HAL open science

Interaction entre activité physique et traitements médicamenteux dans les maladies chroniques

François Samson

▶ To cite this version:

François Samson. Interaction entre activité physique et traitements médicamenteux dans les maladies chroniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03256362

HAL Id: dumas-03256362

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03256362

Submitted on 10 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre :

ANNÉE 2020

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

François Samson

Interaction entre activité physique et traitements médicamenteux dans les maladies chroniques

Thèse soutenue à Rennes
le 25 Juin 2020

devant le jury composé de :

Caroline ANINAT
Maître de Conférence – Université Rennes 1 /
Président de jury

Éric LE FERREC
Maître de Conférence – Université Rennes 1 /
Directeur de thèse

Marguerite TOURAUD
Docteur en Pharmacie à Locmiquelic (56) /
Membre du jury

Gabriel POSTIC
Docteur en Pharmacie à Morlaix (29) /
Membre du jury

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

François Samson

Interaction entre activité physique et traitements médicamenteux dans les maladies chroniques

Thèse soutenue à Rennes
le 25 Juin 2020

devant le jury composé de :

Caroline ANINAT
Maître de Conférence – Université Rennes 1 /
Président de jury

Éric LE FERREC
Maître de Conférence – Université Rennes 1 /
Directeur de thèse

Marguerite TOURAUD
Docteur en Pharmacie à Locmiquelic (56) /
Membre du jury

Gabriel POSTIC
Docteur en Pharmacie à Morlaix (29) /
Membre du jury

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes

Professeurs

BOUSTIE Joël *HDR*

DONNIO Pierre Yves *HDR*

FAILI Ahmad *HDR*

FARDEL Olivier *HDR*

FELDEN Brice *HDR*

GAMBAROTA Giulio *HDR*

GOUGEON Anne *HDR*

LAGENTE Vincent *HDR*

LE CORRE Pascal *HDR*

LORANT (BOICHOT) Elisabeth *HDR*

MOREL Isabelle *HDR*

POREE François-Hugues *HDR*

SERGENT Odile *HDR*

SPARFEL-BERLIVET Lydie *HDR*

TOMASI Sophie *HDR*

VAN DE WEGHE Pierre *HDR*

VERNHET Laurent *HDR*

Professeurs associés

BUREAU Loïc

DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites

CILLARD Josiane *HDR*

GUILLOUZO André *HDR*

URIAC Philippe *HDR*

Maitres de conférences

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence

ANINAT Caroline *HDR*

AUBAGNEUR Yoann *HDR*

BEGRICHE Karima

BOUSARGHIN Latifa *HDR*

BRANDHONNEUR Nolwenn

BRUYERE Arnaud

BUNETEL Laurence

CHOLLET-KRUGLER Marylène

COLLIN Xavier

CORBEL Jean-Charles *HDR*

DELALANDE Olivier

DELMAIL David *HDR*

DION Sarah

DOLLO Gilles *HDR*

GICQUEL Thomas

GILOT David *HDR*

GOUAULT Nicolas *HDR*

HITTI Eric

JEAN Mickaël

JOANNES Audrey

LECUREUR Valérie *HDR*

LE FERREC Éric

LE GALL-DAVID Sandrine

LE PABIC Hélène

LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice

LOHAZIC-LE DEVEHAT Françoise *HDR*

MARTIN-CHOULY Corinne *HDR*

NOURY Fanny

PINEL-MARIE Marie-Laure

PODECHARD Normand

POTIN Sophie

RENAULT Jacques *HDR*

ROUILLON Astrid

Assistant hospitalo-universitaire (AHU)

AUTIER Brice

BACLE Astrid

BOUVRY Christelle

MENARD Guillaume

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

KOWOUVI Koffi

LRU

AFONSO Damien

BELLAMRI Nessrine

GUILLORY Xavier

Remerciements

À ma présidente de thèse, Madame Caroline Aninat,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mon directeur de thèse, Monsieur Éric Le Ferrec,

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour en avoir accepté la direction, pour votre disponibilité et vos conseils avisés, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Aux membres du jury :

Madame Marguerite Touraud,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,
Pour l'attention que vous avez portée à mon travail, votre efficacité et votre bienveillance.

