

# Le sport constitue-t-il un stress oxydant ?

*Denis Riché*

On admet habituellement que la pratique sportive est bénéfique à la santé. On tend notamment à lui associer un rôle protecteur vis-à-vis de la plupart des pathologies dégénératives. Les recommandations des experts vont d'ailleurs dans le sens d'une incitation généralisée à une pratique plus assidue de l'activité. Mais il en va de l'exercice comme de beaucoup d'autres éléments. Les effets favorables sont dose-dépendants, et la relation entre exercice et stress oxydatif semble épouser la forme d'une courbe en U. Cet article fait la synthèse des données récentes sur la question.

## La nature du stress oxydatif

L'ensemble des cellules de l'organisme est soumis à une agression permanente, agression venant de l'environnement mais aussi de l'intérieur de l'organisme. Parmi ces agressions figurent les formes réactives oxygénées (FRO), dont la production en excès est susceptible d'attaquer les liaisons fragiles au sein des molécules. Rappelons qu'une molécule à l'état stable est composée d'un noyau fait de protons à charge positive autour duquel gravitent des électrons à charge négative, sur différentes orbites. Les électrons de la couche la plus externe se trouvent toujours appariés, en doublets. Si un électron est arraché, son compagnon devient célibataire. La molécule n'est plus stable et, en un millième de seconde, elle

va retrouver sa stabilité en mettant en commun sur sa couche externe un électron appartenant à une structure voisine. C'est l'oxydation qui va ainsi modifier ou casser la structure des protéines, avec en particulier une inactivation des enzymes, des lipides, désorganisant la membrane cellulaire et altérant sa fluidité, ou encore de l'ADN, affectant les gènes, principe même de la cancérisation. Ces processus délétères s'exercent également aux dépens d'un organe intracellulaire au rôle important dans le cadre de l'exercice : la mitochondrie [3].

Enfin, au-delà de la cellule, les radicaux libres peuvent agresser la matrice « extracellulaire », c'est-à-dire le tissu conjonctif qui soutient les tissus mous, constitue les cartilages et les parois des artères. La durée de vie très brève des radicaux libres rend leur mesure directe techniquement très difficile. La résonance magnétique de spin (RES) et la résonance spectrométrique paramagnétique (EPR) constituent deux méthodes permettant la détection directe de radicaux libres dans les systèmes biologiques. Cependant, la plupart des études, notamment en ce qui concerne le domaine de l'exercice musculaire, mettent en évidence le stress oxydatif grâce à des méthodes indirectes [15]. On procède par exemple à la mesure des groupes thiols (SH) au sein des protéines (marqueurs d'une non-oxy-

dation), ou des groupements carbonyles marqueurs, au contraire, d'une oxydation au sein de la protéine. En ce qui concerne les lipides, on dose la concentration plasmatique de dérivés oxydés de ceux-ci, comme par exemple le MDA (4 hydroxy-2-nonénal-malondialdéhyde), ou encore des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) [24]. On peut aussi évaluer les concentrations d'hydrocarbures comme le pentane ou l'éthane dans l'air expiré. On peut enfin mesurer les taux de bases oxydées au niveau de l'ADN ou détecter la présence de cassures de brins.

Certains de ces marqueurs sont le reflet d'une agression ponctuelle, d'autres, comme les dérivés oxydés de l'ADN, sont les témoins de processus dont les répercussions s'avèrent plus importantes à moyen terme, du fait qu'elles correspondent à un risque de mutation sur certains gènes. Ces entités constituent, par leurs particularités électroniques, des molécules très réactives, susceptibles d'entrer en réaction avec pratiquement tous les constituants cellulaires et d'y occasionner des lésions de gravité variable. On incrimine leur responsabilité dans de nombreuses pathologies : inflammation, cancer, vieillissement, et dès les premiers travaux de Laborit dans les années 1950, on a compris que leur présence avait un lien avec le vieillissement prématuré de l'organisme.

La plus grande partie des radicaux libres dérivent donc de l'oxygène. Celui-ci possède en effet des caractéristiques paradoxales. Depuis les premiers travaux que lui ont consacrés Lavoisier et Priestley à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, on sait que, indispensable à la vie, l'oxygène possède une telle réactivité vis-à-vis des matières organiques que, si on ne disposait pas de moyens de neutralisation adéquats, tous les tissus se consumeraient spontanément dans l'atmosphère terrestre. Il n'en va heureusement pas ainsi, mais à chaque fois qu'on respire on fabrique dans la foulée des radicaux libres oxygénés,

auxquels on consacre un nombre croissant de travaux depuis les études préliminaires de McCord en 1969. La production de ces FRO peut être endogène (c'est-à-dire au sein de nos tissus) ou exogène. Dans le premier cas, elle sera essentiellement le fait du métabolisme énergétique au niveau de la mitochondrie, qui utilise nécessairement l'oxygène dans les processus énergétiques aérobies mais laisse échapper 3 à 5% de cet oxygène sous forme de FRO. Du fait que la pratique sportive contribue à augmenter temporairement la consommation d'oxygène, on attribue à une pratique sportive régulière une part de responsabilité dans la production de ces molécules [37, 43], *a fortiori* si on l'accomplit en altitude, dans une ambiance thermique défavorable [11, 12, 16, 24] ou polluée. Ce point de vue est assez ancien, puisque c'est en 1978 que Dillard a publié la première étude décrivant des dommages des structures lipidiques suite à un exercice [8].

