

Revue générale

Position de consensus : apport des examens biologiques dans le diagnostic de surentraînement

Position statement: contribution of the biologic analyses in the diagnosis of overtraining syndrome

V.-A. Bricout^{a,*}, M. Guinot^a, M. Duclos^d, N. Koulmann^b, B. Serrurier^b, J.-F. Brun^e, P. Flore^a,
J.-C. Chatard^c, X. Bigard^b, A. Favre-Juvin^a

^a Service EFCR, unité fonctionnelle de recherche clinique, biologie et médecine du sport, CHU Sud, BP 185, avenue de Kimberley,
38042 Grenoble cedex 09, France

^b Département des facteurs humains, CRSSA, avenue des Maquis-du-Grésivaudan, La-Tronche, France

^c Laboratoire de physiopathologie de l'exercice et du handicap, faculté de médecine, Saint-Étienne, France

^d Service de médecine du sport et d'explorations fonctionnelles, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

^e Université Montpellier-I, et CERAMM CHU Lapeyronie, Montpellier, France

Reçu le 1^{er} juin 2006 ; accepté le 8 septembre 2006

Disponible sur internet le 19 octobre 2006

Résumé

Objectifs. – Apporter au travers d'une position de consensus, un outil complémentaire à celui de l'examen clinique pour le médecin du sport, et connaître les indications et les limites de la prescription des examens biologiques de repos chez le sportif présentant des signes cliniques évocateurs de surentraînement.

Actualités. – Une position de consensus a été rédigée à la suite d'une revue de la littérature portant sur les aspects hormonaux, hématologiques, immunologiques et métaboliques des états de surentraînement et de l'expérience clinique personnelle des auteurs. L'examen clinique et en particulier l'interrogatoire préalable sont indispensables avant toute prescription biologique. Les conditions préanalytiques et analytiques de prélèvements doivent être connues et standardisées. Les règles de prescription des examens biologiques sont discutées pour répondre aux questions suivantes : pourquoi prescrire ? Quand et comment prescrire ? Quels examens prescrire ?

Conclusion. – Il n'existe pas d'examen biologique pathognomonique de l'état de surentraînement. En revanche, certains examens biologiques nous paraissent pertinents pour réaliser le diagnostic différentiel et/ou caractériser les facteurs déclenchant ou favorisant cet état.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Objectives. – To provide a complementary tool to clinical examination for the sport physician and to determine the indications and the limits of the prescription of the blood analyses performed at rest in the athletes, who present clinical signs evocative of overtraining.

Current knowledge. – This position of consensus was established following a literature review on the hormonal, haematology, immunological and metabolic aspects, and the personal experience of authors. The clinical examination and particularly the medical interview are essential before any biological application. Pre-analytical and analytical conditions of sampling have to be known and standardized. The rules of biological analysis prescriptions are discussed in order to answer the following questions: Why to prescribe? When and how to prescribe? Which examinations to prescribe?

Conclusion. – There is no pathognomonic biochemical analysis relevant to the state of overtraining. However, some of several biological analyses appear relevant to us to carry out the differential diagnosis and/or to characterize the triggering or favouring factors of overtraining.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : VBricout@chu-grenoble.fr (V.-A. Bricout).

Mots clés : Sureentraînement ; Biologie

Keywords: Overtraining; Biological

1. Introduction

Les engouements actuels pour la pratique du sport et la médiatisation des événements sportifs, y compris des compétitions de masse, font que chaque pratiquant à son niveau a une tendance naturelle à intensifier son programme d'entraînement. Chaque exercice physique réalisé dans le cadre d'un programme structuré a pour conséquence d'induire des réponses physiologiques de différents systèmes qui se traduisent *in fine* par l'acquisition d'un état dit « entraîné » et par l'amélioration des performances sportives. L'ensemble des contraintes métaboliques, mécaniques, biochimiques induites par l'exercice physique et les contractions musculaires répétées nécessitent une phase de repos et de récupération indispensable pour le maintien de l'état de santé. Il se constitue ainsi un équilibre précaire entre les perturbations nécessaires de l'homéostasie induites par l'effort musculaire d'une part, et d'autre part l'efficacité des processus de récupération à l'origine des réponses adaptatives qui conduisent à l'état d'entraînement.

L'augmentation des contraintes (physiques et psychologiques) induite par l'entraînement peut conduire à perturber cet équilibre précaire et à développer des signes cliniques qui reflètent la mauvaise tolérance à l'entraînement. La traduction clinique des états d'intolérance de l'entraînement est « polymorphe », aspécifique [61,207] ; et on retrouve de manière assez constante un maître-symptôme : la fatigue persistante. À celle-ci s'associe une altération durable des performances, des troubles de l'humeur ou plus largement des perturbations neuropsychologiques. Les autres signes cliniques sont très inconsistants.

À partir de ce tableau, se pose alors la difficulté de déterminer avec précision la nature exacte de cet état : s'agit-il de fatigue, de surmenage ou de surentraînement. Dans la littérature scientifique, de très nombreux articles ont été publiés sur ce sujet, et il semble possible de proposer le schéma évolutif suivant : *l'état de fatigue* est la conséquence logique d'un entraînement intense, et normalement le sportif récupère rapidement (après un repos relatif de quelques heures à quelques jours) [30]. Si un déséquilibre se crée, par accumulation d'entraînement et/ou par accumulation de stress, spécifiques ou non de l'entraînement, il s'installe un *état de surmenage* (overreaching), caractérisé par une diminution transitoire des performances. La récupération est plus longue que précédemment, de quelques jours à quelques semaines [93]. Si cet état de surmenage persiste malgré l'observation d'un repos prolongé, il est alors possible d'évoquer un *syndrome de surentraînement* (overtraining). À ce stade, la diminution des performances est durable et prolongée, il s'y associe des signes cliniques et psychologiques de mal adaptation à l'exercice. La récupération peut dans ce cas demander de quelques semaines à quelques mois [61,193,205,207].

La tâche du médecin du sport dans sa démarche diagnostique peut alors être rendue difficile. C'est pourquoi le groupe de réflexion sur le surentraînement de la Société française de médecine du sport (SFMS) s'est engagé depuis quelques années dans une démarche de synthèse, de mises au point et de propositions à même d'aider le médecin dans le diagnostic du surentraînement. C'est ainsi qu'un document récent proposait de définir l'apport du questionnaire médical du sportif « fatigué » [58].

Les documents qui suivent ont pour objectifs de présenter un état des connaissances sur « l'apport des examens biologiques dans le diagnostic du surentraînement ». Il s'agit d'une synthèse de la littérature scientifique récente sur certains aspects particuliers de ce syndrome, qui par leurs conséquences hormonales, immunitaires ou biochimiques pourraient fournir des arguments biologiques intéressants pour le diagnostic. C'est ainsi que seront développées les principales fonctions hormonales, les explorations du métabolisme et les aspects immunohématologiques dans le contexte du surentraînement. Les auteurs ont particulièrement pris en considération, au sein de chaque chapitre, la pertinence de signes biologiques constants, suffisamment spécifiques de cet état, et susceptibles d'apporter une aide au diagnostic.

La synthèse de ces mises au point a été présentée dans le cadre d'une table ronde organisée au cours du XXV^e Congrès scientifique national de la Société française de médecine du sport qui s'est tenu à Saint-Étienne du 8 au 10 décembre 2005.

2. Explorations des principales fonctions hormonales¹

Certains auteurs [61] ont proposé que les principales manifestations cliniques du syndrome de surentraînement pourraient être la conséquence de l'altération des fonctions hormonales (catécholaminergiques, gonadotrope et corticotrope) consécutives aux contraintes répétées de la pratique sportive intensive. En effet, les hormones jouent un rôle essentiel dans les adaptations cardiorespiratoire et métabolique à l'effort [11], permettent à l'organisme des déficits énergétiques et le préparent également aux efforts suivants [171]. Les patients ayant une pathologie endocrinienne par déficit ou excès de production présentent souvent une asthénie, une intolérance à l'effort et des douleurs musculaires qui s'améliorent ou disparaissent quand les anomalies sécrétoires sont corrigées ou lorsque les patients bénéficient d'une substitution hormonale. Bien que l'entraînement semble modifier l'amplitude de la réponse hypothalamohypophysaire pour un effort musculaire donné [128,213], ses effets sur les fonctions endocriniennes basales — notamment pour les fonctions somatotropes et corticotropes — restent très discutés [45,213], même chez le sportif sur-

¹ Rédaction : V. Bricout et M. Guinot.

entraîné [206], comme chez les patients ayant un syndrome de fatigue chronique [30]. De nombreux facteurs sont en effet susceptibles de faire varier les paramètres hormonaux chez le sportif (type d'effort, durée, intensité, type d'entraînement, éléments nutritionnels). Ils peuvent expliquer la divergence des résultats entre certaines études. Compte tenu de ces discordances, il nous a semblé opportun de vérifier à travers une revue de la littérature quels pourraient être les intérêts des dosages hormonaux dans l'aide au diagnostic de surentraînement. Au préalable, il nous a semblé indispensable d'en lister les principaux facteurs de variation.

2.1. Conditions des dosages hormonaux dans le diagnostic de surentraînement²

De nombreux facteurs qui sont présentés par Tremblay et al. [200], sont susceptibles de faire varier les dosages hormonaux. On peut les scinder en conditions préanalytiques (caractéristiques individuelles et conditionnement des échantillons biologiques à tester) et en conditions analytiques (nature de l'échantillon dosé et technique de dosage employée). La multiplicité de ces éléments est une source de confusion dans l'interprétation des résultats et, doit être réduite en « standardisant » les conditions dans lesquelles sont effectués les dosages. Indépendamment du mode d'entraînement, il faudra éviter les modifications hormonales qui peuvent être induites par :

- l'heure du prélèvement (surtout pour le cortisol) ;
- le statut nutritionnel et l'équilibre énergétique précédant le prélèvement, notamment pour les hormones impliquées dans les régulations métaboliques (cortisol, hormone de croissance, insuline) ;
- l'absorption de toxiques (tabac, alcool) et/ou la prescription de médicaments (notamment glucocorticoïdes, contraception orale) pour le cortisol, la testostérone ou l'IGF-1 ;
- la distance par rapport au dernier effort, plusieurs heures voire 72 heures pouvant être nécessaires pour recouvrer les valeurs basales après un effort intense et prolongé [36,108], en particulier pour les axes somatotrope (IGF-1 et IGFBP-1) et gonadotrope (testostérone).

Enfin, il ne faut pas oublier l'éventualité d'un dopage hormonal qui, à défaut d'être évité, est une source importante de modifications de ces paramètres.

Les caractéristiques des sujets (âge, sexe, ethnie et composition corporelle) peuvent expliquer certaines variations biologiques chez le sujet non sportif comme chez le sportif de haut niveau [89]. L'âge, en particulier, est une source d'erreur d'interprétation surtout lorsqu'on s'intéresse à des sujets jeunes (en période péri- ou post-pubertaire). En effet, les normes des dosages peuvent varier de manière importante à la fin de la deuxième et au début de la troisième décennie surtout pour l'axe somatotrope (IGF-1 et ses protéines porteuses).

Concernant les conditions analytiques, des variations importantes peuvent provenir de la technique de dosage employée, en raison de la spécificité des anticorps utilisés et de la possibilité de réactions croisées avec d'autres substrats hormonaux (endogènes ou exogènes). La plupart des méthodes utilisent des immunodosages. Une meilleure précision est obtenue grâce aux techniques utilisant des marqueurs radioactifs spécifiques (RIA ou IRMA) [147]. La technique de référence est celle qui utilise la chromatographie en haute performance, qui n'est toutefois pas réalisable en routine (Tableau 1).

2.2. La fonction corticosurrénalienne³

L'axe hypothalamohypophysosurrénalien permet à l'organisme de répondre et de s'adapter à de nombreuses conditions stressantes (vasculaires, infectieuses, traumatiques, métaboliques, psychologiques... [171]) dont l'effort musculaire associe plusieurs d'entre elles. Ses propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et psychostimulantes qui présentent un intérêt dans l'adaptation aux efforts répétés, s'exercent par l'intermédiaire du cortisol, principal glucocorticoïde sécrété chez l'homme. Il contrôle notamment le métabolisme du glucose.

Le dosage isolé du cortisol ne permet d'apprécier la normalité de la fonction corticotrope. Le moment de son dosage est essentiel [199] puisque sa sécrétion varie normalement selon un rythme circadien (elle est maximale le matin, environ une heure après le lever et minimale vers minuit) [192]. Physiologiquement, la sécrétion de cortisol augmente après un repas ou un effort musculaire s'il est suffisamment intense ou prolongé [11,128]. Certaines situations pathologiques comme un déficit

Tableau 1
Principaux facteurs de variation des paramètres biologiques chez les sportifs

	Âge	Sexe	Nyctémère	Effort musculaire	Entraînement	Statut nutritionnel	Dérivés hormonaux
Hémoglobine	++	++	=	+	=	-- si carence martiale	EPO +++
Réticulocytes	=	=	=	+/-	?		Stéroïdes ++ GC +
Cortisol	=	=	+++	++	+/-	+ si déficit énergétique	GC - à ++ **
Testostérone	+	+++	=	+ à - selon durée et intensité	+/-	- si déficit énergétique	Stéroïdes +++ ou --- ** GC -
IGF-1	+++	=	=	+/-	+/-	-- si déficit énergétique	GH +++ Stéroïdes + ou = *
Ferritine	+	++	=	?	--	-- si carence martiale	

+++ ou --- : variations très importantes ; ++ ou -- : variations importantes ; + : ou - influence modérée ; +/- : influence discutée ; = : pas d'influence ; ? : données non trouvées dans la littérature ; * : dépend du type de molécule ; ** : dépend du type de molécule et/ou du délai du prélèvement par rapport à l'administration.

énergétique [11,75] ou un syndrome dépressif [76] qui peuvent se rencontrer chez un sportif augmentent également sa sécrétion. En revanche, elle peut être diminuée en cas d'administration de glucocorticoïdes de synthèse et être responsable d'une insuffisance surrénalienne symptomatique [192].

Le cortisol peut être dosé dans le plasma, les urines ou la salive :

- *cortisol plasmatique* : les dosages employés en routine mesurent le cortisol plasmatique total, c'est-à-dire lié à la *corticosteroid binding globuline* (CBG) et à l'albumine [192]. Le dosage de la fraction libre plasmatique qui est théoriquement le reflet de la fraction biologiquement active, est difficilement réalisable techniquement et financièrement.
- *cortisol salivaire* : le cortisol diffusant librement dans la salive, son dosage dans ce liquide biologique permet d'en mesurer la fraction libre [117]. La concentration salivaire du cortisol est bien corrélée à celle du cortisol libre plasmatique [199]. La simplicité du recueil salivaire en fait un dosage d'élection en ambulatoire chez le sportif. Cependant son utilisation reste limitée car il nécessite que le laboratoire soit équipé de techniques de radio-immunologie et car il n'est pas remboursé en ambulatoire.
- *cortisol urinaire* : environ 1 % du cortisol est excrété dans les urines sans avoir été métabolisé. Le dosage du cortisol libre qui s'effectue sur les urines de 24 heures (CLU) est un reflet de la sécrétion intégrée de cortisol sur cette période. Sa valeur s'élève proportionnellement à l'augmentation de la sécrétion totale de cortisol [13,201]. L'effort musculaire augmentant la sécrétion de cortisol, le recueil des urines de 24 heures doit impérativement s'effectuer un jour de repos sportif.

2.2.1. Effet de l'entraînement sur la fonction surrénalienne

Les modifications de la sécrétion basale de cortisol et de la fonction corticotrope induites par l'entraînement sont sujettes à débat. Ces discordances peuvent être expliquées pour partie par les différences entre les conditions expérimentales. Les effectifs sont parfois faibles limitant la puissance des études, les types de sport pratiqués, le type et les niveaux d'entraînement différent. De plus, les facteurs fréquemment associés à la pratique intensive du sport, tels que les déséquilibres énergétiques avec ou sans variations de poids, la fatigue aiguë ou le surentraînement, ne sont pas toujours contrôlés ou individualisés. Ainsi, Duclos et al. [42] n'ont pas mis en évidence de différence de la cortisolémie basale, ni du CLU [44] chez des marathoniens comparés à des sédentaires. Par ailleurs, le rythme nyctéméral du cortisol est aussi respecté, ce qui constitue un argument supplémentaire pour l'absence d'altération de la fonction corticotrope chez le sujet modérément entraîné [45].

Plusieurs études ont mis en évidence une élévation du cortisol plasmatique basal chez des sportifs très entraînés [55,57,113,128,136]. Dans certains cas, cette élévation était associée à

une perturbation du rythme nyctéméral [128], à un retentissement sur la fonction gonadotrope [125] ou à une perte de poids due à des apports caloriques inadaptés à la dépense énergétique [57,127]. L'augmentation du cortisol salivaire et du CLU a été mise en évidence respectivement au cours d'une saison de compétition de rugby [136] et chez des marathoniennes [211].

Il semblerait donc que la fonction corticotrope de repos soit normale lorsque l'entraînement est bien toléré. Il existe également une élévation de la concentration plasmatique de cortisol chez des sportifs très entraînés, asymptomatiques qui ne signifie pas l'existence d'un hypercorticisme. La vérification de l'existence d'une véritable perturbation de la fonction corticotrope nécessite des études complémentaires en essayant de contrôler les facteurs aggravants ou confondants tels que les déséquilibres énergétiques (qualitatifs — en particulier pour les apports glucidiques — ou quantitatifs) associés ou non à une stratégie de réduction pondérale comme cela est décrit chez les anorexiques [75].

2.2.2. Fonction surrénalienne et surentraînement

Certains auteurs ont trouvé que la concentration plasmatique basale de cortisol était identique chez les sujets surentraînés et des sujets entraînés non symptomatiques [137,206]. Nous avons également constaté chez des cyclistes professionnels au cours du suivi médical réglementaire (données personnelles non publiées) qu'il existait des valeurs de cortisol plasmatique supérieures aux valeurs de référence du kit de dosage dans 28 % des cas, alors que ces sportifs ne présentaient aucune altération du score de forme sur une échelle visuelle analogique [78]. Contrairement au syndrome de fatigue chronique, et même si cette notion est discutée [30], il ne semble pas exister de diminution du cortisol plasmatique basal chez les sportifs surentraînés. Enfin, il a été récemment proposé [5] le dosage du ratio cortisol/cortisone dans les urines de 24 heures comme indicateur de surentraînement, dont l'augmentation refléterait une diminution de la clairance métabolique du cortisol.

Plusieurs auteurs [7,137] ont montré que la réponse hypophysaire et/ou surrénalienne étaient diminuées durant un effort exhaustif chez des sportifs surentraînés (voir § sur fonction somatotrope) (Fig. 1).

2.2.3. Synthèse

Les études ayant évalué la fonction corticotrope par le dosage du cortisol basal ne permettent pas de différencier un sportif surentraîné d'un sportif fatigué ou tolérant. Il semble néanmoins exister fréquemment une élévation du cortisol plasmatique basal chez le sujet très entraîné et asymptomatique dont la signification physiopathologique n'est pas bien comprise. Devant une augmentation du cortisol plasmatique chez un sportif fatigué après avoir éliminé la prise éventuelle de contraception orale à base d'estrogènes, il est nécessaire de vérifier l'intégrité de la fonction corticotrope au repos en mesurant le cortisol à 8 et 18 heures (ou mieux 24 heures) ainsi que le CLU. Si le cortisol plasmatique est abaissé, il faut avant tout éliminer une insuffisance surrénalienne, en particulier post-corticothérapie (même à distance d'une administration).

² Rédaction M. Guinot.

³ Rédaction M. Guinot.

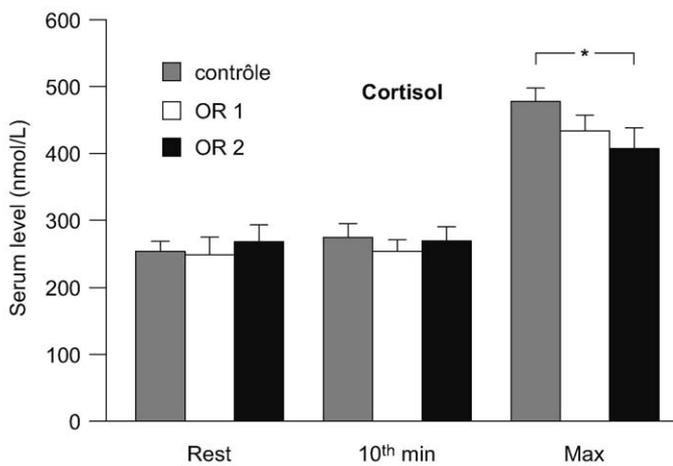


Fig. 1. Concentrations du cortisol avant, durant (dix minutes) et après un test d'endurance sur bicyclette ergométrique (83 %VO_{2max}). OR1 : sujets surmenés, OR2 : sujets surentraînés ; d'après [205].

L'évaluation du retentissement du surentraînement et/ou de l'entraînement intensif sur la fonction corticotrope nécessite des études complémentaires.

2.3. Les catécholamines⁴

Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) ont une double origine : endocrinienne (médullosurrénale) et nerveuse (système nerveux sympathique). C'est la raison pour laquelle on parle de système sympathomédullosurrénalien (glande médullosurrénale et système nerveux sympathique). La médullosurrénale produit et libère dans la circulation générale surtout de l'adrénaline (85 % de la production médullosurrénalienne), un peu de noradrénaline (10–25 %) et de très faibles quantités de dopamine. Ainsi, la plus grande partie de la noradrénaline circulante est issue non pas de la médullosurrénale mais des terminaisons nerveuses sympathiques. En effet, une partie de la noradrénaline libérée en tant que neurotransmetteur à partir des terminaisons nerveuses sympathiques s'échappe des jonctions synaptiques et entre dans la circulation générale.

Puisque la médullosurrénale représente la principale source d'adrénaline circulante, les variations des concentrations plasmatiques d'adrénaline reflètent assez fidèlement les changements de l'activité sécrétoire de la médullosurrénale et la concentration plasmatique d'adrénaline peut être considérée comme une mesure directe et fiable de l'activité de la médullosurrénale. Ce raisonnement n'est pas vrai pour la noradrénaline. La noradrénaline peut provenir de nombreux sites différents, et sa concentration plasmatique dépend de nombreux facteurs incluant l'activité sympathique nerveuse locale, l'activité de la médullosurrénale, et le débit sanguin local. Seulement 20 % de la noradrénaline libérée échappent aux jonctions synaptiques et diffusent dans la circulation générale. En conséquence, d'importantes augmentations de l'activité locale sympathique peuvent s'accompagner de faibles changements des

concentrations plasmatiques de noradrénaline. En d'autres termes, la concentration plasmatique de noradrénaline ne représente pas un bon indice ou un indice précis de l'activité sympathique.

