neuro Endocrinol. Lett.* 25: 119–126.
- Peretz A. (1991) [Cortisone-induced osteoporosis: from physiopathogenesis to treatment]. *Rev Med Brux* 12: 321–328.
- Peters JR, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hall R. (1982) Salivary cortisol assays for assessing pituitary-adrenal reserve. *Clin. Endocrinol.. (Oxf)* 17: 583–592.
- Pinheiro CH, Sousa Filho WM, Oliveira Neto J, Marinho Mde J, Motta Neto R, Smith MM, Silva CA. (2009) Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq. Bras. Cardiol.* 93: 400–408, 392–400.
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. (1991) Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Intern. Med.* 114: 735–740.
- Pirlich M, Biering H, Gerl H, Ventz M, Schmidt B, Ertl S, Lochs H. (2002) Loss of body cell mass in Cushing's syndrome: effect of treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 1078–1084.

Pocock NA, Eisman JA, Dunstan CR, Evans RA, Thomas DH, Huq NL. (1987) Recovery from steroid-induced osteoporosis. *Ann. Intern. Med.* 107: 319–323.

Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, Richterova B, Kraus I, Langin D, Stich V. (2006) Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metab. Clin. Exp.* 55: 1375–1381.

Poll E-M, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y, Stanzel S, Gilsbach JM, Gressner A, Yagmur E. (2007) Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clin. Chim. Acta* 382: 15–19.

Pop D, Bodisz G, Petrovai D, Borz B, Zdrengea V, Zdrengea D. (2010) The effect of very short duration acute physical exercise upon adiponectin and leptin in overweight subjects. *Rom J Intern Med* 48: 39–45.

Port K. (1991) Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. *Int J Sports Med* 12: 490–494.

Power ML, Schulkin J. (2008) Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br. J. Nutr.* 99: 931–940.

R

Rantonen PJ, Penttilä I, Meurman JH, Savolainen K, Närvänen S, Helenius T. (2000) Growth hormone and cortisol in serum and saliva. *Acta Odontol. Scand.* 58: 299–303.

Raybould HE. (2008) Nutrient sensing in the gastrointestinal tract: possible role for nutrient transporters. *J. Physiol. Biochem.* 64: 349–356.

Reid IR, Ibbertson HK. (1987) Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatics. *Horm. Res.* 27: 200–204.

-
- Reid IR, Heap SW. (1990) Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch. Intern. Med.* 150: 2545–2548.
- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. (2000) Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J. Bone Miner. Res.* 15: 1006–1013.
- Richard D. (1997) Généralités. *Corticoïdes et corticothérapie*, pp. 11-20. Hermann, Paris
- Richard D, Roblot P, Muller A. (1997) Bases physiopathologiques. *Corticoïdes et corticothérapie*, pp. 21–40. Hermann, Paris.
- Riediger T, Traebert M, Schmid HA, Scheel C, Lutz TA, Scharrer E. (2003) Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci. Lett.* 341: 151–155.
- Romijn JA, Corssmit EP, Havekes LM, Pijl H. (2008) Gut-brain axis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11: 518–521.
- Romon M, Lebel P, Velly C, Marecaux N, Fruchart JC, Dallongeville J. (1999) Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *Am. J. Physiol.* 277: E855–E861.
- Romon M, Gomila S, Hincker P, Soudan B, Dallongeville J. (2006) Influence of weight loss on plasma ghrelin responses to high-fat and high-carbohydrate test meals in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 1034–1041.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. (1996) Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3424–3427.

S

- Salassa RM, Keating FR Jr, Sprague RG. (1953) Clinical aspects of suppression of adrenal cortical function after use of cortisone. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 28: 662–668.
- Schlabritz-Loutsevitch NE, Lopez-Alvarenga JC, Comuzzie AG, Miller MM, Ford SP, Li C, Hubbard GB, Ferry RJ Jr, Nathanielsz PW. (2009) The prolonged effect of repeated maternal glucocorticoid exposure on the maternal and fetal leptin/insulin-like growth factor axis in Pappio species. *Reprod Sci* 16: 308–319.
- Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. (1992) The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N. Engl. J. Med.* 326: 226–230.
- Schneiter P, Tappy L. (1998) Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. *Am. J. Physiol.* 275: E806–E813.
- Schwartz MW, Woods S C, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661–671.
- Seene T, Kaasik P, Pehme A, Alev K, Riso Eva-Maria. (2003) The effect of glucocorticoids on the myosin heavy chain isoforms' turnover in skeletal muscle. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 86: 201–206.
- Shin YS, Fink H, Khurova R, Ibebunjo C, Martyn J. (2000) Prednisolone-induced muscle dysfunction is caused more by atrophy than by altered acetylcholine receptor expression. *Anesth. Analg.* 91: 322–328.
- Short KR, Bigelow ML, Nair KS. (2009) Short-term prednisone use antagonizes insulin's anabolic effect on muscle protein and glucose metabolism in young healthy people. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297: E1260–E1268.

-
- Soetens E, De Meirleir K, Hueting JE. (1995) No influence of ACTH on maximal performance. *Psychopharmacology. (Berl.)* 118: 260–266.
- Solano JM, Jacobson L. (1999) Glucocorticoids reverse leptin effects on food intake and body fat in mice without increasing NPY mRNA. *Am. J. Physiol.* 277: E708–E716.
- Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, Walker B R. (2004) Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 90: 859–865.
- Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AI, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG. (1979) Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet* 1: 630–633.
- Streck WF, Lockwood DH. (1979) Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am. J. Med.* 66: 910–914.
- Sugden MC, Langdown ML, Munns MJ, Holness MJ. (2001) Maternal glucocorticoid treatment modulates placental leptin and leptin receptor expression and materno-fetal leptin physiology during late pregnancy, and elicits hypertension associated with hyperleptinaemia in the early-growth-retarded adult offspring. *Eur. J. Endocrinol.* 145: 529–539.

T

- Tang-Christensen M, Vrang N, Ortmann S, Bidlingmaier Martin, Horvath TL, Tschöp Matthias. (2004) Central administration of ghrelin and agouti-related protein. (83-132) increases food intake and decreases spontaneous locomotor activity in rats. *Endocrinology* 145: 4645–4652.
- Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. (1996) Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am. J. Physiol.* 271: E317–E325.

-
- Tataranni PA, Pratley R, Maffei M, Ravussin E. (1997) Acute and prolonged administration of glucocorticoids. (methylprednisolone) does not affect plasma leptin concentration in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21: 327–330.
- Thomasson R, Baillot A, Jollin L, Lecoq A-M, Amiot V, Lasne F, Collomp K. (2010) Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise. *J Physiol Sci* 60: 435–439.
- Tomé D, Schwarz J, Darcel N, Fromentin G. (2009) Protein, amino acids, vagus nerve signaling, and the brain. *Am. J. Clin. Nutr.* 90: 838S-843S.
- Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. (2001)a Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.* 24: RC19–RC21.
- Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. (2001)b Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50: 707–709.
- Tucker LA, Kano MJ. (1992) Dietary fat and body fat: a multivariate study of 205 adult females. *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 616–622.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027–1031.
- Turner R, Elson E. (1993) Sleep disorders. Steroids cause sleep disturbance. *BMJ* 306: 1477–1478.

U

- Uchikawa K, Takahashi H, Hase K, Masakado Y, Liu M. (2008) Strenuous exercise-induced alterations of muscle fiber cross-sectional area and fiber-type distribution in steroid myopathy rats. *Am J Phys Med Rehabil* 87: 126–133.

Uchoa ET, Sabino HAC, Ruginsk SG, Antunes-Rodrigues J, Elias LLK. (2009) Hypophagia induced by glucocorticoid deficiency is associated with an increased activation of satiety-related responses. *J. Appl. Physiol.* 106: 596–604.

Uddén J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S. (2003) Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J. Intern. Med.* 253: 225–231.

Ueno N, Dube MG, Inui A, Kalra PS, Kalra SP. (2004) Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinology* 145: 4176–4184.

V

Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 213: 1394–1397.

Van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ, Muskiet MH, Pouwels PJW, Ackermans MT, Sauerwein HP, Serlie MJ, Diamant M. (2011) Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 54: 2103–2112.

Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. (2000) Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology. (Oxford)* 39: 1383–1389.

Vihinen MK, Kolho K-L, Jänne OA, Andersson S, Raivio T. (2009) Circulating adiponectin as a marker for glucocorticoid-related side effects in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 48: 504–506.

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. (Pt 6): 329–335.

Viollet B, Foretz M, Guigas B, Horman S, Dentin R, Bertrand L, Hue L, Andreelli F. (2006) Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J. Physiol. (Lond.)* 574: 41–53.

W

Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF. (1978) Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin. Chem.* 24: 1460–1463.

Watson AC, Rosenfield RL, Fang VS. (1988) Recovery from glucocorticoid inhibition of the responses to corticotrophin-releasing hormone. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 28: 471–477.

Wei L, MacDonald TM, Walker Brian R. (2004) Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 141: 764–770.

Weinstein SE, Shide DJ, Rolls BJ. (1997) Changes in food intake in response to stress in men and women: psychological factors. *Appetite* 28: 7–18.

Weise M, Abad V, Considine RV, Nieman L, Rother KI. (1999) Leptin secretion in Cushing's syndrome: preservation of diurnal rhythm and absent response to corticotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 2075–2079.

Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, Holloszy John O. (2006) Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 1033–1042.

Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. (2001) The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol. Behav.* 74: 683–701.

Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. (1984) Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J. (Clin Res Ed)* 288: 27.

Woods SC, Chavez M, Park CR, Riedy C, Kaiyala K, Richardson RD, Figlewicz DP, Schwartz MW, Porte D Jr, Seeley RJ. (1996) The evaluation of insulin as a metabolic signal influencing behavior via the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 20: 139–144.

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. (2001) a Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 5992.

Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR. (2001) b Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 50: 2540–2547.

Y

Yamauchi T, Harada T, Kurono M, Matsui N. (1998) Effect of exercise-induced acidosis on aldosterone secretion in men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 77: 409–412.

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. (2002) Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 8: 1288–1295.

Yilmaz Z, Ilcol YO, Golcu E. (2007) Serum leptin and ghrelin levels in response to methylprednisolone injection in healthy dogs. *Res. Vet. Sci.* 82: 187–194.

You YN, Short KR, Jourdan M, Klaus KA, Walrand S, Nair KS. (2009) The effect of high glucocorticoid administration and food restriction on rodent skeletal muscle mitochondrial function and protein metabolism. *PLoS ONE* 4: e5283.

Z

- Zakrzewska KE, Cusin I, Stricker-Krongrad A, Boss O, Ricquier D, Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. (1999) Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes* 48: 365–370.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425–432.
- Zlokovic BV, Jovanovic S, Miao W, Samara S, Verma S, Farrell CL. (2000) Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Endocrinology* 141: 1434–1441.
- 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.

ANNEXES

1. Annexe 1: Articles publiés ou soumis dans le cadre de la thèse

- Rieth N, **Jollin L**, Le Panse B, Lecoq A-M, Arlettaz A, De Ceaurriz J & Collomp K (2009) Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men. *Eur. J. Appl. Physiol.* 105: 309–313.
- **Jollin L**, Rieth N, Thomasson R, Amiot V, Lasne F, Collomp K. (Soumis septembre 2011) Short-term prednisone, body composition and adipokines in physically fit women. *Scand. J. Med. Sci. Sports.*
- **Jollin L**, Thomasson R, Le Panse B, Baillot A, Vibarel-Rebot N, Lecoq AM, Amiot V, De Ceaurriz J & Collomp K (2010) Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake. *Eur. J. Clin. Invest.* 40: 183–186.

1.1. Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men

Eur J Appl Physiol (2009) 105:309–313
DOI 10.1007/s00421-008-0904-6

ORIGINAL ARTICLE

Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men

N. Rieth · L. Jollin · B. Le Panse · A.-M. Lecoq ·
A. Arlettaz · J. De Ceaurriz · K. Collomp

Accepted: 16 September 2008 / Published online: 5 November 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract In order to test the hypothesis that short-term corticoid intake alters food intake, body composition and adipokines secretion in healthy volunteers with regular sport practice, nutrient intake was assessed in eight male athletes with and without prednisolone (PRED, 60 mg/day for 1 week) ingestion in a random, double blind, crossover design. Body weight, body composition, adipokines (i.e., leptin, adiponectin and TNF- α), insulin and blood glucose were determined before and at the end of each treatment. PRED did not induce any significant change in body weight, body composition or food intake. Insulin and TNF- α were not significantly altered with PRED compared to placebo but blood glucose, leptin and adiponectin concentrations at rest appear significantly increased after PRED treatment ($P < 0.05$). Our data show that 1 week glucocorticoid treatment does not promote obesity in recreationally trained men but further studies are necessary to understand its effects on the metabolically active hormones, leptin and adiponectin.

Keywords Prednisolone · Leptin · Adiponectin · TNF- α · Body composition

N. Rieth (✉) · L. Jollin · B. Le Panse · A.-M. Lecoq ·
A. Arlettaz · K. Collomp
AMAPP, UFR STAPS, Université Orléans,
2, Allée du Château, BP 6237,
45062 Orléans Cedex 2, France
e-mail: nathalie.rieth@univ-orleans.fr

A.-M. Lecoq
Laboratoire Physiopathologie de L'Exercice,
CHR Orléans, 45, Orléans, France

J. De Ceaurriz · K. Collomp
Département des Analyses, AFLD,
92, Chatenay-Malabry, France

Introduction

Disturbances in body weight regulation are often encountered during glucocorticoid (GC) treatment (Asensio et al. 2004). Indeed, therapeutic use of GC is associated with body weight gain inducing differentiation of preadipocytes into mature adipocytes. This mechanism promotes the development of fat mass (Hauner et al. 1987). In parallel, it has been shown that several forms of obesity are closely related to hypercorticism (Cunningham et al. 1986) and surgical or pharmacological manipulation in obese animals that eliminate or diminish corticosterone activity result in levels of intake, meal patterns, macronutrient self-selection and weight gain that revert to levels seen in lean control (Castonguay 1991). As compared to obese rats, a similar effect of corticoids on body fat has also been observed in non-obese animals (Mc Intosh et al. 1999), while adrenal insufficiency reduced the body fat store (Bhatnagar et al. 2000).

Glucocorticoids are known to play an important role in nutrient ingestion and metabolism through the coordinated action of the type I and type II steroid receptor systems located within the hypothalamic paraventricular nucleus. Type I receptor activation is required to maintain fat ingestion, and type II receptor may interact positively with neuropeptide Y to enhance natural carbohydrate feeding (Tempel and Leibowitz 1994). In studies in humans (Chong et al. 1994; Tataranni et al. 1996), the effects of GC administration on both resting energy metabolism and food intake were studied in healthy male and female volunteers. The data obtained suggest that therapeutic doses of GCs induce weight gain by increasing energy intake, which occurs in spite of a rise in total energy expenditure (Chong et al. 1994), an effect which may be related to the ability of glucocorticoids to act directly or indirectly on the central regulation of appetite.