D'autres processus contribuent à la fabrication de formes radicalaires oxygénées. Ce sont par exemple les défenses immunitaires, dont certains acteurs détruisent les agents pathogènes grâce aux radicaux libres qui seront, ensuite, libérés dans le tissu infecté. Toute infection génère donc des formes radicalaires oxygénées. Certaines voies métaboliques y contribuent aussi, tout comme l'inflammation (en jeu lors de la réparation des tissus) ou lors du travail de détoxification du foie. Par exemple, chez un gros consommateur de médicaments, chez un individu avalant des aliments riches en contaminants ou pesticides, chez un patient soumis à une anesthésie ou à un stress chirurgical, davantage de radicaux libres seront produits, de manière occasionnelle ou, plus grave, de façon chronique. Il est clair, en tout cas, que les radicaux libres « endogènes » ont une utilité indéniable, et que c'est leur excès ou leur mauvaise neutralisation qui peut se traduire par des effets défavorables, variables selon les individus.

Outre ces productions endogènes, il existe des productions exogènes de FRO, liées à l'hygiène de vie, telles que le tabagisme, l'alcoolisme ou l'ingestion d'huiles oxydées, ou à des agents physiques, telles que la chaleur, les UV ou encore certains polluants [38, 43]. Lorsqu'il est possible d'évaluer l'influence isolée de différents agents exogènes susceptibles de favoriser la production de radicaux libres, il apparaît cependant que le tabagisme régulier, actif ou passif, est celui qui sollicite le plus les systèmes de protection cellulaire. Ils sont d'ailleurs souvent débordés dans ce contexte [21]. L'environnement du sportif, le fait qu'il partage sa vie avec une fumeuse ou un fumeur, vive en ville plutôt qu'à la campagne, s'alimente mal ou doit régulièrement consommer des médicaments va évidemment fortement conditionner la nature de la réponse au stress de l'entraînement, souvent autant que l'entraînement lui-même.

### Un équilibre subtil à trouver

Si l'excès de radicaux libres paraît néfaste, son absence l'est tout autant, mais on le sait moins. Nous avons en effet absolument besoin d'un « bruit de fond » radicalaire permanent, indispensable pour les défenses immunitaires. L'organisme utilise ce « bruit de fond oxydatif » pour mettre en place et perpétuer ses systèmes de défense, à l'instar des exercices de simulation qu'effectuent les pompiers en dehors de tout incendie. Cela permet notamment à notre organisme d'éliminer les cellules défectueuses qui pourraient, sans cela, devenir cancéreuses et se multiplier à nos dépens [40]. Cette élimination quotidienne, rendue possible par l'intervention de certains radicaux libres, est organisée. On parle à son sujet d'apoptose ou de « mort cellulaire programmée ». Le bruit de fond oxydatif permet de maintenir le programme en place. De ce fait, les problèmes posés par les radicaux libres en termes de santé sont plutôt ceux d'un excès de production ou d'un défaut de neu-

tralisation. Et c'est difficile à apprécier. Ceci explique sans doute la confusion, les contradictions et la relative cacophonie qui règnent quand on tente de dresser une synthèse des relations entre l'exercice et les radicaux libres [27]. Ce bruit de fond bien géré participe aussi à la possible mise en place de processus adaptatifs au sein de l'organisme. Ainsi, au niveau mitochondrial, le contrôle de la production radicalaire va jouer un rôle déterminant dans la réponse à l'entraînement : une production moyenne, bien contrôlée, induit des réponses favorables, se mettant en place au niveau génétique. Il s'ensuit une amélioration de l'efficacité des processus énergétiques à ce niveau et, par voie de conséquence, une amélioration de VO<sub>2</sub> Max [19, 39]. À l'inverse, une production excessive de formes radicalaires oxygénées, comme au décours d'un effort intense, va altérer le fonctionnement mitochondrial, au point de favoriser, dans certains cas, la mort cellulaire [3]. Ceci surviendra d'autant plus facilement que, contrairement à celui du noyau, l'ADN de la mitochondrie n'est pas protégé au cœur d'un nucléosome.

Si on supprime les radicaux libres par une couverture massive en anti-oxydants, on supprime la réponse attendue au niveau du gène. Les modalités d'une complémentation anti-oxydante sont donc très complexes. Qui a besoin de quoi, pourquoi, à quelle dose et sur quelle durée, c'est assurément à un professionnel de la santé formé de manière pointue à cette délicate question d'apporter les éclaircissements nécessaires. En conclusion, nous constatons qu'une production radicalaire importante non régulée n'est pas compatible avec la vie, mais que l'inhibition totale de cette production ne l'est pas non plus. Les « polymorphismes » génétiques, les effets de l'entraînement, le cadre de vie et bien sûr la nature des apports alimentaires et complémentaires réalisés (notamment au sein de « familles à risque ») vont fortement influencer le devenir du sujet sportif, en particulier à partir de 40 ans.