2.3.1. Techniques de dosage et limites méthodologiques

Le dosage des catécholamines plasmatiques est un moyen peu fiable d'évaluer leur sécrétion sauf dans des conditions où leur concentration plasmatique est fortement augmentée comme à l'arrêt d'un exercice musculaire. À l'inverse, au repos, de nombreux facteurs peuvent influencer sur la concentration plasmatique de catécholamines. Ainsi, par exemple, on a cru pendant longtemps qu'il existait des changements circadiens de la concentration plasmatique et urinaire de catécholamines, la concentration la plus basse étant obtenue pendant la nuit [124,191]. En fait, ces variations nyctémérales de la concentration plasmatique de catécholamines sont liées non pas à un rythme endogène de sécrétion mais aux changements de posture des sujets étudiés. Utilisant une technique de prélèvement centrale (cathéter situé au niveau de la veine cave) et après analyse spectrale, Schöfl et al. [176] ont montré clairement qu'il n'existait pas de rythme endogène de la concentration plasmatique de catécholamines. Ces résultats apparemment discordants avec les études précédentes s'expliquent par le fait que, dans les travaux précités, le cathéter était placé dans une veine de l'avant-bras, or, au niveau de l'avant-bras, les concentrations plasmatiques de noradrénaline sont particulièrement influencées par l'activité sympathique de l'avant-bras, cette dernière pouvant être stimulée quand le sujet tend son bras pour permettre le prélèvement veineux. De même, toute variation de la posture va stimuler la sécrétion de catécholamines ; ainsi il suffit d'augmenter de 25° la position des sujets pour stimuler significativement la sécrétion de catécholamines. Lors du passage en orthostatisme, il y aura aussi stimulation de la production de catécholamines.

Une partie des catécholamines plasmatiques est filtrée dans les urines, son recueil sur 24 heures (ou sur 12 heures) permet une analyse de la sécrétion du système sympathomédullosurrénalien sur cette période (sécrétion intégrée sur 24 heures) et surtout s'affranchit de l'effet stress de la ponction veineuse.

2.3.2. Effet de l'entraînement sur les catécholamines

Au repos, à distance de tout exercice, il n'existe pas de différence entre les concentrations plasmatiques d'adrénaline et noradrénaline entre les sujets sédentaires et les sujets entraînés [40]. La sécrétion nocturne de catécholamines (urines recueillies de 22 à 8 heures au décours d'une journée sans exercice) est également identique entre sédentaires et entraînés [77] (Fig. 2).

En revanche, lors d'une journée avec exercice (endurance ou musculation) l'excrétion urinaire des 24 heures est significativement plus élevée par rapport à celle obtenue chez les mêmes sujets lors d'une journée de repos, mais sans dépasser les normes du laboratoire [150,160]. Une seule étude rapporte que la concentration plasmatique des catécholamines moyennée sur 24 heures (adrénaline et noradrénaline) est significati-

⁴ Rédaction M. Duclos.

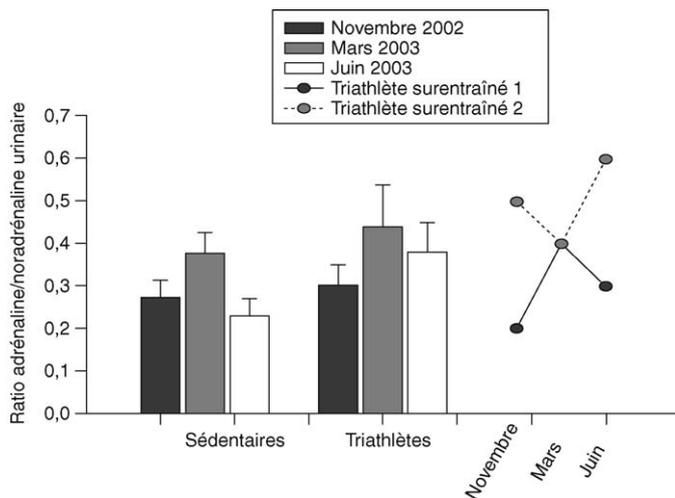


Fig. 2. Évolution du ratio adrénaline/noradrénaline urinaire (urines nocturnes) chez des sujets sédentaires, chez des triathlètes sans signe de surentraînement et chez deux triathlètes surentraînés. Les mesures ont été faites en novembre (reprise de la période d'entraînement pour les triathlètes), mars (période d'entraînement intensive) et juin (compétitions) ; d'après [77].

vement plus élevée chez les sujets entraînés en endurance par rapport aux sédentaires [39]. Bien que cette étude puisse être contestée sur le plan méthodologique (les prélèvements ont été faits chez des sujets qui maintenaient leur activité sportive habituelle et surtout il s'agit de prélèvements sanguins et non pas urinaires), il est intéressant de noter la discordance existant entre des concentrations plasmatiques de catécholamines basales (en dehors de toute activité sportive) plus élevées et une fréquence cardiaque de repos significativement plus basse chez les sujets entraînés en endurance par rapport à des sujets sédentaires. Une des explications évoquées pour expliquer cette discordance est une diminution du nombre de récepteurs β -adrénergiques au niveau du myocarde d'où une diminution des effets sympathomimétiques exercés à ce niveau. D'autres auteurs ont rapporté une diminution du nombre de récepteurs β -adrénergiques lymphocytaires chez les sujets entraînés en endurance [65,173]. Cette diminution serait la conséquence de l'augmentation répétée de catécholamines induite par chaque session d'exercice. Il y a donc actuellement un nombre convainquant et reproductible d'études qui rapportent qu'une diminution du nombre de récepteurs β -adrénergiques associée à des modifications post-récepteurs (mécanismes de transduction cellulaire c'est-à-dire les phénomènes impliqués dans la transmission du message après que l'hormone se soit fixée sur son récepteur) seraient impliquées dans l'adaptation à l'entraînement en endurance, voire dans le surentraînement (cf § surentraînement).

2.3.3. Effet de l'entraînement en endurance sur la réponse des catécholamines à l'exercice

2.3.3.1. Exercice sous-maximal. À même intensité relative, les réponses plasmatiques d'adrénaline et noradrénaline à des exercices sont identiques entre des sujets sédentaires, des sujets modérément entraînés (courant 24–40 km par semaine) et des

sujets très entraînés (plus de 72 km par semaine) [40]. Ces résultats vont dans le même sens que ceux rapportés pour les autres axes endocriniens et montrent qu'il existe une adaptation métabolique et endocrinienne à l'exercice car si la charge relative est la même, il est bien évident que la charge absolue est bien supérieure chez les sujets entraînés [43].

2.3.3.2. Exercice maximal et supramaximal (100 et 110 % VO_{2max}). En revanche, l'entraînement en endurance augmente la capacité maximale de réponse ou de stimulation médullosurrénalienne : la sécrétion d'adrénaline (mais pas de noradrénaline) est significativement plus élevée chez des sujets entraînés comparés à des sédentaires en réponse à des stimulations intenses : test d'hypoglycémie insulinique, hypoxie, hypercapnie [107], exercice maximal et supramaximal (100 % et 110 % VO_{2max}) [40,107].

2.3.4. Catécholamines et surentraînement

Le profil plasmatique et urinaire des catécholamines en cas de surentraînement est mal défini : augmentation [208], diminution [121,130,208] voire absence de modification des concentrations plasmatiques ou urinaires de catécholamines [77,206,208] ont été associées au surentraînement. De nombreux facteurs peuvent induire des variations des concentrations de catécholamines et donc utiliser ce dosage pour affirmer le surentraînement implique d'obéir à des règles rigoureuses. Hooper et al. [92] ont tenté de réconcilier ces résultats discordants en émettant l'hypothèse que le surentraînement pouvait évoluer en deux phases : la première correspondrait à une phase de réaction au stress et se traduirait par des concentrations élevées de catécholamines au repos tandis que dans une seconde phase plus avancée surviendrait un « épuisement des surrénales » et une diminution significative de l'activité du système nerveux sympathique se traduisant par une diminution des concentrations plasmatiques et de l'excrétion urinaire des catécholamines. Cette hypothèse n'est néanmoins pas démontrée par les résultats des auteurs. Par ailleurs, le terme « d'épuisement des surrénales » est difficile à accepter car en pathologie médicale, plusieurs maladies s'accompagnent de façon chronique (plusieurs années) d'une augmentation majeure et permanente de la sécrétion de cortisol et/ou d'adrénaline. Or, il n'a jamais été décrit d'épuisement des surrénales chez ces malades. Le cortisol et l'adrénaline étant indispensables à la vie, il est en effet difficile de concevoir que l'organisme qui présente des mécanismes de maintien de l'homéostasie particulièrement fins puisse « s'épuiser » après activation répétée des surrénales. Il ne faut jamais oublier la grande plasticité des glandes endocrines qui sont capables de s'adapter et donc de s'hypertrophier pour augmenter leur production de façon prolongée si nécessaire.

Bien que le dosage des catécholamines urinaires présente beaucoup plus de fiabilité et de reproductibilité qu'un dosage plasmatique, puisqu'il représente la sécrétion intégrée de catécholamines pendant toute la période de recueil, l'analyse de la littérature montre le manque de sensibilité et de spécificité des catécholamines urinaires et plasmatiques dans le diagnostic

biologique du surentraînement. Dans le travail d'Uusitalo et al. [208], neuf femmes entraînées en endurance ont augmenté le volume de leur entraînement à forte intensité de 130 % et le volume de leur entraînement de base de 100 % pendant six semaines, tandis que six autres ne modifiaient pas leur entraînement et servaient donc de témoins. À l'issue de ces six semaines, 56 % des femmes (5/9) ont été considérées en *overreaching* (diminution significative de VO_{2max}). Les catécholamines urinaires n'ont été d'aucun support diagnostique, contrairement à ce que suggèrent Lehmann et al. [121]. En effet, ces derniers auteurs proposent qu'une baisse de 50 % de l'excrétion urinaire nocturne des catécholamines pourrait être un marqueur de surentraînement. Effectivement, dans l'étude précitée, deux des femmes en *overreaching* ont présenté ce profil mais pas les trois autres. De plus, une diminution de plus de 50 % de la concentration de noradrénaline urinaire a été mise en évidence chez quatre femmes non surentraînées dont trois appartenaient au groupe témoin. Dans le travail de Gouarné et al. [77], dix triathlètes ont été suivis pendant une année et deux ont développé un surentraînement : le premier présentait une augmentation et l'autre une diminution de l'excrétion urinaire nocturne des catécholamines, soulignant la grande variabilité de réponse catécholaminergique et son absence d'intérêt dans le diagnostic d'*overreaching* [208] ou de surentraînement [77].

Le travail suivant confirme cette réflexion mais en plus introduit la notion de sensibilité tissulaire aux catécholamines. Schaller et al. [173] ont augmenté la charge d'entraînement (+60 %) chez des sujets modérément entraînés en endurance : un groupe était soumis à une augmentation de l'intensité de l'entraînement tandis que l'autre groupe augmentait son volume, sur une période totale de dix semaines. Avant cette intensification de l'entraînement et à l'issue des dix semaines, les sujets étaient évalués (mesure de VO_{2max} sur tapis roulant avec détermination de la réponse des catécholamines plasmatiques, nombre de récepteurs lymphocytaires β -adrénergiques et étude de la réponse de ces récepteurs à la stimulation par l'isoproterenol [β -agoniste] au repos et après exercice intense mené jusqu'à épuisement [VO_{2max}]). Sur les 15 sujets étudiés, sept ont présenté des signes cliniques évoquant un *overreaching*. Il était impossible de distinguer biologiquement, d'après les dosages de catécholamines, les sujets en *overreaching* de ceux qui avaient bien supporté l'augmentation de la charge de l'entraînement. Dans cette étude, en revanche, un marqueur s'est avéré intéressant : la détermination du nombre de récepteurs β -adrénergiques lymphocytaires et l'étude de la fonction post-récepteur. En effet, alors qu'il est bien démontré que l'entraînement en endurance induit une diminution significative du nombre de récepteurs β -adrénergiques lymphocytaires [65, 173], cette diminution des récepteurs β -adrénergiques lymphocytaires était significativement moindre chez les sujets qui avaient présenté des signes évoquant un *overreaching* (modification de l'humeur, fatigue, troubles végétatifs). Reste à déterminer les conséquences cliniques de telles modifications. Dans tous les cas, ces résultats ne font que souligner que les variations hormonales plasmatiques et urinaires ne rendent compte que d'une partie de l'effet de ces mêmes hormones. Cela doit

nous inciter à rester extrêmement prudent dans l'interprétation des dosages hormonaux.

2.3.5. Synthèse

L'exploration de l'activité du système sympathomédullorénal par des dosages de catécholamines urinaires sur 24 heures ou en période nocturne sur 12 heures, le dosage plasmatique ponctuel n'ayant pas d'intérêt, ne permet pas de distinguer un sujet surentraîné d'un sujet fatigué : la variabilité interindividuelle est trop importante que ce soit dans des conditions d'entraînement bien supporté ou dans des conditions de surentraînement.

2.4. La fonction gonadotrope⁵

2.4.1. Exploration de la fonction gonadotrope au repos

Les hormones stéroïdes sont sécrétées par les gonades et/ou par le cortex surrénalien. Leur transport dans la voie sanguine se fait ensuite sous deux formes. La première forme de transport majoritaire des ces stéroïdes (~98 %) se fait par une liaison à une protéine spécifique, la SHBG (sex hormone binding globulin). Quant à l'albumine, protéine majoritaire du plasma, elle présente une grande capacité mais une faible affinité pour ces hormones, et la liaison suit une loi de polarité selon laquelle les stéroïdes peu polaires comme l'estradiol (E2), s'y fixent préférentiellement. La seconde fraction minoritaire (0,5 à 2 %), non complexée à des protéines, représente la forme biologiquement active, dite forme libre. Au final, les stéroïdes libres exercent leurs effets sur les tissus cibles par le biais de récepteurs stéroïdiens spécifiques [102]. Les sécrétions de ces hormones reposent sur le fonctionnement de l'axe hypothalamohypophysogonadique, et permettent l'expression des effets androgéniques d'une part et anaboliques d'autre part. Les dosages de ces stéroïdes permettent de nombreux diagnostics médicaux, et sont par ailleurs, le reflet d'une fonction gonadotrope normale tant chez les hommes que chez les femmes. L'ensemble des hormones stéroïdes peut ainsi être évalué dans le plasma, et/ou les urines, la testostérone pouvant aussi faire l'objet de dosages salivaires. Il faut préciser ici que le dosage de la testostérone libre est peu fiable par RIA, et on lui préfère en biologie clinique les dosages de testostérone biodisponible. Dans le cadre du surentraînement, la testostérone retient particulièrement l'attention des différentes études publiées dans la littérature scientifique internationale. Néanmoins, certains travaux se sont attachés à mesurer les variations de la SHBG en vue d'étudier sa valeur diagnostique dans le cadre du diagnostic de surentraînement [1,85]. Ainsi, une élévation de SHBG, pourrait « protéger » le faible pool de testostérone en cas de surentraînement, afin d'en éviter un turnover métabolique trop accéléré [172]. Cette hypothèse reste cependant non étayée par des valeurs de performance. Enfin, de nombreux travaux portant sur des sujets surentraînés ne trouvent pas de variations de SHBG, et ne permettent pas de retenir ce marqueur comme fiable [62,83,204].

⁵ Rédaction V. Bricout.

2.4.2. Fonction gonadotrope et entraînement

Les études concernant l'évolution de la fonction gonadotrope à l'exercice et/ou à l'entraînement ont fait l'objet de très nombreuses publications.

Après un exercice aigu court en force, les concentrations de testostérone s'élèvent [63,110,159] tout comme après un exercice aigu court en endurance [82]. Si l'exercice se prolonge durablement (*i.e.* marathon) la testostéronémie diminue [7,104,119,156]. L'entraînement en endurance provoque chez l'homme une diminution de la concentration de testostérone, [36,79,80,214] alors que l'entraînement en force élève cette concentration [83–85,112]. Enfin, une étude croisée d'entraînements en endurance et résistance [4] montre des concentrations plus basses pour les sujets entraînés par rapport aux sédentaires.

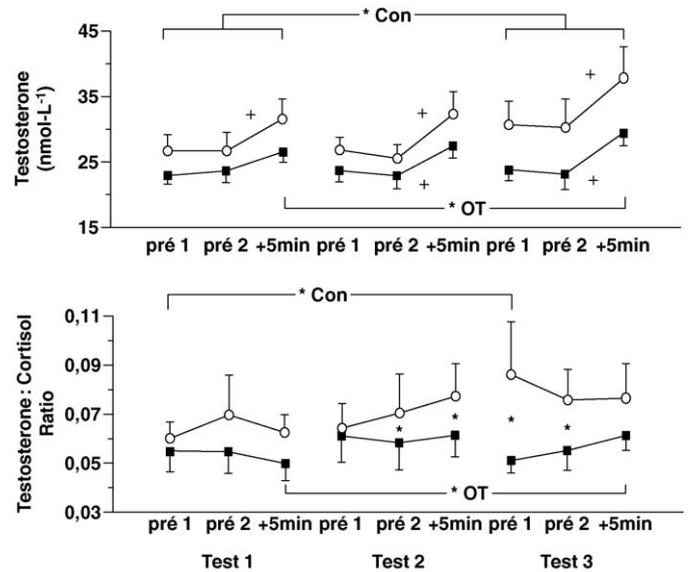
Cependant, au repos, les concentrations de testostérone ne sont généralement pas modifiées par l'entraînement, témoignant de la bonne adaptation neuromusculaire des sujets face à la charge d'entraînement [112]. Cependant, si le niveau d'entraînement s'intensifie, les concentrations de testostérone sérique diminuent [51,112].

Au regard de ces résultats, et parce que les fluctuations de la performance sont associées à des taux hormonaux altérés, et des profils endocriniens modifiés par l'exercice, il est possible de faire l'hypothèse selon laquelle les concentrations hormonales pourraient être des marqueurs précoces de surentraînement [64].

2.4.3. Fonction gonadotrope et surentraînement

2.4.3.1. Chez l'homme. Les études portant sur l'évaluation de l'axe gonadotrope de sportifs surentraînés montrent des résultats très contradictoires. Flynn et al. [59] observent une diminution de la testostérone sérique et de la testostérone libre en parallèle à une diminution plus ou moins durable de la performance suite à un entraînement en natation intense. Vervoorn et al. [209] observent une même diminution de la testostérone sérique mais sans diminution de la performance suite à un entraînement chez des rameurs. Il est donc difficile de préciser si la diminution de la testostéronémie est un indice de méforme, de fatigue ou de surentraînement. Les travaux de Urhausen et al. [205,206] confirment cette difficulté à corréler objectivement ce paramètre hormonal avec une baisse de la performance, et donc de faire un diagnostic de surentraînement.

Le rapport testostérone/cortisol plasmatique (T/C) a été proposé par Aldercreutz et al. [1] comme un indicateur de la balance entre activité anabolique de la testostérone et activité catabolique du cortisol, car ces deux hormones sont libérées en réponse à des exercices dépassant les 60 % du VO_{2max} [193]. Ainsi une diminution supérieure à 30 % de ce rapport (ou un abaissement de T/C inférieur à $0,35 \times 10^{-3}$) a été retenue par les auteurs de ce travail, comme étant le seuil limite entre fatigue et surentraînement. Toutefois, de nombreuses études se sont ensuite attachées à démontrer que ce rapport T/C ne pouvait pas être pertinent [6,64,206,209,210] (Fig. 3).



Moyennes +/- SEM

repos (pré 1: après 15 min & pré 2: après 30 min de calme allongé)

A + 5min (après des séries de 10 squats à 70% de la force max, répétées jusqu'à épuisement)

test 1 début, test 2 en milieu et test 3 en fin de la période de surentraînement.

Con: sujets contrôles (n=6) et OT: sujets surentraînés (n=11)

* Différence à P<0,05 entre Con et OT entre différents tests

+ Différence à P<0,05 entre pré 1, pré 2 et + 5min

Fig. 3. Évolution de la concentration de la testostérone et du rapport T/C chez des sujets mis en état de surentraînement, d'après [64].

Vervoorn et al. [209] ont montré que T/C diminuait effectivement chez des sportifs entraînés intensément en judo, mais sans qu'une baisse de la performance ne puisse être objectivée, or la diminution de la performance durable est un critère bien admis de définition du surentraînement. Urhausen et al. [206] comme Fry et al. [64] confirment que le rapport T/C reste inchangé chez des sportifs surentraînés alors que leur performance est altérée. Par ailleurs, les seules variations physiologiques du cortisol au cours du nyctémère montrent des cortisolémies oscillant de 800 à 200 nmol.L⁻¹ selon l'heure du prélèvement, pouvant induire des erreurs d'interprétation évidentes. De plus, il n'existe pas systématiquement une balance effective entre l'anabolisme médié par la testostérone et le catabolisme médié par le cortisol, ces deux hormones sont régulées au niveau hypophysaire par des stimulines différentes.

L'influence d'autres paramètres que ceux liés à l'exercice physique n'est pas non plus à négliger. Ainsi, le rôle d'une balance énergétique négative, où la prise alimentaire est très insuffisante peut modifier significativement la réponse périphérique hormonale, en diminuant la clairance métabolique de certains stéroïdes [196].

Le rapport T/C n'est donc qu'un indicateur dont l'usage nécessite une interprétation prudente car il n'y a pas à ce jour, de résultats objectifs permettant de discriminer un état de fatigue d'un état de surentraînement, avec ce seul rapport [64,120,121,130,149,206–208] (Fig. 3).

2.4.3.2. Chez la femme. L'utilisation de la testostéronémie comme un indicateur hormonal n'est pas justifiée puisque, les variations de la testostérone à l'effort sont très rares voire inexistantes, que ce soit après un exercice court de 30 minutes

[179] ou une épreuve longue de 75 km de course [103]. De ce fait, ce sont davantage les perturbations du cycle menstruel qui représentent un vaste spectre d'anormalités chez les sportives qui ont été proposées pour évoquer des états de surentraînement. Les sportives chez lesquelles ces dysfonctionnements ont été retrouvés sont le plus souvent des jeunes femmes qui s'entraînent intensivement (course, danse ou gymnastique) associant volume d'entraînement élevé, mais aussi régimes alimentaires inappropriés [177,215]. Les troubles du cycle menstruel ne sont donc pas pathognomoniques du surentraînement, mais sont sans doute davantage étayés par des déséquilibres de la balance énergétique.

Dans l'apparition de ces perturbations, il semble de plus très important de considérer le retentissement de l'axe corticotrope sur le fonctionnement de l'axe hypothalamohypophysogonadique. Kalra [99] a d'ailleurs souligné le rôle des peptides opioïdes endogènes dans la régulation de la sécrétion hypophysaire de LH.