 Springer

Increased insulin resistance (Pagano et al. 1983; Nicod et al. 2003) and circulating leptin concentrations (Udden et al. 2003; Wallace et al. 2003) have also generally been reported after GC intake. Although there have been some reports on the effects of GC on leptin secretion in human subjects, only one study (Patel et al. 2006) to our knowledge, has focused on other adipokines, i.e., adiponectin and tumor necrosis factor α (TNF- α), which are bioactive signaling proteins produced mainly by adipose tissue, and controlled, under normal conditions, by fat mass, diet and gender (Arner 2005). In the aforementioned study, Patel demonstrated no change in plasma TNF- α , leptin, and adiponectin after a 5-day treatment of 3 mg of dexamethasone administered orally twice daily, despite dexamethasone-related increases in body weight, blood pressure and insulin in fasting healthy young volunteers. Moreover, although physical activity may counteract these metabolic alterations induced by the intake of GC, studies were only conducted in sedentary volunteers who did not practise sport regularly.

We therefore decided to study the effects of short-term GC intake (60 mg of prednisolone/day for 1 week) on food intake in healthy volunteers with regular sport practice (2 h/day) and to estimate the repercussions of this treatment on body composition and adipokines secretion. Food intake, body weight, body composition, blood glucose, insulin concentration, and adipokines [i.e., leptin, adiponectin, and tumor necrosis factor (TNF- α)] secretion were then investigated in our healthy recreationally trained male volunteers.

Methods

Subjects

Eight healthy, male subjects actively involved in a training program for 2 h/day, 21.3 (0.5) year, 174.0 (1.9) cm volunteered for the study, the protocol of which was approved by the Ethics Committee of the Tours Hospital. They were informed of the purpose and methods of the study before giving written consent to participate. They were screened with a medical history and physical examination to exclude those subjects with a history of bronchospasm or atopy.

Drug

The double blind, randomized cross-over study consisted of two 1-week treatments, i.e., placebo (PLA) and prednisolone (PRED) for each subject, separated by a 3-week drug-free washout period. PLA (gelatin) and PRED (trade name: Hydrocortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory,

Paris) were packaged in identical capsules. During the experimental periods, the subjects received six capsules of either PLA or PRED (10 mg, i.e., 2 tablets per capsule), at 7 AM–8 AM.

Body composition measurements

Body weight and body composition (i.e., fat and lean mass determined by skinfold thickness measurement using a standardized procedure) were assessed 4 times, before and at the end of each treatment by the same person between and within subjects.

Food intake

Three-day food records were collected to determine food and fluid intakes just before and on the last 3 days of each treatment. Participants were given detailed instructions on how to complete the food notebook. Diet records were checked, coded, entered and analysed using Bilnut[®] software. The software databank is a general food directory (CIQUAL). Estimated food and macronutrient intakes were compared to standard recommended food intakes data by sex, age and sport.

Experimental protocol

The protocol for each trial was identical. Four times during the experiment (the day before and the last day of each treatment), subjects reported to the laboratory at 9 AM–10 AM, 2 h after ingesting either PLA or PRED and 1 h after ingesting a small meal, which was identical for each trial. Dietary consistency was confirmed through self-reported diet records and questioning before each trial. Blood samples were taken at rest, at 9:30–10:30, for blood glucose (Glu), insulin (Ins), leptin, TNF- α , and adiponectin measurements.

Blood analyses

Blood samples (3 ml) were immediately transferred to different tubes. One ml was placed in a chilled sodium heparinized tube for Ins and leptin determination. The last 2 ml were transferred to a nontreated tube for TNF- α and adiponectin analyses. All tubes were promptly centrifuged, 10 min at 4°C, 3,000 rpm, and stored at –72°C until assays.

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) tests were used for most of the analyses: kits from Bioadvance, France for Ins, TNF- α and adiponectin, and from R & D, France for leptin. 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 ± standard error of the mean (SE).

Differences in body composition, energy intake, and blood parameters between the trials were analyzed with a one-way analysis of variance with repeated measurements. A post hoc Newman–Keuls test was performed to determine the location of the differences, in the event of an ANOVA revealing a significant main effect. Correlation coefficients were calculated using the least squares method.

The null hypothesis was rejected at $P < 0.05$.

Results

Body composition (Table 1)

No difference was obtained in body weight and body composition after either PRED or PLA treatment.

Table 1 Body weight and body composition (means ± SE) just before (bef) and on the last day (end) of placebo (PLA) and prednisolone (PRED) treatment

	bef PLA	end PLA	bef PRED	end PRED
Body weight (kg)	68.8 ± 3.0	68.4 ± 2.9	68.6 ± 2.8	68.9 ± 3.0
Fat mass (%)	14.5 ± 1.1	13.8 ± 1.2	14.5 ± 1.3	14.3 ± 1.2

Table 2 Total energy intake (TEI) and macronutrients intake (means ± SE) just before (bef) and on the last 3 days (end) of placebo (PLA) and prednisolone (PRED) treatment

	bef PLA	end PLA	bef PRED	end PRED
TEI (kcal)	2,235.3 ± 168.5	2,353.0 ± 265.3	2,584.9 ± 325.2	2,193.0 ± 135.2
CHO (% of TEI)	45.1 ± 1.1	48.7 ± 1.7	47.5 ± 2.3	48.6 ± 2.1
CHO (g)	248.9 ± 21.3	281.8 ± 28.6	301.0 ± 43.0	267.5 ± 25.6
Proteins (% of TEI)	14.9 ± 0.6	15.4 ± 0.9	15.4 ± 1.1	15.8 ± 0.8
Proteins (g)	81.4 ± 6.2	87.1 ± 7.5	92.0 ± 5.7	85.1 ± 4.4
Fat (% TEI)	40.1 ± 1.5	36.0 ± 1.7	37.2 ± 2.9	35.6 ± 1.4
Fat (g)	98.5 ± 8.6	95.8 ± 14.5	108.3 ± 18.3	85.3 ± 4.4

Table 3 Blood glucose (Glu), insulin (Ins), leptin, adiponectin and TNF-α (means ± SE) before (bef) and at the end (end) of placebo (PLA) and prednisolone (PRED) intake

	bef PLA	end PLA	bef PRED	end PRED
Glu (mmol/l)	4.7 ± 0.2	5.3 ± 0.2	4.8 ± 0.3	6.1 ± 0.2 *
Ins (mIU/l)	18.2 ± 5.0	14.0 ± 3.0	16.4 ± 2.9	20.5 ± 3.9
Leptin (pg/ml)	1,678 ± 279	1,650 ± 262	1,571 ± 289	2,054 ± 261 *
Adiponectin (µg/ml)	5.0 ± 0.5	4.3 ± 0.7	4.6 ± 0.6	6.2 ± 0.6 *
TNF-α (pg/ml)	22.1 ± 2.9	20.8 ± 2.4	20.4 ± 3.2	17.9 ± 5.1

* Significant difference between PLA and PRED ($P < 0.05$)

Food intake (Table 2)

There was no significant change in either total energy intake (TEI) or macronutrients intake expressed in %TEI and in g before and on the last 3 days of PLA or PRED treatments. However, we can note that whatever the treatment, carbohydrate (CHO) intakes were lower than the European nutritional recommendation (55% of TEI). On the contrary, the fat intakes were higher.

Blood analysis (Table 3)

PRED did not change insulin concentrations but blood glucose was significantly increased ($P < 0.05$) after PRED treatment.

Leptin concentrations appear significantly increased by PRED ($P < 0.01$) as adiponectin concentrations ($P < 0.05$), whereas no significant change was found in TNF-α between the four conditions.

There is a high correlation between fat mass (%) and leptin concentration both with PRED ($r = 0.841$) and without PRED (3 other conditions, $r = 0.847$). Another significant correlation was also found between fat mass (%) and adiponectin [$r = 0.359$ (PLA); $r = 0.696$ (PRED)] and between leptin and adiponectin [$r = 0.281$ (PLA); $r = 0.745$ (PRED)].

Discussion

Our results show that short-term therapeutic systemic administration of prednisolone, i.e., 60 mg/day for 1 week

significantly increased resting blood leptin, adiponectin, and glucose concentration in healthy trained male volunteers. No significant alteration in body composition, food intake or other parameters investigated was observed with PRED treatment during the trial.

No significant change in body weight, body composition or energy intake was found in the present study. These results appear in contradiction with previous data (Chong et al. 1994; Tataranni et al. 1996; Udden et al. 2003; Patel et al. 2006) showing that therapeutic doses of GC induce weight gain by increasing energy intake. However, our results are in accordance with another work (Beard et al. 1984), which did not report any alteration in body weight after a 2 days dexamethasone administration. It can be suggested that the daily exercise practised by our subjects may counteract the increased dietary intake and the fat mass gain generally induced by short-term GC therapy.

We found in the present study a significant increase in basal blood glucose after PRED treatment without any significant change in insulin concentrations. The absence of hyperinsulinemia is in contradiction with the study of Larsson and Ahren (1996), but, as proposed aforementioned, it can be speculated that the regular sport practice of our subjects may improve the reduced insulin sensitivity induced by chronic GC intake (Caro and Amatruda 1982; McMahon et al. 1988).

Previous literature reported significant increase in leptin with GC treatment (Larsson et al. 1996; Udden et al. 2003; Wallace et al. 2003), except after fasting (Dagogo-Jack et al. 2003; Patel et al. 2006). The present finding of an increase in serum leptin concentrations after prednisolone treatment without any change in body composition suggests that the prednisolone-induced increase in leptin is not mediated by its influence on body fat mass (Berneis et al. 1996; Putignano et al. 2003). Moreover, it may be hypothesized that the anorexigen effect of leptin might counteract the stimulating effect of GC on appetite and this may explain the lack of impact of corticoids on total caloric intake. However, it cannot be ruled out that the high level of leptinemia might represent a preliminary sign of a future increase in fat mass.

It appears that GC may affect adiponectin release either favorably or harmfully depending upon the molecule, the dosage and the duration of treatment. Indeed, in *in vitro* study, dexamethasone significantly inhibited adiponectin release whereas prednisolone increased circulating adiponectin concentrations (Degawa-Yamauchi et al. 2005; Fernandez-Real et al. 2005). *In vivo*, Patel et al. (2006) did not find any change in adiponectin after short-term dexamethasone treatment in healthy young volunteers, but patients with adrenal incidentalomas, similar to overt Cushing syndrome, show increased levels of adiponectin (Ermetici et al. 2007). Lastly, Jang et al. (2008) demonstrated that dexa-

methasone (4 days at 4 mg) inhibits adiponectin receptor mRNA expression in non diabetic subjects, whereas there is a small rise in plasma adiponectin levels. In the present study, blood adiponectin levels after prednisolone treatment were significantly higher than under placebo conditions and the correlation between leptin/adiponectin appears to grow in strength with corticoid treatment. It may thus be suggested that the synergic increase in leptin and adiponectin induced by prednisolone may promote catabolic energy generating processes, such as the mobilization of triglycerides stores to promote fatty acid oxidation (Chong et al. 1994; Brillon et al. 1995; Hardie et al. 2006; Patel et al. 2006).

Circulating levels of TNF- α show a coordinated increase with obesity during the course of gestional diabetes (Winkler et al. 2002). Baptista and Beaulieu (2002) reported that the increase in TNF- α levels in patients receiving antipsychotic agents is due to obesity as well to changes in leptin concentrations. The level of TNF- α in the present study was not significantly different after PRED treatment, suggesting that short-term glucocorticoid treatment did not alter TNF- α secretion via hyperleptinemia in our healthy trained volunteers.

In conclusion, our results suggest that a short GC treatment in subjects with a regular sport practice enables possible detrimental effects associated with increased adiposity to be avoided but further studies will be necessary to understand the exact mechanisms implicated, in particular regarding the parallel increase in leptin and adiponectin. Moreover, it would be of interest to examine the potential beneficial influence of the regular practice of sport on the changes in metabolism and body weight regulation often encountered in patients undergoing chronic GC treatment.

Acknowledgments This project has been 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, Nathalie Crépin, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Nicole Chevrier for their assistance.

References

- Arner P (2005) Insulin resistance in type 2 diabetes: role of the adipokines. *Curr Mol Med* 5:333–339
- Asensio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F (2004) Role of glucocorticoids in the pathophysiology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:S45–S52
- Baptista T, Beaulieu S (2002) Are leptin and cytokines involved in body weight gain during treatment with antipsychotic drugs? *Can J Psychiatry* 47:742–749
- Beard J, Halter J, Best J, Pfeifer M, Porte D (1984) Dexamethasone-induced insulin resistance enhances B cell responsiveness to glucose level in normal men. *Am J Physiol* 247:E592–E596
- Berneis K, Vosmeer S, Keller U (1996) Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur J Endocrinol* 135:663–665

- Bhatnagar S, Bell M, Liang J, Soriano L, Nagy T, Dallman M (2000) Corticosterone facilitates saccharin intake in adrenalectomized rats: does corticosterone increase stimulus salience? *J Neuroendocrinol* 12:453–460
- Brillon D, Zheng B, Campbell R, Matthews D (1995) Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol* 268:E501–E513
- Caro J, Amatruda J (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
- Castonguay TW (1991) Glucocorticoids as modulators in the control of feeding. *Brain Res Bull* 27:423–428
- Chong PK, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ (1994) The effect of pharmacological dosages of glucocorticoids on free living total energy expenditure in man. *Clin Endocrinol* 40:577–581
- Cunningham J, Calles-Escadon J, Garrido F, Carr D, Bode H (1986) Hypercortisosteronuria and diminished pituitary responsiveness to corticotropin-releasing factor in obese Zucker rats. *Endocrinology* 118:98–101
- Dagogo-Jack S, Umamaheswaran I, Askari H, Tykodi G (2003) Leptin response to glucocorticoid occurs at physiological doses and is abolished by fasting. *Obes Res* 11:232–237
- Degawa-Yamauchi M, Moss K, Bovenkerk J, Shankar S, Morrison C, Lelliott C, Vidal-Puig A, Jones R, Considine R (2005) Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor α . *Obes Res* 13:662–669
- Ermetici F, Malavazos AE, Corbetta S, Morricone L, Dall'Asta C, Corsi MM, Ambrosi B (2007) Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. *Metabolism* 56:686–692
- Fernandez-Real JM, Pugeat M, Lopez-Bermejo A, Bornet H, Ricart W (2005) Corticosteroid-binding globulin affects the relationship between circulating adiponectin and cortisol in men and women. *Metabolism* 54:584–589
- Hardie D, Hawley S, Scott J (2006) AMP-activated protein kinase—development of the energy sensor concept. *J Physiol* 574:7–15
- Hauner H, Schmid P, Pfeiffer E (1987) Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 64:832–835
- Jang C, Inder W, Obeyesekere V, Alford F (2008) Adiponectin, skeletal muscle adiponectin receptor expression and insulin resistance following dexamethasone. *Clin Endocrinol* (Epub ahead of print)
- Larsson H, Ahren B (1996) Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4428–4432
- McIntosh M, Bao H, Lee C (1999) Opposing actions of dehydroepiandrosterone and corticosterone in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 221:198–206
- McMahon M, Gerich J, Rizza R (1988) Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 4:17–30
- Nicod N, Giusti V, Besse C, Tappy L (2003) Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obes Res* 11:625–631
- Pagano G, Cavallo-Perrin P, Cassadrer M, Bruno A, Ozzello A, Masciolo P, Dall'omo AM, Imbimbo B (1983) An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest* 72:1814–1820
- Patel J, Cummings D, Girod J, Mascarenhas A, Hughes E, Gupta M, Lip G, Reddy S, Brotman D (2006) Role of metabolically active hormones in the insulin resistance associated with short-term glucocorticoid treatment. *J Negat Results Biomed* 5:14
- Putignano P, Brunani A, Dubini A, Bertolini M, Pasquali R, Cavagnini F (2003) Effect of small doses of dexamethasone on plasma leptin levels in normal and obese subjects: a dose response study. *J Endocrinol Invest* 26:111–116
- 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
- Tempel D, Leibowitz S (1994) Adrenal steroid receptors: interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. *J Neuroendocrinol* 6:479–501
- Udden J, Björnstorpe P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S (2003) Effects of glucocorticoids on leptin levels and eating behaviour in women. *J Intern Med* 253:225–231
- Wallace A, Tucker P, Williams D, Hughes I, Ahmed S (2003) Short-term effects of prednisolone and dexamethasone on circulating concentrations of leptin and sex hormone-binding globulin in children being treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol* 58:770–776
- Winkler G, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajos P, Salamon F, Turi Z, Kovacs M, Vargha P, Karadi I (2002) Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Prac* 56:93–99

1.2. Short-term prednisone, body composition and adipokines in physically fit women (soumis)

*Manuscript

Click here to download Manuscript: Short term prednisone in physically women (JOLLIN).doc Click here to view linked References

ORIGINAL ARTICLE

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Short-term prednisone, body composition and adipokines in physically fit women

RUNNING TITLE: GLUCOCORTICOID AND ADIPOKINES

Authors: L. JOLLIN¹, N. RIETH,^{1,2} R. THOMASSON¹,
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.