## La protection contre les formes radicalaires oxygénées

### Les enzymes anti-oxydants

Pour protéger nos cellules et nos tissus, nous disposons de la défense antiradicalaire. Nos capacités à gérer le stress oxydatif dépendent à la fois de nos gènes et de notre alimentation. Pour se défendre, l'organisme dispose en effet de trois moyens complémentaires, destinés à neutraliser la production excessive de radicaux libres. Le premier rideau défensif est constitué d'enzymes spécialisés, fabriqués par nos cellules, tels que la glutathion peroxydase (GPX), la superoxyde dismutase (SOD) ou la catalase. Pour donner leur pleine mesure, ces enzymes, qui neutralisent les radicaux libres à mesure qu'ils apparaissent dans les cellules, ont besoin de cofacteurs fournis par notre ration. La SOD, par exemple, fait appel au cuivre et au zinc lorsqu'elle se trouve dans le cytoplasme, et au cuivre et au manganèse lorsqu'elle agit dans les mitochondries. La GPX, pour sa part, a besoin de sélénium. C'est ce qui explique que celui-ci, le zinc, le cuivre ou le manganèse soient considérés comme des anti-oxydants [7, 14, 21, 31, 35]. Ces enzymes sont génétiquement programmés et inductibles. Cela signifie que leur nombre et leur activité peuvent augmenter rapidement, suite à une action au niveau des gènes, par une réponse adaptative à la présence de radicaux libres. On sait que ces enzymes, après leur synthèse, ne sont efficaces que s'ils disposent de cofacteurs spécifiques, zinc, manganèse, cuivre, sélénium, délivrés par notre ration.

### Les piègeurs de radicaux libres

En cas d'échappement à cette première ligne de défense, ou de production excessive qui la déborderait, la neutralisation des FRO peut encore être assurée par des « piègeurs » de radicaux libres, soit apportés par l'alimentation (vitamines E, C ou A,

caroténoïdes, polyphénols par exemple) ou synthétisés par l'organisme (acide urique, albumine, bilirubine, taurine, etc.). Outre l'intime liaison entre gène, entraînement et environnement alimentaire, il existe une synergie incontournable entre les différents agents anti-oxydants, un seul ne pouvant rien si tous les autres ne sont pas disponibles, d'autant que, si un seul manque, la protection est compromise. Ceci explique l'extrême complexité des travaux à mener sur ce thème et les difficultés d'interprétation qui en découlent. L'intrication de ces différents acteurs dans le processus de « cascade antiradicalaire » est compliquée. Il se déroule au niveau de la membrane cellulaire à dominante lipidique et menacée de lipoperoxydation radicalaire sous l'effet de la cascade de production radicalaire. Mais cette chaîne peut être interrompue par la vitamine E ou tocophérol qui va piéger l'électron libre en perdant un hydrogène au profit du peroxy, qui deviendra un peroxyde mais sans avoir, au passage, lésé un nouvel acide gras. Cependant, la vitamine E, porteuse d'un électron libre, est oxydée. Elle est donc non seulement incapable de piéger un nouvel électron libre (ce qui signifie qu'elle est devenue inefficace), mais aussi, de surcroît, dangereuse car dotée d'un statut de radical libre ! C'est la vitamine C, l'ascorbate, qui lui cède l'hydrogène perdu : réaction de réduction qui neutralise l'état radicalaire. La vitamine E est ainsi régénérée et apte à capter un nouvel électron libre. Mais la vitamine C se trouve à son tour oxydée, inefficace et radicalaire, donc dangereuse. Elle sera réduite, donc régénérée et de nouveau efficace, grâce à un atome d'hydrogène provenant du glutathion qui, de sa forme réduite GSH passera à sa forme oxydée GSSG. Il sera réduit grâce au NADPH qui a comme groupement prosthétique la vitamine B3 ou vitamine PP qui, en lui cédant son hydrogène, devient le NADP, qui sera réduit à son tour grâce à l'hydrogène que lui cède le glucose 6 phosphate en devenant le 6 phosphogluconate. Ce dernier est stable et participe donc à enrayer le risque

d'attaque. On peut également ajouter que d'autres acteurs comme le coenzyme Q10 et l'acide lipoïque participent, de manière annexe, à cette action collective, notamment au sein de la mitochondrie [3]. Ceci explique les tentatives de compléments menées avec eux, notamment avec le coenzyme Q10.