Monsieur Gabriel Postic,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,
Un grand merci pour ces six années d'études passées ensemble.

À mes parents,

Pour votre soutien tout au long de mes études et votre éducation irréprochable.

À mes frères,

Pour la relecture de mon travail et votre soutien. Je suis fier de vous avoir comme frangins.

À mes beaux-parents et mes beaux-frères,

À l'ensemble de mes confrères et collègues,

De la **Pharmacie Beausoleil**, **Pharmacie Rousseau** et **Pharmacie de la Mairie**, qui m'ont formé et fait vivre des expériences aussi bien humaines que professionnelles inoubliables.

De la **Pharmacie République** : Mr Meal, Lucie, Nathan, Manon et Amélie qui m'ont chaleureusement accueilli et avec qui j'ai le plaisir de travailler au quotidien.

À mes ami(e)s,

Margaux, ma binôme de toujours, pour tous les TP gravés et les merveilleux souvenirs de voyages partagés. Merci pour ton inestimable amitié empreinte d'une grande sincérité.

Gabriel, Doc mushroom, avec qui les années pharma ont débuté. Merci pour ta gentillesse, ton humour et ton optimisme.

Thomas, pour ton écoute, ta bienveillance et pour tous les conseils que tu as pu m'apporter durant ces six années. Merci coach'

Ysaline, bb chat, merci pour toutes les rigolades et les agréables moments partagés ensemble. Au plaisir de revenir à Pleubian pour voir toute la famille, excepté Lou' !!

Cyrille et **Romain**, pour votre gentillesse et vos conseils culinaires appréciés.

Alexandre, toujours prêt à rendre service. Merci pour ton altruisme, j'ai toujours pu compter sur toi.

Nicolas, Nadège, Lucie, et tous les autres de la team, merci pour les bons moments que nous avons partagés. Merci pour toutes ces soirées et ces moments de décompression. En espérant en partager encore pleins d'autres.

Anne-Cé et **Victor**, parce qu'il vaut mieux tard que jamais. Vous aurez été deux très belles rencontres.

Édouard, pour notre amitié qui perdure depuis de nombreuses années. Je suis fier de ce que tu accomplis, tu feras un excellent médecin gé., j'en suis certain.

Alexis, Corentin, Tiphaine et les autres, pour avoir été à un moment ou à un autre présent pour moi.

À Pauline,

On aura avancé ensemble main dans la main pendant cette période compliquée. Merci d'être présente à mes côtés et de m'apporter tellement au quotidien. Je suis fier de la personne que tu es. Le meilleur reste à venir.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes ..... - 2 -

