

Les dangers des corticoïdes : la face cachée de l'iceberg

Docteur Martine DUCLOS

Service Sport-Santé, CHU Pellegrin, Bordeaux

Laboratoire Neurogénétique et Stress, INRA-UMR 1243, Université Bordeaux 2

La comparaison avec un iceberg et ses deux faces, visible et immergée, illustre bien à mes yeux la relation entre les corticoïdes et le sport.

I. Etat des lieux de la recherche

La face visible de l'iceberg peut être résumée en deux points :

- On considère généralement que l'usage de corticoïdes en utilisation locale ou par voie systémique de façon ponctuelle n'implique pas de dangers pour la santé du sportif.
- On n'a actuellement aucun argument pour dire que les glucocorticoïdes ont des effets ergogènes et sont utiles à des fins de dopage.

En effet, seules deux études ont été consacrées à la recherche d'effets éventuels des corticoïdes permettant de les caractériser comme une substance ergogène pour le sportif.

- Une étude menée par l'équipe de Gérard LAC a mis en évidence l'absence d'effets sur la VO₂ max et sur la fatigue de la prise de dexaméthasone chez des sujets modérément entraînés. En revanche, notons que les sujets qui avaient pris des corticoïdes avaient une réponse cardiaque maximale diminuée lors de l'épreuve de VO₂ max.
- Une étude menée aux Etats-Unis sur des sujets modérément entraînés soumis à une série d'exercices sous maximaux 4 heures après la prise de 4 mg de dexaméthasone a montré qu'il n'y avait pas de différence métabolique ou de différence de consommation d'oxygène par rapport au groupe témoin.

De ces deux études, on pourrait conclure que les corticoïdes, dépourvus d'effets ergogènes, n'ont aucune raison d'être inscrits sur la liste des produits dopants.

Je pense qu'une telle conclusion est extrêmement hâtive. En effet, ces deux études ont porté soit sur un exercice maximal relativement bref, soit sur des exercices sous maximaux. Aucune étude n'a été réalisée pour mettre en évidence l'effet des glucocorticoïdes lors d'une épreuve d'endurance prolongée ou au cours d'exercices brefs et intenses pratiqués jusqu'à épuisement.

Or il est fort probable que la perception de la douleur et de la fatigue serait alors atténuée par les glucocorticoïdes.

II. Les effets des glucocorticoïdes

Les chiffres sur le dopage sont éloquentes : les glucocorticoïdes représentent 42 % des substances mises en évidence en 2002 lors des contrôles antidopage en France, et 24,6 % des contrôles antidopage positifs lors du Tour de France 2002 (données du CPLD).

En étudiant plus en détail la physiologie et le rôle des glucocorticoïdes, de nombreux éléments suggèrent fortement un possible effet ergogène des glucocorticoïdes sur la performance sportive et/ou la récupération post-exercice.

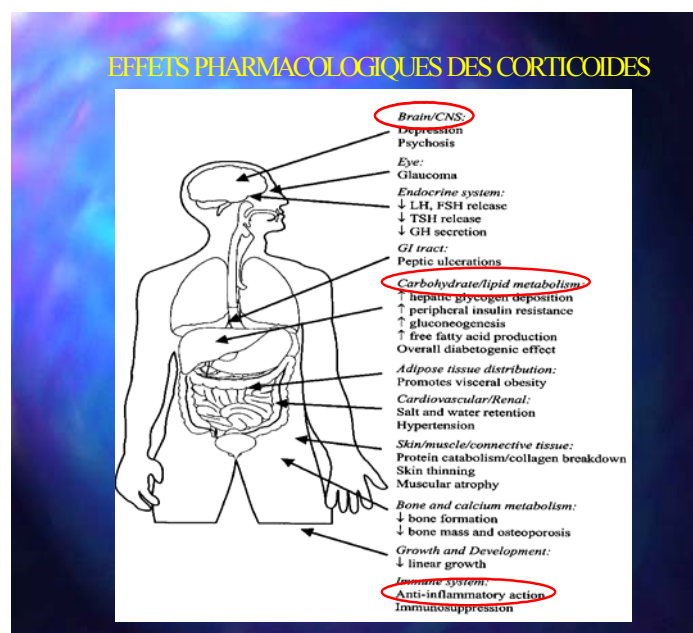
Quels sont les effets des glucocorticoïdes ?