Les troubles de la fonction ovarienne sont par conséquent complexes à gérer chez une sportive, et nécessitent des investigations spécialisées approfondies. Les dosages des gonadotrophines LH et FSH, dont on connaît les sécrétions pulsatiles doivent être réalisés dans des conditions standardisées [164], avant l'évocation de diagnostic pouvant avoir de lourdes conséquences psychologiques pour ces jeunes femmes. Les conséquences de dysfonctionnements hormonaux conduisant à des diagnostics de phases lutéales courtes, de dysménorrhée, d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée doivent s'accompagner des dosages des estrogènes et de progestérone qui chez les athlètes féminines sont significativement abaissées [37].

Chez la femme comme chez l'homme, les conséquences de ces perturbations endocriniennes ont des retentissements directs sur le métabolisme osseux, principalement centrées sur des anomalies de la densité minérale osseuse, de risques de fractures de fatigue [33,41,116,122] et pour lesquels les déficits caloriques et les troubles du comportement alimentaire peuvent y jouer un rôle supplémentaire non négligeable [177,215].

2.4.4. Synthèse

En accord avec les travaux d'Urhausen et Kindermann [207], il n'est pas possible aujourd'hui de diagnostiquer un surentraînement en se fondant sur les concentrations hormonales de repos, pas plus que l'usage du rapport T/C ne peut être retenu, le désavantage majeur du diagnostic du syndrome de surentraînement par les dosages hormonaux reposant sur la nécessité de disposer de conditions hautement standardisées, et de méthodes coûteuses. Cependant, le dosage de ces paramètres en deuxième intention chez des sportifs fatigués (ou en première intention lorsqu'il existe un point d'appel endocrinologique) permet de faire un diagnostic différentiel (insuffisance surrénalienne, maladie de Cushing, dysthyroïdie, insuffisance gonadotrope ou somatotrope) et de rechercher des facteurs aggravants du surentraînement (déficit énergétique, hypogonadisme, insuffisance surrénalienne post-corticothérapie...).

En revanche, puisque des diagnostics de surentraînement peuvent être établis sans qu'existe parfois de perturbations

objectives de l'environnement hormonal de repos, Urhausen et al. [206] ont proposé de diagnostiquer un surentraînement lorsque des sportifs montraient effectivement des réponses hormonales inappropriées en réponse à des tests d'effort courts à très haute intensité. Dans ce travail, comme dans de nombreux autres [59,121,202,205,209,210] il semble plus pertinent d'utiliser les variations de testostérone et de cortisol comme des indicateurs de fatigue, ce qui est aujourd'hui d'autant plus facile que le suivi longitudinal des athlètes de haut niveau devrait permettre de disposer pour chaque sportif de valeurs basales de référence. Cette orientation semble donc être un axe de recherche intéressant pour l'avenir.

2.5. La fonction somatotrope⁶

L'hormone de croissance (GH) est sécrétée par les cellules chromaffines de l'hypophyse antérieure. Comme pour l'axe corticotrope, sa production hypophysaire est augmentée lors de conditions stressantes, comme l'effort musculaire qui augmente la sécrétion de GH proportionnellement à l'intensité de l'effort [158]. En plus de son action sur la croissance, elle contrôle les métabolismes glucidique et protidique (effet anabolisant) par des effets directs sur les tissus cibles ou indirectement par l'intermédiaire de l'IGF-1 de manière endocrine (en stimulant sa production hépatique) et/ou auto- et paracrine [118]. Sa sécrétion est sous le contrôle de nombreux neuropeptides hypothalamiques, dont les principaux sont le GHRH (stimulateur) et la somatostatine (inhibitrice). Elle est régulée négativement par l'IGF-1, l'hyperglycémie et l'hypertriglycémie [72], et l'augmentation de la masse grasse viscérale. Elle est stimulée par les stéroïdes sexuels notamment durant la période pubertaire.

La sécrétion de GH étant pulsatile et aléatoire, son dosage ponctuel a donc peu d'intérêt dans l'évaluation de la fonction somatotrope au repos.

La mesure de la concentration plasmatique de l'IGF-1, qui est le reflet de l'activation du récepteur hépatique de la GH (GHR), semble donc préférable. En effet, sa concentration plasmatique n'est pas soumise à un rythme circadien, varie peu avec l'effort [212] et sa demi-vie plasmatique est d'environ 15 heures [97]. En effet, l'IGF-1 plasmatique est associé à des protéines de liaisons spécifiques (IGFBP), dont 80 % sous la forme d'un complexe ternaire de 150 kDa (acid labile subunit + IGFBP-3 + IGF-1). Ce complexe servirait de réservoir plasmatique en IGF-1 [97].

La concentration plasmatique d'IGF-1 dépend de l'activation du GHR. Celui-ci est régulé positivement par l'insuline [94], le statut nutritionnel [198] et négativement par certaines cytokines [31] et thérapeutiques hormonales (glucocorticoïdes, estrogènes). Ainsi, les états de dénutrition [94] les syndromes inflammatoires [163] et la contraception orale [123] peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'IGF-1.

⁶ Rédaction M. Guinot.

Chez le sportif, une diminution de la concentration plasmatique d'IGF-1 témoignerait d'altérations du fonctionnement du GHR provoquées par augmentation de la production de cytokines « pro-inflammatoires » (notamment l'IL-6) lors d'effort musculaires répétés et/ou par un déficit calorique (qualitatif ou quantitatif) s'inscrivant dans une stratégie d'amaigrissement (sports à catégorie de poids, sports d'endurance ou esthétique) ou par négligence des règles diététiques. L'insuffisance de réplétion des stocks glycogéniques (surtout s'il existe une insuffisance d'apport glucidique) augmentant la production d'IL-6 [166,190] constitue un facteur aggravant. Étant donné le rôle essentiel joué par l'IGF-1 dans l'anabolisme et l'utilisation du glucose par le muscle, la diminution de sa production hépatique peut constituer un facteur de surentraînement.

2.5.1. Effet de l'entraînement sur la concentration plasmatique d'IGF-1

Les résultats des études longitudinales ayant traité des effets de l'entraînement sur les concentrations plasmatiques d'IGF-1 sont très contrastés. Certaines montrent une diminution [144, 167,174], d'autres l'absence d'effet [50,111] et d'autres, une augmentation [28,109,134]. L'âge des sujets, le type de pratique, le niveau d'entraînement et le déficit de la balance énergétique sont une partie des facteurs confondants qui expliquent ces différences.

Inversement, les études transversales comparant des sujets entraînés à des sujets sédentaires montrent des concentrations plasmatiques d'IGF-1 supérieures à celle des sédentaires [133].

2.5.2. Surentraînement et fonction somatotrope

Aucune étude impliquant l'IGF-1 n'a intéressé le sujet surentraîné. Certains auteurs [93] ont proposé l'analyse du ratio IGF-1/cortisol comme reflet de la balance anabolisme-catabolisme à l'instar du rapport testostérone/cortisol. Cependant, Brun et al. [20] ont montré que la concentration plasmatique d'IGF-1 était inversement corrélée avec le score réalisé avec le questionnaire de surentraînement de la SFMS. Notre expérience issue du suivi médical réglementaire de cyclistes élités (données non publiées) montre également une diminution de la concentration plasmatique d'IGF-1 avec l'augmentation de l'état de forme. Des études sont donc nécessaires pour préciser le lien entre les variations d'IGF-1 qui restent modérées, la fatigue et le surentraînement (Fig. 4).

Une autre voie intéresse l'évaluation dynamique de la fonction somatotrope chez le sujet surentraîné. Plusieurs auteurs [7, 128,137,206] ont montré que la réponse de l'axe corticotrope et/ou de l'axe somatotrope était diminuée lors d'effort maximal ou d'un test pharmacologique (CRH ou hypoglycémie insulinique) chez des sujets surentraînés ou fatigués.

Ces études mettent en évidence l'influence de l'entraînement intensif sur les axes hormonaux, mais ne permettent pas de conclure formellement entre un phénomène d'adaptation au stress répété (diminution de la sensibilité hypophysaire en raison de stimulations itératives) et une désadaptation. Elles sont une voie d'exploration intéressante et nécessitent de futurs développements.

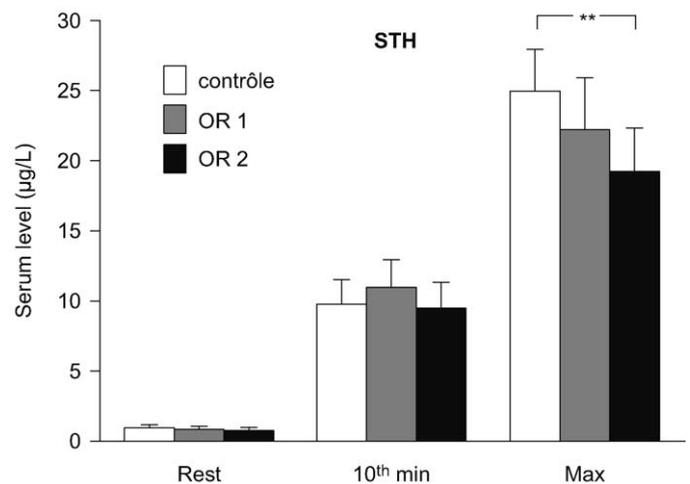


Fig. 4. Concentrations de l'hormone somatotrope avant, durant (dix minutes) et après un test d'endurance sur bicyclette ergométrique (83 % $\text{VO}_{2\text{max}}$). OR1 : sujets surmenés, OR2 : sujets surentraînés ; d'après [205].

2.5.3. Synthèse

L'exploration de l'axe somatotrope au repos ne permet pas de distinguer un sujet surentraîné d'un sujet fatigué ou tolérant. En revanche, le dosage de la concentration plasmatique d'IGF-1 permet de rechercher les facteurs aggravants ou déclenchants (troubles nutritionnels) et d'aider au diagnostic différentiel chez le sportif fatigué.

2.6. La fonction thyroïdienne⁷

La glande thyroïde produit deux hormones : la tétraiodothyronine ou thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), sous la dépendance d'une hormone hypophysaire : l'hormone thyroïdienne stimulante (TSH), elle-même sous le contrôle d'une hormone hypothalamique : la thyroïdolibérine (TRH). Les hormones thyroïdiennes exercent une action en retour (rétrocontrôle ou feed-back) sur les hormones hypothalamohypophysaires (TRH et TSH) permettant d'adapter la sécrétion de T3 et T4 aux besoins de l'organisme.

Les variations nyctémérales de la TSH sont moins importantes que celles de l'ACTH et du cortisol mais elles doivent néanmoins être prises en compte quand l'axe thyroïdienne est étudié sur une période prolongée de plusieurs heures : la sécrétion de TSH augmente vers 20 heures et les concentrations plasmatiques de TSH restent élevées toute la nuit (elles sont majorées de 75 % par rapport à celles observées au cours de la journée) pour diminuer le matin.

La T4 et la T3 sont libérées dans le plasma où elles sont transportées jusqu'aux cellules-cibles par des protéines spécialisées : la *thyroxine binding globulin* (TBG) principalement et l'albumine. La synthèse de ces protéines est hépatique. Seule une faible partie des hormones thyroïdiennes circule sous forme libre dans le plasma (non liée à une protéine porteuse) : c'est la fraction biologiquement active : T4 libre et T3 libre. Enfin, bien que la T4 soit l'hormone principalement sécrétée

⁷ Rédaction M. Duclos.

par la thyroïde, on considère que la T3 (dont la majeure partie provient de la désiodation de la T4 au niveau du foie, du rein mais aussi du muscle et des autres organes-cibles des hormones thyroïdiennes) est l'hormone active. De ce fait, *plus de la moitié de la T3, l'hormone thyroïdienne active, est produite (à partir de la T4 plasmatique) directement dans les tissus pour une utilisation exclusivement locale.* Enfin, en plus du fait que la concentration plasmatique de T3 n'est pas un très bon reflet de l'imprégnation tissulaire en T3, l'évaluation d'éventuelles variations des hormones thyroïdiennes en rapport avec l'exercice musculaire est aussi rendue difficile par la longue demi-vie plasmatique de ces hormones (six jours pour T4 et 24 heures pour T3), alors que la demi-vie de la TSH est beaucoup plus brève (inférieure à une heure).

2.6.1. Effet de l'entraînement sur l'axe thyroïdienne

L'hypothyroïdie frustrée (T3 et T4 normales mais TSH augmentée) comme l'excès d'hormones thyroïdiennes (même minime comme dans l'hyperthyroïdie infraclinique avec TSH basse mais T3 et T4 normales) s'accompagne d'une diminution des capacités d'exercice [10,135]. Ainsi, toute variation, même minime de la TSH et/ou de la T3 (augmentation ou diminution) conduira à une diminution significative des capacités d'exercice. Il est donc difficile de concevoir qu'un entraînement bien conduit puisse induire des modifications de l'activité de l'axe thyroïdienne.

Effectivement, l'analyse de la littérature montre que l'entraînement associé à un apport alimentaire adapté à la dépense énergétique supplémentaire induite par l'exercice ne s'accompagne pas de modifications significatives des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes (T3, T4, T3L, T4L, TSH) [43,81,197]. En d'autres termes, il n'y a pas de différence significative entre les concentrations plasmatiques de T3 et de T4 chez les sujets entraînés comparés aux sujets sédentaires [43,81,197]. La diminution de la T3 rapportée chez certains athlètes n'est pas un effet de l'entraînement mais un effet nutritionnel : chez ces athlètes la dépense énergétique accrue par l'exercice n'est pas compensée par un apport alimentaire équivalent. Il existe un déficit énergétique chronique auquel l'organisme va tenter de s'adapter en diminuant les dépenses énergétiques qu'il peut contrôler c'est-à-dire le métabolisme de base, qui lui-même est principalement sous le contrôle de la T3. Ces relations entre entraînement, hormones thyroïdiennes et équilibre énergétique ont été bien démontrées chez des femmes sédentaires chez lesquelles un entraînement intense a été mis en place [126]. Le seul moyen de provoquer un syndrome de basse T3 chez ces femmes a été d'induire un déficit énergétique (par le régime seul sans exercice ou par un entraînement sans augmentation adaptée des apports alimentaires). Le volume et l'intensité de l'exercice dans le groupe avec apport énergétique adapté n'ont eu aucun effet sur les hormones thyroïdiennes (Fig. 5).

En conclusion, l'analyse de la littérature montre que l'exercice musculaire affecte le métabolisme thyroïdien seulement par l'intermédiaire de son action sur l'équilibre énergétique. Le métabolisme thyroïdien n'est pas contrôlé par la prise ali-

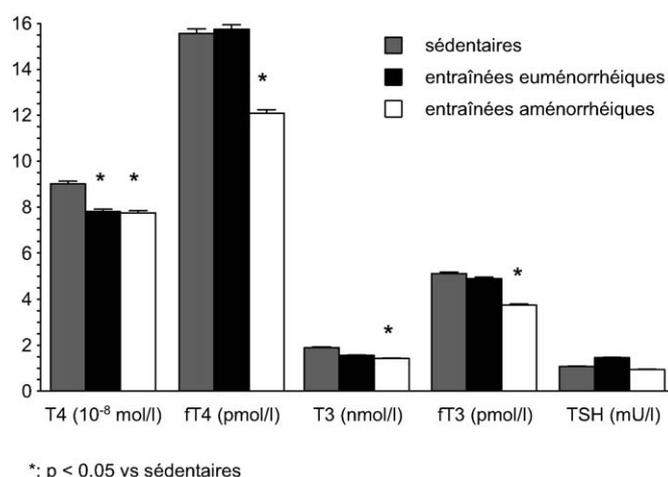


Fig. 5. Évolution des concentrations plasmatiques de T4 totale, T4 libre (FT4), T3 totale, T3 libre (FT3) et TSH en fonction de l'entraînement et de la balance énergétique (chez les femmes entraînées en aménorrhée, la dépense énergétique liée à l'activité sportive n'est pas compensée par un apport alimentaire adapté, alors que les femmes entraînées euménorrhéiques et les femmes sédentaires ont un apport énergétique équilibré par rapport à leurs dépenses ; d'après [126]).

mentaire en elle-même mais par l'équilibre énergétique : c'est le déficit énergétique qui conduit à une baisse de la concentration plasmatique de T3.

2.6.2. Surentraînement et axe thyroïdienne

Si une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie non diagnostiquées peuvent favoriser la survenue d'un syndrome de surentraînement, à l'inverse, il n'y a aucune donnée qui étaye le rôle des hormones thyroïdiennes dans la physiopathologie du surentraînement ni d'éventuelles variations de ces hormones au cours du surentraînement.

2.6.3. Synthèse

L'exploration de l'axe thyroïdienne au repos ne permet pas de distinguer un sujet surentraîné d'un sujet fatigué. En revanche, le dosage de la concentration plasmatique de la T3 libre permet de rechercher des facteurs déclenchants ou aggravants (déficit énergétique) un syndrome de surentraînement et d'aider au diagnostic différentiel chez le sportif fatigué.

3. Explorations du métabolisme

3.1. La régulation glycémique⁸

Les flux de glucose dans l'organisme sont étroitement régulés pour permettre au système nerveux central de ne pas manquer de glucose, nutriment indispensable des neurones. Les valeurs de glycémie sont normalement maintenues de façon rigoureuse dans une fourchette de 0,80 à 1,20 g.L⁻¹. Lorsque la glycémie descend au dessous de 0,6 g.L⁻¹ (soit 3,3 mmol.L⁻¹), on observe des signes de neuroglucopénie

⁸ Rédaction J.-F. Brun.

avec perturbation des performances psychomotrices. Au-dessous de $0,3 \text{ g.L}^{-1}$, la neuroglucopénie devient franchement délétère pour les fonctions supérieures. Lorsque la glycémie s'élève excessivement, elle favorise par le stress oxydatif (en aigu) ou par la glycation des protéines (en chronique) l'apparition de complications dégénératives du diabète, affectant les vaisseaux, les yeux, les nerfs et le rein.

Cette stabilité de la glycémie est donc finement régulée. Il existe essentiellement une hormone hypoglycémiant, l'insuline, qui favorise la captation du glucose par les cellules et l'utilisation oxydative et non oxydative de ce glucose. L'insuline favorise l'entrée du glucose dans la cellule en stimulant la translocation de transporteurs spécifiques, les GLUT4, vers la membrane de ces cellules. La plus grande partie de l'utilisation non oxydative correspond à la synthèse de glycogène, forme de réserve du glucose, sous l'influence de la glycogène synthétase, enzyme régulée par l'insuline. Accessoirement, l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1), facteur de croissance présentant une forte parenté biochimique avec l'insuline, peut exercer un pouvoir hypoglycémiant indépendant de l'insuline : ce pouvoir est en général faible, mais peut devenir important dans certaines conditions pathologiques augmentant les concentrations d'IGF-1 et IGF-2 libres (donc actives) du fait de modifications de leurs protéines porteuses. En pratique, lors d'explorations fines de la glycorégulation, on peut distinguer deux composantes de l'assimilation glucidique : l'*insulin-mediated glucose uptake* (IMGU) et le *non-insulin-mediated glucose uptake* (NIMGU). Ce dernier, qui peut représenter selon certaines techniques de mesure 25 à 30 % de l'ensemble, correspond à la translocation des GLUT4 indépendamment de l'insuline et à l'action d'autres transporteurs, notamment les GLUT1.

Face à l'insuline, principale et presque exclusive hormone hypoglycémiant, l'organisme peut mettre en jeu tout un ensemble hiérarchisé d'hormones dites de « contre-régulation », qui sont des hormones hyperglycémiantes. Elles appartiennent au groupe des « hormones de réponse au stress ». Ph Cryer [19] a bien montré leur complémentarité dans la protection contre les hypoglycémies. L'adrénaline produite par la médullosurrénale favorise la glycogénolyse et l'utilisation oxydative du glucose par la cellule. Le glucagon pancréatique renforce cet effet en stimulant fortement glycogénolyse et néoglucogénèse. Le cortisol permet de maintenir la néoglucogénèse en cas de besoin prolongé de glucose, et l'hormone somatotrope (GH) amplifie encore cet effet de stimulation de la néoglucogénèse. L'importance de plusieurs cytokines mises en jeu dans les réactions inflammatoires est de connaissance plus récente [190]. L'interleukine 6 (IL-6) et le *tumor-necrosis factor alpha* (TNF- α), importantes cytokines de l'exercice, sont hyperglycémiantes. L'IL-6 est sécrétée en quantités massives (taux basaux multipliés par 100) par le muscle en présence de déplétion glycogénique et déclenche ainsi une libération massive de glucose (glycogénolyse) lors de l'exercice. L'IL-6 augmente aussi la production de cortisol, la lipolyse et l'oxydation des lipides, et inhibe la production de TNF- α . Le TNF- α est produit en cas de souffrance myocytaire et exerce une action « antiinsuline » qui diminue les effets de l'insuline sur ses

tissus-cibles au niveau des étapes intracellulaires post-récepteur.

3.1.1. Lors de l'exercice

L'activité musculaire s'accompagne d'une captation et d'une utilisation de glucose accrus par le muscle. Cet effet est proportionnel à l'intensité de l'exercice et on peut calculer sa pente lors de calorimétries d'effort : celle-ci est assez constante dans une population, comprise entre 0,16 et 0,3 mg/min/kg/watt de glucose oxydé (coût glucidique du watt) [2]. La contraction musculaire a en fait un véritable effet insulin-like car elle fait migrer vers la membrane les transporteurs membranaires de glucose GLUT4 de façon indépendante de l'insuline, accroissant donc le débit d'entrée du glucose dans la cellule. Cet effet se prolonge trois à six heures. Cet effet « insulin-like » de la contraction musculaire est régulé par l'AMP kinase, véritable « servo-mécanisme » intracellulaire qui module la captation de glucose et l'oxydation des lipides en fonction des taux d'ATP intracellulaires.

À côté de cet effet insulin-like connu de longue date, on a plus récemment mis en évidence une insulino-résistance physiologique du muscle qui se met en place après des exercices inhabituellement intenses ou prolongés en cas de déplétion glycogénique et de souffrance musculaire [190].

Lors d'un exercice se prolongeant plus de quelques minutes, l'organisme compense cette utilisation accrue de glucose à l'aide d'une réponse hormonale coordonnée :

- sous l'effet ($\alpha 2$) des catécholamines la sécrétion d'insuline est inhibée, levant ainsi en grande partie le « verrou » exercé par cette hormone sur la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Cette inhibition ne doit pas être toutefois totale, mais l'insulinémie baisse très nettement. Si elle ne baisse pas suffisamment, comme par exemple après un repas riche en sucres, le risque d'hypoglycémie à l'effort est important [19] ;
- les hormones de contre-régulation augmentent considérablement, favorisant le passage dans le sang de glucose préalablement stocké sous forme de glycogène (glycogénolyse) et de glucose néoformé à partir du glycérol, du lactate et des acides aminés glycoformateurs (néoglucogénèse). Lors d'exercices brefs, la glycogénolyse est le mécanisme principal, lorsque l'exercice se prolonge en endurance, la néoglucogénèse devient indispensable, ses hormones-clefs, nous l'avons vu, étant le cortisol et la GH.