Remerciements ..... - 4 -

Serment de Galien ..... - 6 -

Liste des illustrations ..... - 12 -

Listes des abréviations ..... - 14 -

Introduction ..... - 16 -

1. Pharmacocinétique : Influence de l'AP sur le cycle ADME ..... - 17 -

1.1. Changements physiologiques dus à l'exercice ..... - 18 -

1.1.1. Effets immédiats au cours d'un exercice aigu ..... - 18 -

1.1.2. Effets suite à un programme d'entraînement ..... - 22 -

1.2. AP et Absorption d'un médicament ..... - 26 -

1.2.1. Absorption ..... - 26 -

1.2.1.1. Définition ..... - 26 -

1.2.1.2. Modalités d'absorption ..... - 27 -

1.2.1.3. Évaluation de l'absorption : Biodisponibilité ..... - 29 -

1.2.2. Influence de l'AP sur l'absorption ..... - 29 -

1.2.2.1. Absorption gastro-intestinale (GI) ..... - 29 -

1.2.2.1.1. Vidange Gastrique ..... - 30 -

1.2.2.1.2. Motilité gastro-intestinale ..... - 31 -

1.2.2.1.3. Effet sur le pH ..... - 32 -

1.2.2.1.4. Perméabilité intestinale ..... - 33 -

1.2.2.1.5. Conséquence ..... - 34 -

1.2.2.2. AP et absorption par voie injectable ..... - 35 -

1.2.2.2.1. Voie sous-cutanée ..... - 35 -

1.2.2.2.2. Voie intramusculaire ..... - 36 -

1.2.2.3. AP et absorption via patch transdermique ..... - 37 -

1.2.2.4. Absorption au niveau pulmonaire ..... - 38 -

1.2.3. Conséquence théorique sur la biodisponibilité du médicament ..... - 39 -

1.3. AP et Distribution ..... - 40 -

1.3.1. Distribution ..... - 40 -

1.3.1.1. Définition ..... - 40 -
1.3.1.2. Volume de distribution (Vd)..... - 40 -
1.3.1.3. Fixation aux protéines plasmatiques..... - 41 -
1.3.1.4. Diffusion tissulaire ..... - 43 -
1.3.2. Influence de l'AP sur la distribution..... - 43 -
1.3.2.1. Redistribution sanguine ..... - 43 -
1.3.2.2. Liaisons protéines plasmatiques vs tissus ..... - 44 -
1.3.2.3. Température et pH sanguin ..... - 45 -
1.3.3. Conséquence sur le médicament ..... - 46 -

1.4. AP et Métabolisme ..... - 47 -
1.4.1. Métabolisme..... - 47 -
1.4.1.1. Définition ..... - 47 -
1.4.1.2. Réactions de phase I : fonctionnalisation..... - 49 -
1.4.1.3. Réactions de phase II : Conjugaison ..... - 50 -
1.4.1.4. Quantification du métabolisme et de l'élimination ..... - 51 -
1.4.1.4.1. Notion de clairance..... - 51 -
1.4.1.4.2. Notion de coefficient d'extraction..... - 51 -
1.4.1.4.3. Clairance hépatique (CL_h) ..... - 52 -
1.4.1.4.4. Clairance rénale (CLr)..... - 53 -
1.4.1.4.5. Demi-vie ($T_{1/2}$) d'un médicament ..... - 54 -
1.4.2. Influence de l'AP sur le métabolisme..... - 54 -
1.4.2.1. Débit sanguin hépatique – Réponse aiguë ..... - 55 -
1.4.2.2. Entraînement et activité enzymatique – Réponse chronique..... - 55 -
1.4.3. Conséquence sur le médicament ..... - 56 -
1.4.3.1. Médicament à extraction hépatique élevée..... - 56 -
1.4.3.2. Médicament à extraction hépatique faible..... - 57 -

1.5. AP et Élimination..... - 57 -
1.5.1. Élimination ..... - 57 -
1.5.1.1. Définition ..... - 57 -
1.5.1.2. Élimination rénale ..... - 58 -
1.5.1.3. Élimination biliaire..... - 58 -
1.5.2. Influence de l'AP sur l'élimination ..... - 59 -
1.5.2.1. Excrétion rénale et AP ..... - 59 -
1.5.2.2. Excrétion biliaire et AP..... - 61 -
1.5.3. Conséquence sur le médicament ..... - 61 -