1. Les effets centraux

Les glucocorticoïdes diminuent la douleur et pourraient avoir un effet sur la diminution de la fatigue et la perception de la douleur.

2. Les effets anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes peuvent diminuer les réactions inflammatoires au niveau du muscle et retarder ainsi la sensation de douleur et de fatigue.



3. Les effets métaboliques

Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de glycogène musculaire, et favorisent l'utilisation des lipides, éléments très intéressants au niveau du métabolisme énergétique du muscle chez un sportif. Une étude réalisée en 2004 - dont l'objectif n'était pas de mesurer la performance - a montré que, chez des sujets sains ayant pris pendant six jours de la prednisone orale à 0,5mg/kg/j, l'IGF1 a augmenté de 35 % à l'issue de cette corticothérapie. Il s'agit donc bien d'un facteur d'anabolisme musculaire.

GLUCOCORTICOIDES ET IGF-I

6j de prednisone orale 0.5mg/kg/j
6 sujets 22-41 ans

	Placebo	Prednisone	% Différence	P value
Glucose [mg/dl (mmol/liter)]	88 ± 2	102 ± 5	16	0.003
GH [ng/ml (µg/liter)]	0.86 ± 0.25 (0.86 ± 0.25)	0.88 ± 0.31 (0.88 ± 0.31)	2	0.967
IGF-I (total ng/ml)	281 ± 45	379 ± 49	35	0.042
IGF-II (ng/ml)	482 ± 54	451 ± 51	-6	0.027
IGFBP-1 (ng/ml)	40.01 ± 7.95	22.22 ± 9.19	-44	0.010
IGFBP-2 (ng/ml)	318 ± 95	276 ± 100	-13	0.020
IGFBP-3 (ng/ml)	3699 ± 289	3751 ± 245	1	0.685
Insulin [µU/ml (pmol/liter)]	3.97 ± 0.92	8.28 ± 1.64	109	0.004

Short et al. JCEM 89: 6198, 2004

4. Les effets ergogènes

Les travaux menés en expérimentation animale mettent en évidence des effets des glucocorticoïdes sur la performance. Ainsi, des rats ayant un accès volontaire à une roue d'activité augmentent de façon très significative leur activité dans la roue (en nombre de km courus par 24h) quand on leur injecte en sous-cutané de la corticostérone (l'analogue du cortisol chez le rat). En plus de cet effet stimulant de la corticostérone en aigu, l'administration de doses croissantes de corticostérone (par implantation de capsules délivrant de façon continue pendant 10 jours de la corticostérone à doses constantes) chez des rats préalablement surrénalectomisés augmente de façon dose-dépendante l'activité de course dans la roue de ces même rats. Ces résultats montrent que les glucocorticoïdes ont à la fois un effet stimulant en aigu (injection de corticostérone) et en chronique (implantation sous-cutanée de capsules délivrant de façon continue de la corticostérone) sur l'activité de course des rats. Cet effet serait lié à une stimulation de la production de dopamine au niveau du nucleus accumbens (mais aussi à l'activation d'autres régions du cerveau impliquées dans l'activité motrice).

Sur le plan métabolique, la dexaméthasone augmente la resynthèse de glycogène musculaire après un exercice musculaire (alors que le stockage de glycogène est moindre au repos par rapport aux rats placébos, du fait de l'insulino-résistance induite par la dexaméthasone). Cette synthèse accrue

de glycogène en post exercice favorise la récupération métabolique et est un facteur impliqué dans la performance.