Normalement grâce à cette régulation la glycémie est maintenue dans les limites physiologiques malgré les variations considérables qui affectent les flux de substrats dans l'organisme. Cependant, on observe qu'un exercice bref, stressant, ou intermittent, favorise plutôt une légère hyperglycémie, tandis qu'un exercice prolongé fait baisser peu à peu la glycémie. Après un exercice exceptionnellement éreintant de type ultramarathon, un véritable diabète transitoire (physiologique) est observé durant quelques jours du fait de l'emballlement de la contre-régulation et de l'effondrement de l'insulinémie [154].

3.1.2. L'entraînement

L'entraînement permet d'optimiser la glucorégulation pour permettre de mieux gérer ses substrats énergétiques au cours de l'exercice considéré.

L'entraînement en endurance a été le plus étudié. Il modère les réponses de catécholamines, de glucagon, de cortisol et de β -endorphine. Il amplifie généralement la réponse de GH (ce point restant un peu controversé, sans doute en raison du blocage de cet effet dans le surentraînement). Le potentiel de néoglycogénèse est donc fortement augmenté, permettant une épargne du glycogène, mais l'organisme s'adapte également à une utilisation plus importante de réserves lipidiques lors des exercices de basse et moyenne intensités [14]. Tout cela explique que cet entraînement soit désormais considéré en diabétologie comme une stratégie préventive des hypoglycémies, même dans le cas du diabète de type 1.

L'entraînement en résistance a des effets endocriniens et métaboliques [114], il favorise l'utilisation préférentielle des glucides à l'exercice [3].

3.1.3. Le surentraînement

Comme l'ensemble des fonctions de l'organisme la glucorégulation peut être perturbée dans le syndrome de surentraînement. Classiquement, les hypoglycémies d'effort y sont plus fréquentes. Par ailleurs, la déplétion glycogénique qui peut s'y retrouver fréquemment a même été à l'origine d'une théorie physiopathologique (aujourd'hui abandonnée) pour expliquer ce syndrome [188].

En fait les hypoglycémies sont très fréquentes chez le sportif même en dehors du syndrome de surentraînement [19]. Elles surviennent chez des sujets dont l'organisme est caractérisé par un débit d'utilisation des glucides très important au niveau du muscle, du fait de valeurs élevées d'insulinosensibilité et d'assimilation du glucose indépendante de l'insuline. Comme rappelé plus haut, l'entraînement sportif met en place des mécanismes de résistance à l'hypoglycémie à l'exercice en modifiant l'utilisation des substrats énergétiques et en modifiant les adaptations hormonales à l'effort et, le surentraînement désorganise souvent ces mécanismes adaptatifs. On conçoit que la déplétion glycogénique, des récupérations incomplètes, et l'émoussement des réponses hormonales de stress impliquées dans la contre-régulation glycémique que détermine le syndrome puisse les favoriser, mais cet aspect reste mal connu. Dans l'ensemble, ce sont plutôt des erreurs diététiques, qu'un sportif soit surentraîné ou non, qui favorisent ces hypoglycémies sur un terrain de forte avidité musculaire (purement physiologique) pour le glucose [19].

Les effets sur la glucorégulation des principales cytokines impliquées dans l'activité musculaire (IL-6, TNF- α) sont plutôt de réduire l'action périphérique de l'insuline et d'augmenter la glycémie. Une autre hormone hypoglycémisante est l'IGF-1. L'entraînement en endurance réduit en général ses niveaux circulants mais on voit augmenter le rapport IGF-1/IGFBP-3 qui suggère une augmentation de la fraction libre de cette hormone. Ce rapport a été trouvé corrélé au score de surentraîne-

ment, mais son implication dans les hypoglycémies n'est pas clairement établie.

En termes d'utilisation des substrats à l'exercice, nous avons distingué deux types d'entraînement : celui qui amplifie l'aptitude à oxyder des lipides (entraînement à puissances faibles) et celui qui accroît l'aptitude à oxyder des glucides (entraînement à puissances élevées et/ou exercice intermittent). Le surentraînement inverse ces deux effets, sans doute pour des raisons plurifactorielles dans lesquelles les modifications de réponse endocrinienne jouent sans doute un rôle.

3.1.4. Explorations

Il n'y a pas de consensus sur des explorations de la glucorégulation dans le cadre du surentraînement, mais divers auteurs ont proposé certaines explorations. Il faut aussi prendre garde à ne pas omettre une pathologie endocrinienne intercurrente (pathologies surrénalienne, thyroïdienne ou pancréatique).

Des tests d'effort standardisés mesurant la réponse glycémique, la réponse d'insuline et les réponses d'hormones contre-régulatrices ont été publiés avec leurs résultats de référence et utilisés dans le suivi médicosportif [161]. Ils sont malheureusement coûteux et leur sensibilité et spécificité dans le cadre du diagnostic de surentraînement restent à définir.

Dans le diagnostic des hypoglycémies d'effort, l'hyperglycémie provoquée par voie orale traditionnelle (HGPO) est un mauvais choix car elle déclenche des hypoglycémies réactives artefactuelles ne correspondant pas aux conditions de la vie réelle. On peut la remplacer par sa version « physiologique » : le petit déjeuner standardisé hyperglucidique, qui peut mettre en évidence des hypoglycémies réactionnelles [16,20]. Une quantification des débits d'assimilation glucidiques liés à l'action de l'insuline ou indépendants de cette hormone peut être réalisée à l'aide de l'analyse mathématique d'une hyperglycémie provoquée par voie veineuse [98]. Ce test est malheureusement sophistiqué, mais la même analyse peut désormais être obtenue à partir d'une HGPO ou d'un petit déjeuner test, de réalisation très facile. Ces explorations peuvent objectiver des valeurs élevées d'efficacité glucidique en cas d'hypoglycémies d'effort [15]. Toutefois de telles valeurs ne sont pas spécifiques du surentraînement. En revanche, il existe des évaluations simplifiées de la sensibilité à l'insuline à partir de glycémie et insulémie à jeun (« homeostasis model assessment » [HOMA], « Quick Insulin sensitivity Index » [QUICKI], etc. [162]). Ces index sont fiables chez des sujets sédentaires non diabétiques mais sont sans valeur chez les sujets à insulinosensibilité élevée et en particulier chez les sportifs entraînés [17] et ne doivent donc pas être utilisés.

L'exploration en laboratoire de l'utilisation des substrats à l'exercice par calorimétrie d'effort [153] se répand de plus en plus. Un coût glucidique du watt élevé [2] s'observe chez les sportifs sujets à de fréquentes hypoglycémies. Un profil de « gluco-dépendance » chez des sportifs entraînés en endurance semble se mettre en place en cas de surentraînement [3]. La

place de cette exploration dans l'exploration du surentraînement reste à définir, mais fait l'objet de travaux en cours.

3.2. Métabolisme des lipides et surentraînement⁹

Les lipides représentent une source d'énergie considérable pour l'exercice d'endurance. L'aptitude à utiliser les lipides est associée à la performance à l'exercice de longue durée car elle permet d'épargner le glycogène musculaire [91]. L'entraînement améliore la faculté à oxyder les lipides et les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sur le profil lipidique (et donc sur le risque cardiovasculaire) ont été clairement documentés [38]. Le surentraînement, en particulier dans les sports d'endurance, est associé à une contrainte métabolique importante [188]. Ainsi, il peut être supposé que le métabolisme lipidique soit mis à contribution et que des stigmates de ces modifications induites par le surentraînement puissent être observés. En particulier, dans le contexte de l'apport de la biologie dans le diagnostic de surentraînement, on peut se demander si l'état de surentraînement est associé à une modification du profil lipidique plasmatique.

3.2.1. Paramètres du bilan lipidique

Classiquement, le bilan lipidique consiste en une mesure directe par méthode enzymatique des concentrations plasmatiques, des triglycérides (TG), du cholestérol total (CT) et du cholestérol porté par les lipoprotéines de haute densité (HDL-C). La concentration de cholestérol porté par les lipoprotéines de faible densité (LDL-C) est calculée à l'aide de la formule de Friedewald comme suit : $LDL-C (g.L^{-1}) = HDL-C (g.L^{-1}) + TG (g.L^{-1})/5$.

Le dosage des acides gras non estérifiés (AGNE) peut être également réalisé mais ils ne représentent qu'une très faible partie des différentes fractions lipidiques du plasma (inférieure à 3 %) et leur demi vie est courte (inférieure à trois minutes). Il se fait par colorimétrie ou par chromatographie.

L'interprétation de ces dosages nécessite de tenir compte des variations saisonnières. Par exemple, le CT est sensiblement plus élevé en hiver qu'en été.

Cette analyse doit se faire à jeun depuis au moins 12 heures, le matin et en limitant la pose du garrot pour les triglycérides.

3.2.2. Lipides et exercice aigu

Les réserves de lipides varient avec l'état énergétique des sujets mais on admet qu'elles constituent une densité énergétique importante, d'où leur importance pour l'exercice musculaire prolongé [9]. L'énergie fournie par les lipides lors de l'exercice musculaire résulte de l'oxydation des acides gras présents dans le courant circulatoire sous forme d'acides gras non estérifiés (AGNE), de TG, de TG incorporés dans les lipoprotéines (chylomicrons, VLDL), ou dans le muscle lui-même, sous forme de TG stockés dans les gouttelettes lipidiques.

La participation des acides gras à la fourniture d'énergie dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice musculaire

mis en jeu ainsi que la nature des apports énergétiques dans les jours qui précèdent cet exercice [95]. Ainsi, l'oxydation des lipides augmente avec la durée de l'exercice musculaire mais diminue avec l'intensité de l'exercice musculaire au profit de l'oxydation des glucides. L'utilisation des acides gras à l'exercice musculaire dépend de leur mobilisation à partir du tissu adipeux, de leur transport vers les muscles actifs, de leur pénétration dans les fibres musculaires et enfin de leur oxydation dans les mitochondries.

Pour ce qui concerne le métabolisme des lipoprotéines, on admet que l'exercice aigu augmente la concentration plasmatique du HDL-C, diminue celles de LDL-C, de TG et de CT. Ces effets sont transitoires et peuvent perdurer de 4 à 24 heures postexercice. Ce constat impose de réaliser le bilan lipidique à une distance suffisante de la dernière séance d'entraînement.

Enfin, seul l'entraînement semble pouvoir augmenter la contribution des lipides à la dépense énergétique induite par l'exercice musculaire [9].

3.2.3. Effets de l'entraînement sur le métabolisme lipidique

Les effets de l'entraînement en endurance sur le métabolisme lipidique ont bien été documentés. Ce dernier favorise l'oxydation des AGNE. L'entraînement en endurance augmente la mobilisation des acides gras à partir du tissu adipeux principalement par une levée du contrôle antilipolytique α -adrénergique qui s'exerce sur la lipase hormonosensible [38] ainsi qu'une plus grande efficacité du contrôle β -adrénergique [35]. L'entraînement en endurance améliore aussi le transport musculaire des acides gras à chaîne longue (plus de 12 carbones) par l'augmentation de l'expression des protéines de transport membranaire des AGNE (membrane-associated fatty acid binding protein ou FABPpm) de plus de 50 % [105].

Enfin, les possibilités d'oxydation musculaire des acides gras sont accrues sous l'effet de l'entraînement et orientées vers l'utilisation des acides gras à longue chaîne [184]. Cet effet résulte d'une augmentation de la concentration et de l'activité de la carnitine palmitoyl transférase I [34,189], et des enzymes de la β -oxydation [27,34].

Les modifications du métabolisme lipidique liées à l'entraînement se traduisent aussi par des modifications des quantités et des activités enzymatiques impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines. Ainsi, les études transversales (comparaisons de groupes d'athlètes à des sédentaires) mais surtout les études longitudinales, démontrent clairement que l'activité physique régulière améliore la santé cardiovasculaire via une amélioration du profil lipidique [46]. En particulier, un examen méticuleux de la littérature [46] permet d'affirmer que pour un volume d'entraînement aérobie seuil d'au moins 1200 kcal/semaine, la concentration plasmatique de HDL-C peut augmenter de 4 à 22 % et celle de TG diminuer de 4 à 37 %. Ces modifications peuvent s'établir indépendamment d'une perte de poids. Cependant, les diminutions du TC et des LDL-C sont beaucoup moins fréquemment rapportées (éventuellement diminution de 4–7 % pour une dépense énergétique hebdomadaire supérieure à 1200 kcal/semaine).

⁹ Rédaction P. Flore et A. Favre Juvin.

3.2.4. Métabolisme lipidique et surentraînement

Curieusement, alors que les effets d'un entraînement en endurance ont été bien documentés, la relation entre le métabolisme des lipides (ou sa régulation) et le syndrome de surentraînement a été peu étudié. Récemment, Aloulou et al. [3] ont observé par calorimétrie indirecte chez des footballeurs professionnels dont le score de surentraînement tend à s'élever, une diminution de l'oxydation des lipides et une dépendance plus marquée vis-à-vis des glucides. Cette dépendance a aussi été rapportée par Manetta et al. [133] chez des cyclistes de compétition qui tendent à développer un état de surentraînement en fin de saison (Fig. 6).

Cependant, ces auteurs ne rapportent pas l'évolution du profil lipidique de ces athlètes. Néanmoins, au début des années 1990, Lehmann et al. [121] ont mis en évidence, chez des coureurs de longue distance une diminution de la concentration des LDL, des VLDL cholestérol et des TG après une fatigue aiguë (ou overreaching) obtenue après doublement du volume d'entraînement pendant une période de trois semaines. Cependant, ces résultats n'ont été que partiellement confirmés chez des sportifs de loisirs soumis à une surcharge d'entraînement pendant 15 jours induisant une altération de performance, puisque seuls les AGNE plasmatiques étaient diminués [71].

Certains membres du groupe de consensus ont parfois observé dans leur consultation, chez des sujets surentraînés une modification du profil lipidique consistant essentiellement en une diminution marquée de la concentration plasmatique du

cholestérol total (CT). Cependant, cette diminution de CT est assez fréquemment retrouvée chez des sujets jeunes, sportifs intensifs, sans aucun signe de surentraînement ni de surmenage. Ces hypocholestérolémies sont parfois associées à des hypertriglycéridémies. Ainsi cette modification du profil lipidique ne semble pas spécifique du surentraînement.

3.2.5. Synthèse

L'altération du métabolisme lipidique dans le syndrome de surentraînement n'est à ce jour pas vraiment établie. Certains travaux dans la littérature suggèrent une exploration dynamique de ce métabolisme dans le cadre d'un suivi longitudinal. De façon anecdotique, la fatigue aiguë et l'état de surentraînement ont été associés à une modification du profil lipidique (diminutions des LDL, VLDL, des AGNE plasmatiques). Ces modifications reflètent probablement une contrainte métabolique élevée ou un état pathologique (association modification de la cholestérolémie et dysthyroïdie ou insuffisance hépatique ou maladie infectieuse voire dopage aux hormones anabolisantes) qui n'est pas systématiquement associé au syndrome de surentraînement. Dans ce contexte, et compte tenu du peu de preuves rapportées dans la littérature, l'association entre le profil lipidique plasmatique et le surentraînement n'est pas avérée. Ainsi le bilan biologique lipidique classique ne constitue pas un élément de diagnostic pertinent du surentraînement. Il peut cependant être utile pour faciliter un diagnostic différentiel.

3.3. Apport du dosage des marqueurs du métabolisme du fer dans le diagnostic du surentraînement¹⁰

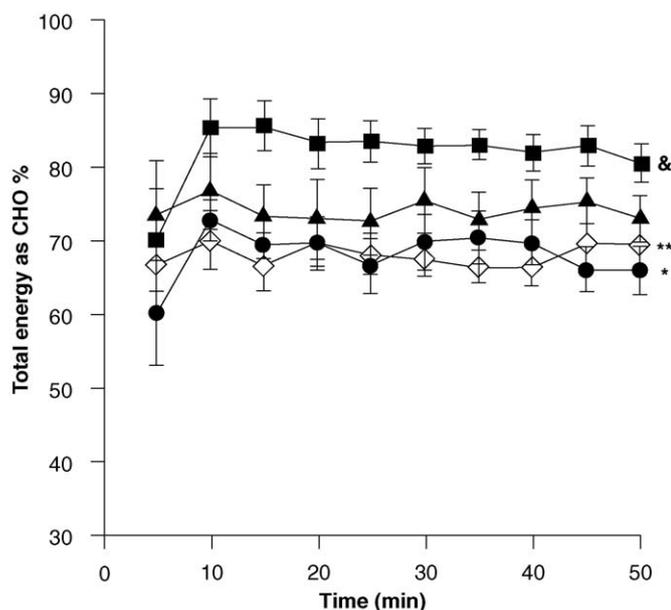
3.3.1. Introduction

Le fer joue un rôle primordial dans le transport d'oxygène (synthèse de l'hémoglobine), dans la constitution de la myoglobine (protéine de transport intramusculaire de l'oxygène) et dans de nombreuses réactions métaboliques. Ainsi, chez le sportif fatigué, il est important d'en explorer le métabolisme puisqu'une carence martiale peut être dommageable pour la performance même en l'absence d'anémie.

Dans l'organisme, le fer est présent sous forme hémique (essentiellement hémoglobine et myoglobine) et sous forme non hémique qui correspond aux formes de transport (transferrine) et de réserve (ferritine). La synthèse de l'hémoglobine nécessite des stocks en fer suffisants. En effet, il est stocké dans la moelle osseuse sous une forme liée à la ferritine, un microgramme de ferritine contenant en moyenne 8 mg de fer [12].

Les besoins quotidiens en fer de l'organisme sont faibles (environ 1 à 2 mg par 24 heures chez l'homme adulte), le métabolisme du fer s'effectuant quasiment en circuit fermé puisque le fer provenant de la destruction des globules rouges est réutilisé.

Ces besoins sont augmentés physiologiquement chez l'enfant mais aussi chez l'adolescent où la maturation sexuelle



Comparison of percentage of CHO during 50 min of cycle ergometer exercise performed above (+15%) the ventilatory threshold in cyclists (Cy, n=7) at three periods of the cycling season (January [ET1; ●], May [ET2; ■] and September [ET3; ▲] and between Cy and sedentary controls (Sed, n=7; ◇). *p<0.05, ET1 vs ET2; & p<0.05, ET2 vs ET3. **p<0.05, Sed vs ET2

Fig. 6. L'aptitude à oxyder les lipides n'est pas modifiée par un état de surentraînement (élévation marquée du score et baisse de performance) chez des cyclistes élite 1 en fin de saison (E3T). En revanche, l'oxydation des glucides est diminué d'après [133].

¹⁰ Rédaction J.-C. Chatard, A. Favre Juvin et M. Guinot.

entraîne un accroissement de l'érythropoïèse ainsi que chez la femme réglée (augmentation des pertes sanguines) ou enceinte [52].

3.3.2. Quels paramètres doser, dans quelles circonstances et dans quelles conditions ?

Il faut prélever l'athlète en position semi-assise en raison des modifications du volume plasmatique liées à la position et à distance d'un effort surtout s'il est intense (24 heures). Les stocks martiaux peuvent être appréciés par l'activité érythropoïétique, numération formule sanguine, taux d'hémoglobine (Hb), volume globulaire moyen (VGM) et contenu corpusculaire moyen en Hb (CCHM).

Les réticulocytes (précurseurs des érythrocytes) sont régulièrement dosés chez les sportifs de haut niveau (suivi biologique réglementaire). En effet, ce paramètre est considéré comme un marqueur de l'activité médullaire. En pratique, un taux de réticulocytes élevé permet d'éliminer une carence martiale puisqu'en l'absence de stocks martiaux suffisants l'érythropoïèse est altérée.

Le fer sérique est un mauvais reflet du statut martial. Il peut en effet varier de 300 % en quelques heures [12]. Un taux bas de fer sérique ne signifie donc pas obligatoirement une carence martiale.

La ferritine est un indicateur sensible des stocks médullaires en fer. Néanmoins, sa concentration plasmatique est augmentée en cas d'inflammation, état courant chez le sportif pouvant masquer une carence martiale. Ainsi pour interpréter son taux, il faut adjoindre un dosage d'un marqueur de l'inflammation (CRP ou VS).

La transferrine, principale protéine de transport plasmatique du fer est dosable facilement en routine. Son coefficient de saturation est un bon reflet de la biodisponibilité du fer dans l'organisme. Ainsi, en cas de carence martiale la concentration plasmatique de la transferrine est augmentée et son coefficient de saturation diminuée. Son interprétation peut être difficile en cas d'inflammation associée.

Les récepteurs solubles de la transferrine (sTFR) sont un reflet à la fois de l'activité érythropoïétique et des stocks martiaux. Ainsi les sTFR seront augmentés en cas de carence martiale mais également en cas de stimulation artificielle ou médicamenteuse de l'hémoglobine [70]. La concentration plasmatique des sTFR est un examen utile en cas de difficulté diagnostique car elle est moins sensible à l'inflammation que la ferritine [132,155]. Étant donné leur coût, ils ne doivent pas être dosés en première intention.

3.3.3. Métabolisme du fer et effets de l'entraînement

3.3.3.1. Modification de la formule sanguine. Les sportifs dont l'activité implique une dépense énergétique importante, et particulièrement les pratiquant d'une discipline d'endurance, peuvent présenter de façon normale, transitoire ou permanente une dilution des globules rouges comprise entre 10 et 25 % [180]. Cette hémodilution est liée à l'entraînement et correspond à

une augmentation du volume plasmatique [32]. Cette hémodilution favorise l'accroissement du débit cardiaque pendant l'exercice en augmentant la précharge (volémie) et en diminuant la postcharge (viscosité sanguine, [18]).

En contrepartie, elle provoque une baisse artificielle de l'Hb. Cette baisse est le plus souvent transitoire car le nombre de GR augmente également avec l'entraînement mais de façon retardée. Ainsi, en période d'affûtage, le volume globulaire augmente [141]. Au total, le volume sanguin peut doubler avec l'entraînement passant d'une valeur de 5 à 10 L [26].

Des variations quotidiennes de la concentration des GR de $\pm 10\%$ ont également été décrites en relation avec d'autres variations de volume plasmatique liées aux compétitions et aux charges brutales d'entraînement [25]. Il n'y aurait pas de problème diagnostique si les variations de volume plasmatique étaient quantifiées. Malheureusement, ce dosage est exceptionnel et reste du domaine de la recherche.

En pratique, chez le sportif, des taux d'Hb inférieurs à 12 g.dL^{-1} chez la femme et 13 g.dL^{-1} chez l'homme ne doivent pas être considérés comme anormaux surtout si le volume globulaire moyen (VGM) est normal. Lors de l'entraînement intense, le VGM tend à augmenter car le turnover de l'érythropoïèse s'accélère, entraînant une prépondérance des formes plus jeunes d'érythrocytes. Cette augmentation est modérée (quelques μ^3) et le VGM reste dans des valeurs normales [24], excepté chez certains sportifs qui ont naturellement un VGM aux bornes supérieures des valeurs de référence.

