

Coordination : Estelle Louiset (Rouen)

Quel seuil de testostérone retenir pour évoquer... un dopage en compétition féminine ?

Le dopage, quelle que soit la forme qu'il prenne, représente une menace pour l'intégrité du sport, mais également pour la santé des sportifs. Depuis 2009, l'Agence mondiale antidopage (AMA) a développé le concept du passeport biologique de l'athlète (ou ABP, pour *Athlete Biological Passport*) qui, fondé sur un profilage régulier des variables biologiques des athlètes, permet de détecter l'usage de produits dopants à faibles doses et/ou de manière intermittente. Le passeport comportait initialement un module sanguin (module hématologique) visant à détecter les méthodes d'amélioration du transport de l'oxygène (agents stimulants de l'érythropoïèse, transfusion et manipulation sanguines, etc.). Il a été complété en janvier 2014 par un module stéroïdien afin de détecter l'usage d'agents anabolisants, dont les stéroïdes anabolisants androgènes exogènes (qui n'ont pas été produits par l'organisme du sportif). Dans le cadre du développement de ce module stéroïdien, l'équipe française de S. Bermon, sous l'égide de l'AMA et de la Fédération internationale d'athlétisme (IAAF), a conduit une étude sans précédent lors des Championnats du monde de l'IAAF à Daegu (Corée du Sud) en 2011 : elle a analysé les taux de stéroïdes sanguins et urinaires chez 839 sportives de haut niveau (d'une moyenne d'âge de 25 ans) en fonction de l'heure de prélèvement (y compris le délai par rapport au changement de fuseau horaire), de leur pratique sportive, de leur origine ethnique et de l'utilisation ou non d'une contraception orale.

Elle a ainsi pu montrer que le taux médian de testostérone était de 0,69 nmol/l (25^e-75^e percentiles : 0,50-0,91), inversement corrélé à l'heure de prélèvement ($r = -0,22$; $p < 0,001$), avec une diminution de 21 % entre 8 h et 20 h. Ce taux est significativement plus élevé chez les sportives pratiquant les lancers et le sprint (respectivement 0,74 et 0,73 nmol/l) que chez les coureuses de fond et de demi-fond (0,64 nmol/l et 0,55 nmol/l; $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence selon l'origine ethnique. En revanche, les utilisatrices de contraceptifs oraux ($n = 122$; 14,5 %) ont des taux de testostérone plus faibles (0,62 nmol/l vs 0,71 nmol/l; $p = 0,03$). Le 99^e percentile de testostérone a été calculé à 3,08 nmol/l, ce qui est proche du seuil sur lequel on se fixe pour le diagnostic des syndromes des ovaires polykystiques ou des hyperandrogénies chez la femme, pouvant donc potentiellement servir de référence pour détecter une éventuelle pratique dopante.

Dans leur cohorte, les auteurs ont pu par ailleurs mettre en évidence 6 cas de dysgénésies gonadiques 46 XY (par déficit en 5 α -réductase et insensibilité aux androgènes), soit une fréquence 140 fois supérieure à celle observée dans la population générale...

Nicolas Chevalier (Nice)

• Bermon S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 (sous presse).

Nouvelles mutations de la PKA responsables d'un hypercortisolisme

Différentes mutations responsables d'une activation de la voie de signalisation de la protéine kinase A (PKA) ont été mises en évidence dans les lésions surrenaliennes de patients atteints d'un syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH. Outre les rares mutations activatrices des gènes GNAS, qui codent pour la protéine Gs, et MC2R, qui code pour le récepteur de l'ACTH, des mutations inactivatrices du gène PRKAR1A, codant la sous-unité inhibitrice de la PKA, et des gènes PDE11A ou 8B, codant des phosphodiestérasés impliqués dans la dégradation de l'AMPc, ont été répertoriées ces dernières années dans de nombreux cas d'hyperplasie micronodulaire des surrenales. Plus récemment, des mutations activatrices (c.617A>C, p.Leu 206Arg et c.595_596insCAC, leu199_Cys200insTrp) du gène PRKACA, qui code pour la sous-unité catalytique de la PKA, ont été identifiées dans des adénomes surrenaliens. Une étude génétique multicentrique impliquant 9 centres hospitaliers européens, dont le CHU de Bordeaux, a recherché des mutations de PRKACA dans une série de 149 lésions surrenaliennes. Cette étude a révélé qu'un tiers des adénomes (22/64) responsables d'un hypercortisolisme présentaient une mutation de PRKACA, alors qu'aucune mutation n'a été retrouvée dans les lésions qui n'étaient pas associées à un syndrome de Cushing. La mutation somatique c.617A>C, p.Leu 206Arg était la plus fréquente (18/22 cas). Deux nouvelles mutations c.600_601insGTG/p.Cys200 Gly201insVal et c.639C>G+c.638_640insATTATCCTGAGG/p.Ser213Arg+p.Leu212 Lys214insIle-Ile-Leu-Arg ont été identifiées respectivement chez 3 et 1 patients. Les études de modélisation moléculaire ont révélé que ces nouvelles mutations affectent, comme celles précédemment décrites, la partie de la sous-unité catalytique en interaction avec la sous-unité régulatrice, suggérant une perte potentielle du contrôle inhibiteur sur

Quel seuil de testostérone retenir pour évoquer... un dopage en compétition féminine ?

Nouvelles mutations de la PKA responsables d'un hypercortisolisme

Quelle est l'héritabilité de l'activité physique et de la sédentarité ?