Corresponding author: Nathalie Rieth, AMAPP, UFR STAPS, 2, Allée du Château, BP 6237 45062 Orléans Cedex 2, France

e-mail: nathalie.rieth@univ-orleans.fr

Phone: (33) 238 49 49 30

Fax: (33) 238 41 72 60

ABSTRACT

1
2
3
4
5 Long-term glucocorticoid treatment has many known side effects, but deleterious effects of short-term (<2
6 weeks) systemic administration are still questioning. This randomized, double-blind, crossover study assessed
7 the food intake of 17 female recreational athletes with and without prednisone ingestion (50 mg/day for 1 week).
8
9 Body weight, body composition, leptin, adiponectin, insulin and blood glucose levels were determined before
10 and at the end of each treatment. One week prednisone intake did not induce significant change in body weight,
11 body composition or food intake. Insulin and blood glucose were not significantly altered by prednisone
12 compared with placebo, but leptin and adiponectin concentrations were significantly increased after prednisone
13 treatment (respectively $P<0.01$ and $P<0.05$). This study ruled out any side effect of 1 week systemic
14 administration of glucocorticoid on body composition and dietary intake in healthy, physically fit women, but
15 further studies are needed to understand the mechanisms behind the prednisone-induced increase in adipokines.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 **Key Words:** glucocorticoid - body weight – food intake - leptin – adiponectin – blood glucose
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

INTRODUCTION

1
2
3 Glucocorticoids (GC) are often used therapeutically for their anti-inflammatory and immunosuppressive effects.
4
5 Long-term GC treatment has many known side effects, including weight gain and increased fat mass with
6
7 skeletal muscle atrophy [1, 2]. Chronic GC intake also acts on other metabolic processes, particularly
8
9 carbohydrate metabolism, and increases blood glucose and insulin levels [3-5]. Few studies have focused on the
10
11 metabolic effects of short-term (<2 weeks) GC treatment, however, and the results have been contradictory, with
12
13 or without hyperglycemia and hyperinsulinemia [6-8]. Tataranni et al. [9] hypothesized that the weight gain is
14
15 due to an increase in food intake and showed that 4 days of GC treatment had orexigenic effects in healthy men,
16
17 but the study of Udden et al. [10] failed to observe any change in body weight in women after 7 days of GC
18
19 treatment, in line with the findings of Beard et al. [11] and Rieth et al.[8]. Glucocorticoids also alter the
20
21 adipokine secretion (i.e., leptin and adiponectin) involved in the regulation of food intake. Although almost all
22
23 studies have reported an increase in leptin with both long-term and short-term GC treatment [6, 8, 10, 12-15], the
24
25 effects on adiponectin have been more controversial [7, 8, 15-18].
26
27 Lastly, only one study focused on male subjects with regular physical exercise [8]. It therefore remains to be
28
29 determined whether short-term GC administration induces deleterious effects on body composition, food intake,
30
31 and metabolically active hormones in healthy, physically-fit women.
32
33
34

MATERIALS AND METHODS

Subjects

35
36
37
38
39 The protocol was approved by the local ethics committee. Seventeen healthy young women (19.9 ± 1.1 yrs) with
40
41 normal body mass index (22.4 ± 2.3) and regular physical activity (between 4-6 hours/week) participated in the
42
43 study. They gave written consent after being informed of the methods. Subjects were required to have been
44
45 taking a low-dose oral contraceptive pill continuously over the past 12 months. They were asked to maintain
46
47 similar exercise patterns and normal food intake throughout the duration of the experiment, which was always
48
49 performed during the second part of the menstrual cycle.
50

Treatment

51
52
53 The study was double-blind and randomized, with two 1-week treatment periods separated by a washout period
54
55 of 4 weeks. Prednisone (50mg/day) (Pred: trade name Cortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory, Paris)
56
57 and placebo (Pla: gelatin) were administered over 7 days in the same capsules between 7 and 8 am.
58

Body composition measurements

Body weight and body composition (i.e., fat and lean mass determined by skinfold thickness measurement using a standardized procedure) were assessed four times, before and at the end of each treatment by the same person between and within subjects.

Food intake

Three-day food records were collected on the last 3 days of each treatment for total energy intake (TEI) and macronutrient determination. Subjects were given detailed instructions on how to complete the food notebook. This method presents good accuracy with fewer withdrawals than 7-day records [19]. Diet records were analyzed using Bilnut® software. Estimated food and macronutrient intakes were compared with standard recommended food intake data by sex, age and sport.

Experimental protocol

The protocol for each trial was identical. Four times during the experiment (the day before and the last day of each treatment), subjects reported to the laboratory at 9 am-10 am, 2 hours after ingesting either Pla or Pred and 1 hour after ingesting a small meal, which was identical for each trial. Dietary consistency was confirmed through self-reported diet records and questioning before each trial. Blood samples were taken at rest, at 10 am-11 am, for blood glucose (Glu), insulin (Ins), leptin, and adiponectin measurements.

Blood analyses

Blood glucose (OMNI, Neuilly, France) was immediately analyzed. Blood samples (2 ml) were then directly transferred to different tubes for the other analyses, which were performed with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tests (Bioadvance, France). One millimeter was placed in a chilled sodium heparinized tube for insulin and leptin determination. The last millimeter was transferred to a nontreated tube for adiponectin analyses. All tubes were promptly centrifuged, 10 min at 4°C, 3000 rpm, and stored at -72°C until assays. All assays were made in duplicate. Coefficients of variation (inter- and intra-assay) for all parameters were always <10%.

Statistical analyses

Data are presented as mean values ± standard error of the mean (SE).

Differences in each parameter between trials were analyzed with a one-way analysis of variance with repeated measures, and a post-hoc Newman-Keuls test was used to locate the differences in the event of an ANOVA revealing a significant main effect. Correlation coefficients were calculated using the least squares method.

The limit of significance was $P < 0.05$.

RESULTS

Body weight, fat mass and food intake (Table 1)

Pred did not modify body weight or fat mass, and macronutrient intake did not significantly change during the study. Whatever the treatment, TEI was lower than the recommendations for women (7500-9200 kJ/day) but the mean distribution of macronutrients was quite similar to the recommended values (carbohydrate: 55%, fat: 30%, proteins: 15%).

Hormonal and blood glucose concentrations (Figure 1, Figure 2)

No change was observed in either insulin or blood glucose concentration between the two treatments (Figure 1). However, leptin and adiponectin levels were significantly increased after Pred vs. Pla (Figure 2, respectively, $P < 0.01$ and $P < 0.05$).

There was a significant correlation between fat mass (%) and leptin concentrations both with Pla and Pred ($r = 0.52$, $P < 0.05$).

DISCUSSION

Our study shows that 1 week of prednisone ingestion significantly increased blood leptin and adiponectin concentrations in healthy, physically-fit women, without any effect on body composition, food intake, or blood glucose and insulin concentrations.

The mechanisms by which long-term GC therapy promotes obesity and skeletal muscle wasting are incompletely characterized and the effects of short-term GC (<2 weeks) ingestion on body weight are still under question. In the present study, no significant change in body weight or body composition was found, in parallel with a lack of change in energy intake. The lack of change in lean mass appears to be in concordance with the literature, with no previous study reporting muscle atrophy with short-term GC treatment. However, these results appear at least partly in contradiction with some studies [7, 9, 10]. Indeed, in the first one, the authors found a significant increase in body weight after 4 days of GC treatment, associated with a significant increase in food intake in healthy young male volunteers; in the second one, 7 days of prednisolone treatment induced enhanced food intake without any change in body weight in postmenopausal women. Lastly, Patel et al. [7] demonstrated a significant increase in the body mass index of healthy young men after only 5 days of dexamethasone, but the food intake of the subjects was not investigated during the treatment. However, our results are in accordance with other works [11, 8], which did not report any alteration in body weight in men after 2 days of dexamethasone administration [11] and 7 days of prednisolone administration [8]. In line with Rieth et al. [8], it

can be suggested that the daily exercise habits of our subjects may have counteracted or delayed the increased dietary intake and/or the fat mass gain potentially induced by 1 week of GC per os therapy.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
Hyperglycemia and hyperinsulinemia have been reported to be associated with the chronic use of GC [3-5], but there is a paucity of data after short-term GC administration [6-8]. We found no significant change in either basal blood glucose or insulin concentrations after Pred treatment. This finding is in contradiction with the study of Patel et al. [7], who found an increase in insulin in fasting young volunteers after 5 days of oral dexamethasone, 3 mg twice daily. Similarly, Larsson & Ahren [6] demonstrated an increase in fasting insulin by more than 50% and a decrease in insulin sensitivity reduced to 45% of baseline values after 3 mg of dexamethasone given twice daily for 48 h in nine nondiabetic postmenopausal women. The authors attributed this increase in insulin concentrations to a compensatory increase in insulin secretion as a response to insulin resistance, but they mentioned that GC might also inhibit insulin secretion through a direct action on the islets, although this direct impact of GC remains to be established. Interestingly, Rieth et al. [8] noted a significant increase in blood glucose but without any significant change in insulin after 1 week of prednisolone treatment in non-fasting healthy recreationally-trained men. The authors suggested that the physical status of the subjects and the regular sports practice may have improved the reduced insulin sensitivity induced by GC intake. Regarding the present data, one possible explanation is that women are less sensitive than men to the classic hyperglycemia induced by GC.

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
The impact of GC on cytokines that regulate hunger, satiety and adiposity remains unclear. We demonstrated in the present study a significant increase in leptin level after prednisone treatment. This is in accordance with the previous literature. Indeed, several human studies [6, 8, 10, 12-15] have suggested that GCs may increase leptin levels. However, one group reported that fasting obliterated the increase in leptin in response to exogenous GCs [13], which may account for the reported lack of a rise in leptin concentrations with GC treatment [7]. This finding of an increase in serum leptin concentrations during treatment with GC without any significant change in body composition suggests that the prednisone-induced increase in leptin is not mediated by its influence on body fat mass [20, 21] and that the anorexigenic effect of leptin might counteract the stimulating effect of GC on appetite. However, as proposed by Rieth et al.[8], in view of the significant correlation found between leptin and fat mass, it cannot be ruled out that the high level of leptinemia could be the precursor of a future fat mass increase that was not observed in the present study, probably because of the short duration of our treatment combined with physical activity.

1 Adiponectin, the most abundant adipokine, is an adipocyte-derived hormone with profound insulin-sensitizing,
2 anti-inflammatory, and anti-atherogenic effects. Levels of adiponectin decrease in conditions such as obesity,
3 diabetes and coronary heart disease [22-24]. Regarding the repercussions of GCs, however, the previous data
4 appear to be conflicting. Indeed, in an *in vitro* study, Degawa-Yamauchi et al. [16] demonstrated that
5 dexamethasone significantly inhibited adiponectin release with 24 hours of treatment, but in an *in vivo* study of
6 fasting healthy young volunteers, Patel et al.[7] found no change in adiponectin after 5 days of oral
7 dexamethasone, 3 mg twice daily, despite dexamethasone-related increases in body weight, blood pressure and
8 insulin. Fernandez-Real et al. [17], however, found that prednisolone administration increased circulating
9 adiponectin concentrations, whereas Jang et al.[18] demonstrated that dexamethasone (4 days of 4 mg) induced a
10 small rise in plasma adiponectin levels in nondiabetic subjects. Lastly, Rieth et al.[8] found a significant increase
11 in adiponectin concentrations in healthy recreationally-trained men after 1 week of prednisolone administration.
12 In accordance with these last studies, we found significantly higher blood adiponectin levels after prednisone vs.
13 placebo treatment but no significant correlation between leptin and adiponectin, in the absence of any body
14 weight change in our healthy women. It therefore appears that 1 week of prednisone intake favorably affects
15 adiponectin release, thereby interacting to counter other possible detrimental GC effects, but further
16 investigations are necessary for precise interpretation.

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

In conclusion, this study ruled out any effect of 1 week of glucocorticoid ingestion on dietary intake, body weight and composition in healthy, physically-fit women but further studies are needed to understand the mechanisms behind the Pred-induced increase in adipokines.