De ce résumé schématique, nous retenons d'ores et déjà qu'il serait véritablement illusoire de prétendre protéger les membranes de l'action délétère des radicaux libres en apportant seulement de la vitamine E ou seulement de la vitamine C. On comprend mieux aussi que des apports à forte dose de l'une de ces vitamines puissent être dangereux, surtout si un seul des autres acteurs est déficitaire. Il semble ainsi plus judicieux de concevoir la prise en charge de la gestion du stress oxydatif au moyen de complexes équilibrés, à dose physiologique. Négliger cette synergie peut conduire à des erreurs de méthodologie et d'interprétation relativement aux suppléments anti-oxydants. En effet, tous ces anti-oxydants sont délivrés, à des taux variables et parfois inférieurs à nos besoins, par l'alimentation [8].

Enfin, la présence à un taux optimal de certaines protéines sanguines constitue également un « plus », et c'est ce qui explique qu'on puisse attribuer à l'albumine, la plus abondante dans le sang, un pouvoir anti-oxydant significatif. Il en est de même de l'acide urique qui neutralise certains radicaux libres, même si sa synthèse dans les tissus contribue préalablement à l'apparition de radicaux libres [29]. Il est habituellement considéré que l'hyperuricémie du sportif, fréquemment observée, revêt un caractère potentiellement défavorable. Pour plusieurs auteurs, cette interprétation n'est pas bonne ; ce serait plutôt un élément de défense qui viserait à réduire l'agression cellulaire consécutive à l'exercice [22, 46], surtout dans des conditions intenses. Ce sont celles où, justement, en raison d'une chute brutale du rapport ATP/ADP, la for-

mation d'acide urique augmente, témoignant finalement de cette double agression pour nos tissus, énergétique et oxydative.

## L'effet de l'exercice

On a vu que les travaux initiaux de Dillard ont consisté à décrire en aigu, c'est-à-dire après accomplissement d'une séance isolée, l'élévation temporaire d'un témoin de l'agression radicalaire. D'autres travaux ont reconduit cette approche ponctuelle. Dans ce cas, leurs auteurs intègrent à leur protocole la mesure de composés dotés d'un pouvoir anti-oxydant ou de marqueurs « immédiats » de l'attaque radicalaire, notamment après un effort [12, 24, 40]. Leurs résultats ne permettent pas, en fait, de savoir si l'exercice isolé constituait une agression vraiment significative [1, 4, 23, 35]. Ces travaux renseignent simplement sur le fait qu'on fabrique des radicaux libres à l'effort. Cette manière d'aborder la question nous semble limitée, dans la mesure où elle ne prend en compte qu'un élément du système (qui comprend un agresseur et des moyens de défense) et permet difficilement de juger de l'impact à long terme de cette agression.

## Impact chronique de l'exercice

### Impact sur les systèmes anti-oxydants

La question qui se pose est donc la suivante : le sportif qui s'entraîne beaucoup est-il davantage exposé à l'attaque radicalaire en raison de cette activité ? Des études transversales ne peuvent pas, avec de tels marqueurs, aider à trancher. Par ailleurs, certaines données suggèrent qu'en améliorant VO<sub>2</sub> Max, un sportif augmente la quantité d'oxygène qui gagne les réactions radicalaires et donc, forcément, accroît sa production de radicaux libres. Mais ce n'est qu'un acteur de l'équilibre. Qu'en est-il des défenses ? On sait qu'avec l'entraînement surviennent, au niveau de la mitochondrie, un certain nombre d'adaptations [4, 6, 33]. Ces adaptations, une fois mises en place, évoluent peu, mais elles sont largement suf-

fisantes pour répondre à une demande accrue d'énergie. Le transport d'oxygène vers les tissus constitue en effet toujours le facteur limitant, d'où le plafonnement souvent enregistré après quelques années de pratique, et les difficiles progrès enregistrés chez les champions au prix d'efforts colossaux, ou la baisse spectaculaire de performances en cas d'anémie. Ainsi, la pratique régulière d'une activité physique de durée et d'intensité appropriées conduit assez rapidement (en l'espace de quelques semaines à quelques mois) à un accroissement du nombre d'enzymes, à un meilleur acheminement de l'oxygène vers les tissus, à une utilisation plus affinée des carburants. Mais ce faisant on va aussi, théoriquement, augmenter la quantité de radicaux libres formés, c'est-à-dire susciter une agression potentielle plus importante sur ses tissus, au risque de provoquer un vieillissement tissulaire accéléré. Les exercices à haute intensité, le fractionné (qui occasionne des variations du débit d'O<sub>2</sub> vers les tissus en action) ou le retour au calme après un travail sollicitant la voie anaérobie, improprement qualifiée de « lactique », sont de gros pourvoyeurs de radicaux libres.