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

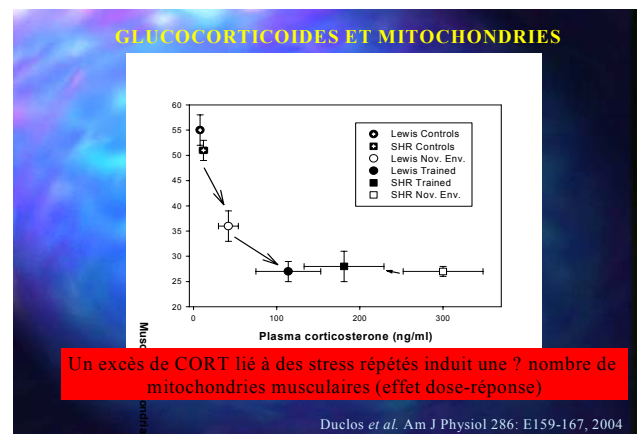
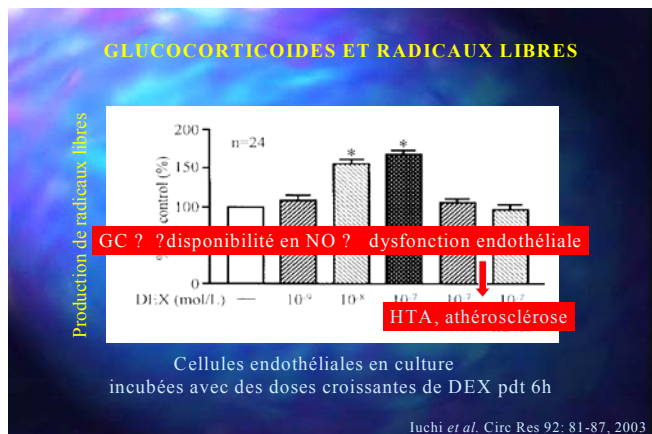
III. Les risques liés à l'utilisation des corticoïdes

Si l'on ne dispose pas d'études adaptées pour prouver l'existence d'effets ergogènes des glucocorticoïdes chez l'homme, on dispose en revanche d'informations importantes sur les effets délétères pour la santé de la prise de glucocorticoïdes. Ce document distingue leurs effets bénéfiques, connus, sur les cellules immunes et les vaisseaux, et un vaste spectre d'effets secondaires délétères portant sur un grand nombre d'organes.

Les risques liés à l'utilisation chronique de glucocorticoïdes à des fins thérapeutiques sont les suivants :

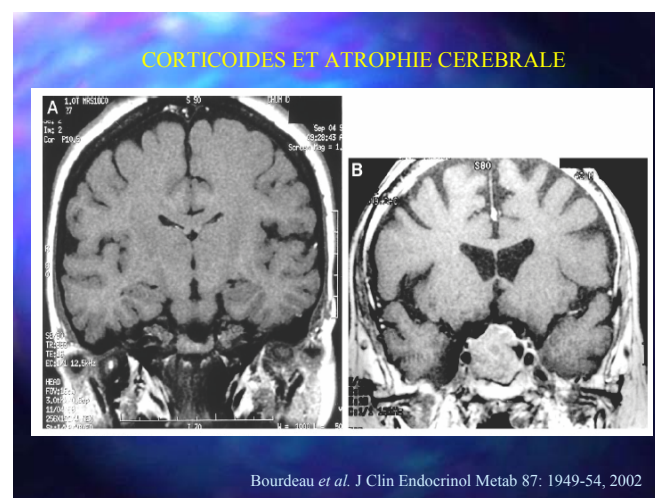
- risques osseux : ostéoporose et ralentissement de la croissance (chez l'enfant) ;
- insulino-résistance ;
- risques cardiovasculaires : HTA, athérosclérose ;
- risques psychopathologiques : développement de pharmacodépendance.