PERSPECTIVE

From a practical standpoint, this study highlights the need for sports physiologists to broaden their understanding of the health risks of use in athletes. The many deleterious effects of chronic GC treatment on cardiovascular, metabolic and bone parameters are well known, and they are directly related to the dosage and duration. However, athletes do not use conventional long-term treatments because of the significant and rapid muscle loss caused by this drug class. Athletes are instead treated by high-dosage systemic administration, but only for brief periods (maximum 1 week). Due to the scarcity of studies with this type of administration protocol, there is no consensus on the actual risks of such short-term administration. This study ruled out any side effects of 1 week of systemic glucocorticoid administration on body composition and dietary intake in healthy, physically-fit women, confirming the data previously obtained in healthy, physically-fit men [8]. Nevertheless, further studies

1 are needed to understand the mechanisms behind the GC-induced increase in adipokines. Moreover, the
2 potentially deleterious effects of short-term GC administration on cardiovascular parameters in athletes also
3 require further exploration.
4

5
6
7
8 **ACKNOWLEDGMENTS**
9

10
11 This project was carried out with the support of WADA (World Anti-doping Agency). The authors wish to
12 express their gratitude to the subjects for their dedicated performance. In addition, we thank the CHR of Orléans,
13 Cathy Carmeni, Nathalie Crépin, Nicole Chevrier, Sylvie Desforges, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Johan Le-
14 Drogoff and Patrick Marie for their expert assistance.
15
16
17

18
19
20
21 **REFERENCES**
22

- 23
24
25 [1] Chong PK, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ (1994). The effect of pharmacological dosages of
26 glucocorticoids on free living total energy expenditure in man. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 40(5):577-581
27
28 [2] Schakman O, Gilson H, Thissen JP (2008). Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*;
29 197(1): 1-10.
30
31 [3] Caro J, Amatruda J (1982). Glucocorticoid-induced insulin resistance-the importance of postbinding events
32 in the regulation of insulin binding, action and degradation in freshly isolated and primary cultures of rat
33 hepatocytes. *J Clin Invest*; 69: 866-875.
34
35 [4] McMahon M, Gerich J, Rizza R (1988). Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes*
36 *Metab Rev*; 4: 17-30.
37
38 [5] Laskewitz AJ, van Dijk TH, Bloks VW, Reijngoud D, van Lierop M, Dokter WH, Kuipers F, Groen AK,
39 Grefhorst A (2010). Chronic prednisolone treatment reduces hepatic insulin sensitivity while perturbing the fed-
40 to-fasting transition in mice. *Endocrinology*; 151(5):2171-2178.
41
42 [6] Larsson H, Ahren B (1996). Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of
43 changes in insulin sensitivity in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 4428-4432
44
45 [7] Patel J, Cummings D, Girod J, Mascarenhas A, Hughes E, Gupta M, Lip GY, Reddy S, Brotman DJ (2006).
46 Role of metabolically active hormones in the insulin resistance associated with short-term glucocorticoid
47 treatment. *J Negat Results Biomed*; 11: 5-14.
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

-
- 1 [8] Rieth N, Jollin L, Le Panse B, Lecoq A, Arlettaz A, De Ceaurriz J, Collomp K (2009). Effects of short-term
2 corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men. *Eur J Appl Physiol*;
3 105(2):309-313.
4
5 [9] Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E (1996). Effects of glucocorticoids on
6 energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol*; 271(2 Pt 1):E317-325.
7
8 [10] Udden J, Björntorp P, Arner P, Barkeling B, Meurling L, Rössner S (2003). Effects of glucocorticoids on
9 leptin levels and eating behaviour in women. *J Intern Med*; 253(2):225-231.
10
11 [11] Beard J, Halter J, Best J, Pfeifer M, Porte D (1984). Dexamethasone-induced insulin resistance enhances B
12 cell responsiveness to glucose level in normal men. *Am J Physiol*; 247: E592-596.
13
14 [12] Papaspyrou-Rao S, Schneider SH, Petersen RN, Fried SK (1997). Dexamethasone increases leptin
15 expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*; 82(5):1635-1637.
16
17 [13] Dagogo-Jack S, Umamaheswaran I, Askari H, Tykodi G (2003). Leptin response to glucocorticoid occurs at
18 physiological doses and is abolished by fasting. *Obes Res*; 11(2):232-237.
19
20 [14] Wallace A, Tucker P, Williams D, Hughes I, Ahmed S (2003). Short-term effects of prednisolone and
21 dexamethasone on circulating concentrations of leptin and sex hormone-binding globulin in children being
22 treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol*; 58:770-776.
23
24 [15] Cimmino MA, Andraghetti G, Briatore L, Salani B, Parodi M, Cutolo M, Cordera R (2010). Changes in
25 adiponectin and leptin concentrations during glucocorticoid treatment: a pilot study in patients with polymyalgia
26 rheumatica. *Ann N Y Acad Sci*; 1193:160-163.
27
28 [16] Degawa-Yamauchi M, Moss K, Bovenkerk J, Shankar S, Morrison C, Lelliott C, Vidal-Puig A, Jones R,
29 Considine R (2005). Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: Effects of adiposity,
30 glucocorticoids, and tumor necrosis factor α . *Obes Res*; 13: 662-669.
31
32 [17] Fernandez-Real JM, Pugeat M, Lopez-Bermejo A, Bornet H, Ricart W (2005). Corticosteroid-binding
33 globulin affects the relationship between circulating adiponectin and cortisol in men and women. *Metabolism*;
34 54:584-589.
35
36 [18] Jang C, Inder W, Obeyesekere V, Alford F (2008). Adiponectin, skeletal muscle adiponectin receptor
37 expression and insulin resistance following dexamethasone. *Clin Endocrinol*;69(5):745-750.
38
39 [19] Krantzler NJ, Mullen BJ, Schutz HG, Grivetti LE, Holden CA, Meiselman HL (1982). Validity of
40 telephoned diet recalls and records for assessment of individual food intake. *Am J Clin Nutr*; 36(6):1234-1242.
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

[20] Berneis K, Vosmeer S, Keller U (1996). Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur J Endocrinol*; 135:663-665.

[21] Putignano P, Brunani A, Dubini A, Bertolini M, Pasquali R, Cavagnini F (2003). Effect of small doses of dexamethasone on plasma leptin levels in normal and obese subjects: a dose response study. *J Endocrinol Invest*; 26:111-116.

[22] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 20:1595-1599.

[23] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD (2003) Study Group. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 23:85-89.

[24] Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patanè G, Vigneri R, Frittitta L (2004). Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:2665-2671.

Figure

Figure 1. Insulin (Ins) and blood glucose (Glu) concentrations before (bef) and after (aft) placebo (Pla) and prednisone (Pred) treatment. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, significant difference between Pred and Pla

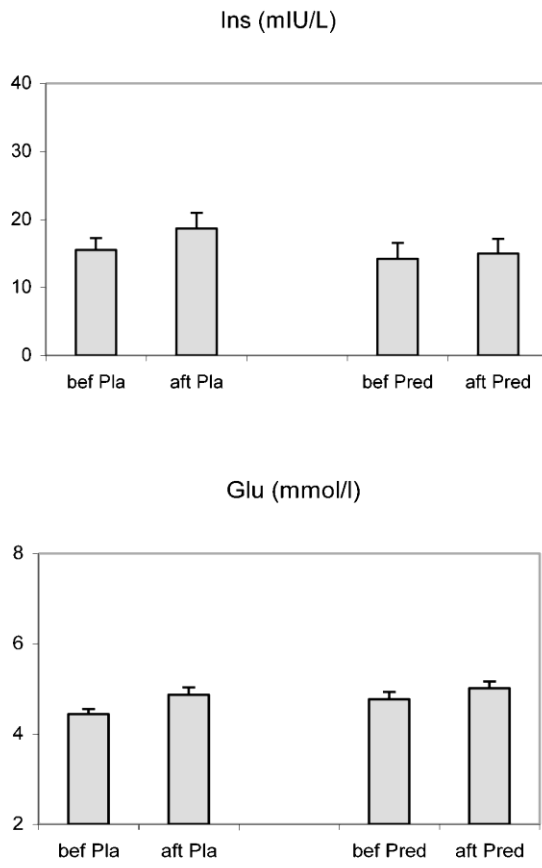
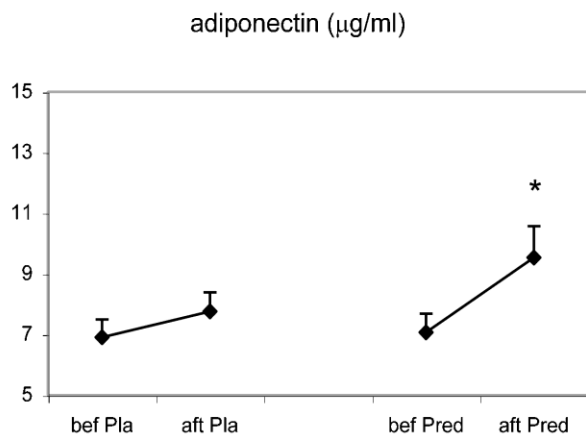
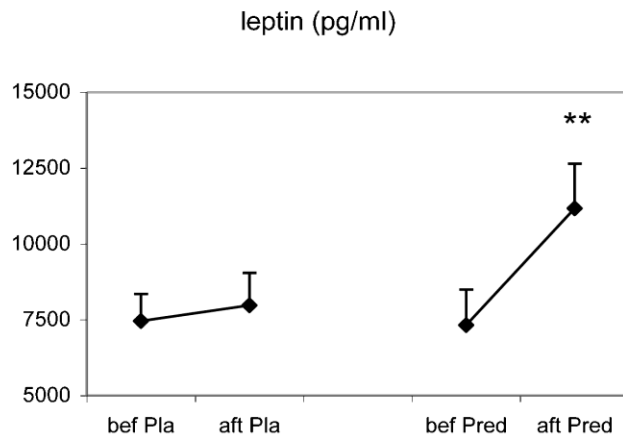


Figure 2. Leptin and adiponectin concentrations before (bef) and after (aft) placebo (Pla) and prednisone (Pred) treatment. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, significant difference between Pred and Pla



Table

Table 1. Effect of placebo (Pla) and prednisone (Pred) treatment on body weight, fat mass and food intake.

	<i>Pla</i>		<i>Pred</i>	
	<i>Before</i>	<i>After</i>	<i>Before</i>	<i>After</i>
<i>Body weight (kg)</i>	61.1 ± 1.4	61.7 ± 1.5	60.8 ± 1.4	61.8 ± 1.2
<i>Fat mass (%)</i>	24.9 ± 1.1	25.5 ± 1.1	24.4 ± 1.0	25.2 ± 1.0
<i>TEI (kJ)</i>	6525.7 ± 370.1	6677.9 ± 393.6	6621.2 ± 456.3	7350.1 ± 432.1
<i>Carbohydrate (% TEI)</i>	51.9 ± 1.5	50.4 ± 1.4	50.3 ± 1.4	49.6 ± 1.1
<i>Fat (% TEI)</i>	32.5 ± 1.2	33.5 ± 1.3	33.2 ± 1.3	33.7 ± 1.4
<i>Proteins (% TEI)</i>	15.6 ± 0.8	16.2 ± 1.1	16.5 ± 1	16.7 ± 1.1

1.3. Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake

DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02219.x

BRIEF COMMUNICATION

Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake

L. Jollin^{*}, R. Thomasson^{*}, B. Le Panse^{*}, A. Baillet^{*}, 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

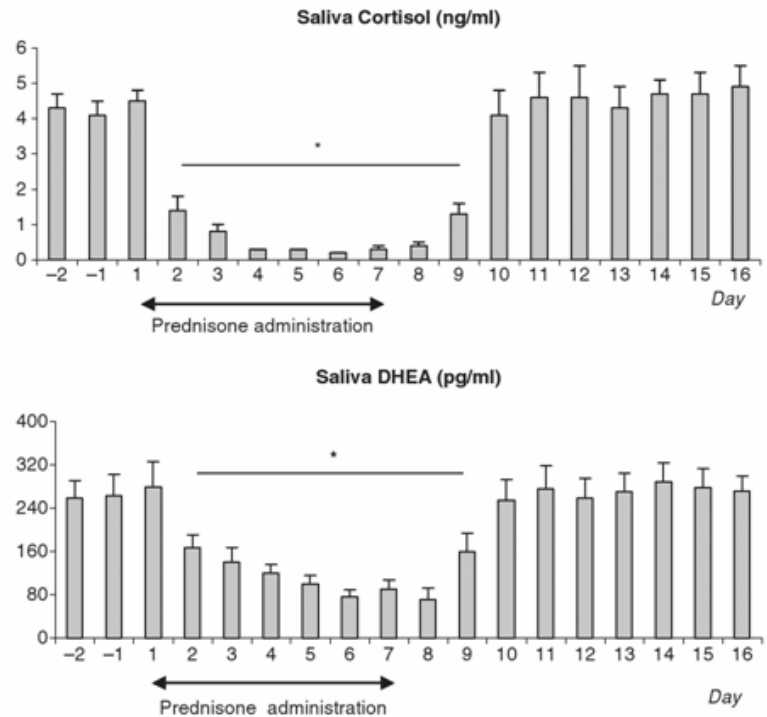


Figure 1 Saliva cortisol and dehydro-epiandrosterone (DHEA) concentrations before (day-2, day-1), during (day 1–day 7) and after (day 8–day 16) prednisone treatment *, $P < 0.05$ vs. pretreatment values.

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 Bringell *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. Viba-rel-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, Rosenfield 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 Pariante 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 Pariante 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 Metab* 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.

2. **Annexe 2: Participations à d'autres travaux de recherche ayant donné lieu à publication:**

- Thomasson R, Baillot A, **Jollin L**, Lecoq A-M, Amiot V, Lasne F & Collomp K (2010) Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise. *J Physiol Sci* 60: 435–439.
- Baillot A, Vibarel-Rebot N, Thomasson R, **Jollin L**, Amiot V, Emy P & Collomp K (2011) Serum and saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men during submaximal exercise. *Horm. Metab. Res.* 43: 148–150.
- Le Panse B, Thomasson R, **Jollin L**, Lecoq A-M, 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.