1.6. Conclusion..... - 62 -

1.7. Conseils pratiques associés ..... - 62 -

1.8. Tableau récapitulatif ..... - 64 -

2. Interactions médicamenteuses et activité physique ..... - 65 -

2.1. AP et Maladie métabolique : Diabète ..... - 65 -

2.1.1. Généralités ..... - 65 -

2.1.2. Effets de l'AP sur le métabolise du glucose ..... - 67 -

2.1.2.1. Effets aigus de l'AP ..... - 67 -

2.1.2.2. Effets chroniques de l'AP ..... - 68 -

2.1.3. Interactions médicamenteuses et AP ..... - 69 -

2.1.4. Recommandations d'AP chez le diabétique de type 2 ..... - 70 -

2.1.4.1. Lutter contre la sédentarité ..... - 71 -

2.1.4.2. Augmenter l'AP dans la vie quotidienne ..... - 71 -

2.1.4.3. Pratiquer des AP et/ou sportives structurées ..... - 72 -

2.1.5. Précautions particulières ..... - 72 -

2.1.5.1. Précautions générales ..... - 72 -

2.1.5.2. Surveillance ..... - 73 -

2.1.6. Adaptations ..... - 73 -

2.1.6.1. Adaptations du traitement médicamenteux avant l'AP ..... - 73 -

2.1.6.2. Adaptation des repas avant l'AP ..... - 75 -

2.2. AP et Maladies cardiovasculaires ..... - 77 -

2.2.1. Généralités ..... - 77 -

2.2.2. Recommandations d'AP et conditions préalables ..... - 78 -

2.2.3. AP et Hypertension artérielle ..... - 78 -

2.2.3.1. Généralités ..... - 78 -

2.2.3.2. Effets de l'AP sur la pression artérielle (PA) ..... - 79 -

2.2.3.2.1. Effets aigus de l'AP ..... - 79 -

2.2.3.2.1.1. Exercices d'endurance ..... - 79 -

2.2.3.2.1.2. Exercices de résistance ..... - 80 -

2.2.3.2.2. Effets chroniques de l'AP ..... - 81 -

2.2.3.2.2.1. Exercices d'endurance ..... - 81 -

2.2.3.2.2.2. Exercices de résistance ..... - 82 -

2.2.3.2.3. Mécanismes responsables de la baisse de la pression artérielle (PA)- 82 -

2.2.3.3. Les médicaments antihypertenseurs et l'AP ..... - 83 -

2.2.3.3.1. Les β-bloquants ..... - 83 -

2.2.3.3.1.1. Généralités ..... - 83 -

2.2.3.3.1.2. β-bloquants et AP ..... - 84 -
2.2.3.3.2. Les bloqueurs du système rénine angiotensine (SRA) ..... - 86 -
2.2.3.3.2.1. Rappel physiopathologique ..... - 86 -
2.2.3.3.2.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ..... - 87 -
2.2.3.3.2.3. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans) ..... - 87 -
2.2.3.3.2.4. Inhibiteurs de la rénine (Aliskiren) ..... - 88 -
2.2.3.3.2.5. Bloqueurs du système rénine angiotensine et AP ..... - 88 -
2.2.3.3.3. Les diurétiques ..... - 89 -
2.2.3.3.3.1. Généralités ..... - 89 -
2.2.3.3.3.2. Diurétiques et AP ..... - 90 -
2.2.3.3.4. Conclusion ..... - 90 -
2.2.4. AP et Dyslipidémies ..... - 91 -
2.2.4.1. Généralités ..... - 91 -
2.2.4.2. Les statines ..... - 92 -
2.2.4.2.1. Généralités ..... - 92 -
2.2.4.2.2. Statines et AP ..... - 93 -
2.2.4.3. Les fibrates ..... - 94 -
2.2.4.3.1. Généralités ..... - 94 -
2.2.4.3.2. Fibrates et AP ..... - 95 -
2.2.5. AP et Anticoagulants ..... - 95 -
2.2.5.1. Généralités ..... - 95 -
2.2.5.1.1. Les anticoagulants injectables ..... - 96 -
2.2.5.1.2. Les antivitamines K ..... - 96 -
2.2.5.1.3. Les anticoagulants oraux directs ..... - 96 -
2.2.5.2. Coagulation et Exercice ..... - 97 -
2.2.5.2.1. Rappels sur l'hémostase ..... - 97 -
2.2.5.2.2. Exercice aigu et entraînement ..... - 98 -
2.2.5.3. Anticoagulants et AP ..... - 98 -
2.2.5.3.1. Le choix de l'AP ..... - 99 -
2.2.5.3.2. Surveillance ..... - 99 -
2.2.5.3.3. Interactions ..... - 100 -

2.3. AP et Asthme ..... - 101 -
2.3.1. Généralités ..... - 101 -
2.3.2. Bienfaits de l'AP chez l'asthmatique ..... - 102 -
2.3.3. L'éducation thérapeutique ..... - 102 -
2.3.4. Le choix de l'AP ..... - 103 -

2.3.5. Les traitements de l'asthme et l'AP ..... - 103 -
2.3.5.1. β_2 agonistes de courte durée d'action ..... - 104 -
2.3.5.2. Théophylline ..... - 104 -
2.3.6. Conséquences ..... - 105 -