En pratique, une diminution du VGM chez un sportif entraîné (surtout s'il est fatigué) doit faire rechercher une carence martiale.

3.3.3.2. Modification de la ferritine. Les besoins en fer chez le sportif peuvent augmenter avec la charge d'entraînement pour les raisons suivantes :

- *augmentation transitoire de l'érythropoïèse* ;
- *hémolyse mécanique* : le facteur d'hémolyse le plus évident est représenté par la fragilisation du GR. L'aptitude du GR à se déformer diminue avec sa durée de vie et avec la quantité d'entraînement [175] ;
- *hémorragies digestives et rénales* : elles sont liées à la vasoconstriction transitoire des territoires digestifs et rénaux lors de l'exercice. Elles sont favorisées par l'intensité, la durée de l'entraînement, l'état de déshydratation et la prise de médicament type aspirine ou anti-inflammatoire [142]. Le plus souvent, elles sont occultes et ne persistent pas plus de 72 heures après l'exercice. Une faible hémorragie quotidienne de 7 à 10 mL suffit cependant à rendre négative la balance du fer [145] ;
- *sudation* : l'excès de sudation est un facteur à prendre en compte en ambiance chaude. En effet, la sueur est riche en fer. Les pertes sudorales de 2 à 3 L de sueur peuvent entraîner une perte de fer allant jusqu'à 1 mg par jour. Néanmoins, Nachtigall et al. [142] ont montré que chez des cou-

reurs à pied les pertes sudorales de fer étaient en moyenne négligeables.

Les charges d'entraînement pourraient être en soi responsables d'une diminution de la concentration plasmatique de ferritine [24]. Cette diminution serait due à une modification de l'équilibre entre la forme circulante du fer et les stocks de fer osseux. Dans ce cas, les apports supplémentaires de fer n'auraient pas d'intérêt puisque les réserves de fer de l'organisme ne sont pas modifiées. La diminution de la ferritine pourrait donc constituer un bon marqueur de l'entraînement sans qu'elle soit le reflet d'une carence martiale.

Chez le sportif, même s'il existe une corrélation négative statistiquement significative entre le taux de ferritine et le score de surentraînement de la SFMS [106], cette relation ne permet pas d'affirmer le lien de causalité entre fatigue et baisse de ferritine, ni entre baisse de ferritine et carence martiale. En effet, il peut simplement s'agir d'une cooccurrence, l'entraînement étant à la fois un facteur de fatigue et de diminution de la ferritine.

Ainsi, la diminution isolée de la concentration plasmatique de ferritine (absence d'anémie ou de microcytose) chez un sportif peut être physiologique et ne pas traduire une carence martiale.

3.3.4. Effets du surentraînement

La revue de la littérature ne met pas en évidence de liens de causalité entre ferritine basse et surentraînement. Néanmoins, il est nécessaire d'éliminer une carence martiale et une anémie devant un syndrome de surentraînement qui peuvent être responsables de fatigue.

Si, au repos, l'adaptation cardiovasculaire fait que la plupart des anémies modérées passent inaperçues, en revanche, à l'exercice, lorsque la demande en énergie augmente, l'asthénie et la diminution des performances sont des symptômes majeurs. Cette altération des performances est proportionnelle à la diminution du taux d'hémoglobine et ce, même pour de très faibles variations d'hémoglobine. Selon certaines études, un prélèvement de 1 à 2 g.dL⁻¹ d'hémoglobine provoque une baisse des performances de 20 % qui est restituée par transfusion sanguine [145].

Le risque d'anémie vraie est rare même en cas de surentraînement [54]. Il ne dépasse pas 5 % des athlètes de niveau national [49,53] et sa constatation doit en faire rechercher la cause.

En revanche, un taux de ferritine bas (inférieur à 20 µg.L⁻¹ chez l'homme et 10 µg.L⁻¹ chez la femme) est rencontré de façon variable (entre 5 et 80 % selon les études). Ce risque est deux fois plus élevé chez la femme [29,88]. Lorsque les menstruations sont abondantes et/ou lorsque leur durée est supérieure à cinq jours, il est pratiquement impossible d'éviter un déficit en fer [132].

Toutefois, pour poser le diagnostic de carence martiale, il faut compléter le bilan par le dosage de la saturation de la transferrine et/ou les récepteurs solubles de la transferrine.

En conséquence, il n'y a pas lieu de supplémenter un sportif fatigué ou surentraîné en l'absence de carence martiale objective.

3.3.5. Synthèse

Une activité physique intense et régulière s'accompagne souvent d'une diminution de la ferritine circulante et d'une hémodilution dont on doit tenir compte dans l'interprétation des résultats biologique. L'anémie majeure l'asthénie du sportif surentraîné mais elle est plus une conséquence de perte sanguine provoquée par l'entraînement que du surentraînement lui-même. Il faudra donc corriger cette anémie et revoir l'état du sportif après supplémentation.

3.3.6. Ordonnance type

NF (hémoglobine et VGM), ferritine, VS ou protéine-C-réactive, et en deuxième intention : réticulocytes, pourcentage de saturation de la transferrine, récepteur soluble de la transferrine. L'haptoglobine sera dosée en deuxième intention en cas de suspicion d'hémolyse associée.

4. Aspects immunologiques du diagnostic biologique du surentraînement¹¹

L'altération des défenses immunitaires accompagne les états de surentraînement, sans que l'on puisse dire si la survenue de maladies infectieuses qui en découlent, précède ou suit l'altération des performances. Depuis de nombreuses années, il a été clairement établi que la pratique d'exercices intenses et prolongés induisait une prévalence plus importante d'infections des voies aériennes supérieures [143]. D'autres infections peuvent survenir à partir de portes d'entrée plus rares, telles que l'œil, l'oreille ou la peau [178,182]. Des troubles intestinaux ont été également décrits, ainsi qu'une augmentation de la sensibilité aux allergènes alimentaires et atmosphériques [151,152]. Cette augmentation des infections dans les suites d'épreuves sportives épuisantes relève de facteurs de risque propres aux épreuves sportives, sur un fond d'altération de l'immunité (exposition aux rigueurs du climat, shunt du filtre nasal par une prédominance de la respiration par la bouche, stress de la compétition, etc.) [182].

De nombreuses altérations de la fonction immunitaire ont été décrites au niveau cellulaire, en particulier des altérations de la fonction neutrophile, une réduction du nombre et de la prolifération des lymphocytes, une diminution du nombre et de l'activité des cellules NK, ainsi qu'une diminution des immunoglobulines sériques, nasales et salivaires [68,152,195]. Les modifications des hormones du stress et la présence de certaines cytokines sont susceptibles de jouer un rôle dans l'immunodépression observée [68,195].

Après avoir fait quelques rappels sur la réponse immunitaire, nous décrirons les variations leucocytaires à l'exercice intense et prolongé. Puis nous évoquerons les particularités de

¹¹ Rédaction N. Koulmann, B.Serrurier et X. Bigard.

la réponse inflammatoire engendrée par la répétition des exercices responsables de microlésions musculaires. Enfin nous décrivons les perturbations immunologiques associées au surentraînement, avant d'aborder en pratique médicale courante, l'utilité des examens immunologiques dans le diagnostic biologique du surentraînement.

4.1. Rappels sur la réponse immunitaire

Le système immunitaire est classiquement divisé en deux, l'inné et l'acquis. Le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense envers les agressions par des pathogènes, mais sans aucune spécificité d'action. Il implique les monocytes-macrophages, les cellules NK, les cellules polynucléées et les cellules T cytotoxiques. Le système immunitaire acquis ou adaptatif, plus lent à réagir, a une spécificité d'action envers l'agent pathogène. Les lymphocytes T-Helper (T_H) et les lymphocytes B sont les cellules principalement associées à ce système immunitaire acquis, qui comporte l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Les cellules T_H doivent être séparées en deux groupes distincts, les lymphocytes T_{H1} et T_{H2} . Les lymphocytes T_{H1} , étroitement associés à l'immunité cellulaire, sont responsables de l'activation des macrophages et des cellules NK, ainsi que du développement de réactions d'hypersensibilité retardée [168]. Les lymphocytes T_{H2} sont plus étroitement associés aux lymphocytes B et à l'immunité humorale [168]. La stimulation des lymphocytes T_{H2} stimule la croissance et l'activation des mastocytes et des éosinophiles, entraîne la différenciation des cellules B en cellules sécrétrices d'anticorps, et augmente la synthèse des anticorps de longue durée comme les IgE et IgG-1. Les lymphocytes T_{H2} ont également pour fonction primordiale de réprimer les cellules T_{H1} , qui pourraient, en raison de leur action phagocytaire, aggraver les lésions tissulaires et entraîner une réaction auto-immune. Le développement de ces sous-populations de lymphocytes T_H provient de cellules CD4+ naïves, avec un passage vers un stage intermédiaire T_{H0} . La différenciation des T_{H0} en T_{H1} ou T_{H2} est sous le contrôle des cytokines produites par les cellules du système immunitaire non spécifique au moment de la présentation des antigènes [169]. Ainsi le profil cytokinique est critique pour déterminer si la réponse immunitaire spécifique sera de type cellulaire ou humorale [165]. Les cytokines IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- β , et TGF- β stimulent les lymphocytes T_{H1} , alors que les lymphocytes T_{H2} sont stimulés par les cytokines IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13, ainsi que par IL-6 et TNF- α [47,138]. Plus schématiquement, en augmentant le nombre de lymphocytes T_{H1} et inhibant la production de T_{H2} , IL-12 contrôle le profil T_{H1} , alors qu'IL-4, qui accroît le nombre de T_{H2} et va inhiber le développement des T_{H1} , contrôle le profil T_{H2} . IL-10 est la cytokine considérée comme ayant l'action la plus immunosuppressive sur l'immunité cellulaire et la fonction macrophagique [47, 138].

En routine, l'exploration de la fonction immunitaire ne comporte souvent qu'une numération formule sanguine, le typage cellulaire étant exceptionnel, et un dosage des immunoglobulines totales le plus souvent effectué dans le sang. La vitesse de

sédimentation et le dosage de protéine-C-réactive permettent la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire éventuel.

4.2. Description des variations leucocytaires à l'exercice intense et prolongé

La réponse immédiate à l'exercice intense est typiquement une leucocytose [100]. Le processus s'étend au-delà du torrent circulatoire vers les tissus lésés, avec une infiltration d'abord par les neutrophiles puis par les macrophages [23]. La migration des cellules commence dans les premières 45 minutes de l'exercice, et se poursuit durant les cinq jours suivants [146]. L'importance de l'infiltration phagocytaire est proportionnelle à l'étendue des lésions locales [56,96,146].

4.2.1. Neutrophiles

Une réponse inflammatoire aiguë est initiée par des agents chimiotactiques sécrétés par les cellules mononucléées normalement résidentes dans le muscle. Un ralentissement local du flux capillaire et une exsudation du liquide et des protéines plasmatiques entraînent une augmentation immédiate du nombre de neutrophiles, qui persiste plusieurs heures [183]. Cette neutrophilie peut en outre être majorée par l'augmentation du flux sanguin et celle associée des forces de cisaillement appliquées sur les parois artérielles en réponse à l'exercice ; enfin, l'augmentation des niveaux de catécholamine et/ou de cortisol vont aussi entraîner la démargination des neutrophiles. L'augmentation du nombre de cellules tend à augmenter l'activité phagocytaire par unité de volume de sang ; cependant, si l'activité phagocytaire est exprimée par cellule, elle diminue après une session d'exercice très intense [66]. À ce jour il est difficile de savoir si cela résulte d'une diminution de l'activité ou d'un recrutement dans la circulation de cellules ayant des propriétés phagocytaires moindres.

La migration à l'extérieur des vaisseaux sanguins est ensuite facilitée par une augmentation de la viscosité sanguine et de l'expression des molécules d'adhésion qui font d'abord rouler les neutrophiles sur l'endothélium capillaire, et par la suite leur font pénétrer la paroi endothéliale. Par conséquent, il peut y avoir une diminution du nombre de neutrophiles circulants deux à trois jours après une session d'exercice [48].

4.2.2. Monocytes et macrophages

Comme les neutrophiles, les macrophages entrent dans les tissus lésés, où ils produisent une variété de lysosomes et de radicaux libres qui peuvent aggraver les lésions tissulaires. La cinétique de la réponse macrophagique (pic sept jours après un exercice épuisant) est plus tardive que l'ensemble des arguments cliniques et biologiques des lésions musculaires (douleur musculaire et libération d'enzymes tissulaires un à trois jours après l'activité).

La migration des monocytes peut conduire à une diminution de leur nombre dans le courant circulatoire deux à trois jours après une session d'exercice [73]. Parallèlement, une augmentation de l'activité phagocytaire est mise en évidence par une

augmentation de l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1 [8].

4.2.3. Comptage des cellules T

Les variations éventuelles du nombre de lymphocytes T sont contradictoires, certains auteurs ne montrant pas de variation lors de périodes d'entraînement intensif [139,140]. À l'inverse, une diminution des lymphocytes T a été rapportée chez des coureurs de longue distance très entraînés [194]. Si une diminution du rapport CD4+ (T-Helper) sur CD8+ (T-suppressor) a également été rapportée en réponse à un entraînement intense [22,101,203], elle n'est cependant pas constante dans toutes les études [62]. Lorsqu'elles sont observées, les variations du rapport CD4+/CD8+ à l'entraînement peuvent être prévenues par l'administration d'une supplémentation en acides aminés branchés et glutamine [115].

4.2.4. Cellules NK

Une dépression transitoire du nombre et de l'activité des cellules NK circulantes est constamment observée après un exercice épuisant, les niveaux normaux étant habituellement restaurés en quelques heures ; cependant, une dépression substantielle du compte de cellules NK et de leur activité cytolytique persistante au-delà de sept jours a pu être mise en évidence après une session d'activité physique conduite jusqu'à l'épuisement [181].

4.2.5. Immunoglobulines

Il a été montré que des périodes d'entraînement très intensif étaient associées à une suppression des IgA salivaires, accompagnée d'une augmentation de la vulnérabilité aux infections [129].

La diminution des neutrophiles sans variation des lymphocytes peut conduire à une inversion de la formule leucocytaire ; à l'inverse une lymphopénie peut également être observée.

Dans les deux cas, il faut savoir rester prudent et interpréter ces observations au regard des diagnostics différentiels possibles.

4.3. Lésions musculaires, réponse inflammatoire et production de cytokines

L'un des signes cliniques les plus constamment retrouvés chez les athlètes surentraînés est l'existence de douleurs musculaires persistantes et croissantes à chaque session d'exercices, douleurs qui suggèrent fortement l'existence de lésions tissulaires [61,87]. Ces microlésions musculaires d'exercice sont susceptibles d'avoir des conséquences systémiques, en particulier sur les défenses immunitaires via la production de cytokines pro- et antiinflammatoires (Fig. 7).

À ces lésions tissulaires, l'organisme répond par une réaction inflammatoire aiguë, processus biologique séquentiel ordonné qui implique divers systèmes tels que la cascade des facteurs de coagulation, le système du complément, et le système immunitaire. Habituellement limitées, les réponses inflammatoires aiguës et locales peuvent déborder et devenir chroniques, notamment lorsque le stimulus lésionnel est répété, comme cela peut être le cas au cours de l'entraînement physique intense [21].

4.3.1. Nature de la réponse inflammatoire liée aux lésions musculaires

En réponse à des lésions tissulaires, il existe un glissement vers une réponse immunitaire de type T_H2 . Les hormones de stress que sont les catécholamines et le cortisol ont de surcroît un effet suppresseur sur la réponse T_H1 , et favorisent la transition vers une réponse de type T_H2 [47]. L'accroissement de l'immunité humorale et la répression de l'immunité cellulaire qui sont le reflet de la réponse T_H2 , rendent l'individu susceptible au développement des infections, et favorisent la survenue

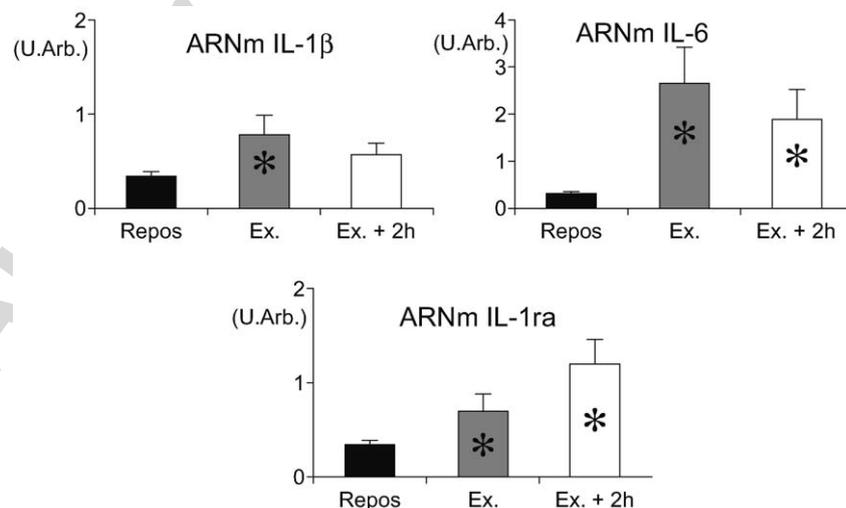


Fig. 7. Augmentation de la transcription de gènes codant différentes cytokines pro- [interleukine-1 β (IL-1 β) et IL-6] et antiinflammatoires [antagoniste du récepteur de l'IL-1 β (IL-1ra) et IL-6] dans le muscle squelettique, dès l'arrêt d'un exercice calibré sur tapis roulant (Ex.) et deux heures après l'arrêt de celui-ci (Ex. + 2 h). Les valeurs d'ARN messager sont exprimées en unités arbitraires. * différence significative avec la situation de repos, $p < 0,05$.

des désordres atopiques chez les sujets génétiquement prédisposés.

Il a ainsi été suggéré qu'un scénario similaire pourrait exister chez les athlètes surentraînés [186]. Les lésions musculaires répétées sans période de récupération suffisante pourraient conduire au développement d'une réponse inflammatoire chronique de type T_H2 . Celle-ci pourrait également être majorée par l'augmentation des hormones de stress, du fait de l'activité physique et/ou de stress psychologiques surajoutés, lesquels sont souvent retrouvés chez les sujets surentraînés. L'inhibition de l'immunité cellulaire rendrait alors l'athlète susceptible aux infections et éventuellement aux affections d'origine atopique en cas de prédisposition génétique.

4.3.2. L'hypothèse cytokinergique du surentraînement

Les cytokines sont des molécules qui permettent la communication intercellulaire, soit d'une cellule vers des cellules voisines (mode de communication paracrine), soit vers des cellules à distance après passage dans le torrent circulatoire (mode de communication endocrine). Dans ce dernier cas, différents organes peuvent être informés, par exemple de la survenue de microlésions musculaires répétées. Ces organes tels que le cerveau, le foie, les reins, le système immunitaire, peuvent alors réaliser les ajustements nécessaires pour limiter la lésion et promouvoir la réparation. Une hypothèse a donc été proposée, reposant sur les effets systémiques de la production importante et répétée de cytokines pro- et antiinflammatoires par le muscle squelettique présentant des microlésions itératives sans phase de récupération suffisante (Fig. 8).

Il a ainsi été montré qu'IL-1 β et TNF- α (cytokines pro-inflammatoires), et IL-6 (cytokine répondant à l'inflammation) sont capables de communiquer avec le cerveau et d'induire des modifications de l'humeur et des comportements. Les cytokines, dont les taux sont élevés dans les états de dépression [131], agissent sur différentes aires cérébrales et noyaux centraux régulateurs, en particulier sur l'hypothalamus dont le rôle central dans la régulation des comportements est bien connu, et sur l'hippocampe qui joue un rôle majeur dans les mécanismes

d'apprentissage et de mémorisation. Or, le tableau clinique du surentraînement associe des troubles du comportement et de l'humeur, ainsi qu'une altération des capacités d'attention et de mémorisation.

La production importante de cytokines pro-inflammatoires de type IL-1 β , TNF- α , IL-2, ou interféron- γ aurait d'autres conséquences majeures sur l'axe hypothalamohypophysocorticosurrénalien (axe HHS), et sur le système nerveux sympathique. Ces cytokines pourraient induire une libération de *corticotropin-releasing-factor* (CRF), et une activation de l'axe HHS se traduisant par une augmentation de la cortisolémie, ainsi qu'une augmentation des catécholamines plasmatiques. Ces modifications hormonales peuvent également être retrouvées chez les sujets surentraînés. Les effets antiinflammatoires du cortisol sont largement connus, et pourraient en partie rendre compte de l'immunodépression observée au cours du surentraînement. En fait, il semble plutôt que les glucocorticoïdes affectent les acteurs biologiques de l'immunité cellulaire (réponse T_H1), et stimulent ceux de l'immunité humorale (réponse T_H2). L'effondrement de la réponse T_H1 pourrait largement expliquer l'augmentation de l'incidence des infections des voies aériennes supérieures au cours du surentraînement, alors que l'exacerbation de la réponse T_H2 permet de rendre compte des réactions atopiques et des poussées d'allergies diverses [187]. Les meilleurs arguments biologiques de la perturbation de la balance T_H1 - T_H2 reposent actuellement sur le profil cytokinique plasmatique. Les cytokines IL-12 et interféron- γ sont principalement associées à la réponse T_H1 , alors qu'IL-4 et IL-10 sont produits par les lymphocytes impliqués dans la réponse T_H2 .

Ainsi, les cytokines produites en réponse aux lésions musculaires pourraient induire des modifications de l'humeur et des comportements, ainsi que des régulations hormonales, de manière à conduire le sujet au repos, élément essentiel pour la réparation tissulaire [187]. Les résultats des premières études cliniques semblent être cependant assez décevants, et aucune variation sensible des principales cytokines pro-inflammatoires n'a pu être retrouvée chez des sujets surmenés « overreaching » [86].

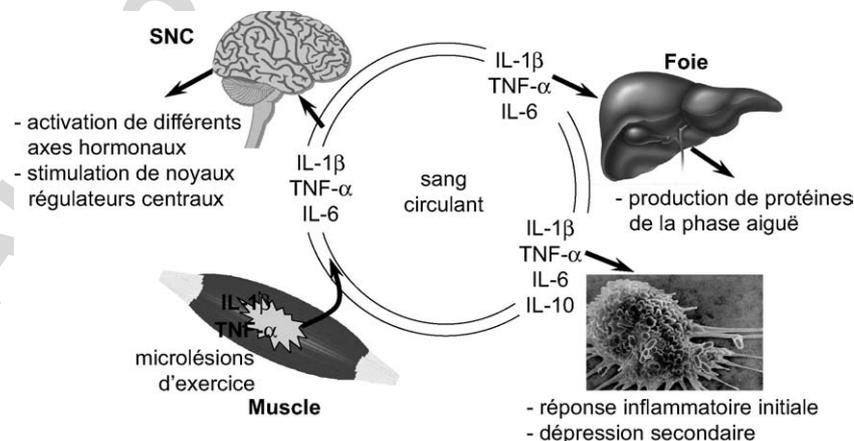


Fig. 8. Hypothèse cytokinergique du surentraînement [186]. La production importante et prolongée de cytokines pro- et antiinflammatoires par le muscle squelettique, entretenue par l'infiltration de macrophages, est susceptible d'avoir des conséquences sur des organes à distance qui pourraient pour expliquer certains tableaux cliniques du surentraînement.