J'ai évoqué une étude qui montrait l'augmentation de l'IGF1 induite par la prise de glucocorticoïdes ; la même étude a mis en évidence une diminution conséquente (25 %) du débit sanguin au niveau de l'artère fémorale après six jours de prise de corticoïdes. D'autres études, chez l'animal, ont également fait état d'une diminution des débits vasculaires après prise de glucocorticoïdes. En effet, les glucocorticoïdes agissent aussi sur l'endothélium vasculaire. Quand on crée une hyperhémie transitoire en réaction à une obturation du débit sanguin de l'avant-bras par mise en place d'un garrot (brassard gonflé à 250 mmHg pdt 5 min), on observe chez les sujets sains, à la levée du garrot (mesures 60 et 90 secondes après la levée du garrot), une augmentation du débit sanguin de l'avant-bras qui est rendue possible par une vasodilatation de l'endothélium vasculaire NO-dépendante. Quand on fait cette mesure chez des sujets traités par glucocorticoïdes pour maladies auto-immunes, avant et pendant la corticothérapie (en moyenne 28j après le début du traitement par GC [12-50j]), on note une diminution de 43% sous corticothérapie. L'effet dépend de la dose et de la durée d'exposition aux glucocorticoïdes. Les mêmes auteurs ont montré sur des cellules endothéliales en culture que les GC induisaient de façon dose-dépendante une augmentation de la production de radicaux libres. Les radicaux libres diminuent la disponibilité en NO en induisant la production de superoxydes qui interagissent avec le NO conduisant à la formation peroxynitrites d'où augmentation de la consommation de NO. Cette diminution de la disponibilité en NO peut induire une dysfonction endothéliale, conduisant à l'HTA et à l'athérosclérose, qui sont des complications cardiovasculaires majeures liées à l'excès de glucocorticoïdes.

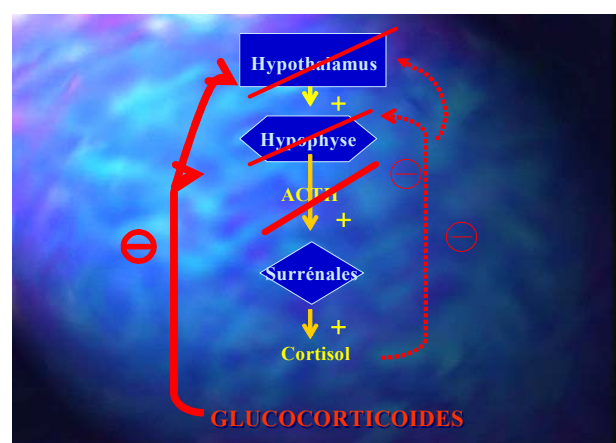
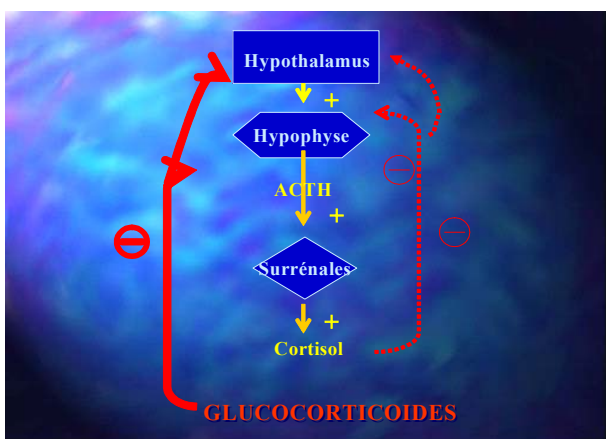


Cette production de radicaux libres augmentée sous l'action des glucocorticoïdes provient de la chaîne de transfert d'électrons mitochondriale, suggérant un dysfonctionnement mitochondrial. Or dans un travail précédent, nous avons montré chez le Rat qu'un excès de corticostérone endogène (correspondant au cortisol chez le rat) lié à des stress répétés induisait une diminution du nombre de mitochondries musculaires et qu'il existait une courbe dose-réponse entre GC et nombre de mitochondries musculaires. D'autres papiers avaient montré dans les années 70 et 80 que les GC de synthèse à doses pharmacologiques induisaient une diminution de nombre de mitochondries musculaires. Or la mitochondrie représente le principal site de production d'énergie de la cellule. Quand on sait que ce sont des glucocorticoïdes de synthèse qui sont utilisés par les sportifs dans le cadre du dopage et à des doses largement supraphysiologiques, on peut s'inquiéter sur leurs potentiels effets délétères sur le métabolisme mitochondrial musculaire.