Conclusion ..... - 105 -

Bibliographie ..... - 107 -

Annexes ..... - 121 -

Liste des illustrations

Tableaux :

Tableau 1 : Les changements physiologiques au moment de l'activité physique qui affectent la pharmacocinétique du médicament ..... - 18 -
Tableau 2 : Distribution du flux sanguin au repos et redistribution lors d'exercices d'intensité légère, modérée et maximale ..... - 21 -
Tableau 3 : Causes et effets sur la biodisponibilité (F) selon les voies d'administration… - 39 -
Tableau 4 : Fixation aux protéines plasmatiques ..... - 42 -
Tableau 5 : Exemples de cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs ..... - 50 -
Tableau 6 : Classification de différents médicaments selon leur coefficient d'extraction hépatique (E_h) ou rénal (E_r) ..... - 52 -
Tableau 7 : Classification des maladies rénales chroniques selon le DFG ..... - 54 -
Tableau 8 : Classification de médicaments selon leur taux d'extraction hépatique ..... - 55 -
Tableau 9 : Classifications des sports selon leurs composantes statique et dynamique.. - 81 -
Tableau 10 : Classification des β-bloquants ..... - 84 -
Tableau 11 : Bilan lipidique normal et valeurs cibles du LDL-c. ..... - 92 -

Figures :

Figure 1 : Évolution des principales adaptations cardiaques, musculaires et du débit d'O2 observées chez un sujet sain et sédentaire, au cours d'un exercice dynamique, progressivement croissant et maximal..... - 19 -
Figure 2 : Fréquence cardiaque et exercice dynamique ..... - 19 -
Figure 3 : Différentes évolutions du VES à l'exercice dynamique d'intensité croissante. Deux types d'évolution sont décrits chez les athlètes (d'après Schairer 1992, Gledhill 1994, Zhou et des résultats-personne non publiés)..... - 20 -
Figure 4 : Différence de la morphologie cardiaque entre la population générale et athlétique.. ..... - 23 -
Figure 5 : Évolution du débit cardiaque (DC) en fonction de l'intensité de l'exercice (% VO_2max) et du niveau d'entraînement ..... - 23 -
Figure 6 : Effets d'un entraînement en endurance sur les différents paramètres : DC = Débit cardiaque, FC = Fréquence cardiaque et VES = Volume d'éjection systolique..... - 24 -
Figure 7 : Évolution de la consommation d'oxygène (VO_2) en fonction de l'intensité d'exercice chez un adulte sédentaire et l'autre entraîné ..... - 25 -
Figure 8 : Différentes voies d'administration des médicaments ..... - 27 -

Figure 9 : Diffusion passive à travers la bicouche lipidique ..... - 28 -
Figure 10 : Transport actif direct assuré par les transporteurs protéiques..... - 28 -
Figure 11 : Aspect histologique de la paroi digestive ..... - 35 -
Figure 12 : Distribution du débit sanguin en fonction d'un exercice d'intensité croissante exprimé en %VO_2max ..... - 44 -
Figure 13 : Biotransformations hépatiques ..... - 48 -
Figure 14 : Excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active..... - 58 -
Figure 15 : Protéinurie post-exercice en fonction de l'intensité de l'exercice..... - 60 -
Figure 16 : Cycle de Cori..... - 67 -
Figure 17 : Évolution des composantes de la pression artérielle chez un sujet sain sédentaire lors d'un exercice dynamique progressivement croissante ..... - 80 -
Figure 18 : Le système rénine-angiotensine ..... - 86 -
Figure 19 : Sites d'actions des bloqueurs du SRA ..... - 88 -
Figure 20 : Site d'action des diurétiques..... - 90 -
Figure 21 : Mécanisme d'action des statines ..... - 93 -
Figure 22 : Mécanisme d'action des fibrates..... - 95 -
Figure 23 : Mécanismes de coagulation du sang..... - 97 -