Heureusement, on sait qu'avec l'entraînement, à mesure que VO<sub>2</sub> Max s'élève, le sportif améliore simultanément le niveau d'activité des filières de neutralisation des radicaux libres. Autrement dit, le poison et l'antipoison augmentent de concert [6, 20, 23, 34]. Cette réponse permet en outre de mieux faire face à la brutale augmentation de la production radicalaire au cours d'un effort très intense. Chez un sujet non entraîné, cet effort brutal est en théorie nettement moins bien géré par les systèmes de défense [3]. De fait, des atteintes significatives n'apparaissent pas, *a priori*, avec une session isolée de sport, même intensive. L'adaptation à l'entraînement chronique limiterait donc les risques de vieillissement prématuré encouru par le sportif... du moins en théorie. Dans les faits, il peut en aller autrement. Pourquoi ? Comme on l'a

vu, ces enzymes, après leur synthèse, ne sont efficaces que s'ils disposent de cofacteurs spécifiques, zinc, manganèse, cuivre, sélénium, délivrés par notre ration. Le niveau des pertes occasionnées sous l'effet de l'entraînement et les teneurs fournies par la ration vont donc jouer un rôle décisif dans l'aptitude à s'adapter ou non à l'augmentation de la consommation d'oxygène et de la formation accrue de radicaux libres qui s'ensuit inévitablement.

Par ailleurs, ce modèle théorique ne prend en compte que l'activité physique et oublie certains détails. Par exemple, il faut se souvenir qu'un organe très important n'est pas le siège d'une telle adaptation des défenses anti-oxydantes : ce sont les intestins [36]. Or, la diminution de l'irrigation digestive qui survient à l'effort, suivie d'un brusque retour d'une perfusion normale à l'arrêt de l'activité, constitue une situation particulièrement propice à la génération de radicaux libres, sans doute en quantité excessive pour bon nombre d'entre nous. Ceci pourrait expliquer pourquoi le système digestif constitue si souvent le maillon faible des adeptes des sports d'endurance [36], et qu'une inflammation chronique à ce niveau pourrait constituer le point de départ de soucis de santé potentiellement graves. Le problème classiquement rencontré consiste à identifier les individus qui rencontrent précisément ce problème.

En outre, lorsqu'on raisonne sur les problèmes de radicaux libres chez le sportif, on oublie – comme on l'a déjà mentionné – qu'il en fabrique en dehors de l'entraînement, et parfois de manière extrêmement importante. En fait, dans certains cas, l'organisme peut se trouver soumis à une production excessive de radicaux libres. L'exposition à l'altitude, même après une acclimatation préalable [26, 27], ou un effort conduisant à l'hyperthermie, s'accompagnent d'une production accrue de radicaux libres, ce qui confirme bien que l'exercice n'est qu'un élément parmi d'autres susceptible de fa-

voriser la production de formes radicalaires oxygénées dans les tissus. Cette agression peut venir de l'extérieur (tabagie, y compris passive, UV du soleil, radiations, agents polluants ou médicaments, anesthésiques, prise impromptue de fer). Pédaler plusieurs heures par jour dans un air pollué peut suffisamment favoriser l'attaque radicalaire des acides gras du surfactant pulmonaire (la pellicule qui tapisse les bronches) pour amener à penser que la généralisation de la ventoline dans le milieu cycliste ne correspond pas seulement à un détournement de prescription à des fins de dopage.

Il se forme également des radicaux libres directement dans notre corps, principalement par l'intermédiaire de foyers infectieux ou inflammatoires chroniques [28]. Ces derniers constituent en effet une sorte d'incendie qui enverrait des étincelles ou des brindilles incandescentes en divers points de l'organisme et déclencherait à distance de nouveaux incendies. Dans ce contexte, la production de formes radicalaires oxygénées excède très largement le « bruit de fond » et, compte tenu de la fréquence de ces problèmes chez les sportifs – notamment dans les sports d'endurance –, la question des radicaux libres chez eux irait bien plus loin que le problème du dosage des charges de travail et de la quantité d'oxygène consommée [5]. Dans certaines situations rencontrées tant chez le sédentaire que chez le sportif, l'entraînement ne fait qu'ajouter sa contribution, parfois modeste, à une situation délétère où les déficits nutritionnels, une infection chronique, une réparation tissulaire insuffisante (débouchant sur une inflammation chronique) ou même une intolérance alimentaire à l'origine d'un dérèglement de l'écosystème intestinal jouent leur partition. Dès lors, à la question de savoir si le sportif est davantage exposé à la production de radicaux libres du fait qu'il consomme davantage d'oxygène, on ne peut que répondre au cas par cas. À nos yeux, cependant, c'est très rarement le sport en lui-même, et à lui seul, qui est en

cause dans la survenue d'un profond dérèglement de l'équilibre entre la production et la neutralisation des formes radicalaires oxygénées. Il sert plutôt d'amplificateur ou de révélateur d'un problème de santé plus ou moins latent.