Interaction entre la prédisposition à l'obésité et les apports en calcium

l'activité catalytique. Les patients porteurs de l'une des mutations PRKACA avaient des adénomes plus petits mais des taux plasmatiques de cortisol après freination par la dexaméthasone plus élevés que les autres sujets, ce qui suggère que l'activité stéroïdogène des cellules tumorales affectée par ces mutations était particulièrement intense. Ce travail confirme l'importance de la PKA dans la synthèse de cortisol et le mécanisme de tumorigenèse surrénalienne.

Estelle Louiset (Rouen)

• Di Dalmazi G et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 (sous presse).

Quelle est l'héritabilité de l'activité physique et de la sédentarité ?

Il est clair que l'activité physique est un facteur essentiel de la balance énergétique et donc que son absence est un facteur de risque de prise de poids. Il est tout aussi clair que les facteurs environnementaux, culturels, socio-économiques, psychologiques et familiaux en sont des déterminants bien connus. Dans cette part familiale, quelle est la part de la génétique ? Chez le rat, E.A. Rundquist avait montré dès 1933 l'hérédité de l'activité spontanée. Chez l'homme, les travaux de Bouchard et de Tremblay ont montré depuis longtemps l'existence de facteurs génétiques dans cette capacité à se dépenser, avec une héritabilité estimée entre 0 et 57 % dans les études familiales et entre 0 et 78 % dans les études réalisées chez les jumeaux. Ce très large écart était lié aux aspects méthodologiques de mesure de l'activité physique et à la faible taille des effectifs étudiés.

L'étude de M. den Hoed et al. a évalué l'héritabilité de l'activité physique quotidienne et du comportement sédentaire en utilisant de façon combinée la fréquence cardiaque et l'accélérométrie dans une grande population de 1 654 jumeaux, dont 420 paires monozygotes et 352 paires dizygotes de même sexe, âgés de $53,3 \pm 10,4$ ans et ayant

un indice de masse corporelle moyen de $26,1 \pm 4,8$ kg/m².

Les facteurs génétiques (l'héritabilité) expliquent 47 % de la variance de la dépense énergétique liée à l'activité physique (IC : 23 %-53 %) et 47 % (IC : 29 %-54 %) du temps passé dans une activité physique d'intensité modérée à vigoureuse, 35 % de la variance de l'accélération tronculaire (IC : 0 %-44 %) et 31 % de la variance du temps passé dans un comportement sédentaire (IC : 9 %-51 %). La variance restante était expliquée de façon prédominante par les facteurs environnementaux uniques pour chaque jumeau et la marge d'erreur, tandis que les facteurs environnementaux partagés entre jumeaux ne jouaient qu'un rôle marginal (0 à 13 %). Les gènes en cause pourraient être DRD1, qui code pour un récepteur de la dopamine impliqué dans le système de récompense, NHLH2, qui code pour la production des endorphines et interagit avec le récepteur des mélanocortines MC4R.

Cette étude doit donc conduire, en termes de santé publique, à focaliser nos efforts sur les sujets plus enclins à être moins actifs, plutôt que sur les autres, ceux prédisposés à bouger. Cela ne doit pas inciter à la fatalité mais motiver. Certes on ne choisit pas d'être moins actif, ou d'être plus attiré par la nourriture, mais on peut moduler ces traits.

Jean-Michel Lecerf (Lille)

• Den Hoed M et al. *Am J Clin Nutr* 2013;98(5):1317-25.

Interaction entre la prédisposition à l'obésité et les apports en calcium

Le rôle favorable du calcium dans la régulation du poids fait l'objet de nombreuses études depuis plusieurs années. Un faible apport en calcium alimentaire est associé à un poids plus élevé et à une masse grasse accrue. Quoique réel et lié à de multiples mécanismes, en particulier l'augmentation de la perte lipidique fécale, cet effet est

modeste. En outre, il pourrait être modulé par des facteurs génétiques prédisposant à l'obésité. Le but de l'étude menée auprès de 7 569 sujets de la *Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Study* (MONICA), un échantillon de la *Danish Diet Cancer and Health Study* et de la *INTER 99 study* était de rechercher les liens entre apport en calcium et 54 SNPs (*Single-Nucleotide Polymorphisms*) associés à l'IMC, le tour de taille ou son rapport /hanche ajusté sur l'IMC. De nombreux facteurs de confusion ont été pris en compte : le tour de taille en base, la taille, le sexe, le tabagisme, l'apport énergétique, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'éducation, le statut ménopausique, le changement de poids, d'IMC, etc. Le suivi dans ces 3 cohortes a été respectivement de 5, 3, et 5 ans.

Une diminution significative du changement de poids corporel ($-0,076$ kg ; $p = 0,021$; IC : $-0,140$ - $-0,122$) pour 1 000 mg de calcium a été observée. Aucune association n'a été constatée entre les apports en calcium alimentaire et le changement de tour de taille. Dans l'analyse avec le changement de poids comme objectif, aucune interaction entre les prédispositions à grossir et le tour de taille n'a été observée. Cependant, il existe une interaction entre un score de 6 SNPs associé au tour de taille et les apports en calcium. Chaque allèle à risque est associé à une diminution du tour de taille de 0,043 cm ($p = 0,038$; IC : $-0,083$ - $-0,002$). Cela pourrait indiquer que la perte de tour de taille liée aux apports en calcium concerne les sujets ayant un tour de taille élevé.

Quant à l'effet du calcium sur la perte de poids, outre son rôle sur l'absorption lipidique, il pourrait être lié à l'inhibition de la 1,25 OHD3 qui induit une réduction du calcium intracellulaire, stimulant la lipolyse et inhibant la lipogenèse adipocytaire. Dans la mesure où cette interaction calcium/génétique est faible, les auteurs estiment que d'autres études sont nécessaires.

Jean-Michel Lecerf (Lille)

• Larsen SC et al. *Am J Clin Nutr* 2014;99:957-65.