Bien que séduisantes, ces hypothèses physiopathologiques n'ont encore jamais été clairement démontrées à ce jour ; ce schéma doit être étayé par des preuves expérimentales solides, et ne peut être considéré à ce jour qu'à l'état d'hypothèse de travail.

4.4. Perturbations immunitaires du surentraînement

4.4.1. État des observations

Il est encore à ce jour très difficile d'avoir une idée claire et univoque des réponses du système immunitaire au cours du surentraînement. Seules quelques données descriptives ont permis de définir certaines caractéristiques du système immunitaire chez les sujets présentant des états de surmenage physique « overreaching », beaucoup plus rarement chez des patients présentant un surentraînement (« overtraining »).

Une leucopénie a fréquemment été rapportée en réponse à un entraînement intensif, susceptible, s'il était poursuivi, de conduire au surentraînement [119]. Cependant, dans d'autres études aucune différence significative du nombre et de la distribution des leucocytes appréciés par la numération formule sanguine n'est retrouvée chez les sujets surmenés [86] ou surentraînés [170].

Dans le cadre du surentraînement, il est très difficile de retrouver des variations constantes et univoques des lymphocytes T, et le plus souvent, les variations observées au décours de l'exercice sont retrouvées aussi bien chez les sujets sains que chez les sujets surentraînés [67]. Cependant, l'étude de l'expression d'autres protéines de surface des lymphocytes T pourrait permettre de faire la distinction entre sujets surentraînés et athlètes en bonne santé. En effet, l'expression de CD45RO+ sur les cellules CD4+ (mais pas le nombre de cellules CD45RO+ circulantes) est significativement plus élevée chez les sujets présentant un syndrome de surentraînement par rapport aux sujets bien portants. Cet indice pourrait être un indicateur sensible et spécifique du surentraînement [74].

La diminution du nombre et de l'activité cytolytique des cellules NK est caractéristique du syndrome de fatigue chronique, et elle a également été observée après une phase d'entraînement intensif [60,62,69] ; elle n'est cependant pas systématiquement retrouvée chez les patients présentant des états de surentraînement [66].

Par ailleurs, les sujets surentraînés présentent une baisse de 18 à 32 % des IgA salivaires, par rapport aux sujets sains soumis aux mêmes contraintes d'entraînement. Cette altération des IgA salivaires n'est cependant pas constante, et des états de surmenage induits ne sont pas toujours associés à une baisse importante de ces immunoglobulines [86].

4.4.2. Rôle de la glutamine

Une hypothèse fréquemment évoquée pour expliquer l'apparente immunosuppression qui survient au cours des états d'intolérance de l'entraînement, dont le surentraînement, est l'hypothèse « glutamine ».

La glutamine constitue un substrat énergétique important pour des éléments cellulaires spécifiques du système immunitaire. De plus, la glutamine permet de produire l'azote néces-

saire aux synthèses des nucléotides. Les concentrations plasmatiques en glutamine mesurées au repos chez des sportifs, varient avec leur discipline ; les athlètes d'endurance ont des concentrations plasmatiques élevées en glutamine, alors qu'on observe l'inverse chez des athlètes de force [90]. Au sein de l'organisme, la principale source de glutamine est le muscle squelettique qui synthétise, stocke et libère cet acide aminé notamment au cours des états de stress, y compris à l'exercice. Cet efflux de glutamine du muscle squelettique est d'ailleurs l'étape clef du métabolisme de la glutamine dans les autres tissus, et en particulier dans les cellules immunitaires.

Les concentrations plasmatiques en glutamine augmentent de manière importante après l'exercice de courte durée [157]. Cependant, lorsque la durée de l'épreuve sportive se prolonge, les concentrations plasmatiques et la disponibilité en glutamine diminuent, sans que l'on sache si cette baisse de la disponibilité plasmatique en glutamine est suffisante pour expliquer l'immunodépression observée. En revanche, la disponibilité en glutamine semble devenir cruciale en cas de microlésions musculaires, dont on connaît la fréquence au décours des exercices prolongés et intenses, qui induisent une migration de cellules immunitaires qui vont infiltrer les muscles lésés.

Ainsi, la diminution de la libération de glutamine observée au cours des exercices de longue durée pourrait participer à l'altération des défenses immunitaires de l'organisme et expliquer la prévalence de la pathologie infectieuse chez les sportifs surentraînés [148]. D'une manière assez reproductible, on retrouve une baisse de la glutamine plasmatique chez des sujets présentant des signes cliniques de surentraînement [170]. Cependant, aucune relation entre cette baisse de la glutamine et l'importance des signes cliniques n'a pu être établie, ce qui laisse planer un doute sur la relation de cause à effet entre ces facteurs. Cette hypothèse, initialement séduisante, n'a donc pas pu être formellement validée, même si la glutamine a parfois été utilisée comme marqueur des états de surentraînement [151]. Cependant, il a été proposé récemment d'évaluer le rôle de la glutamine dans l'origine des déficiences immunitaires, par le biais du rapport glutamine/glutamate, qui se trouve être diminué dans les cas de surmenage physique « overreaching » [86]. Chez des sujets surentraînés, devenus intolérants à l'entraînement, une baisse similaire de ce rapport a été rapportée, faisant de ces mesures des candidats potentiels au diagnostic précoce [185].

4.5. Les marqueurs biologiques des perturbations immunitaires peuvent-ils être utilisés pour le diagnostic du surentraînement ?

Il est actuellement difficile de dégager une ligne de conduite positive au regard de l'indication des examens biologiques marqueurs des défenses immunitaires, pour assurer le diagnostic de surentraînement. La littérature disponible ne permet pas, compte tenu des différences de méthodes utilisées, de prélèvement et de conservation des échantillons sanguins, d'identifier des marqueurs constants et reproductibles du surentraînement. La simple NFS ne permet pas d'apporter de renseignements suffisamment pertinents et reproductibles, même si elle reste

un examen de première intention permettant d'éliminer des pathologies intercurrentes chez un athlète fatigué. Enfin, compte tenu des coûts prohibitifs des typages des sous-populations lymphocytaires et de leur apport potentiel, il convient de ne pas les insérer dans un cadre systématique, mais de les réserver au cadre restreint de la recherche.

De par leur faible coût, les mesures de concentration salivaires d'IgA peuvent être d'un certain intérêt, sans qu'on puisse compter sur leur parfaite reproductibilité. Les mesures de cytokines plasmatiques, en théorie prometteuses même si leurs variations ne sont pas toujours concordantes avec les signes cliniques de surentraînement, restent encore du domaine de la recherche ou d'examen strictement ciblés par des arguments cliniques [86]. La surveillance de l'évolution des réponses lymphocytaires pourrait s'appuyer sur les mesures de concentrations plasmatiques de cytokines (IL-12 ou IFN- γ pour T_H1, IL-10 pour T_H2).

5. Position de consensus¹²

Cette position de consensus est issue d'une revue de la littérature et de l'expérience clinique des auteurs, l'objectif est d'apprécier l'impact du surentraînement sur la régulation des fonctions hématologique, immunitaire, hormonales et métaboliques. Ce travail a été effectué par :

- V. Bricout, M. Duclos et M. Guinot pour l'évaluation des fonctions surrénalienne, gonadotrope, somatotrope et thyroïdienne ;
- N. Koulmann, B. Serrurier et X. Bigard pour le bilan hématologique, immunologique et musculaire ;
- J.-F. Brun pour l'évaluation de la régulation de la glycémie ;
- P. Flore et A. Favre-Juvin pour l'évaluation du métabolisme des lipides ;
- J.-C. Chatard, A. Favre-Juvin et M. Guinot pour l'étude du métabolisme du fer.

Il est important de signaler que le groupe n'a pas analysé certains paramètres souvent dosés dans les états de fatigue (l'ionogramme, le magnésium, les vitamines et oligoéléments). La pertinence de leur dosage dans le surentraînement sera analysée ultérieurement compte tenu de la fréquence de leur prescription dans les états de fatigue. De même, nous n'avons pas traité l'utilité des dosages biologiques per- et posteffort dont l'intérêt diagnostique pourrait être l'objet d'une mise au point ultérieure.

5.1. L'examen clinique préalable à tout dosage biologique est indispensable

Il est précisé que les examens biologiques ne doivent pas être réalisés à titre systématique chez le sportif, sauf dans le

cadre réglementaire du suivi biologique longitudinal du sportif de haut niveau dans un objectif de réduction des risques.

Ce bilan biologique doit être impérativement orienté par un interrogatoire qui a été longuement détaillé dans la précédente position de consensus, établie par le groupe de travail en 2004 [58].

Nous rappelons que le diagnostic ne pourra être retenu que si :

- la contre-performance est avérée et durable ;
- dans le questionnaire de forme, au minimum 20 items sont cochés et au moins trois indices inférieurs à 4/10 (de forme, de récupération, de force et d'endurance, de détente) ;
- l'interrogatoire retient au minimum quatre symptômes physiques et quatre symptômes psychologiques (interrogatoire), associés à des symptômes objectifs à l'effort et à la biologie.

Il faut cependant être attentif à la possibilité de sous-estimation ou de dissimulation, consciente ou non, du sportif face à son interlocuteur, qui impose alors de relativiser la valeur de l'interrogatoire et du questionnaire. C'est là que la biologie devrait dans l'idéal compléter la démarche diagnostique. Cet entretien doit être complété par un examen clinique qui sera orienté pour éliminer une affection intercurrente (inflammatoire, infectieuse ou tumorale) d'origine hématologique, hépatique, rénale ou endocrinienne, mais aussi pour éliminer les conséquences iatrogènes du dopage, d'une prise médicamenteuse ou un déficit énergétique.

La mesure des constantes cardiovasculaires de repos est indispensable. Elle sera, si possible, couplée avec un électrocardiogramme de repos.

L'examen clinique comprendra au minimum l'inspection des muqueuses et des phanères. Enfin, la palpation abdominale et des aires ganglionnaires ainsi que de la thyroïde. Les données anthropométriques permettront de vérifier l'état de la croissance staturopondérale, en particulier pour les adolescents. L'examen neurologique sera réalisé en fonction des symptômes d'appel.

5.2. De façon générale, l'interprétation des résultats biologiques ne peut se faire que lorsque les conditions de dosage sont connues

Il existe de nombreux facteurs susceptibles de faire varier les résultats biologiques. On peut les scinder en conditions préanalytiques (caractéristiques individuelles et conditionnement des échantillons biologiques à analyser) et en conditions analytiques (nature de l'échantillon dosé et technique de dosage employée). Nous insistons particulièrement sur les conditions préanalytiques qui ne relèvent pas de la responsabilité du biologiste.

Les conditions préanalytiques sont une source importante de variation intra- et interindividuelle. En effet, le dimorphisme sexuel mais aussi l'âge (surtout pour les sportifs de haut niveau qui se situent en période péripubertaire) entraînent des variations importantes des paramètres hormonaux et hématologiques. De même, il existe un rythme circadien, voire une varia-

¹² Rédaction A. Favre Juvin et M. Guinot, rapporteurs pour les membres du groupe comprenant : X. Bigard, V. Bricout, J.-F. Brun, J.-C. Chatard, M. Duclos, A. Favre Juvin, P. Flore, M. Guinot, G. Lac, N. Koulmann, P. Rochcongar, M.-P. Rousseaux Blanchi, B. Serrurier.

tion saisonnière qui sont susceptibles d'entraîner des variations généralement de faible amplitude. Enfin, la position de prélèvement (couchée, assise) entraîne des modifications de la répartition du volume plasmatique et modifie les valeurs d'hématocrite.

Chez le sportif qui s'entraîne de manière intensive, plusieurs facteurs entraînent des variations hormonales, hématologiques et métaboliques et sont une source importante de facteurs confondants étant donné qu'ils sont cooccurrents avec la pratique sportive :

- en premier lieu *l'effort musculaire*, surtout s'il est intense et prolongé, entraîne des variations de la formule sanguine (hémococoncentration et hyperleucocytose), un accroissement de la sécrétion hormonale (essentiellement cortisol, hormone de croissance et catécholamines) et des modifications de la glycémie. Le retour à l'état basal s'effectue en quelques heures. Une diminution tardive (jusqu'à 72 heures) de la concentration plasmatique de testostérone et d'IGF-1 a également été décrite ;
- *le statut nutritionnel*, notamment en cas de déficit calorique, qu'il soit involontaire ou associé à une stratégie d'amaigrissement, influe sur les concentrations plasmatiques hormonales (diminution de testostérone, IGF-1, T3 et augmentation du cortisol) et la numération des globules blancs (lymphopénie) ;
- les effets de *l'entraînement* sur les paramètres biologiques sont beaucoup plus discutés. Seule la diminution de la ferritine (environ 20 %) avec la reprise de l'entraînement est admise en raison d'une augmentation des besoins en fer durant cette période ;
- un séjour prolongé en *altitude* précédant le prélèvement doit également être précisé dans la mesure où il est souvent associé à une augmentation des besoins en fer, une dénutrition relative et une hémococoncentration ;
- enfin, l'utilisation de *médicaments* (éventuellement à des fins de dopage notamment dérivés hormonaux) et de substances toxiques (tabac, alcool) devra être systématiquement recherchée. Il faut noter que l'utilisation d'une contraception orale à base d'éthinyl-œstradiol augmente la concentration plasmatique de cortisol par accroissement de la synthèse hépatique de sa protéine de transport.

5.3. Pourquoi prescrire des examens biologiques chez le sportif ayant des symptômes de surentraînement ?

L'analyse de la revue de la littérature qui précède cette position de consensus met en évidence qu'il n'existe pas d'examen biologiques qui caractérisent le surentraînement. La plupart des modifications qui ont été publiées ne permettent pas d'éliminer l'influence de facteurs associés à l'activité physique intensive (déficit énergétique, proximité d'un effort intense et prolongé voire utilisation de médicaments).

Chez un sportif qui présente des symptômes de surentraînement, les examens biologiques doivent d'abord permettre d'éliminer les principales affections intercurrentes qui provoquent de la fatigue et/ou une intolérance à l'effort (infections,

pathologie tumorale ou auto-immune, affection endocrinienne et métabolique ou hématologique). Ainsi, le diagnostic de surentraînement ne pourra être posé qu'après avoir éliminé les pathologies précitées.

Dans notre expérience, une fatigue avec intolérance à l'effort chez des adolescents ou adultes jeunes doit en particulier faire rechercher une carence martiale responsable d'anémie par saignement occulte, une endocrinopathie (diabète, hyperthyroïdie ou hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne fruste per- ou post-corticothérapie).

L'autre apport des examens biologiques concerne la mise en évidence de facteurs déclenchants du surentraînement en particulier les déficits caloriques (intérêt des dosages hormonaux), et/ou la recherche d'une infection virale récente.

5.4. Quand et comment prescrire ?

Les conditions préanalytiques devront être standardisées. À cet effet, nous proposons que les prélèvements sanguins ou salivaires soient effectués le matin à jeun entre 7 h30 et 9 h, en position assise depuis au moins 15 minutes et à distance d'un effort (au moins 48 heures). Le recueil des urines de 24 heures doit être effectué un jour sans effort. Chez la femme, les dosages hormonaux seront effectués au troisième ou quatrième jour du cycle.

5.5. Quels examens prescrire ?

Nous rappelons que la prescription est orientée par les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

5.5.1. En première intention

S'il n'y a pas d'autre point d'appel que la contre-performance, nous proposons les examens suivants : NFS, ferritine, CRP, ionogramme sanguin, créatininémie, recherche de glycosurie, protéinurie et hématurie à l'aide d'une bandelette urinaire.

Des examens complémentaires au bilan précédent seront prescrits en fonction des signes d'appel :

- avec des signes d'appel musculaire : CPK, aldolase, LDH ;
- avec des signes généraux : TSH, glycémie, bilan hépatique et bilan orienté sur infectiologie si fièvre ;
- cas particulier d'indice de masse corporelle bas éventuellement associé à une aménorrhée : IGF-1, LH, FSH, œstradiol (testostérone chez l'homme), prolactine.

Il est important de préciser que des examens complémentaires non biologiques doivent être réalisés notamment en cas de signes cardiorespiratoires (EFR, écho doppler cardiaque) ou d'amaigrissement (ostéodensitométrie).

5.5.2. Le bilan de deuxième intention

En cas d'anomalies du bilan de première intention chez un sujet suspect de surentraînement sans autre signe d'appel que la contre-performance, plusieurs situations sont possibles :

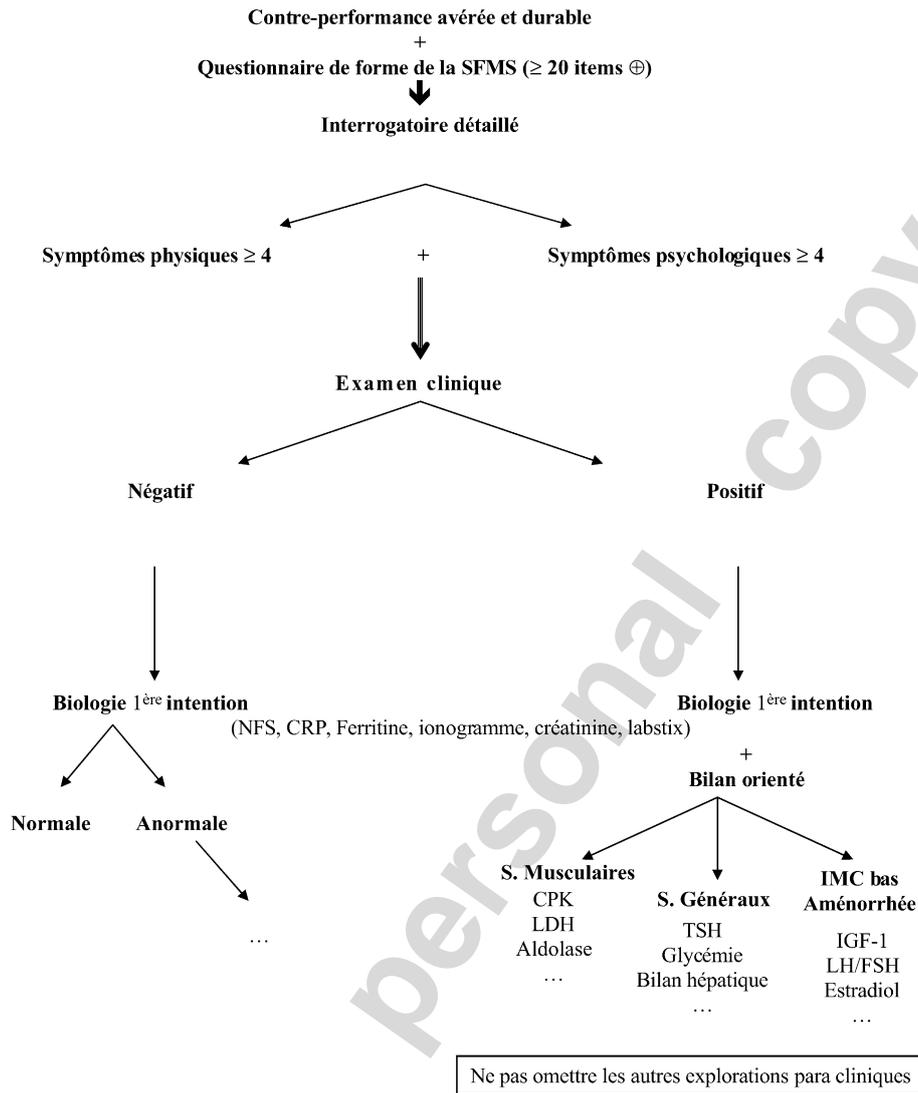


Fig. 9. Programmation des examens biologiques chez un sujet suspect de surentraînement.

- le cas le plus fréquent est celui d'une ferritine basse qui peut refléter un effet de l'entraînement mais doit faire rechercher une carence martiale ;
- la lymphopénie et l'inversion de formule leucocytaire sont également fréquentes. Elles doivent faire rechercher un déficit calorique global ou partiel (avec un éventuel trouble du comportement alimentaire infraclinique associé) et/ou une infection.
- le reste des anomalies (par exemple hyponatrémie, hypokaliémie, augmentation de la CRP, de la créatinémie...) doivent faire procéder à un bilan de seconde intention orienté et souvent d'un avis spécialisé à la recherche d'une pathologie (Fig. 9).

6. Position statement

This position statement arises from a review of the literature and from the clinical experiment of the authors; the objective is

to evaluate the impact of the overtraining syndrome (OTS) on the regulation of the haematological, immunological, hormonal and metabolic functions. This review was written by:

- V. Bricout, M. Duclos and M. Guinot for hormonal axes assessment (hypothalamo pituitary adrenal and medullar, gonadotrope, somatotrope and thyretrope);
- N. Koulmann, B. Serrurier and X. Bigard for the haematological, immunological and muscular assessment;
- JF. Brun for regulation of glycaemia;
- P. Flore and A. Favre-Juvin for evaluation of lipid metabolism;
- JC. Chatard, A. Favre-Juvin and M. Guinot for iron metabolism assessment.

It is important to specify that our group did not analyze some parameters usually measured in the states of fatigue (serum concentrations of ions, magnesium, vitamins and trace

elements). The relevance of their dosage in the overtraining syndrome will be later analyzed, considering the commonness of their prescription in the states of fatigue. Also, we did not treat the utility of blood testing per and post exercise, the diagnostic interest of which could be the aim of a later setting.

6.1. A medical testing is essential prior any biological analyses

It is specified that biological analyses have not been systematically performed in sportsmen, except during the mandatory medical follow-up of elite athletes. This follow-up aims to reduce the risks of illness conditions or unsporting behaviours in this population.

Biological testing must be necessarily directed by a previous medical interview, the content of which was described in a position statement previously published [58].

We remind that the diagnosis of OTS might be stated if:

- a decline in performance is recognized and prolonged;
- in the fitness questionnaire from the French College of Sports Medicine, at least 20 items are positive and at least 3 parameters (fitness, recovery, force, endurance and relaxation) are < 4/10 on a visual analogical scale;
- the medical interview retains at least 4 physical symptoms and 4 psychological symptoms (medical interview), in combination with objective exercise-induced symptoms.

It is however necessary to be attentive to the possibility of underestimate or dissimulation, conscious or not, the athlete in front of his interlocutor, which imposes then to put in perspective the value of the interrogation and the questionnaire.

This medical interview has to be completed with an examination which will be directed to rule out a concomitant disease (inflammatory, infectious or tumoral) from the haematopoietic, hepatic, renal or endocrine systems, but also to rule out the iatrogenic consequences of drug use or abuse or the consequences of prolonged negative energy balance.