Listes des abréviations

AAG : α1 glycoprotéine acide

ADME : Absorption-Distribution-Métabolisme-Élimination

Ag I : Angiotensine I

Ag II : Angiotensine II

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMPK : AMP-activated protein kinase

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants oraux directs

AP : Activité physique

ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti-vitamine K

BPE : Bronchospasme post-exercice

CL : Clairance

Cmax : Concentration maximale

CPK : Créatine Phosphokinases

CV : Cardiovasculaire

DC : Débit cardiaque

DFG : Débit de filtration glomérulaire

D (a-v) O_2 = Différence artérioveineuse en oxygène

DT2 : Diabète de type 2

E_h : Coefficient d'extraction hépatique

EI : Effets indésirables

E_r : Coefficient d'extraction rénal

F : Biodisponibilité

FC : Fréquence cardiaque

fu : fraction libre dans le plasma

fuT : fraction libre dans le tissu

GI : Gastro-intestinale

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL-c : High Density Lipoprotein cholesterol

HPE : Hypotension post-exercice

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardiaque

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM : Intramusculaire

INR : International Normalized Ratio

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IV : Intraveineuse

Ka : Constante d'absorption

Kd : Constante de dissociation

LDL-c : Low Density Lipoprotein cholesterol

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

MCV : Maladies cardiovasculaires

MET : Metabolic Equivalent of Task

NOS : Nitric oxid synthase

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PP : Protéines plasmatiques

PPARα : Peroxisome proliferator activing receptors alpha

RPT : Résistances périphériques totales

Sartans : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

SC : Sous-cutanée

SNA : Système nerveux autonome

SRA : Système rénine-angiotensine

$T_{1/2}$: Demi-vie

TCA : Temps de céphaline activé

TG : Triglycérides

Tmax : Temps pour atteindre la concentration maximale

TP : Taux de prothrombine

TT : Temps de thrombine

Vd : Volume de distribution

VES : Volume d'éjection systolique

VO_2 : Débit d'oxygène

VO_2 max : Débit maximal d'oxygène

Vt : Volume apparent du tissu

VTD : Volume télédiastolique

VTS : Volume télésystolique

Introduction

L'activité physique (AP) est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique » supérieure à celle de repos (1). Elle comprend les activités réalisées tant dans le cadre du travail, que des tâches ménagères ou de jardinage, des loisirs ou des déplacements, et ne se réduit pas à la seule pratique sportive. L'activité physique est un comportement complexe dont il faut prendre en compte le type, la durée, la fréquence, l'intensité et le volume (2). Selon l'OMS, le sport est un « sous-ensemble de l'AP, spécialisé et organisé », c'est une « activité revêtant la forme d'exercices et/ou de compétitions, facilitées par les organisations sportives ». En d'autres termes, le sport est une forme d'activité physique, mais l'activité physique ne se réduit pas au sport.

Il est reconnu que l'AP joue un rôle dans la stratégie non pharmacologique pour atteindre un poids corporel sain, améliorer l'humeur, réduire le stress et prévenir un certain nombre de maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires et métaboliques (diabète, dyslipidémie…). De plus en plus de données suggèrent qu'au-delà des effets physiologiques bénéfiques nombreux et bien connus de l'AP, elle peut avoir des effets importants sur la pharmacocinétique et la réponse des médicaments. Les professionnels de santé savent que certains médicaments ne peuvent être associés entre eux en raison de potentielles interactions médicamenteuses. Une interaction peut de même exister entre des médicaments sur ordonnance ou non, des médicaments à base de plantes et même avec certains aliments. En revanche, il est moins connu que des interactions médicament-exercice peuvent également exister. Les interactions entre l'activité physique et la pharmacothérapie du médicament peuvent être traitées de deux manières : soit d'une part, les effets des médicaments sur la capacité à réaliser une AP (= pharmacodynamie), soit d'autre part, les effets de l'exercice physique sur le fonctionnement du médicament (= pharmacocinétique).