2.1. Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise

J Physiol Sci (2010) 60:435–439
DOI 10.1007/s12576-010-0106-y

SHORT COMMUNICATION

Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise

R. Thomasson · A. Baillot · 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. Baillot · 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

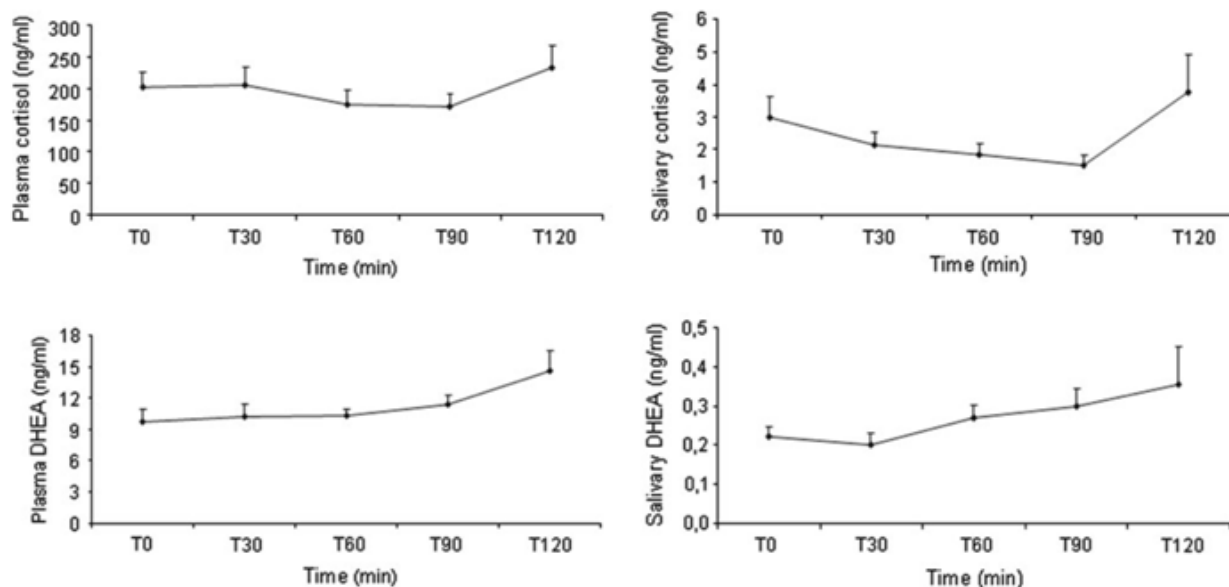


Fig. 1 Plasma and saliva (ng/ml) cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) concentrations (mean \pm SE) during a 120-min submaximal exercise at 50–55% VO_{2max}

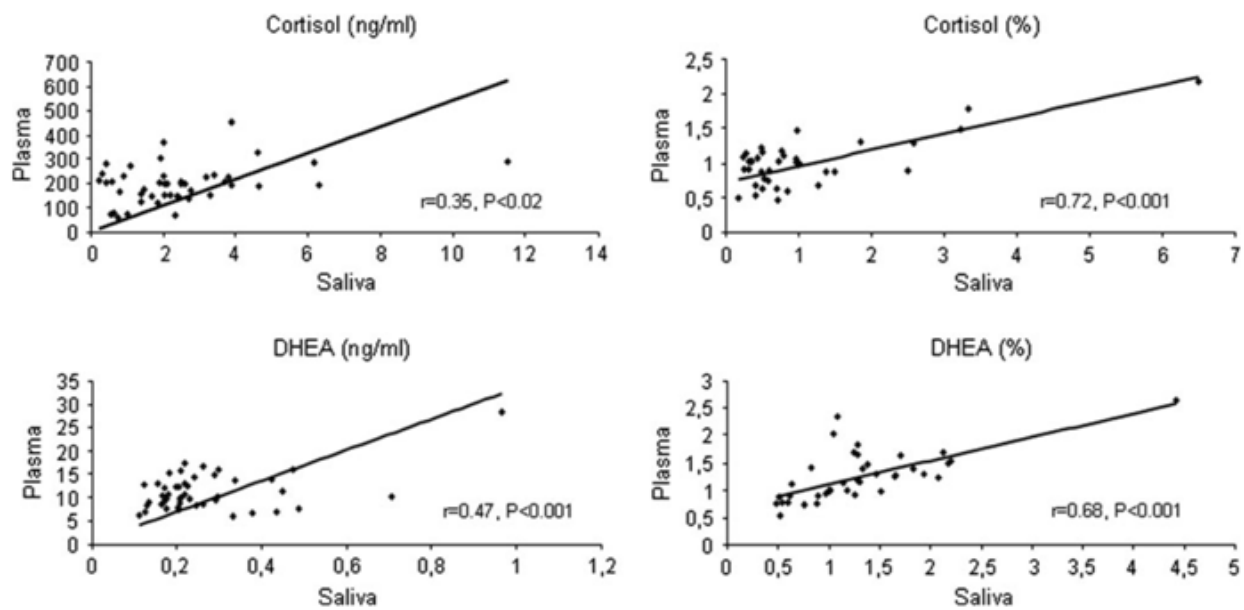


Fig. 2 Relationship between plasma and saliva cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) during a 120-min submaximal exercise at 50–55% $\text{VO}_{2\text{max}}$ expressed in concentrations (ng/ml) and in percent of resting values

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 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 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

1. 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
2. Jessops DS, Turner-Cobb JM (2008) Measurement and meaning of salivary cortisol: a focus on health and disease in children. *Stress* 11:1–14
3. 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
4. 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
5. Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J (2004) Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29:125–140
6. Osterberg K, Karlson B, Hansen AM (2009) Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress* 12:70–81
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Krueger L (2008) Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sport Sci* 26:1067–1072
13. 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
14. O'Connor PJ, Corrigan DL (1987) Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med Sci Sports Exerc* 19:224–228
15. Paccotti P, Minetto M, Terzolo M, Ventura M, Ganzit GP, Borriero 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
16. 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

2.2. Serum and saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men during submaximal exercise

HMR/2010-07-0202/16.9.2010/Macmillan

Short Communication 1

Serum and Saliva Adrenocortical Hormones in Obese Diabetic Men During Submaximal Exercise

Authors **A. Baillot¹, N. Vibarel-Rebot^{1,2}, R. Thomasson¹, L. Jollin¹, V. Amiot^{1,3}, P. Emy⁴, K. Collomp^{1,2,5}**

Affiliations ¹Laboratoire AMAPP, EA 4248, Université d'Orléans, Orléans, France
²CIAMS-RIME, Université Paris XI, Orléans, France
³Service de Médecine du Sport, CHR Orléans, Orléans, France
⁴Service d'Endocrinologie, CHR Orléans, Orléans, France
⁵Département des Analyses, AFLD, Chatenay-Malabry, France

Abstract

The aim of this study was to evaluate serum and saliva adrenocortical hormones and their relationships at rest and during submaximal exercise and recovery in 9 obese diabetic middle-aged men (BMI: $35.2 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$). Blood and saliva samples were taken at rest, every 10 min of a 30-min cycling exercise at 70% of maximal heart rate, and after 10 min of recovery in order to analyze cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and dehydroepiandrosterone (DHEA). Serum and saliva cortisol increased significantly during recovery ($p < 0.05$), but no significant difference was observed between the rest, exercise,

and recovery DHEA-S and DHEA concentrations. A strong correlation was found at rest between both serum and saliva cortisol ($r = 0.72, p < 0.001$) and DHEA-S and DHEA ($r = 0.93, p < 0.001$). Serum DHEA-S and saliva DHEA remained strongly correlated during and after the submaximal exercise ($r = 0.81, p < 0.001$), whereas a weaker but still significant relationship was observed between serum and saliva cortisol during and after the exercise ($r = 0.52, p < 0.001$). In conclusion, these results suggest that saliva adrenocortical hormones, and especially saliva DHEA, may offer a practical surrogate for serum concentrations during both rest and exercise in obese diabetic men.

Introduction

Recent studies have shown alterations in the hypothalamic-adrenal-pituitary axis (HPA) in the obese diabetic population, with men showing altered cortisol and low weak-androgen hormones (i.e., DHEA-S) compared with healthy populations [1]. Saliva sampling provides a practical noninvasive way to study these alterations, and the samples can be collected in a variety of situations without the stress of venopuncture. Given these advantages and the significant correlation between blood and saliva adrenocortical hormones at rest [2], some studies have used saliva samples from obese patients specifically to investigate cortisol concentrations [3,4]. However, few studies have investigated the repercussions of exercise on HPA activity [3,5,6] in the obese diabetic population and, to our knowledge, no study has sought to determine whether the relationship between blood and saliva hormonal concentrations is maintained during this physical stress. With regard to the results obtained in healthy subjects [2,7,8], we formed the hypothesis that exercise stimulates HPA activity in our

obese diabetic subjects and that the relationships between serum and saliva adrenocortical concentrations at rest are maintained during exercise. We have therefore evaluated serum and saliva cortisol, DHEA-S and DHEA concentrations, and their relationships at rest, during submaximal exercise (i.e., 30 min of cycling exercise at 70% of maximal heart rate), and recovery in middle-aged obese and diabetic men.

Subjects and Methods

Subjects

9 middle-aged (58.9 ± 1.7 years old) obese [BMI: $35.2 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$; waist circumference: $118.9 \pm 2.8 \text{ cm}$] diabetic men, under treatment for hypertension and/or dyslipidemia, participated in the study. They were informed about the risks of the investigation before giving their written consent. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and the local ethical rules.

received 19.07.2010
accepted 31.08.2010

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265222>
Horm Metab Res 2010; 42: 1–3
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0018-5043

Correspondence

A. Baillot
Laboratoire AMAPP
EA 4248
Université d'Orléans
Orléans
France
Tel.: +33/6/8706 8184
Fax: +33/2/3852 2323
aurelie.baillot@gmail.com

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Baillot A et al. Saliva Cortisol, DHEA and Obesity ... Horm Metab Res 2010; 42: 1–3

Table 1 Hormonal concentrations during and after submaximal exercise^a.

	Rest	10-Min Ex	20-Min Ex	30-Min Ex	Recovery
Serum cortisol (µg/dl)	8.31±0.66	7.68±0.36	8.19±0.42	9.58±0.8	9.68±1.15 [*]
Saliva cortisol (ng/ml)	4.93±0.48	3±0.68	2.32±0.56	3.72±0.96	5.23±1.62 [*]
Serum DHEA-S (µg/dl)	126.74±31.6	121.58±30.1	128.48±31.2	129.77±32.52	138.66±37.59
Saliva DHEA (pg/ml)	42.69±9.41	42.38±9.97	44.05±11.2	45.49±11.34	62.04±13.63

^aSerum and saliva cortisol, serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and saliva dehydroepiandrosterone (DHEA) (mean ± SEM) at rest, after 10, 20, 30 min of exercise (Ex) cycling at 70% of maximal heart rate, and after 10 min of recovery in 9 obese diabetic men

^{*}p<0.05, significantly different from 10-min Ex; ^{*}p<0.05, significantly different from 20-min Ex

Experimental procedure

Before the study, all subjects underwent a symptom-limited cardiopulmonary treadmill exercise test in their cardiologist's office in order to verify their heart health and determine their maximal heart rate. In the next month, they were asked to come to the hospital at 8:30 AM, 2 h after waking up, for the insertion of a catheter into a superficial forearm vein. 30 min after ingesting a standardized breakfast (400 kcal) (9:00–9:30 AM), they performed cycling exercise at 70% of maximal heart rate for 30 min (9:30–10:00 AM). Blood and saliva samples were taken at rest, every 10 min during exercise, and 10 min after passive recovery.

Serum and saliva collection and analysis

Blood samples (3 ml) were placed in chilled tubes and stored at 4 °C until analysis after exercise. The serum cortisol concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) (kits from Diasorin[®], Italy). Radioimmunoassays (RIA) were used to evaluate the concentration of serum DHEA-S (kits from Beckman Immunotech[®], France). The detection limits for the assays were 0.15 µg/dl for serum cortisol and 6 µg/dl for serum DHEA-S. Saliva (1 ml) was collected immediately after blood collection using Salitubes (DRG Diagnostic[®], Germany). The Salitubes were promptly stored within a hour at -20 °C until analysis. Each sample had to be frozen, thawed, and centrifuged at least once to separate the mucins. Saliva cortisol and DHEA concentration were measured by ELISA (kits from DRG Diagnostic[®], Germany). The detection limits for the assays were 0.0012 ng/ml and 2.2 pg/ml for saliva cortisol and DHEA, respectively. Assays were made in duplicate and coefficients of variation for all parameters were always <10%.

Statistical analysis

Results are presented as mean values ± standard error of the mean (SEM). Correlations between serum and saliva values were calculated using Pearson's product moment correlation test. Differences in the measured hormonal variables were statistically analyzed for time using an ANOVA, followed by a Fisher test when a significant difference was observed. Data were analyzed with Statview[®] 5.0 software. The null hypothesis was rejected at p<0.05.

Results

Hormonal concentrations during and after submaximal exercise

The ANOVA revealed a significant time effect on cortisol, but not on DHEA or DHEA-S concentrations (○ **Table 1**). There was a significant increase in the serum cortisol recovery concentration compared with the 10-min exercise concentration (p<0.05). Similarly, the saliva cortisol recovery concentration was significantly increased vs. the 20-min exercise concentration (p<0.05).

No significant variation in serum DHEA-S or saliva DHEA was observed during the experiment, although a tendency toward an increase in saliva DHEA was noted during passive recovery (p=0.07).

Hormonal correlations at rest, and during and after submaximal exercise

The serum and saliva cortisol concentrations were significantly correlated at rest (r=0.72, p<0.001). Rest serum DHEA-S was also strongly correlated with rest saliva DHEA (r=0.93, p<0.001). Serum DHEA-S and saliva DHEA remained strongly correlated during and after submaximal exercise (r=0.81, p<0.001), whereas a weaker, but still significant relationship between serum and saliva cortisol during and after the submaximal exercise was observed (r=0.52, p<0.001) (○ **Fig. 1**).

Discussion and Conclusion

Few studies have investigated the repercussions of exercise on cortisol, DHEA-S and DHEA in the obese diabetic population. We observed an increase in serum and saliva cortisol induced by submaximal exercise. This result is in agreement with the study of Wong and Harber [5], conducted in obese men during a 30-min exercise at the ventilatory threshold, but conflicts with the findings of Duclos et al. [3], who observed no effect of exercise on saliva cortisol in women with metabolic syndrome after 20 min of exercise at 50% of theoretical maximal heart rate. It can be hypothesized that the significant increase in serum and saliva levels of cortisol observed only during the passive recovery in our obese diabetic subjects may have been due to the longer duration at a relatively higher intensity of exercise. It is interesting to note that saliva cortisol recovery concentration was significantly increased vs. 20-min exercise concentration whereas serum cortisol recovery concentration was already increased vs. 10-min exercise concentration. This discrepancy may result from a reequilibration time of cortisol in saliva after a rise in serum cortisol. Regarding serum DHEA-S and saliva DHEA concentrations, only a tendency toward increase in saliva DHEA was found during the passive recovery. To our knowledge, only Boudou et al. [6] studied DHEA-S serum concentration during a 30-min exercise at 50% of VO₂ max in type 2 diabetic men. These authors did not report a significant variation in DHEA-S and unfortunately did not study saliva DHEA.