Measures of resting cardiovascular components are essential. They will be, if possible, coupled with an electrocardiogram.

The medical examination will include at least the inspection of mucous membranes, skin, nails and finally, the palpation of abdomen, ganglionic areas as well as the thyroid. The anthropometric data will allow to check the growth development, in particular for teenagers. A neurological testing could be performed according to the sportsmen's symptoms.

6.2. As a general rule, the interpretation of the biological results can be made only when the conditions of dosage are known

There are numerous factors those could affect results of biological parameters. They can be distinguished into pre-analytical conditions (individual characteristics and packaging of the biological samples to be tested) and in analytical conditions (type of sample tested and kit used). We particularly

stress on the pre-analytical conditions whose are not the concern of the biologist.

The *preanalytical conditions* are an important source of intra and inter-individual variation. Indeed, *the sexual dimorphism but also age* (especially for elite athletes who are in peripubertal period) lead to important changes in the hormonal and haematological status. Also, there is a circadian rhythm, even a seasonal swing whose may lead to slight variations. Finally, position during sampling (sitting or recumbent) leads to changes in plasma volume distribution and thus affects packed cell values.

In the sportsman who trains in an extensive way, several factors produce hormonal, haematological and metabolic variations. They are an important source of confounding factors given that they are in combination with the sport practice:

- first of all, *exercise*, especially if it is intense and prolonged, leads to variations of the blood formula (haemoconcentration and hyperleucocytosis), an increase of the hormonal secretion (essentially cortisol, growth hormone and catecholamines) and modifications of the glycaemia. Recovery to the baseline ends few hours. A later decrease (till 72 hours) of the plasmatic concentration of testosterone and IGF1 was also described;
- *the nutritional status*, in case of negative energy balance in particular, which is, or not, associated with a strategy of voluntary weight loss, affects plasma hormone concentrations (decrease of testosterone, IGF1, T3 and increase of the cortisol) and the haemogram (lymphopenia);
- *the effects of training* on biological parameters are still in debate. Only a decrease of serum ferritine (about 20%) is acknowledged during the resumption of the training because there is a rise of iron supply during this period;
- *a prolonged stay in altitude* just before blood samples also has to be specified as far as it is often associated to an increase of the iron supply, relative under feeding and haemoconcentration;
- finally, the use of *drugs* (possibly in case of doping with hormonal products in particular) and of toxic products (tobacco, alcohol) needs to be sought systematically;

Moreover, the use of an oral contraceptive based on ethynylestradiol increases plasma cortisol concentration since it raises the hepatic synthesis of its binding protein.

6.3. Why prescribe biological testing in athletes having symptoms of overtraining syndrome?

Examining the existing literature emphasizes the notion that there is no biological test which might characterize OTS. Most of the modifications whose were published do not allow ruling out the influence of confounding factors in combination with an intensive physical activity (negative energy balance, nearness of an intense and prolonged exercise or the use of drugs).

In an athlete who complains of symptoms of OTS, biological testing needs first to rule out the main intercurrent diseases which provoke some fatigue and/or an exercise intolerance

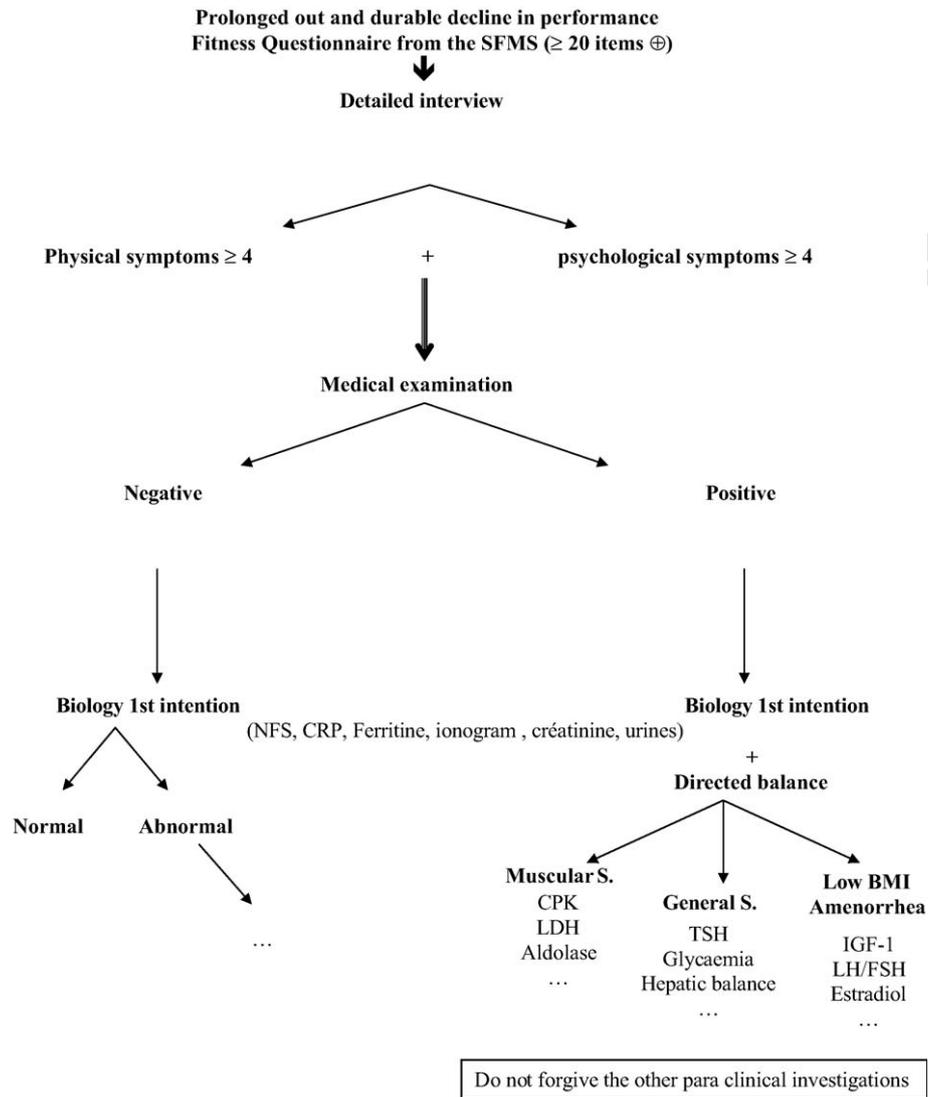


Fig. 10. Schedule of biological analyses in a subject suspect of overtraining syndrome.

(sepsis, tumoral or auto-immune diseases, endocrine, metabolic or haematopoietic disorders). So, the diagnosis of OTS may be stated only after ruling out the aforesaid pathologies.

In our experience, we need to be sought on iron deficiency-induced anaemia which can occult bleeding or an endocrine disease (diabetes mellitus, hyperthyroidism or hypothyroidism, subclinical adrenal crisis per or post-corticosteroid treatment) in teenagers or young adults suffering from fatigue with exercise intolerance.

Biological testing may also contribute to detect triggering factors of OTS, negative energy balance (interest of the hormonal dosages) and/or a recent viral infection in particular.

6.4. When and how prescribe?

The pre-analytical conditions must be standardized. For that purpose, we propose that the blood or salivary samples will be undertaken during the morning, between 7:30 and 9 am, in fasted subjects and on a semi recumbent position for at least 15 minutes. Moreover, the lag time between sampling and the

last intensive training session or competition has to be longer than 48 hours. The collection of urines of 24 hours must be performed during a resting day. In a sportswoman, hormonal testing will be performed in the 3rd or 4th day of the cycle.

6.5. What kind of tests is it necessary to perform?

We remind that prescription of biological testing is directed by data of the medical interview and clinical examination.

6.5.1. By first intention

If decline in physical performance is the only detected symptom, we propose the following tests: Haemogram, Ferritin, CRP, serum ionogram, creatininemia, and urine-strip looking for proteinuria, glycosuria and haematuria.

Additional testing to the previous check-up could be prescribed according to clinical signs:

- with symptoms of muscular call: CPK, aldolase, LDH;

- with general symptoms (asthenia, body weight loss): TSH, fasting glycaemia, hepatic function assessment and, in case of fever an infectious disease will be sought;
- in case of lower body mass index possibly in combination with an amenorrhoea: IGF1, LH, FSH, Estradiol (testosterone in sportsmen), prolactin.

We would like to specify that not biological tests have to be performed, in case of cardio-respiratory symptoms in particular (resting respiratory functional capacity, echocardiography and doppler) or bodyweight loss (osteodensitometry).

6.5.2. Second intention assessment

In case of abnormalities of the first intention assessment in sportsmen who only complains of a prolonged decline in performance evoking OTS, several situations are possible:

- the most frequent is a low ferritine level that may be a consequence of training, but necessitates to look for an iron deficiency;
- the lymphopenia and the inversion of the white cell count are also frequent. A global or partial negative energy balance (with a possible subclinical eating disorder) and/or an infection have to be sought;
- a second intention assessment has to be performed for elucidating other abnormalities (e.g. hyponatremia, hypokalemia, increased CRP and plasma creatinine). A specialized advice is often necessary for seeking a disease (Fig. 10).

7. Conclusion

Cette revue de littérature a eu pour objectifs de :

- faire un état des lieux des connaissances scientifiques sur l'apport des examens biologiques pour le diagnostic des états de surentraînement ;
- proposer une position de consensus précisant les recommandations de la prescription de ces examens chez un sportif susceptible de présenter cette pathologie.

L'un des problèmes majeurs réside actuellement dans le diagnostic positif de cette affection ; il existe d'importantes différences interindividuelles dans l'apparition de cet état, et les informations recueillies par l'interrogatoire médical restent subjectives. Le tableau clinique est très polymorphe et les examens biologiques prescrits par l'encadrement médical doivent relever d'une indication spécifique. Il est par ailleurs important, pour l'interprétation de ces examens, de prendre en compte les facteurs directement associés à la pratique sportive intensive qui sont susceptibles de modifier les variables hormonales, métaboliques, hématologiques et immunologiques. Si les examens biologiques de repos semblent peu contribuer à caractériser un état de surentraînement, leur prescription reste indispensable pour éliminer une pathologie intercurrente, mais

aussi pour mettre en évidence un facteur déclenchant chez un sportif fatigué.

Dans le cadre de cette démarche de synthèse, le groupe de travail propose *une position de consensus* qui permet de préciser :

- les conditions pratiques de réalisation des examens biologiques ;
- l'organisation de ces examens en fonction du tableau clinique présenté ;
- l'éventuelle programmation d'examens paracliniques non biologiques pouvant être prescrits en complément.

Références

- [1] Aldercreutz H, Härkönen M, Kuoppasalmi K. Effect of training on plasma anabolic and catabolic steroid hormones and their response during physical exercise. *Int J Sports Med* 1986;7:S27–8.
- [2] Aloulou I, Brun JF, Mercier J. Le coût glucidique du watt : une constante biologique? *Sci Sports* 2002;17:315–7.
- [3] Aloulou I, Manetta J, Dumortier M, Brandou F, Varlet-Marie E, Fédou E, et al. Effets en miroir de l'entraînement et du surentraînement sur la fonction somatotrope et la balance glucido- lipidique à l'exercice. *Sci Sports* 2003;18:305–7.
- [4] Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA. Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes. *Fertil Steril* 1993;59:398–404.
- [5] Atlaoui D, Duclos M, et al. The 24-h urinary cortisol/cortisone ratio for monitoring training in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:218–24.
- [6] Banfi G, Marinelli M, Roi GS. Usefulness of free testosterone/cortisol ratio during a season of elite speed skating athletes. *Int J Sports Med* 1993;14:373–9.
- [7] Barron JL, Noakes TD, Lévy W. Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:803–6.
- [8] Baum M, Liesen H, Enneper J. Leukocytes, lymphocytes, activation parameters and cell adhesion molecules in middle-distance runners under different training conditions. *Int J Sports Med* 1994;15:122–6.
- [9] Bigard AX, Letout A, Simler N, Banzet S, Koulmann N. Place des lipides dans l'alimentation du sportif. *Science et Sport* 2004;19:53–62.
- [10] Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1–9.
- [11] Bloom SR, Johnson RH, Park DM, Rennie MJ, Sulaiman WR. Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclists and untrained individuals. *J Physiol* 1976;258:1–18.
- [12] Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron metabolism in man. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1979.
- [13] Bright GM. Corticosteroid-binding globulin influences kinetic parameters of plasma cortisol transport and clearance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:770–5.
- [14] Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J Appl Physiol* 1994;76:2253–61.
- [15] Brun JF, Boegner C, Orsetti A. Le minimal model : un nouvel outil pour l'étude des hypoglycémies du sportif. *Sci Sports* 1994;9:47–9.
- [16] Brun JF, Fedou C, Bouix O, Raynaud E, Orsetti A. Evaluation of a standardized hyperglucidic breakfast test in postprandial reactive hypoglycaemia. *Diabetologia* 1995;38:494–501.
- [17] Brun JF, Raynaud E, Mercier J. Homeostasis model assessment and related simplified evaluations of insulin sensitivity from fasting insulin and glucose: no need for log transformation but beware of the limits of validity! *Diabetes Care* 2000;23:1037–8.

- [18] Brun JF, Bouchahda C, Chaze D, Benhaddad AA, Micallef JP, Mercier J. The paradox of hematocrit in exercise physiology: which is the "normal" range from a hemorheologist's viewpoint? *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22:287–303.
- [19] Brun JF, Dumortier M, Fédou C, Mercier J. Exercise Hypoglycemia in nondiabetic subjects. *Diabetes Metab* 2001;27:92–106.
- [20] Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab* 2000;26:337–51.
- [21] Buckley CD, Pilling D, Lord JM, Akbar AN, Scheel-Toellner D, Salmon M. Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends Immunol* 2001;22:199–204.
- [22] Burke LS, Tan SA. The suppressive effect of stress from exhaustive exercise on T lymphocyte helper/suppressor cell ratio in athletes and non-athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:706.
- [23] Camus G, Debyr-dupont G, Duchateau J, Deby C, Pincemail J, Lamy M. Are similar inflammatory factors involved in strenuous exercise and sepsis. *Intensive Care Med* 1994;24:602–10.
- [24] Candau R, Busso T, Lacour JR. Effects of training on iron status in cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol* 1992;64:497–502.
- [25] Chatard JC, Mujika I, Guy C, Lacour JR. Anemia and Iron Deficiency in Athletes: Practical Recommendations for treatment. *Sport Med* 1999;27:229–40.
- [26] Chatard JC, Atlaoui D, Farjanel J, Louisy F, Rastel D, Guezennec CY. Elastic stockings, performance and leg pain recovery in 63-year-old sportsmen. *Eur J Appl Physiol* 2004;82:465–71.
- [27] Chi MM, Hintz CS, Coyle EF, Martin 3rd WH, Ivy JL, Nemeth PM, et al. Effects of detraining on enzymes of energy metabolism in individual human muscle fibers. *Am J Physiol* 1983;244:C276–C287.
- [28] Chicharro JL, Lopez-Calderon A, Hoyos J, Martin-Velasco AI, Villa G, Villanua MA, et al. Effects of an endurance cycling competition on resting serum insulin-like growth factor I (IGF-1) and its binding proteins IGFBP-1 and IGFBP-3. *Br J Sports Med* 2001;35:303–7.
- [29] Clarkson PM, Haymes EM. Exercise and mineral status of athletes: calcium, magnesium, phosphorus, and iron. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:831–43.
- [30] Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:236–52.
- [31] Colson A, Le Cam A, Maiter D, Edery M, Thissen JP. Potentiation of growth hormone-induced liver suppressors of cytokine signaling messenger ribonucleic acid by cytokines. *Endocrinology* 2000;141:3687–95.
- [32] Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1991;12:1338–48.
- [33] Cook SD, Harding AF, Thomas KA, Morgan EL, Schnurpfeil KM, Haddad Jr. RJ. Trabecular bone density and menstrual function in women runners. *Am J Sports Med* 1987;15:503–7.
- [34] Costill DL, Fink WJ, Getchell LH, Ivy JL, Witzmann FA. Lipid metabolism in skeletal muscle of endurance-trained males and females. *J Appl Physiol* 1979;47:787–91.
- [35] Crampes F, Riviere D, Beauville M, Marceron M, Garrigues M. Lipolytic response of adipocytes to epinephrine in sedentary and exercise-trained subjects: sex-related differences. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989;59:249–55.
- [36] Cumming DC, Wheeler GD. The effects of exercise on reproductive function in men. *Sports Med* 1989;7:1–17.
- [37] De Cree C, Lewin R, Barros A. Hypoestrogenemia and rhabdomyolysis (myoglobinuria) in the female judoist: a new worrying phenomenon? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3639–46.
- [38] De Glisezinski I, Marion-Latard F, Crampes F, Berlan M, Hejnova J, Cottet-Emard JM, et al. Lack of alpha(2)-adrenergic antilipolytic effect during exercise in subcutaneous adipose tissue of trained men. *J Appl Physiol* 2001;91:1760–5.
- [39] Dela F, Mikines KJ, von Linstow M, Secher NH, Galbo H. Effect of training on insulin-mediated glucose uptake in human muscle. *Am J Physiol* 1992;263:E1134–E1143.
- [40] Deuster PA, Chrousos GP, Luger A, DeBolt JE, Bernier LL, Trostmann UH, et al. Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained, and highly trained men to three exercise intensities. *Metabolism* 1989;38:141–8.
- [41] Drinkwater BL, Bruemner B, Chesnut CH. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990;263:545–8.
- [42] Duclos M, Corcuff JB, Rashedi M, Fougere V, Manier G. Trained versus untrained men: different immediate post-exercise responses of pituitary adrenal axis. A preliminary study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;75:343–50.
- [43] Duclos M. Effects of physical training on endocrine functions. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62:19–32.
- [44] Duclos M, Corcuff JB, Pehourcq F, Tabarin A. Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol* 2001;144:363–8.
- [45] Duclos M, Gouarne C, Bonnemaïson D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *J Appl Physiol* 2003;94:869–75.
- [46] Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001;31:1033–62.
- [47] Elenkov IJ, Chrousos JP. Stress, TH1/TH2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:359–68.
- [48] Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos JP, Vizi ES. The sympathetic nerve – an integrative interface between two super systems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595–638.
- [49] Eliakim A, Nemet D, Constantini N. Screening blood tests in members of the Israeli National Olympic team. *J Sports Med Phys Fitness* 2002;42:250–5.
- [50] Eliakim A, Scheet TP, Newcombe R, Moohan S, Cooper DM. Fitness, training, and the growth hormone- insulin-like growth factor I axis in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2797–802.
- [51] Elias AN, Wilson AF. Exercise and gonadal function. *Hum Reprod* 1993;8:1747–61.
- [52] FAO/OMS. Besoins en vitamine A, fer, acide folique et vitamine B12. Rapport d'une consultation d'experts conjointe FAO/OMS. Rome: Collection FAO; 1989 (n° 23, 119 p).
- [53] Fallon KE. Utility of haematological and iron-related screening in elite athletes. *Clin J Sport Med* 2004;14:145–52.
- [54] Fallon KE. Clinical utility of blood tests in elite athletes with short term fatigue. *Br J Sports Med* 2006;40:541–4.
- [55] Ferret J, Mathian B. Variations des taux d'androgènes et de cortisol au cours de six saisons chez des footballeurs professionnels. *Sci Sports* 2004;19:19–27.
- [56] Fielding RA, Manfredi TJ, Ding W, Fiatarone MA, Evans WJ, Cannon JG. Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 β accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1993;265:R166–R172.
- [57] Filaire E, Jouanel P, Colombier M, Begue RJ, Lac G. Effects of 16 weeks of training prior to a major competition on hormonal and biochemical parameters in young elite gymnasts. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2003;16:741–50.
- [58] Flore P, Favre-Juvin A. Place de l'interrogatoire dans le diagnostic de surentraînement. *Sci Sports* 2005;20:268–74.
- [59] Flynn MG, Pizza FX, Boone Jr. JB. Indices of training stress during competitive running and swimming seasons. *Int J Sports Med* 1994;15:21–6.
- [60] Fricker P, MacDonald W, Pyne D, Perry C, Campbell D. Exercise, mood states and immunity in elite swimmers during an intensive 16 week cycle. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:S176.
- [61] Fry RW, Morton AR, Keast D. Overtraining in athletes: an update. *Sports Med* 1991;12:32–65.
- [62] Fry RW, Morton AR, Garcia-Webb P, Crawford GP, Keast D. Biological responses to overload training in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1992;64:335–44.
- [63] Fry AC, Kraemer WJ. Resistance exercise overtraining and overreaching. Neuroendocrine responses. *Sports Med* 1997;23:106–29.