#### **Un marqueur pertinent et novateur, le taux de LDL oxydé ou d'anticorps anti-LDL oxydés**

Un moyen de juger de l'impact de séances répétées et de leur empreinte véritable sur notre organisme pourrait être fourni par la mesure de marqueurs chroniques de l'adaptation de notre organisme à cette agression, et de témoins de la balance entre attaque d'une part et protection et réparation d'autre part. Il nous semble évident que c'est du côté de l'impact chronique que le stress oxydatif exerce ses effets délétères sur l'organisme et, à l'inverse, des mesures en aigu pendant ou juste après l'exercice ne préjugent en rien de la nature et de l'ampleur des éventuelles séquelles enregistrées dans l'organisme du sujet sportif. De ce point de vue, nous notons avec beaucoup d'intérêt la possibilité de doser le taux d'anticorps anti-LDL oxydés. De quoi s'agit-il ? Il s'agit du produit de l'attaque par les radicaux libres de certaines lipoprotéines chargées de transporter les acides gras et le cholestérol dans le sang. Ici, celles qui sont évaluées ne sont pas les formes « normales », mais une famille de transporteurs transformés sous l'effet de l'attaque radicalaire. Ces LDL transformées sont particulièrement impliquées dans la survenue des maladies cardiovasculaires [17, 18, 41]. Si l'attaque radicalaire est ponctuelle ou peu supérieure au « bruit de fond », les dérivés toxiques formés sont éliminés et il n'en reste, de manière chronique, aucune trace dans l'organisme. En revanche, si le cumul d'agression radicalaire aboutit à la présence permanente de molécules porteuses d'anomalies, elles finissent par être reconnues par le système immunitaire comme « anormales ». Il va alors diriger des anticorps contre elles. La quantité d'anticorps formés à ce combat renseigne assez bien sur

l'effet chronique du cumul d'épisodes radicalaires. En outre, sa mesure nous informe aussi sur le risque cardiovasculaire qui en résulte [20, 41, 42], puisque les macrophages engloutissent ces molécules oxydées, et leur accumulation au sein de l'endothélium participe à la formation des cellules « spumeuses », tenues pour des acteurs importants de l'agression endothéliale à l'origine de la maladie athéro-thrombotique. Cette perspective pathologique constitue bien ce qui nous intéresse lorsqu'on s'interroge sur l'impact du sport sur la production de radicaux libres. Peu de travaux systématiques ont été réalisés, chez le sportif, avec ce marqueur encore expérimental. En fait, nous n'avons recensé que quatre études, toutes récentes, ce qui témoigne de l'intérêt croissant pour cette question. L'une porte sur des professionnels de football américain [38], l'autre sur des basketteurs [32]. La troisième, plus récente, rapporte des observations faites auprès de footballeurs professionnels polonais [20]. Ces publications ont en commun de montrer une grande hétérogénéité des valeurs d'anticorps anti-LDLox au sein de ces populations de sportifs. On note également une fréquence élevée de sujets dotés d'un taux situé au-dessus des normes (> 800 mU/ml), apparemment supérieure à celle relevée au sein de la population générale. L'impact isolé d'un exercice peut être apprécié lorsqu'on procède à la mesure au terme de l'exercice. De plus, les auteurs polonais ne relèvent pas de différence entre les activités moyennes des défenses anti-oxydantes des sujets à faible taux d'anticorps d'une part, et ceux où il sort des normes d'autre part. C'est donc bien un problème d'équilibre dynamique entre ces moyens de défense et les molécules oxydantes qui les sollicitent.

Quoiqu'il en soit on connaît mal les conséquences, à terme, de cette élévation, sous l'effet de l'exercice, d'un des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. L'exercice génère de manière chronique des radicaux libres qui s'ajoutent à ceux délivrés par

d'autres formes d'agression (pollution, tabac, stress). Chez certains sujets moins bien armés génétiquement, ou dotés de défenses anti-oxydantes peu performantes, du fait par exemple de déficits micronutritionnels, cela peut suffire à ce que la protection tissulaire n'opère plus de manière satisfaisante. L'agression radicalaire augmente alors, et le taux de LDL oxydés (ou d'anticorps anti-LDL oxydés, qui est un marqueur de même signification) s'élève également. Autrement dit, chez certains, la pratique régulière du sport pourrait augmenter le risque cardiovasculaire en raison d'une augmentation du taux de LDL oxydés. Cette importance du stress oxydatif dans la survenue d'une atteinte de l'endothélium amène à réviser une autre idée admise, celle du HDL cholestérol protecteur. On admet classiquement que ce transporteur du cholestérol est d'autant plus protecteur que son taux est élevé, et qu'il n'exerce jamais d'effet délétère. Ce n'est pas si simple. Cette famille de transporteurs qui ramène le cholestérol vers le foie et en débarrasse l'organisme peut, elle aussi, subir des stress oxydatifs [40], notamment dans le cadre de l'exercice. Un entraînement régulier favorise l'élévation du taux de HDL natives mais aussi de HDL oxydées. Ceci a été démontré chez des femmes ménopausées engagées dans un programme régulier d'activités physiques. Chez elles, la valeur moyenne atteinte par le taux de HDL oxydé est significativement supérieure à celle enregistrée chez des sédentaires de même âge [40]. Celles recevant un traitement à base d'œstrogènes apparaissent, à l'inverse, mieux protégées, surtout si elles pratiquent un sport plusieurs fois par semaine. Il s'ensuit que le retour du cholestérol s'effectue moins bien et que ces antigènes peuvent être incorporés, au même titre que d'autres molécules oxydées, par les macrophages, au cœur de la plaque athéromateuse. De plus, on reconnaît à la forme oxydée du HDL cholestérol un effet neurotoxique et une responsabilité dans la survenue de spasmes coronariens, pouvant eux-mêmes favoriser les maladies cardiovasculaires [30].