In accordance with the findings in a healthy population [2], we found a significant correlation at rest between serum and saliva cortisol (r=0.72, p<0.001) in our obese diabetic men. This correlation was also shown in resting obese women (r=0.502; p<0.0001) [4]. In the healthy population, serum and saliva DHEA were also correlated [2] but, to our knowledge, no study has yet investigated the relationship in an obese population. Since saliva

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Ballot A et al. Saliva Cortisol, DHEA and Obesity... Horm Metab Res 2010; 42: 1–3

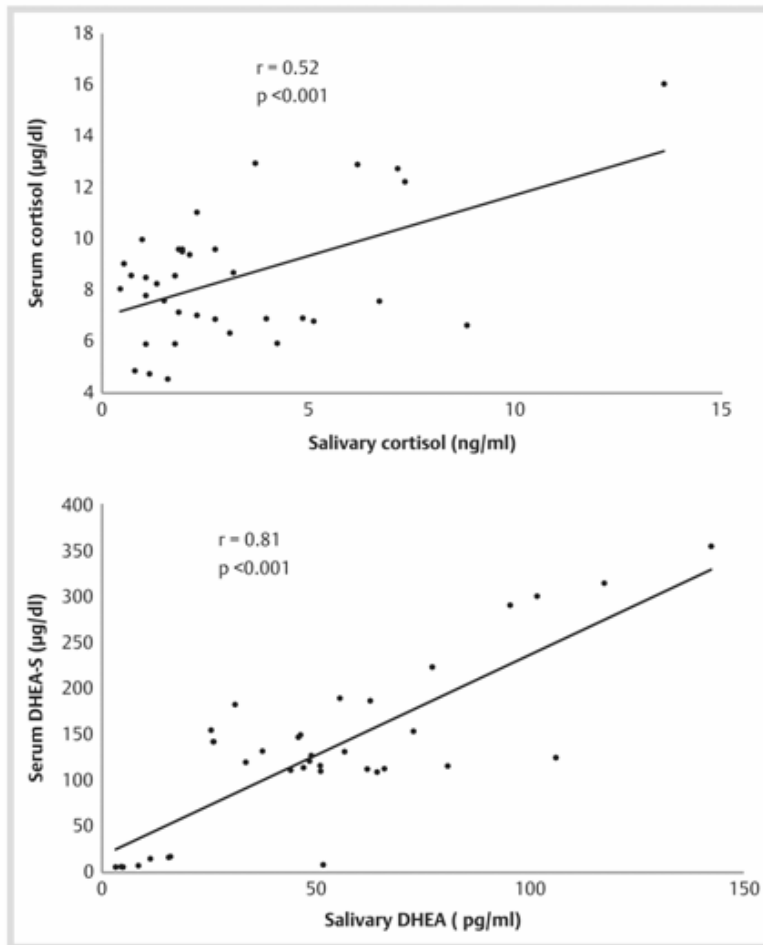


Fig. 1 Relationships between serum and saliva cortisol, and serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and saliva dehydroepiandrosterone (DHEA), during exercise (10, 20, 30 min of cycling exercise at 70% of maximal heart rate) and after 10 min of recovery in 9 obese diabetic men.

DHEA-S is unreliable [9], saliva DHEA was analyzed in the present study and it appears that it very reliably reflects DHEA-S concentrations ($r=0.93$, $p<0.001$).

Although many studies have reported a significant correlation between serum and saliva cortisol concentrations at rest, few exercise data have been published. Our results on obese diabetic subjects ($r=0.52$, $p<0.001$) are in accordance with those of O'Connor and Corrigan [7] and Del Coral et al. [8], who observed a significant relationship between serum and saliva cortisol during and after a 30-min exercise at 70% of VO_2 max in healthy adults and children, with respective correlations of $r=0.60$ – 0.90 ($p<0.01$) and $r=0.46$ – 0.90 ($p<0.05$).

However, we can notice a weaker, but significant correlation between serum and saliva during and after the submaximal exercise compared to the correlation obtained at rest, possibly linked to a reequilibration time of cortisol in saliva. Another suggestion may be an increased parotid 11 β -HSD2 activity converting cortisol to cortisone during exercise [10]. Further studies will be necessary to verify these hypotheses. In parallel, we found a very strong exercise and recovery serum DHEA-S/saliva DHEA correlation ($r=0.83$, $p<0.001$) in our obese diabetic population. To our knowledge, no published research has reported the relationship between blood and saliva DHEA during and after submaximal exercise, even in healthy subjects, whereas one study [2] investigated this relationship after resistance exercise (75% of 1-RM) in healthy men. In agreement with our afore-

mentioned results in obese patients, the authors showed a significant correlation ($r=0.70$, $p<0.001$).

In conclusion, these results suggest that saliva adrenocortical hormones, and especially saliva DHEA, may offer a practical surrogate for serum concentrations during both rest and exercise in obese diabetic men.

References

- 1 Björntorp P. *Nutrition* 1997; 13: 795–803
- 2 Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Krue L. *J Sport Sci* 2008; 26: 1067–1072
- 3 Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, Gatta B, Roger P. *Obes Res* 2005; 13: 1157–1166
- 4 Putignano P, Dubini A, Toja P, Invitti C, Bonfanti S, Redaelli G, Zappulli D, Cavagnini F. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 165–171
- 5 Wong T, Harber V. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 678–686
- 6 Boudou P, De Kerviler E, Vexiau P, Fiet J, Cathelineau G, Gautier J. *Diabetes Metab* 2000; 26: 450–457
- 7 O'Connor PJ, Corrigan DL. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19: 224–228
- 8 Del Corral P, Mahon AD, Duncan GE, Howe CA, Craig BW. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 1297–1301
- 9 Vinning RF, Mc Ginley RA, Symons RG. *Clin Chem* 1983; 29: 1752–1756
- 10 Perogamvros I, Keevil BG, Ray DW, Trainer PJ. *J Clin Endocrinol Metab* in press

Authors,

Please update reference 10 at the galley proof stage, if the paper has appeared in print in the meantime.
Thank you.

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

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

Eur J Appl Physiol (2009) 107:437–443
DOI 10.1007/s00421-009-1149-8

ORIGINAL ARTICLE

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

 Springer

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 adrenocorticotrophic 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-aptotinin 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 Bioadvantage, 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.

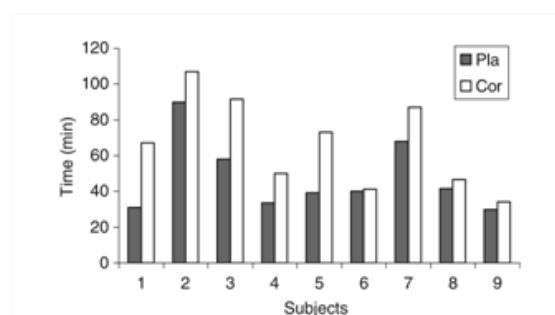


Fig. 1 Individual cycling times to exhaustion after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment

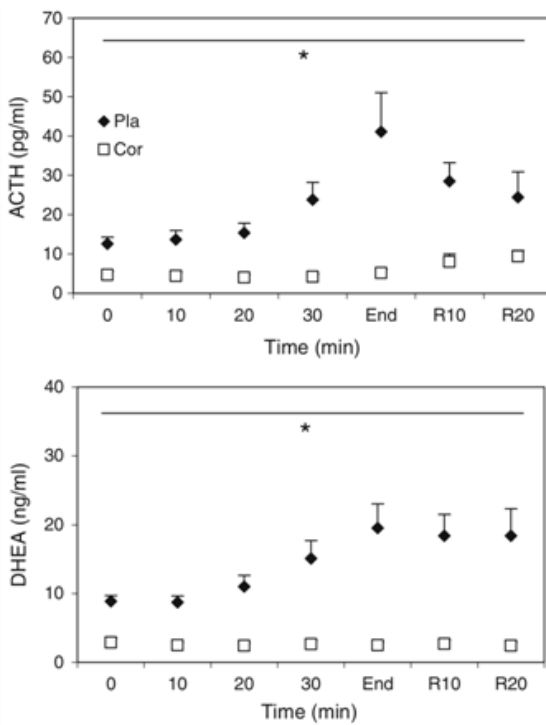


Fig. 2 Adrenocorticotrophic hormone and DHEA responses (mean \pm SE) at rest; during cycling: 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), exhaustion (End); and recovery: 10 min (R10), 20 min (R20) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment

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).

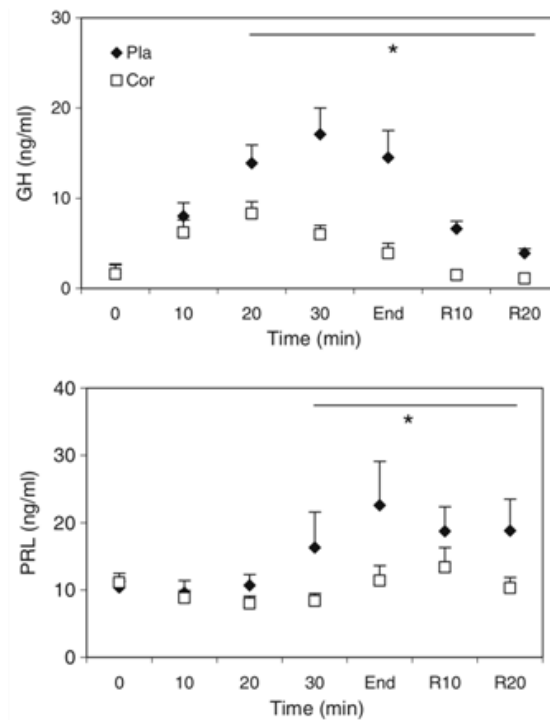


Fig. 3 Growth hormone and PRL responses (mean \pm SE) at rest; during cycling: 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), exhaustion (End); and recovery: 10 min (R10), 20 min (R20) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment

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

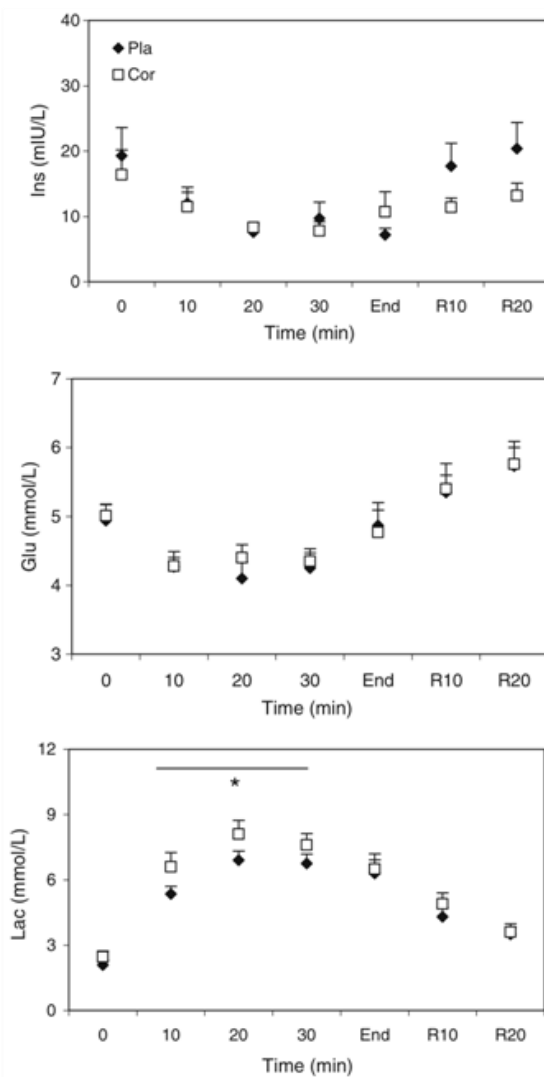


Fig. 4 Insulin, lactate and blood glucose concentrations (mean \pm SE) at rest; during cycling: 10 min (10), 20 min (20), 30 min (30), exhaustion (End); and recovery: 10 min (R10), 20 min (R20) after placebo (Pla) and prednisone (Cor) treatment. Asterisk indicates significant difference between Pla and 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; Brillion 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

- Arlettaz A, Collomp K, Portier H, Lecoq AM, Rieth N, Le Panse B, De Ceurritz 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, Arlettaz A (2008) Response: corticosteroid administration and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 40:774
- Collomp K, Arlettaz A, Portier H, Lecoq AM, Le Panse B, Rieth N, De Ceurritz 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, Pulinilkunnil T, An D, Ghosh S, Abrahami 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, Hueting 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

3. Annexe 3 : Rapport de l'AFSSAPS

Bon usage

Mise au point

Utilisation des glucocorticoïdes
chez le sportif atteint
de pathologies traumatiques,
allergiques, infectieuses
ou cutanées : état des lieux
et conduite à tenir

Mai 2008



MESSAGES - CLÉS

L'analyse des résultats des contrôles antidopage réalisés au cours de ces dernières années montre que des glucocorticoïdes ont été retrouvés dans 15 à 35 % des échantillons positifs. L'instauration de la procédure des Autorisations d'usage à des fins thérapeutiques (AUT), au cours de l'année 2007, a confirmé le recours fréquent aux glucocorticoïdes chez le sportif. Ainsi, dans le souci d'inciter à une utilisation mesurée et la plus sécuritaire des glucocorticoïdes en médecine et traumatologie du sport, il est nécessaire de rappeler que :

1. Pour le traitement des lésions traumatiques notamment, les glucocorticoïdes ne doivent pas être proposés, dans la plupart des cas, en première intention. En effet, il existe des alternatives de prise en charge, tout particulièrement pour les lésions aiguës. Il est important de respecter les temps de cicatrisation et de repos, dépendants de la lésion et de sa gravité.
2. En cas de recours aux glucocorticoïdes injectables, le choix de la spécialité doit être adapté à la lésion à traiter et à sa localisation.
3. Le risque d'insuffisance surrénalienne, confirmé par des études réalisées chez des sujets sportifs, est le plus souvent imprévisible et peut survenir même en cas de traitement de courte durée.
4. Le risque de pharmacodépendance à long terme chez l'homme est probable, bien qu'encore mal apprécié à ce jour.
5. Les effets des glucocorticoïdes sur la performance ne sont pas établis à ce jour, mais les études sont peu nombreuses.

Les glucocorticoïdes sont prescrits chez de nombreux sportifs qu'ils soient compétiteurs ou sportifs de loisirs, afin de traiter des pathologies traumatiques et atopiques (pollinoses, eczéma...). Ainsi, des glucocorticoïdes ont été retrouvés dans 35 % des échantillons positifs aux contrôles anti-dopage en 2004, 15 % en 2005 et 22 % en 2006¹. Du fait de leur efficacité, les doses sont parfois importantes afin de réduire les symptômes plus rapidement et plus intensément, et la durée est éventuellement prolongée si la douleur ou les symptômes allergiques ne cèdent pas assez facilement.

Dans ce contexte, le rapport bénéfices/risques de ces traitements est difficile à appréhender, car si les risques liés à l'utilisation de glucocorticoïdes sont de mieux en mieux identifiés, sinon quantifiés, les données font en revanche défaut sur leur efficacité, notamment à long terme en traumatologie, ainsi que sur une éventuelle perte de chance chez le sportif à qui on ne prescrirait pas de glucocorticoïdes.

Cette mise au point vise à préciser la pertinence de l'utilisation des glucocorticoïdes chez le sportif et à proposer une conduite à tenir en cas de nécessité de prescrire des glucocorticoïdes.

Sont exclus de la discussion :

- la pathologie rachidienne. En effet, un communiqué de l'Afssaps du 2 septembre 2002ⁱⁱ rappelle les indications pour le cortivazol, autorisé uniquement en injection épidurale.
- l'arthrose, pour laquelle l'utilisation locale des glucocorticoïdes n'est recommandée qu'en cas de poussées douloureuses à caractère fluxionnaire.
- l'asthme qui a fait l'objet de la rédaction par le GINA (Global Initiative for Asthma) d'un rapport sur la stratégie de prise en charge et de prévention de l'asthmeⁱⁱⁱ.

•

PARTIE 1 : Situations de recours aux glucocorticoïdes dans le cadre d'une activité sportive : état des lieux des pratiques

1- État des lieux du recours aux glucocorticoïdes par voie locale (intra ou péri-lésionnelle) dans le traitement des traumatismes sportifs et de leurs séquelles

Lors d'une blessure, l'inflammation aiguë est considérée comme une réponse normale et localement protectrice, avec néanmoins un risque d'apparition de séquelles chroniques, que les médicaments anti-inflammatoires seraient susceptibles de réduire.