Enfin, on sait désormais que les glucocorticoïdes peuvent entraîner une atrophie cérébrale. La toxicité des glucocorticoïdes était avérée pour l'hippocampe, donc pour les zones impliquées dans la mémoire et dans l'apprentissage ; on sait maintenant que leur effet s'étend aux zones corticales et extracorticales.



Outre les effets chroniques, une complication importante menaçant le pronostic vital peut survenir à l'arrêt de la prise de corticoïdes : l'insuffisance surrénalienne aiguë. Ce risque existe et n'est pas anecdotique. Lors du suivi longitudinal des cyclistes élités de la Fédération Française de Cyclisme, il a été mis en évidence la présence d'un nombre non négligeable d'insuffisances surrénaliennes vraies (cortisol indosable, absence de réponse au synacthène). Ainsi, sur 475 cyclistes élités suivis entre janvier et juillet 2001, 28 sur 475 soit 6% avaient des cortisolémies basses (inférieures à la moyenne moins deux déviations standards du kit de dosage utilisé). Plus grave, sur les 28 cyclistes, parmi les 15 qui ont accepté la réalisation d'un test au synacthène afin d'apprécier la profondeur de l'insuffisance surrénalienne, 8 cyclistes avaient une insuffisance surrénalienne vraie (cortisol bas et non stimuable par le synacthène). Les mêmes résultats ont été retrouvés lors du suivi longitudinal en 2002.



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

En conclusion, si les effets ergogènes des glucocorticoïdes sont bien démontrés chez l'animal, ils ne le sont pas encore chez l'homme faute d'études adaptées. Il est en effet difficile de croire que les GC représentent le produit le plus fréquemment retrouvé lors des contrôles antidopage sans qu'ils aient un quelconque effet sur la performance (et/ou la récupération). Par contre, les risques pour la santé des sportifs utilisant les GC sont bien démontrés. Ce qui dans tous les cas justifie le maintien des GC sur la liste des produits interdits par le Code Mondial Antidopage.

Questions-réponses avec l'amphithéâtre

Docteur Eric JOUSSELLIN

Nous avons testé à l'INSEP des marathoniens sur des protocoles variés, en leur faisant notamment répéter un protocole de mesure de VO₂ sur des tapis roulants jusqu'à l'effort maximal. Certains marathoniens avaient bénéficié au cours de leur entraînement d'infiltrations de corticoïdes au niveau des genoux pour des problèmes de pathologies rotuliennes. On a constaté chez ces derniers non pas une amélioration de la VO₂ mais une amélioration du seuil.

Je tiens par ailleurs à indiquer que la loi relative aux pratiques autorisées en matière de corticoïdes pose un problème important quant aux corticoïdes injectés par voie intra articulaire. En effet, ils passent immédiatement dans la voie générale et ont donc le même effet que les corticoïdes per os, qui sont quant à eux interdits.

Docteur Martine DUCLOS

C'est exact. Nous menons avec Jacques DE CEARRIZ, Michel GUINOT, Yves LE BOUC et le CPLD une étude sur les infiltrations, pour suivre la cinétique d'élimination urinaire des glucocorticoïdes et plasmatiques ; il s'agit précisément de montrer qu'il y a un passage systémique. Il est évident que de nombreux éléments juridiques doivent être revus. C'est la santé du sportif qui est en jeu. Les médecins doivent également avoir conscience du risque important en cas de malaise.

De l'amphithéâtre

Vous avez parlé tout à l'heure d'un risque de pharmacodépendance. L'action sur le *nucleus accumbens* est-elle directe ou indirecte ? La pharmacodépendance est-elle fréquente ? Est-elle liée à la dose administrée ?

Docteur Martine DUCLOS

L'effet sur le *nucleus accumbens* est un effet indirect : les glucocorticoïdes induisent la production de dopamine, neuromédiateur impliqué notamment dans le plaisir.

Les sujets développant une pharmacodépendance ont pour la plupart reçu des doses thérapeutiques, dans le cadre d'un traitement par glucocorticoïdes de maladies auto-immunes. Il y a certes un effet dose, mais le phénomène de dépendance est également lié à une vulnérabilité individuelle.