Ces résultats ouvrent un intéressant champ de réflexion en regard des récents accidents cardiovasculaires survenus dans ce sport. C'est pourquoi le dernier travail s'avère intéressant [45]. Il montre qu'après seulement deux sessions consécutives prolongées (6 h chacune) de marche, le taux de LDL oxydés décroît significativement. L'étude en question prête à discussion dans le sens où la méthode de dosage n'est pas celle utilisée classiquement et qu'elle peut comporter des biais. D'ailleurs, ce constat montrant un effet aussi net de seulement deux sessions d'exercice jette le doute. Quoiqu'il en soit, même s'il s'agit d'un effet aigu, et qu'il ne permet pas d'extrapoler un bénéfice à attendre d'une pratique régulière, ce résultat va dans le sens de ce qui est classiquement admis, à savoir qu'un exercice modéré joue un rôle protecteur sur le plan cardiovasculaire. Ceci sera d'autant plus intéressant que, en ce qui concerne les taux respectifs de HDL et de LDL, un important polymorphisme a été trouvé, notamment dans le cadre de l'étude Heritage [2]. Celle-ci a néanmoins montré que les phénotypes défavorables pouvaient bénéficier d'une protection accrue vis-à-vis du risque cardiovasculaire grâce à l'impact d'un exercice modéré.

Un autre marqueur « dynamique » de la protection cellulaire nous est fourni par le TRAR (test de résistance antiradicalaire). Le principe en est simple : il s'agit de soumettre des hématies à une agression induite par un générateur de radicaux libres, dans des conditions strictement contrôlées et standardisées. Le TRAR met en jeu des radicaux libres qui participent au phénomène d'hémolyse, selon un mécanisme complexe d'oxydation des protéines et de peroxydation des bicouches membranaires des globules rouges. Face à cette production exagérée de radicaux libres, les cellules sanguines et le plasma opposent leurs systèmes de défense antiradicalaire. Cependant, un déséquilibre va s'installer au bout d'un certain temps et donnera lieu à une lyse des hématies qui ira en s'accroissant. L'évaluation de

la période de latence et celle du temps au bout duquel la moitié des globules rouges ont été détruits va permettre d'apprécier plusieurs éléments. Lorsque la mesure est effectuée sur les hématies seules, on aura un reflet des capacités intracellulaires de défense antiradicalaire. Sur le sang total, en revanche, on pourra évaluer en plus les mécanismes extracellulaires de protection. Ce que l'on mesure, c'est finalement l'équilibre *in vivo* entre les agressions et la défense. Tout déplacement de la courbe vers la gauche ou vers la droite traduit des pertes d'équilibre. Décalée vers la gauche, la courbe traduit une diminution des moyens de protection. À l'inverse, déplacée vers la droite, elle signale une sollicitation excessive des mécanismes de protection cellulaire, à la suite de laquelle cette protection chutera et laissera l'organisme en situation de fragilité face au stress oxydatif. C'est par exemple ce qu'on décrit en cas de tabagisme [21, 44]. Ce type de dosage, appliqué au sportif, rend bien compte de la façon dont, chez certains, l'activité (et les autres facteurs en jeu) crée un stress oxydatif, alors que chez d'autres les défenses restent opérationnelles. Ce type de bilan n'est pas pratiqué de manière routinière chez les sportifs de haut niveau. Dans les domaines cliniques et expérimentaux, on l'emploie davantage [44].

En conclusion, seule une prise en charge individualisée du sujet sportif, s'appuyant sur la diététique et la micronutrition, et prenant en compte l'ensemble des facteurs susceptibles de contribuer à un déséquilibre entre la production d'entités radicalaires et leur neutralisation, permet de tirer le meilleur rapport bénéfice/coût d'une activité sportive régulière. Il est également évident que, plus la charge de travail et les sources de stress physiologiques et psychologiques augmentent, moins la situation va rester favorable. Un peu d'activité dans un contexte alimentaire et environnemental approprié protège. Trop de sport dans un mode de vie défavorable ou dans le cadre d'une approche anarchique peut au contraire favo-

riser des atteintes fonctionnelles – ce dont les quotidiens sportifs nous apportent tous les jours des exemples. Ces perturbations fonctionnelles favoriseront la réalisation de contre-performances et de pathologies de « désadaptation », qu'on qualifiera improprement de « surentraînement », comme si la quantité d'efforts fournis était la cause exclusive de l'épuisement constaté. La prise en charge individualisée proposée, qui s'attache aux causes et non aux effets, n'en aura que plus de poids.