Les glucocorticoïdes sont fréquemment utilisés en traumatologie sportive sous forme d'infiltrations^{iv}, notamment dans les indications suivantes :

Lésions aiguës:

- tendinopathies
- bursites

Lésions chroniques:

- arthropathies mécaniques
- séquelles de lésions capsulo-ligamentaires
- séquelles d'accidents tendino-musculaires

Selon les données disponibles, l'efficacité des infiltrations de glucocorticoïdes est reconnue uniquement à court ou moyen terme^{v,vi} dans le traitement des traumatismes sportifs, car il semble que six mois après le traitement, les résultats obtenus avec les glucocorticoïdes soient les mêmes qu'avec d'autres thérapeutiques. Leur effet bénéfique reposerait donc principalement sur une amélioration symptomatique mais limitée dans le temps.

2- Utilisation des glucocorticoïdes dans le cadre de maladies allergiques, infectieuses et cutanées chez le sportif

Selon les conditions d'exercice (poussière, parcours en forêt, pratique sportive en extérieur...) ou le matériel utilisé (combinaison de plongée, gants...), les sportifs peuvent développer des allergies, des pathologies ORL ou encore des dermatoses^{vii}, susceptibles d'être traitées par des glucocorticoïdes^{viii}.

3- Glucocorticoïdes et amélioration de la performance

Les effets indirects des glucocorticoïdes sur la performance pourraient être dus à leur action systémique, anti-inflammatoire, métabolique (augmentation des stocks de glycogène musculaire), antalgique, voire euphorisante.

Cependant on recense très peu d'études offrant un niveau de preuve satisfaisant sur ce sujet^{ix,x}. Les effets sur la performance elle-même n'ont en effet été étudiés qu'au travers du paramètre consommation maximale d'oxygène^{xiii} ou sur les paramètres métaboliques en réponse à une faible série d'exercices sous-maximaux^{xi} (aucune amélioration n'a été constatée)^{xi}, mais dans aucun cas lors d'une épreuve d'endurance prolongée menée jusqu'à épuisement, ni sur une série d'exercices brefs et maximaux où la perception de la douleur et de la fatigue peut probablement être atténuée par la prise de glucocorticoïdes. Des travaux complémentaires doivent être conduits en tenant compte notamment de la durée et de l'intensité de l'exercice physique, et en recherchant une éventuelle addiction à ces substances (voir § 2.6).

PARTIE II :

Risques liés à l'utilisation des glucocorticoïdes dans le cadre d'une activité sportive

1- Généralités sur la corticothérapie

De façon générale et classiquement, l'incidence et la sévérité des effets indésirables des glucocorticoïdes dépendent de :

► la dose utilisée et la durée de traitement

La fréquence et la sévérité des effets indésirables sont corrélées aux doses élevées et aux durées de traitement prolongées. Il est difficile de déterminer une dose-seuil de par la grande variabilité interindividuelle chez les patients traités par glucocorticoïdes.

Les effets indésirables attendus varient également en fonction de la durée de traitement. Ainsi, pour un traitement de courte durée, les risques sont surtout l'anaphylaxie, dont la fréquence est de l'ordre de 0,3 %^{xiii} toutes voies d'administration confondues, et l'insuffisance surrénalienne aiguë, quelle que soit la voie d'administration (systémique ou locale). Pour un traitement chronique, tout patient a un risque de présenter les effets indésirables classiquement décrits pour les glucocorticoïdes pris au long cours par voie orale (cardio-vasculaires, métaboliques et osseux, voir § 2.5).

► la puissance de la molécule et sa voie d'administration

La voie d'administration est importante : les complications sont plus sévères et plus fréquentes lors d'un traitement per os comparé à un traitement par voie locale, pour les prescriptions à long terme. Cependant, un passage systémique existe quelle que soit la voie d'administration ou la molécule. L'importance du passage systémique et des effets indésirables varie notamment en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule.

Les populations particulièrement à risque sont les enfants, en raison d'un impact possible sur la croissance et la densité minérale osseuse^{xiv}, proportionnellement à la dose utilisée, en particulier lors des traitements au long cours. Ce retard est généralement transitoire, sans impact sur la taille adulte^{xv}. L'administration à jours alternés ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes à durée d'action courte à faible posologie semblent prévenir ou minimiser sa survenue^{xv}. De plus, on retrouve dans une étude une élévation du cortisol insuffisante après test de stimulation au synacthène chez 28 % des enfants sous corticothérapie inhalée pour une pathologie chronique, par rapport au groupe contrôle.

Tous les effets indésirables de la corticothérapie par voie orale (freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire, intolérance au glucose...) peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration (systémique, injection locale, inhalation).

2- Les principaux risques liés aux injections locales

À noter que les injections locales répétées exposent aux mêmes risques que les administrations systémiques.

Les effets indésirables locaux

Même si elles sont rares les complications septiques sont potentiellement graves, ce qui nécessite que toute infiltration soit réalisée avec une asepsie rigoureuse, par un médecin expérimenté. La complication la plus redoutable est l'arthrite septique, notamment pour les injections de glucocorticoïdes pratiquées en intra-articulaire : les chiffres varient selon les auteurs mais on trouve dans une publication récente une fréquence estimée à 1/77 300^{xvii}.

Des arthropathies microcristallines peuvent survenir dans les 4-12 heures après l'injection d'une suspension microcristalline, en particulier avec les dérivés de l'hexacétonide de triamcinolone (fréquence : 1-2 %), à n'utiliser qu'en intra-articulaire et pour de grosses articulations. Ces arthropathies s'estompent généralement en 1 à 2 jours.

Les injections répétées exposeraient à un risque augmenté de destruction des fibres de collagène par chondrolyse et/ou nécrose sous-chondrale.

Les complications régionales

Des cas d'atrophie musculaire, de rétraction cutanée ou des tissus sous-cutanés au site d'injection, ou encore de dépigmentation sont rapportés chez environ 1 % des patients traités.

Une lipoatrophie est également possible quand l'injection n'est pas assez profonde.

Le risque de rupture tendineuse (tendon d'Achille en particulier) augmenterait si l'injection est réalisée trop près du tendon, voire dans le tendon.

Les effets indésirables généraux^{xviii}

Il existe un risque d'insuffisance surrénalienne. La freination de l'axe peut survenir après une injection unique pendant 4 à 7 jours, voire jusqu'à plus de 14 jours après une infiltration unique intra- ou périarticulaire^{xviii}. En fait, la durée de l'inhibition est imprévisible et pourrait durer jusqu'à 4 semaines. Les facteurs de risque seraient liés au site d'injection, au nombre d'articulations infiltrées, à la dose et à la solubilité du corticostéroïde, voire au poids et à l'âge du patient.

Le risque d'allergie est rare, de l'ordre de 0,01 à 0,1 % pour les injections intra-articulaires^{xix}, cependant une sensibilisation est possible après une injection intra-articulaire et ceci peut entraîner une contre-indication ultérieure des glucocorticoïdes quelle que soit la voie d'administration (*per os* et en topique). Il peut s'agir d'une allergie à la molécule elle-même, aux excipients (certains sont à effet notoire), ou aux produits associés (anesthésiques locaux).

Des cas d'ostéonécrose aseptique (de la tête fémorale ou de la tête humérale, voire infarctus osseux dû à une ostéonécrose de siège métaphysaire ou diaphysaire), probablement d'origine vasculaire, ont été rapportés^{xx}. Bien que le lien avec le corticoïde ne soit pas prouvé (car alcool et tabac associés), il paraît toutefois probable, notamment en cas d'utilisation de glucocorticoïdes à longue durée d'action ou d'infiltrations répétées^{xxi,xxii}.

3- Les principaux risques liés aux applications cutanées

Lors d'une corticothérapie locale prolongée, il existe des risques locaux, avec des troubles cutanés tels que retard de cicatrisation, dépigmentation, apparition de vergetures, eczémas de contact^{xxiii,xxiv} ou encore atrophie dermo-épidermique^{xxv}.

D'autre part, la survenue d'effets indésirables généraux (syndrome de Cushing, ralentissement de la croissance, insuffisance surrénalienne), bien que rare, ne peut être exclue avec les dermocorticoïdes forts en particulier lorsqu'ils sont appliqués sur une surface étendue ou lésée.

4- Les principaux risques liés à l'administration par voie nasale^{xxv}

Il existe des risques d'assèchement et d'irritation des muqueuses nasales et de la gorge, d'épistaxis, de céphalées, de goût et d'odeur désagréables. Des d'infections à *Candida albicans*, nasales et pharyngées, sont également possibles.

D'autre part, des réactions d'hypersensibilité ont été rarement décrites, telles que prurit, éruptions cutanées ou œdème de Quincke.

Enfin, de rares cas de perforation du septum, d'hypertonie oculaire et d'atrophie de la muqueuse nasale ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.

Le risque d'effets systémiques lié aux glucocorticoïdes administrés par voie nasale n'est pas exclu. Le retentissement clinique, notamment à long terme, n'est pas établi.

5- Les principaux risques liés à l'administration par voie auriculaire^{xxv}

En l'absence de perforation du tympan, il n'existe pas de passage systémique du glucocorticoïde.

Toutefois des réactions locales sont possibles: irritations, mycoses, allergie.

6- Les principaux risques liés aux inhalations

Le risque d'ostéoporose à long terme existe même avec la voie inhalée.

Le risque d'insuffisance surrénalienne, avec inhibition de l'axe corticotrope, est également possible avec une dose > 1,5 mg/j d'équivalent prednisolone chez l'adulte^{xxvi}. Le risque est rare, moindre que lors d'une corticothérapie générale, et surtout décrit chez les enfants recevant un traitement chronique dans l'asthme. De plus, le degré de susceptibilité interindividuelle est important.

7- Les principaux risques en cas d'administration systémique

Les pathologies osseuses et musculaires

» Ostéoporose cortisonique

Le risque apparaît en particulier lors de corticothérapies de plus de 3 mois à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone. La déperdition osseuse pourrait être partiellement réversible à l'arrêt des glucocorticoïdes; toutefois, le risque fracturaire accru est difficilement prédictible par la variation de densité minérale osseuse).

» Ostéonécrose aseptique

Habituellement observée à fortes doses, mais elle peut survenir à posologie habituelle. On retrouve en particulier des ostéonécroses épiphysaires, parfois bilatérales ou même multifocales, touchant notamment les têtes fémorales chez l'adulte et les condyles fémoraux chez l'enfant.

» Myopathies

Il a été rapporté des cas de « myopathie des ceintures », caractérisée par une faiblesse et une atrophie musculaire avec fibrose.

Le risque d'insuffisance surrénalienne

L'insuffisance surrénalienne peut survenir dès la première administration de glucocorticoïdes; elle est imprévisible et indépendante de la dose administrée, cependant le risque augmente plus l'administration est prolongée, plus la dose est élevée et plus la cortisolémie basale est basse^{xxvii}. La survenue d'une asthénie brutale inexplicée lors de l'administration de glucocorticoïdes ou plusieurs jours après l'arrêt du traitement doit par conséquent faire suspecter une insuffisance surrénalienne.

Même lorsqu'ils ont suivi une corticothérapie plusieurs mois auparavant, certains sportifs semblent susceptibles de présenter une cortisolémie inférieure ou dans les limites de la normale. La survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë, dans un contexte de stress, est alors plus probable. Or, l'insuffisance surrénalienne aiguë peut être associée à un risque de décès en cas de stress sévère (par exemple dû à un traumatisme ou une infection).

8- Le risque de pharmacodépendance

Bien que peu explorés chez l'humain, les risques de dépendance, notamment physique voire psychique, sont décrits lors d'une corticothérapie de longue durée ou à forte dose. Des études ont été récemment menées chez le rat^{xxviii}, allant également dans ce sens. L'usage compulsif de glucocorticoïdes est habituellement la conséquence de la recherche itérative des effets psychiques induits par des doses élevées de ces substances, ou pour éviter les effets désagréables du sevrage.

La pharmacodépendance aux glucocorticoïdes est une notion maintenant connue des sportifs: la poursuite de la prise de ces médicaments par les sportifs, malgré le risque notoire d'effets indésirables et de dépendance, est un argument supplémentaire pour affirmer la pharmacodépendance. Le mésusage, l'abus de glucocorticoïdes, les comportements de transgression (détournement d'ordonnances, trafics variés, comportements éventuels à risques au cours d'injections) sont des critères pour diagnostiquer cette pharmacodépendance mais aussi pour caractériser la gravité de celle-ci. Il faut signaler que les données expérimentales montrent, depuis longtemps, que les glucocorticoïdes induisent un effet de renforcement positif et favorisent les rechutes de la cocaïnomanie: cet effet serait lié à l'interaction des glucocorticoïdes avec les projections dopaminergiques sur le *nucleus accumbens*^{xxix}. Chez l'humain, l'administration aiguë de cortisol déclenche du « craving » (un « besoin impérieux ») chez les dépendants à la cocaïne^{xxx}: c'est un facteur de stress qui peut favoriser les pharmacodépendances à plusieurs substances.

La pharmacodépendance aux glucocorticoïdes a été peu explorée chez l'humain jusqu'ici; aussi des études cliniques sont nécessaires.

SYNTHÈSE

VOIE D'ADMINISTRATION	RISQUES POTENTIELS
Injection locale	Effets indésirables locaux: complications septiques, atrophie musculaire, atrophie dermo-épidermique, lipoatrophie, dépigmentation, rupture tendineuse, arthropathies microcristallines... Effets indésirables généraux: insuffisance surrénalienne aiguë, réactions d'hypersensibilité, ostéonécrose aseptique (notamment de la tête fémorale ou de la tête humérale)...
Applications cutanées	Lors d'une corticothérapie locale prolongée : atrophie dermo-épidermique, vergetures, retard de cicatrisation, dépigmentation, eczéma de contact... Le risque de syndrome de Cushing ne peut être exclu, en cas d'application sur une surface lésée ou étendue.
Administration par voie nasale	Irritation des muqueuses nasales et de la gorge, épistaxis, céphalées, troubles du goût et de l'odorat, candidoses nasale ou pharyngée, réaction d'hypersensibilité, perforation du septum nasal, hypertonie oculaire...
Administration par voie auriculaire	Irritation des muqueuses auriculaires, candidose, réaction d'hypersensibilité...
Inhalation	Ostéoporose, insuffisance surrénalienne.
Administration systémique	Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie des ceintures, insuffisance surrénalienne aiguë, syndrome de Cushing...

PARTIE 3 : Recommandations, conduite à tenir

1- Glucocorticoïdes et traumatologie du sport (aigüe ou chronique)

Il est essentiel de poser le diagnostic lésionnel le plus précocement possible.

→ Lors de lésions traumatiques aiguës, sachant qu'un certain nombre de pathologies présentent peu ou pas d'inflammation, il existe dans la plupart des cas des alternatives thérapeutiques aux glucocorticoïdes, il est donc recommandé d'instaurer une prise en charge associant un repos respectant les temps de cicatrisation, de la physiothérapie et la prescription d'antalgiques.