- [64] Fry AC, Kraemer WJ, Ramsey LT. Pituitary-adrenal-gonadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining. *J Appl Physiol* 1998; 85:2352–9.
- [65] Fujii N, Homma S, Yamazaki F, Sone R, Shibata T, Ikegami H, et al. Beta-adrenergic receptor number in human lymphocytes is inversely correlated with aerobic capacity. *Am J Physiol* 1998;274:E1106–E1112.
- [66] Gabriel H, Muller H-J, Kettler K, Brechtel L, Urhausen A, Kindermann W. Increased phagocytic activity of the blood, but decreased phagocytic activity per individual circulating neutrophil after an ultraendurance run. *Eur J Appl Physiol* 1995;71:281–4.
- [67] Gabriel H, Urhausen A, Valet G, Heidelbach U, Kindermann W. Overtraining and immune system: a prospective longitudinal study in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1151–7.
- [68] Gannon GA, Shek PN, Shephard RJ. Natural killer cells: modulation by intensity and duration of exercise. *Exerc Immunol Rev* 1995;1:26–48.
- [69] Garagiola U, Buzzetti M, Cardella E, Confalonieri F, Giani E, Polini V, et al. Immunological patterns during regular intensive training in athletes; quantification and evaluation of a preventive pharmacological approach. *J Int Med Res* 1995;23:85–95.
- [70] Gareau R, Audran M, Baynes RD, Flowers CH, Duvallet A, Senecal L, et al. Erythropoietin abuse in athletes. *Nature* 1996;380:113.
- [71] Gastmann U, Petersen KG, Bocker J, Lehmann M. Monitoring intensive endurance training at moderate energetic demands using resting laboratory markers failed to recognize an early overtraining stage. *J Sports Med Phys Fitness* 1998;38:188–93.
- [72] Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998;19:717–97.
- [73] Gleeson M, Almey J, Brooks S, Cave R, Lewis A, Griffiths H. Haematological and acute-phase responses associated with delayed-onset muscle soreness in humans. *Eur J Appl Physiol* 1995;71:137–42.
- [74] Gleeson M. Biochemical and immunological markers of overtraining. *J Sports Sci Med* 2002;1:31–41.
- [75] Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK, Gallucci WT, Kave W, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 1986;314:1335–42.
- [76] Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 1986;314:1329–35.
- [77] Gouarme C, Groussard C, Gratas-Delamarche A, Delamarche P, Duclos M. Overnight urinary cortisol and cortisone add new insights into adaptation to training. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1157–67.
- [78] Guinot M, Duclos M, Souberbielle J, Mégret A, Le Bouc Y. Role of plasma basal cortisol in elite cyclists. *Revue Francophone des Laboratoires* 2005;375:29–36.
- [79] Hackney AC, Sinning WE, Bruot BC. Reproductive hormonal profiles of endurance-trained and untrained males. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20:60–5.
- [80] Hackney AC, Sinning WE, Bruot BC. Hypothalamic-pituitary-testicular axis function in endurance-trained males. *Int J Sports Med* 1990;11: 298–303.
- [81] Hackney AC, McCracken-Compton MA, Ainsworth B. Substrate responses to submaximal exercise in the midfollicular and midluteal phases of the menstrual cycle. *Int J Sport Nutr* 1994;4:299–308.
- [82] Hackney AC, Premo MC, Mc Murray RG. Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men. *J Sports Sci* 1995;13:305–11.
- [83] Häkkinen K, Pakarinen A, Alen M. Serum hormones during prolonged training of neuromuscular performance. *Eur J Appl Physiol* 1985;53: 287–93.
- [84] Häkkinen K, Pakarinen A, Alen M, Kauhanen H, Komi PV. Relationships between training volume, physical performance capacity, and serum hormone concentrations during prolonged training in elite weight lifters. *Int J Sports Med* 1987;8:S61–5.
- [85] Häkkinen K, Pakarinen A, Alen M, Kauhanen H. Daily hormonal and neuromuscular responses to intensive strength training in 1 week. *Int J Sports Med* 1988;9:422–8.
- [86] Halson SL, Lancaster GI, Jeukendrup AE, Gleeson M. Immunological responses to overreaching in cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35: 854–61.
- [87] Hartmann U, Mester J. Training and overtraining markers in selected sport events. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:209–15.
- [88] Haymes EM, Lamanca JJ. Iron loss in runners during exercise. *Sports Med* 1989;7:277–85.
- [89] Healy ML, Dall R, Gibney J, Bassett E, Ehrnborg C, Pentecost C, et al. Toward the development of a test for growth hormone (GH) abuse: a study of extreme physiological ranges of GH-dependent markers in 813 elite athletes in the post competition setting. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:641–9.
- [90] Hiscock N, MacKinnon LT. A comparison of plasma glutamine concentration in athletes from different sports. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30: 1693–6.
- [91] Holloszy JO, Kohrt WM, Hansen PA. The regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. *Front Biosci* 1998;3: 1011–27.
- [92] Hooper SL, Mackinnon LT, Gordon RD, Bachmann AW. Hormonal responses of elite swimmers to overtraining. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:741–7.
- [93] Hug M, Mullis PE, Vogt M, Ventura N, Hoppeler H. Training modalities: over-reaching and over-training in athletes, including a study of the role of hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:191–209.
- [94] Isley WL, Underwood LE, Clemons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* 1983;71:175–82.
- [95] Jeukendrup AE, Saris WH, Wagenmakers AJ. Fat metabolism during exercise: a review. Part I: fatty acid mobilization and muscle metabolism. *Int J Sports Med* 1998;19:231–44.
- [96] Jones DA, Jackson MJ, Round JM, Tolfree SEJ. Experimental human muscle damage: morphological changes in relation to other indices of damage. *J Physiol* 1986;375:435–48.
- [97] Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3–34.
- [98] Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. The contribution of insulin-dependent and insulin-independent glucose uptake to intravenous glucose tolerance in healthy human subjects. *Diabetes* 1994;43:587–92.
- [99] Kalra SP. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing releasing hormone discharge. *Endocr Rev* 1993;14: 507–38.
- [100] Keast D. Immune responses to overtraining and fatigue. In: Hoeffman-Goetz L, editor. *Exercise and immune function*. Boca Raton: CRC press; 1995. p. 121–41.
- [101] Keast D, Cameron K, Morton A. Exercise and the immune response. *Sports Med* 1988;5:248–67.
- [102] Keenan BS, Meyer WJ, Hadjian AJ, Migeon CT. Androgen receptor in human skin fibroblasts. *Steroids* 1975;25:535–52.
- [103] Keil E, Scheibe J, Borner A. Influence of an extreme endurance run on estradiol, testosterone and cortisol concentrations of the blood in women. *Med Sport* 1979;19:373–9.
- [104] Keizer HA, Kuipers H, de Haan J, Janssen GM, Beckers E, Habets L, et al. Effect of a 3-month endurance training program on metabolic and multiple hormonal responses to exercise. *Int J Sports Med* 1987;8: S154–60.
- [105] Kiens B, Kristiansen S, Jensen P, Richter EA, Turcotte LP. Membrane associated fatty acid binding protein (FABPpm) in human skeletal muscle is increased by endurance training. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;13:463–5.
- [106] Khaled S, Brun JF, Wagner A, Mercier J, Bringer J, Préfaut C. Increased blood viscosity in iron-depleted elite athletes. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;18:308–18.

- [107] Kjaer M, Farrell PA, Christensen NJ, Galbo H. Increased epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising athletes. *J Appl Physiol* 1986;61:1693–700.
- [108] Koistinen H, Koistinen R, Selenius L, Ylikorkala Q, Seppala M. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. *J Appl Physiol* 1996;80:760–4.
- [109] Koziris LP, Hickson RC, Chatterton Jr. RT, Groseth RT, Christie JM, Goldflies DG, et al. Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training. *J Appl Physiol* 1999;86:1436–42.
- [110] Kraemer WJ, Fry AC, Warren BJ, Stone MH, Fleck SJ, Kearney JT, et al. Acute hormonal responses in elite junior weightlifters. *Int J Sports Med* 1992;13:103–9.
- [111] Kraemer WJ, Aguilera BA, Terada M, Newton RU, Lynch JM, Rosendaal G, et al. Responses of IGF-I to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. *J Appl Physiol* 1995;79:1310–5.
- [112] Kraemer WJ, Fleck SJ, Maresh CM, Ratamess NA, Gordon SE, Goetz KL, et al. Acute hormonal responses to a single bout of heavy resistance exercise in trained power lifters and untrained men. *Can J Appl Physiol* 1999;24:524–37.
- [113] Kraemer WJ, French DN, Paxton NJ, Hakkinen K, Volek JS, Sebastianelli WJ, et al. Changes in exercise performance and hormonal concentrations over a big ten soccer season in starters and non starters. *J Strength Cond Res* 2004;18:121–8.
- [114] Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 2005;35:339–61.
- [115] Kreider RB, Miriel V, Bertum E. Amino acid supplementation and exercise performance: proposed ergogenic value. *Sports Med* 1993;16:190–209.
- [116] Kuntz JL, Caillard C, Werle CL. Ostéoporose avec déficit androgénique chez un marcheur. *Rev Rhum* 1990;57:5–7.
- [117] Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guillaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:343–8.
- [118] Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis. *Endocr Rev* 2001;22:53–74.
- [119] Lehmann M, Dickhuth HH, Gendrisch G, Lazar W, Thum M, Kaminski R, et al. Training-overtraining. A prospective, experimental study with experienced middle- and long-distance runners. *Int J Sports Med* 1991;12:444–52.
- [120] Lehmann M, Schnee W, Scheu R, Stockhausen W, Bachl N. Decreased nocturnal catecholamine excretion: parameter for an overtraining syndrome in athletes? *Int J Sports Med* 1992;13:236–42.
- [121] Lehmann M, Gastmann U, Petersen KG, Bachl N, Seidel A, Khalaf AN, et al. Training-overtraining: performance, and hormone levels, after a defined increase in training volume versus intensity in experienced middle- and long-distance runners. *Br J Sports Med* 1992;26:233–42.
- [122] Leinberry CF, McShane RB, Stewart Jr. WG, Hume EL. A displaced subtrochanteric stress fracture in a young amenorrheic athlete. *Am J Sports Med* 1992;20:485–7.
- [123] Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004;25:693–721.
- [124] Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1210–5.
- [125] Loucks AB, Mortola JF, Girton L, Yen SS. Alterations in the hypothalamic-pituitary-ovarian and the hypothalamic-pituitary-adrenal axes in athletic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:402–11.
- [126] Loucks AB, Laughlin GA, Mortola JF, Girton L, Nelson JC, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-thyroidal function in eumenorrheic and amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:514–8.
- [127] Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:297–311.
- [128] Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med* 1987;316:1309–15.
- [129] MacKinnon LT, Hooper S. Mucosal (secretory) immune system responses to exercise of varying intensity and during overtraining. *Int J Sports Med* 1994;15:179–83.
- [130] Mackinnon LT, Hooper SL, Jones S, Gordon RD, Bachmann AW. Hormonal, immunological, and hematological responses to intensified training in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1637–45.
- [131] Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:11–38.
- [132] Malczewska J, Blach W, Stupnicki R. The effects of physical exercise on the concentrations of ferritin and transferrin receptor in plasma of female judoists. *Int J Sports Med* 2000;21:175–9.
- [133] Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Galy O, Coste O, Maso F, et al. Carbohydrate dependence during hard-intensity exercise in trained cyclists in the competitive season: importance of training status. *Int J Sports Med* 2002;23:516–23.
- [134] Manetta J, Brun JF, Fedou C, Maimoun L, Prefaut C, Mercier J. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-binding proteins-1 and -3 in middle-aged and young athletes versus sedentary men: relationship with glucose disposal. *Metabolism* 2003;52:821–6.
- [135] Martin WH. Triiodothyronine, beta-adrenergic receptors, agonist responses, and exercise capacity. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S24–34.
- [136] Maso F, Lac G, Michaux O, Robert A. Corrélations entre scores au questionnaire de la société française de médecine du Sport et concentrations de cortisol et testostérone salivaires lors du suivi d'une équipe de rugby de haut niveau. *Sci Sports* 2003;18:299–301.
- [137] Meeusen R, Piacentini MF, Busschaert B, Buyse L, De Schutter G, Stray-Gundersen J. Hormonal responses in athletes: the use of a two bout exercise protocol to detect subtle differences in (over)training status. *Eur J Appl Physiol* 2004;9:140–6.
- [138] Morel AP, Oriss TB. Cross-regulation between TH1 and TH2 cells. *Crit Rev Immunol* 1998;18:275–303.
- [139] Moss SE, Petersen SR, Dressendorfer RH, Hannon JL, Lee SF, Bell GJ. Endurance training and lymphocytes subsets in male cyclists. *Clin Sci* 1994;87:36.
- [140] Moss-Lovshin SE, Petersen SR, Dressendorfer RH, Hannon JL, Lee SF, Bell GJ. Immune status in male cyclists during heavy endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1997;12:301–3.
- [141] Mujika I, Padilla S, Geysant A, Chatard JC. Haematological responses to training and taper in competitive swimmers: relationships with performance. *Arch Physiol Biochem* 1997;105:379–85.
- [142] Nachtigall D, Nielsen P, Fischer F, Engelhardt R, Gabbe EE. Iron deficiency in distance runners a reinvestigation using Fe-labelling and non-invasive liver iron quantification. *Int J Sports Med* 1996;17:473–9.
- [143] Nieman D. Exercise, upper respiratory tract infection and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:128–39.
- [144] Nindl BC, Castellani JW, Young AJ, Patton JF, Khosravi MJ, Diamandi A, et al. Differential responses of IGF-I molecular complexes to military operational field training. *J Appl Physiol* 2003;95:1083–9.
- [145] Newhouse IJ, Clement DB. Iron status in athletes. *Sports Med* 1988;5:337–52.
- [146] Northoff H, Enkel S, Weinstock C. Exercise, injury, and immune function. *Ex Immunol Rev* 1995;1:1–25.
- [147] Nye E, Grice J, Hokings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM, et al. Comparison of Adrenocorticotropin (ACTH) Stimulation Test and Insulin Hypoglycemia in Normal Humans: Low Dose, Standard High Dose, and 8-Hour ACTH-(1-24) Infusion Tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3648–55.
- [148] Parry-Billings M, Blomstrand E, McAndrew N, Newsholme EA. A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system. *Int J Sports Med* 2000;11:S122–8.
- [149] Passelergue P, Lac G. Cortisol, testostérone, et rapport testostérone/cortisol au cours d'un trimestre scolaire chez des lutteurs de haut niveau comparés à des étudiants non sportifs. *Sci Sports* 1998;13:295–6.
- [150] Pearson R, Ungpakorn G, Harrison GA. Catecholamine and cortisol levels in Oxford College rowers. *Br J Sports Med* 1995;29:174–7.

- [151] Pedersen BK. Exercise immunology. New York: Chapman and Hall; 1997.
- [152] Pedersen BK, Bruunsgaard H, Jensen M, Toft AD, Hansen H, Hostenkowski K. Exercise and the immune system: influence of nutrition and ageing. *J Sci Med Sport* 1999;2:234–52.
- [153] Perez-Martin A, Dumortier M, Raynaud E, Brun JF, Fédou C, Bringer J, et al. Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes Metab* 2001;27:466–74.
- [154] Pestell RG, Ward GM, Galvin P, Best JD, Alford FP. Impaired glucose tolerance after endurance exercise is associated with reduced insulin secretion rather than altered insulin sensitivity. *Metabolism* 1993;42:277–82.
- [155] Pitsis GC, Fallon KE, Fallon SK, Fazakerley R. Response of soluble transferrin receptor and iron-related parameters to iron supplementation in elite, iron-depleted, nonanemic female athletes. *Clin J Sport Med* 2004;14:300–4.
- [156] Ponjee GA, De Rooy HA, Vader HL. Androgen turnover during marathon running. *Med Sci Sports Exerc* 1994;6:1274–7.
- [157] Poortmans JR, Siest G, Galteau MM, Houot O. Distribution of plasma amino acids in humans during submaximal prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol* 1974;32:143–7.
- [158] Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbott RD, Gutqeesell ME, Hartman ML, et al. Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J Appl Physiol* 1999;87:498–504.
- [159] Pullinen T, Mero A, Huttunen P, Pakarinen A, Komi PV. Hormonal responses to a resistance exercise performed under the influence of delayed onset muscle soreness. *J Strength Cond Res* 2002;16:383–9.
- [160] Raastad T, Glomsheller T, Bjoro T, Hallen J. Changes in human skeletal muscle contractility and hormone status during 2 weeks of heavy strength training. *Eur J Appl Physiol* 2001;84:54–63.
- [161] Raynaud E, Monnier JF, Brun JF, Solère M. A Orsetti Biochimie et hormonologie de l'exercice submaximal; standardisation d'un test d'effort chez le sportif. *Sci Sports* 1997;12:72–4.
- [162] Raynaud E, Brun JF, Pérez-Martin A, Fédou C, Mercier J. Evaluation in vivo de la sensibilité à l'insuline et applications cliniques. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998;56:407–16.
- [163] Raynaud-Simon A, Perin L, Meaume S, Lesourd B, Moulias R, Postel-Vinay MC, et al. IGF-I, IGF-I-binding proteins and GH-binding protein in malnourished elderly patients with inflammation receiving refeeding therapy. *Eur J Endocrinol* 2002;146:657–65.
- [164] Reame NE, Sauder SE, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion is the mechanism of persistent anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;6:851–8.
- [165] Rhind SG, Shek PN, Shephard RJ. The impact of exercise on cytokines and receptor expression. *Exerc Immunol Rev* 1995;1:97–148.
- [166] Robson P. Elucidating the unexplained underperformance syndrome in endurance athletes: the interleukin-6 hypothesis. *Sports Med* 2003;33:771–81.
- [167] Roemmich JN, Sinning WE. Weight loss and wrestling training: effects on nutrition, growth, maturation, body composition, and strength. *J Appl Physiol* 1997;82:1751–9.
- [168] Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;98:279–85.
- [169] Romagnani S. Development of TH1- or TH2-dominated immune responses: what about the polarizing signals? *Int J Clin Lab Res* 1996;26:83–98.
- [170] Rowbottom DG, Keast D, Goodman C, Morton R. The haematological, biochemical and immunological profile of athletes suffering from the overtraining syndrome. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:502–9.
- [171] Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000;21:55–89.
- [172] Sattler R, Rademacher P, Carlström K. Die Beeinflussung des SHBG durch physische belastung. In: Häcker R, et al., editors. Hormonelle regulation und psychopsychische belastung. Köln: Verlag; 1991. p. 32–8.
- [173] Schaller K, Mechau D, Scharmann HG, Weiss M, Baum M, Liesen H. Increased training load and the beta-adrenergic-receptor system on human lymphocytes. *J Appl Physiol* 1999;87:317–24.
- [174] Scheett TP, Nemet D, Stoppani J, Maresh CM, Newcomb R, Cooper DM. The effect of endurance-type exercise training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. *Pediatr Res* 2002;52:491–7.
- [175] Schmidt W, Maassen N, Trost F, Böning D. Training induced effects on blood volume, erythrocyte turnover and haemoglobin oxygen binding properties. *Eur J Appl Physiol* 1988;57:490–8.
- [176] Schöfl C, Becker C, Prank K, Von Zur Mühlen A, Brabant G. Twenty-four-hour rhythms of plasma catecholamines and their relation to cardiovascular parameters in healthy young men. *Eur J Endocrinol* 1997;137:675–83.
- [177] Schwartz B, Cumming DC, Riordan E, Selye M, Yen SS, Rebar RW. Exercise-associated amenorrhea: a distinct entity? *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:662–70.
- [178] Sevier TL. Infectious diseases in athletes. *Med Clin North Am* 1994;78:389–412.
- [179] Shangold MM, Gatz ML, Thyssen B. Acute effects of exercise on plasma concentrations of prolactin and testosterone in recreational women runners. *Fertil Steril* 1981;35:699–702.
- [180] Shaskey DJ, Green GA. Sports haematology. *Sports Med* 2000;29:27–38.
- [181] Shek PN, Sabiston BH, Buguet A, Radomski MW. Strenuous exercise and immunological changes: a multiple time-point analysis of leukocytes subsets, CD4/CD ratio, immunoglobulin response and NK response. *Int J Sports Med* 1995;16:466–74.
- [182] Shephard RJ. Physical activity, training, and the immune response. Carmel: Cooper publishing group; 1997.
- [183] Shephard RJ, Shek PN. Acute and chronic over-exertion: do depressed immune responses provide useful markers? *Int J Sports Med* 1998;19:159–71.
- [184] Sidossis LS, Wolfe RR, Coggan AR. Regulation of fatty acid oxidation in untrained vs. trained men during exercise. *Am J Physiol* 1998;274:E510–E515.
- [185] Smith DJ, Norris SR. Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:684–9.
- [186] Smith LL. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity. Is this a Thelper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? *Sports Med* 2003;33:347–64.
- [187] Smith LL. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? *J Strength Cond Res* 2004;18:185–93.
- [188] Snyder AC. Overtraining and glycogen depletion hypothesis. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1146–50.
- [189] Starritt EC, Howlett RA, Heigenhauser GJ, Spriet LL. Sensitivity of CPT I to malonyl-CoA in trained and untrained human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E462–E468.
- [190] Steinacker JM, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* 2004;91:382–91.
- [191] Stene M, Panagiotis N, Tuck ML, Sowers JR, Mayes D, Berg G. Plasma norepinephrine levels are influenced by sodium intake, glucocorticoid administration, and circadian changes in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1340–5.
- [192] Stewart P. Adrenal cortex. Williams text book of endocrinology. Wilson, Foster (Eds) Philadelphia, W.B: Saunders Co; 2003 (p. 503–7).
- [193] Stone MH, Keith RE, Kearney JT, Fleck SJ, Wilson GD, Triplet NT. Overtraining: a review of the signs, symptoms and possible causes. *J Appl Sport Sci Res* 1991;5:35–50.
- [194] Surkina ID. Stress and immunity among athletes. *Soviet Sports Rev* 1982;17:198–202.
- [195] Suzuki K, Yamada M, Kurakake S, et al. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:281–7.

- [196] Tegelman R, Lindeskog P, Carlström K. Peripheral hormone levels in healthy subjects during controlled fasting. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113:457–62.
- [197] Terjung RL, Tipton CM. Plasma thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels during submaximal exercise in humans. *Am J Physiol* 1971;220:1840–5.
- [198] Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994;15:80–101.
- [199] Thuma JR, Gilders R, Verdun M, Loucks AB. Circadian rhythm of cortisol confounds cortisol responses to exercise: implications for future research. *J Appl Physiol* 1995;78:1657–64.
- [200] Tremblay MS, Chu SY, Mureika R. Methodological and statistical considerations for exercise-related hormone evaluations. *Sports Med* 1995;20:90–108.
- [201] Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta* 1981;110:245–53.
- [202] Urhausen A, Kindermann W. A 7-week follow-up study of the behaviour of testosterone and cortisol during the competition period in rowers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1987;56:528–33.
- [203] Urhausen A, Kindermann W. Biochemical monitoring of training. *Clin J Sports Med* 1992;2:52–61.
- [204] Urhausen A, Kindermann W. Monitoring of training by determination of hormone concentration in the blood. Review and perspectives. In: Leisen H, et al., editors. *Regulations und reparaturmechanismen Köln*. Verlag; 1994. p. 551–4.
- [205] Urhausen A, Gabriel HH, Kindermann W. Blood hormones as markers of training stress and overtraining. *Sports Med* 1995;20:251–76.
- [206] Urhausen A, Gabriel HH, Kindermann W. Impaired pituitary hormonal response to exhaustive exercise in overtrained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:407–14.
- [207] Urhausen A, Kindermann W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? *Sports Med* 2002;32:95–102.
- [208] Uusitalo AL, Huttunen P, Hanin Y, Uusitalo AJ, Rusko HK. Hormonal responses to endurance training and overtraining in female athletes. *Clin J Sport Med* 1998;8:178–86.
- [209] Vervoorn C, Erich WB, de Vries WR, Thijssen JH. The behaviour of the plasma free testosterone/cortisol ratio during a season of elite rowing training. *Int J Sports Med* 1991;12:257–63.
- [210] Vervoorn C, Vermulst LJM, Boelens-Quist AM, et al. Seasonal changes in performance and free testosterone: cortisol ratio of female elite rowers. *Eur J Appl Physiol* 1992;64:14–21.
- [211] Villanueva AL, Schlosser C, Hopper B, Liu JH, Hoffman DI, Rebar RW. Increased cortisol production in women runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:133–6.
- [212] Wallace JD, Cuneo RC, Baxter R, Orskov H, Keay N, Pentecost C, et al. Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3591–601.
- [213] Weltman A, Weltman JY, Womack CJ, Davis SE, Blumer JL, Gaesser GA, et al. Exercise training decreases the growth hormone (GH) response to acute constant-load exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:669–76.
- [214] Wheeler GD, Wall SR, Belcastro AN, Cumming DC. Reduced testosterone and prolactin levels in male distance runners. *JAMA* 1984;252:514–6.
- [215] Yeager K, Agostini R, Nattiv A, Drinkwater B. The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:775–7.