## Références

1. Alessio HM. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 25 (2) : 218-24, 1993.
2. An P, Borecki IB *et al.* *Int. J. Sports Sci.*, 26 : 414-9, 2005.
3. Ascensao AA, Magalhaes JF *et al.* *Int. J. Sports Med.*, 26 : 258-67, 2005.
4. Bishop NC, Blannin AK *et al.* *Sports Med.*, 28 (3) : 151-76, 1999.
5. Child R, Wilkinson D *et al.* *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30 : 1603-7, 1998.
6. Chos D, Riché D. *Diététique et micronutrition du sportif*. Vigot Ed., 2001.
7. Crastes de Paulet A *et al.* *Cah. Nutr. Diét.*, 26 (6), 1991.
8. Dillard CJ, Litov RE *et al.* *J. Appl. Physiol.*, 45 : 927-32, 1978.
9. Elenkov IJ, Chrousos GP *et al.* *Trends Endocrinol. Metab.*, nov. 10 (9) : 359-68, 1999.
10. Fehrenbach E, Passek F *et al.* *Med. Sci. Sports Exerc.*, 32 : 592-600, 2000.
11. Fidelus RK, Tsan FM. *Immunology*, 61 : 503-8, 1987.
12. Flanagan SW, Moseley P *et al.* *FEBS Letters*, 431 : 285-6, 1998.
13. Fry R *et al.* *Eur. J. Appl. Physiol.*, 64 : 335-44, 1992.
14. Galan P *et al.* *Cah. Nutr. Diét.*, 32 (6), 1997.
15. Gastmann U, Lehmann M. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 30 : 1173-8, 1998.
16. Haas MA, Massaro D. *J. Biol. Chem.*, 263 : 776-81, 1988.
17. Inoue T, Uchida T *et al.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 : 759-75, 2001.
18. Iribarren C, Folsom AR *et al.* *Arterioscl. Throm. Vasc. Dis.*, 17 : 1171-7, 1997.
19. Irrcher I, Adhihetty PJ *et al.* *Sports Med.*, 33 : 783-93, 2003.
20. Klapcinska B, Kempa K *et al.* *Int. J. Sports Med.*, 26 : 71-8, 2005.
21. Lesgards JF *et al.* *Env. Health Perspect.*, 110 : 479-82, 2002.
22. Lew H, Quintanilha A. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokin.*, 16 : 59-68, 1991.
23. Locke M, Noble EG *et al.* *Am. J. Physiol.*, 258 : 723-9, 1990.
24. McAnulty SR, McAnulty LM *et al.* *Int. J. Sports Med.*, 26 (3), 2005.
25. Maes M, Verkerk R *et al.* *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 247 : 154-61, 1997.
26. Magalhaes J, Ascensao A *et al.* *Int. J. Sports Med.*, 26 (2) : 102-9, 2005.
27. Massol C. *Activité physique et statut anti-oxydant (l'intérêt des micronutriments anti-oxydants dans la nutrition du sportif de haut niveau)*. Thèse pour le doctorat en médecine, Université Paul-Sabatier-Toulouse-III, 1997.
28. Meister A. In : *Oxidative stress, cell activation and viral infection*, C. Pasquier *et al.* Eds., Birkhauser Verlag, Bâle, 1994, pp. 101-11.
29. Newsholme E, Parry-Billings M *et al.* *Advances in nutrition and top sports*, 79-83, 1991.
30. Ohmura H, Watanabe Y *et al.* *Atherosclerosis*, 142 : 179-84, 1999.
31. Pincemail J *et al.* *Médi-sphères*, 95 : 30-34, 1999.
32. Pincemail J, Lecomte J *et al.* *Ann. Biol. Clin.*, 58 : 177-85, 2000.
33. Poortmans J, Boisseau N. *Biochimie des activités physiques*. De Boeck Ed., 2002.
34. Pyne D *et al.* *Med. Sci. Sports Exerc.*, 27 : 536-42, 1995.
35. Riché D. *Guide nutritionnel des sports d'endurance*. Vigot Ed., 1998.
36. Riché D. *Micronutrition, alimentation-santé et exercice*. De Boeck Ed., 2006.
37. Romagnani S. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 98 (4) : 279-85, 1992.
38. Schimpfing G, Wonisch W *et al.* *Eur. J. Clin. Invest.*, 32 : 686-92, 2002.
39. Sen CK. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 33 : 368-70, 2001.
40. Sjodin R, Westing-Hellsten Y *et al.* *Sports Med.*, 10 : 236-54, 1990.
41. Sohal RS *et al.* *Science*, 273 : 59-63, 1996.
42. Steienberg D. *J. Biol. Chem.*, 272 : 20963-6, 1997.
43. Steinerova A, Racek J *et al.* *Physiol. Rev.*, 50 : 131-41, 2001.
44. Stocker P, Lesgards JF *et al.* *Ann. Fals. Exp. Biochem.*, 949 : 471-83, 2000.
45. Vuorimaa T, Ahotupa M *et al.* *Int. J. Sports Med.*, 26 : 420-5, 2005.
46. Waring WS, Convery A *et al.* *Clin. Sci.*, 105 : 425-30, 2003.

### L'auteur

Denis Riché  
1 bis, route de Collioure - BP 59  
66704 Argelès-sur-Mer  
SENSDRICHE@aol.com