Docteur Patrick SCHAMASCH, Directeur du Département médical et scientifique du CIO

Je crains que cette présentation ne nous permette pas de répondre en tous points à ceux qui ne sont pas partisans, comme nous, du maintien des corticostéroïdes sur la liste des substances interdites. Auquel des trois critères de cette liste correspondent les corticoïdes ? Il est essentiel aujourd'hui de réussir à caractériser leur effet avec précision.

Docteur Martine DUCLOS

Il s'agit là d'un travail que nous voulons mener avec Michel GUINOT. Pour prouver l'existence d'effets ergogènes, il faudrait faire subir à des sujets un exercice physique jusqu'à épuisement, à 60 ou 70 % de VO₂ max. Notre hypothèse est que les sujets ayant reçu des glucocorticoïdes devraient courir plus longtemps. De plus, s'ils refont l'exercice le lendemain, même sans reprise de glucocorticoïdes, il est probable qu'ils soient capables de courir de nouveau plus longtemps, en raison des effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes et de la capacité accrue de resynthèse du glycogène qu'ils confèrent. C'est sur ce type de manipulations et non sur VO₂ max que l'on pourra démontrer les effets ergogènes des glucocorticoïdes.

Docteur Eliane MENUET, Médecin conseiller, DRDJSVA de Picardie

Pourquoi faudrait-il démontrer un effet ergogène des corticoïdes pour en interdire l'usage ? L'un des critères d'interdiction des substances dopantes est lié à l'effet facilitateur de performance ; il me semble que les effets psychologiques et antalgiques décrits suffisent à caractériser ces produits.

Je me désole que la réglementation soit aussi tolérante pour l'utilisation des corticoïdes par les sportifs. De surcroît, il est particulièrement inquiétant que les médecins du sport véhiculent une image fort positive des corticoïdes, qui leur apparaissent comme une solution miracle.

Docteur Martine DUCLOS

Le problème est que les effets que j'ai évoqués ont été prouvés chez l'animal et non chez l'homme. On ne peut donc utiliser cet argument, même si de nombreuses données laissent supposer sa prégnance : il ne s'agit à ce stade que d'hypothèses. Comme le rappelait Patrick SCHAMASCH, trois critères président à la décision d'interdiction. Celui qui me semble démontré dans le cas des corticoïdes est relatif au risque qu'ils constituent pour la santé.

Il est vrai que les médecins, médecins du sport mais également internistes et rhumatologues, sont convaincus que les glucocorticoïdes n'ont pas d'effets négatifs sur la santé. Ils se montrent souvent effarés par nos résultats. Un travail de la société française de médecine du sport vise actuellement à diminuer l'indication de glucocorticoïdes – les infiltrations n'ayant en outre jamais prouvé leur effet à moyen ou long terme.

Docteur Armand MEGRET, Médecin fédéral de la Fédération française de cyclisme

Les chiffres dont vous avez fait état concernant les altérations biologiques observées de façon systématique chez des sujets traités aux corticoïdes sont manifestement sous-évalués. En effet, quand les prélèvements sanguins sont effectués, de nombreux sujets devraient présenter en d'autres circonstances un cortisol effondré. Au regard des risques encourus, ne faudrait-il pas exiger qu'il y ait une surveillance de la fonction surrénalienne dans le cadre de la prescription de corticoïdes ?

Docteur Martine DUCLOS

Il conviendrait en effet de réaliser un contrôle toutes les semaines, jusqu'à ce que la valeur de cortisol plasmatique ne présente plus de risque pour le sportif.

Docteur Armand MEGRET

Il reste le problème de la responsabilité. Que risque-t-on en l'absence d'un tel suivi ?

Docteur Martine DUCLOS

Il est vrai que les choses ne sont pas claires. A mes yeux, c'est une responsabilité du médecin : il faut à la fois le consentement éclairé du patient et un suivi par le médecin de la cortisolémie.

Patrick MAGALOFF

Pour ceux qui étaient présents lors de la deuxième conférence nationale médicale interfédérale en novembre dernier, vous avez entendu Jacques RODINEAU affirmer avec fermeté qu'en aucun cas une infiltration ne devait être réalisée dans un cadre de facilitation de reprise de compétition.