Dans le cadre des lésions aiguës, la corticothérapie locale n'est pas indiquée en première intention, sauf situation exceptionnelle.

→ Dans le cas d'une lésion chronique, si l'injection locale de glucocorticoïdes s'avère toutefois nécessaire^{xxxxi}, il faut être attentif au choix du corticoïde (liposoluble ou hydrosoluble) en fonction de la localisation de la lésion, afin de limiter le passage systémique, en privilégiant l'usage de glucocorticoïdes retard. Les injections locales de glucocorticoïdes doivent être réalisées par un médecin expérimenté dans les gestes locaux et avec une technique adaptée, en évitant dans la mesure du possible de les répéter. De plus les dérivés fluorés doivent être réservés aux injections intra-articulaires pour minimiser le risque de lipodystrophie (voir tableau ci-dessous^{xxxxi}).

Principaux produits d'infiltration cortisonique

Molécule	Nom commercial	Indication	Cristaux	Puissance anti-inflammatoire (1 ml)	Durée d'action
Bétaméthasone	Diprostène Célestène chronodose	A, PA, PT	+	46.5	3-6 semaines
Cortivazol	Altim	A, PA, PT + épidural	+	41.5	1-6 semaines
Acétate de prednisolone	Hydrocortancyl	A, PA, PT + épidural + intrathécal		25	
Acétate d'hydrocortisone	Hydrocortisone				
Méthylprednisolone	Dépo-Médrol				
Acétonide de triamcinolone	Kénacort 40 mg Kénacort 80 mg	A	++	50	
Hexacétonide de triamcinolone	Hexatrione	A	+++		

A: infiltration intra-articulaire / PA: infiltration péri-articulaire/ PT: infiltration péri-tendineuse

En résumé, « une indication pesée (et non un geste « de facilité »), une antiseptie soigneuse, un geste unique (ou épisodique) sont les meilleurs garants d'une efficacité et d'une tolérance optimales de la corticothérapie locale adaptée à la pathologie de l'appareil locomoteur » (M. Bodin et V. Barberot).

En outre, il existe également des spécialités topiques contenant de la dexaméthasone pour application cutanée, qui peuvent éventuellement être prescrites comme traitement local d'appoint des tendinopathies et des entorses bénignes, pour lutter en particulier contre l'œdème.

2- Glucocorticoïdes dans les maladies allergiques et infectieuses

En dehors des situations d'urgence qui, par définition, conduisent à un arrêt momentané de l'entraînement et de la compétition, la prescription de glucocorticoïdes en traitement de pathologies de la sphère ORL est :

- envisageable par voie auriculaire, en association avec un antibiotique, comme traitement des otites externes sans perforation du tympan. Bien que le passage systémique soit considéré comme inexistant en l'absence de perforation tympanique, certaines spécialités sont toutefois susceptibles d'induire un résultat positif aux contrôles anti-dopage ;
- envisageable par voie nasale dans le traitement des rhinites allergiques. La durée du traitement est fonction de la durée d'exposition allergénique ;
- éventuellement envisageable par voie nasale comme traitement des sinusites aiguës ;
- éventuellement envisageable par voie générale, en cure courte, en cas de sinusites d'origine allergique, otites séro-muqueuses ou laryngites aiguës ;
- inutile dans le traitement des bronchites aiguës.

3- Dermocorticoïdes

Indications privilégiées pour la corticothérapie locale :

- eczéma de contact ;
- dermatite atopique ;
- lichénification.

Indications où la corticothérapie locale est l'un des traitements habituels^{xxx} :

- induration périnéale du cycliste ;
- dyshidroses palmo-plantaires.

Les glucocorticoïdes topiques pourront par ailleurs être utilisés dans le traitement d'autres dermatoses, plus exceptionnellement (par ex. : psoriasis, lichen, dermite d'irritation...), sachant qu'il peut exister des alternatives thérapeutiques.

Il faut être particulièrement vigilant vis-à-vis de l'état de la peau traitée, les dermo-corticoïdes retardant la cicatrisation des plaies et favorisant les infections. Plus la peau est lésée, plus le passage systémique sera important, avec des risques d'effets indésirables systémiques non négligeables, nécessitant une vigilance accrue.

Chaque dermatose doit donc être traitée par un corticoïde du niveau le mieux approprié (activité très forte, forte, modérée ou faible), en sachant qu'en fonction des résultats, on peut être conduit à lui substituer un produit d'une activité plus ou moins forte sur tout ou partie des lésions.

4- Recommandations générales

Dans tous les cas, respecter un temps de repos correspondant au délai de cicatrisation.

En cas d'utilisation de glucocorticoïdes, il est important de déterminer la plus faible dose efficace pour minimiser les complications.

Lorsqu'il existe des antécédents personnels de diabète (de type I ou II) ou d'ostéoporose, un traitement par glucocorticoïdes nécessitera une surveillance particulière.

Les différents effets osseux des glucocorticoïdes sont à la fois dose- et durée- dépendants et requièrent la mise en place d'un régime riche en calcium et d'une supplémentation vitamino-calcique *per os*, voire la prescription de bisphosphonates. Le régime devra également être pauvre en sel et riche en potassium.

Les glucocorticoïdes doivent toujours être prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- i Rapport d'activité 2004 du Conseil de Prévention et de Lutte contre le dopage : <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/054000221/0000.pdf>
Rapport d'activité 2005 du Conseil de Prévention et de Lutte contre le dopage : <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/064000520/0000.pdf>
Rapport d'activité 2006 de l'Agence Française de Lutte contre le dopage : http://www.aflld.fr/docs/actu41_RAAFLD-06complet.pdf
- ii <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp020903.htm>
- iii GINA. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION revised Nov 2006
<http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=60>
- iv LEADBETTER WB. Anti-inflammatory therapy in sports injury. The role of non-steroidal and corticoid injection. *Clin Sports Med* 1995;14:353-410.
- v ROCHCONGAR P, DE LABAREYRE H, DE LECLUSE J, et al. L'utilisation et la prescription des corticoïdes en médecine du sport. *Science & Sports* 2004;19: 145-154.
- vi DVORAK J, FEDDERMANN N, GRIMM K. Glucocorticosteroids in football: use and misuse. *Br J Sports Med*. 2006 Jul;40 Suppl 1:i48-54.
- vii VIDAL 2007.
- viii BRUNET-GUEDJ E., BRUNET B., GIRARDIER J., MOYEN B. *Médecine du sport*. 7^e édition. Paris, Ed. Masson 2006, pp 226-241.
- ix ALMEKINDERS L.C. Chapter 12: Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Corticosteroids In BHRKE M.S., YESALIS C.E: Performance enhancing substances in sports and exercise. 2002. pp 125-35.
- x DUCLOS M. Usage et abus de stéroïdes anabolisants et de glucocorticoïdes dans le sport. *Annales d'Endocrinologie* 2007;68:308-314.
- xi PETRIDES J, GOLD PW, MUELLER GP et al. Marked differences in functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis between groups of men. *Journal of Applied Physiology* 1997; 82(6):1979-1988.
- xii MARQUET P, LAC G, CHASSAIN AP, HABRIOUX G, GALEN FX. Dexamethasone in resting and exercising men. I.Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *J Appl Physiol* 1999;87:175-82.
- xiii FREYMOND N, CATELAIN A, QUEILLE E et al. Allergic reaction to methylprednisolone. *Rev Med Intern* 2003; 24: 698-700
- xiv PATERSON JW Chapter 16 Drugs acting on the respiratory tract. In MEYLER'S side effects of drugs 14th.

- xv ELLIS EF Corticosteroid regimens in pediatric practise. *Hosp. Pract* 1984;19:143-151
- xvi RAUX-DEMAY M.C., MAGNY J.P., IDRES N., GRIMFELD A., LE BOUC Y. Use of the low-dose corticotropin stimulation test for the monitoring of children with asthma treated with inhaled corticosteroids. *Horm Res* 2006;66:51-60
- xvii GUILLAUME G. Intérêt et limites des infiltrations de corticoïdes dans le sport. *J Traumatol Sport* 2002;19:106-13
- xviii DUCLOS M., GUINOT M., COSLY M. et al. High Risk of Adrenal Insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Jul;39(7):1036-1043
- xix KENDALL PH. Untoward effects following local hydrocortisone injection. *Ann Phys Med* 1958; 4 : 170-175
- xx HOLLANDER H. Intrasynovial corticotherapy in arthritis. *Mid State Med J* 1970;19:62-6.
- xxi McKEE MD, WADDELL JP, KUDO PA, RICHARDS RR. Osteonecrosis of the femoral head in men following corticosteroid therapy: a report of 15 cases. *CMAJ* 2001;164(2): 205-206
- xxii RICHARDS RN. Short-term corticosteroids and avascular necrosis: medical and legal realities. *Cutis* 2007;80(4):343-8
- xxiii LE COZ C. Paradoxe et pertinence des tests épicutanés positifs aux corticoïdes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:392-400
- xxiv MATURA M. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698-704
- xxv VIDAL 2007
- xxvi PATERSON JW Chapter 16 Drugs acting on the respiratory tract. In MEYLER's side effects of drugs 14th edition. Amsterdam, Ed. Elsevier 2000, pp 508-513.
- xxvii M. GUINOT, M. DUCLOS, N. IDRES, JC SOUBERBIELLE Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *Eur J Appl Physiol* 2007;99,3:205-216
- xxviii FERREIRA A, LAMARQUE S, BOYER P, PEREZ-DIAZ F, JOUVENT R, COHEN-SALMON C. Spontaneous appetite for wheel-running: a model of dependency on physical activity in rat. *Eur Psychiatry.* 2006 Dec;21(8):580-8.
- xxix MARINELLI M, PIAZZA PV. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 16:387-94
- xxx ELMAN et coll., *Psychopharmacol. Bull.* 2003; 37: 84-9
- xxi V. LEGRE Gestes locaux en pathologie sportive : anesthésiques, glucocorticoïdes. *Revue du Rhumatisme* 2007;74:602-607.
- xxii Avis de la commission de transparence du 18 avril 2007.

L'Afssaps a réalisé cette mise au point d'avril 2008 en collaboration avec un groupe d'experts composé de :

P. Rochcongar (Rennes) société française de médecine du sport, D. Barrault (Sens) expert AFLD, J-M. Coudreuse (Marseille) société française de médecine physique et réadaptation, J. De Lecluse (Paris) société française de traumatologie du sport, P. Dosquet (HAS), M. Duclos (Clermont-Ferrand) société française d'endocrinologie, G. Einsargueix (Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports), G. Gentile (Puyricard), P. Gillet (Nancy), J-L. Gries (Detwiller), V. Lebar (AFLD), Y. Le Bouc (Paris) société française d'endocrinologie, P. Legoux (Puteaux) société française de rhumatologie, M. Mallaret (Grenoble), A. Monroche (Angers) société française de médecine du sport, E. Polard (Rennes), M. Rieu (AFLD), J. Rodineau (Paris) expert AFLD, D. Rousseau (Paris) société française de traumatologie du sport, P. Thoreux (Paris) société française de chirurgie orthopédique.

La coordination scientifique et rédactionnelle a été réalisée par :

A. Castot (Afssaps), D. Irlès-Nasrallah (Afssaps), A. Rouleau (Afssaps).

Ont participé à l'élaboration de ce document :

S. Bekkai (Afssaps), M. Reidiboym (Afssaps), I. Yoldjian (Afssaps).

Ce document a été examiné par :

Le Groupe de Travail sur les médicaments de pneumologie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, présidé par B. Housset (Créteil).

Le Groupe de Travail sur les médicaments de rhumatologie et d'antalgie, exceptés ceux qui agissent sur le SNC, présidé par T. Bardin (Paris).

Le Groupe de Travail toxico-pharmaco-clinique des médicaments utilisés en dermatologie, présidé par C. Lebbe (Paris).

Ce document a été validé par la commission d'AMM du 10 avril 2008 présidée par le Pr D. Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur les sites internet suivants :
www.afssaps.sante.fr et www.afld.fr

Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé
143/147, bd Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00
fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.sante.fr

Agence française de lutte contre le dopage
229, boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Tel. : +33 (0)1 40 62 76 76
Fax : +33 (0)1 40 62 77 39
www.afld.fr



Laëtitia Jollin

Glucocorticoïdes et pratique sportive : Effets sur la prise alimentaire, la composition corporelle et différentes sécrétions hormonales

Les glucocorticoïdes (GC) sont des substances très utilisées en thérapeutique, mais parfois détournées de leur utilisation première par les sportifs en raison de leurs effets ergogéniques. Si les effets secondaires d'une prise chronique de GC sont bien connus, les répercussions d'un traitement court restent controversées. Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux effets d'un traitement d'1 semaine de GC (50-60 mg/j de prednisone/prednisolone) sur la prise alimentaire, la composition corporelle, la glycémie, l'insulinémie et la sécrétion d'adipokines chez des sujets masculins et féminins sportifs de loisir. Pour des raisons éthiques, cette étude n'a pu être conduite chez des sportifs de haut-niveau. Les adipokines (i.e., leptine et adiponectine) apparaissent significativement augmentées chez tous les sujets par le traitement de GC, mais celui-ci n'entraîne aucune modification de la prise alimentaire, de la composition corporelle ou de l'insulinémie. Il n'existe pas d'effet genre à l'exception de l'hyperglycémie mise en évidence sous GC uniquement chez les sujets de sexe masculin. Il apparaît également qu'un traitement d'une semaine de prednisone per os n'altère que de manière très transitoire l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, avec un retour à des concentrations basales de cortisol et de DHEA seulement 3 jours après la fin du traitement.

Mots clés : glucocorticoïdes - activité physique - prise alimentaire - composition corporelle – adipokines

Glucocorticoids and physical activity: Effects on food intake, body composition and hormonal secretions

Glucocorticoids (GC) are substances widely used in therapy, but sometimes diverted from their primary use by athletes for their ergogenic effects. Whereas the side effects of chronic use of GC are well known, the impact of short treatment remains controversial. We first investigated the effects of 1 week treatment of GC (50-60 mg/day of prednisone/prednisolone) on food intake, body composition, blood glucose, insulinemia, and adipokine secretion in male and female recreationally-trained athletes. For ethical reasons, this study could not be conducted in elite athletes. The adipokines (ie, leptin and adiponectin) appear significantly increased in all subjects after the GC treatment, but the treatment does not induce any change in food intake, body composition or insulin concentrations. There is no gender effect with the exception of hyperglycemia demonstrated with GC only in males. It also appears that the short-term treatment of oral prednisone alters the hypothalamic-pituitary-adrenal axis only very transient, with a return to basal levels of cortisol and DHEA only 3 days after of treatment.

Key words: glucocorticoids – physical activity – food intake – body composition - adipokines

Laboratoire AMAPP EA 4248
Université d'Orléans - 2, Allée du Château BP 6237
45062 Orléans Cedex 2, France