À mesure que les nouveaux médicaments sont développés, les industries pharmaceutiques doivent tester les paramètres pharmacocinétiques du produit, déterminer les différentes interactions afin de garantir l'innocuité du médicament et établir un minimum d'informations pour le patient. Les paramètres pharmacocinétiques impliquent les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination de manière à déterminer les effets du médicament sur l'organisme. Néanmoins, ces paramètres sont établis et évalués la plupart du temps en conditions de repos et non stressantes. Il est rare que les fabricants recherchent des interactions médicament-exercice potentielles. En conséquence, on sait encore peu de choses

concernant les interactions entre activité physique et traitement médicamenteux ou leur signification clinique.

La difficulté de ce travail a été d'évoluer dans le sens contraire de la pensée du sportif. Ainsi, cette thèse est vouée à l'étude des effets de l'activité physique sur l'organisme et son impact sur les traitements médicamenteux dans les maladies chroniques. Je m'attacherai, pour commencer, à déterminer les effets de l'activité physique sur l'organisme et sur les paramètres pharmacocinétiques. Enfin, j'aborderai dans cette étude les interactions de l'activité physique sur certains médicaments dans les maladies chroniques les plus couramment rencontrées.

1. Pharmacocinétique : Influence de l'AP sur le cycle ADME

La pharmacocinétique a pour but d'étudier la manière dont un principe actif contenu dans un médicament se comporte après son administration, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme. Cette discipline permet de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées et de décrire leur évolution en fonction du temps. Contrairement à la pharmacodynamie qui définit les effets d'un principe actif sur l'organisme, la pharmacocinétique correspond à la façon dont le corps agit sur le médicament.

Le circuit du médicament dans l'organisme se décompose en quatre phases :

1. une phase d'absorption ou de résorption qui correspond au passage du médicament de son site d'administration vers la circulation générale ;
2. une phase de distribution qui correspond à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme ;
3. une phase de métabolisme correspondant à la transformation du médicament par l'organisme ;
4. une phase d'excrétion du principe actif et de ses métabolites, s'intéressant aux processus d'élimination du médicament par l'organisme.

Ces quatre phases sont fréquemment décrites par l'abréviation ADME (Absorption-Distribution-Métabolisme-Élimination).

1.1. Changements physiologiques dus à l'exercice

Lors d'un effort physique, le corps humain réagit par une série de changements fonctionnels qui impliquent de nombreux systèmes physiologiques. Le contrôle du mouvement nécessite l'activation des systèmes musculosquelettique, nerveux, cardiovasculaire (CV) et respiratoire. Ensemble, ces systèmes déclenchent, régulent et adaptent les mouvements à chaque instant et à la nécessité du moment. Lorsque quelqu'un entreprend une AP récurrente, chacun de ces systèmes physiologiques subit des adaptations spécifiques dans le but d'augmenter son efficacité et sa capacité. L'ampleur de ces changements dépend en grande partie de l'intensité et de la durée des séances d'entraînement, de la force ou de la charge utilisée pendant l'entraînement et du niveau de condition physique initial du corps. Certains de ces changements ont lieu pendant et immédiatement après l'activité. D'autres surviennent avec le temps grâce à un programme d'exercices sur du long terme. Dans les deux cas, ces changements peuvent modifier la manière dont les médicaments sont absorbés, distribués, métabolisés et excrétés.

1.1.1. Effets immédiats au cours d'un exercice aigu

Différents changements physiologiques peuvent apparaître au cours d'une AP et sont responsables de modifications des paramètres pharmacocinétiques par rapport à ceux attendus au repos. Le *Tableau 1*, ci-dessous répertorie certaines de ces variations physiologiques.

Tableau 1 : Les changements physiologiques au moment de l'activité physique qui affectent la pharmacocinétique du médicament (3).

Redistribution du flux sanguin
Augmentation de la température
Augmentation de la transpiration
Augmentation du débit cardiaque
Diminution du temps de transit intestinal
Augmentation de l'activité enzymatique
Augmentation de la fréquence respiratoire
Diminution de la volémie

Lors d'un effort physique aigu, le système CV doit s'adapter et répondre aux besoins de l'organisme en augmentant l'apport en O_2 et en nutriments aux muscles en activité et en éliminant les déchets (CO_2, chaleur…). La fréquence cardiaque (FC), exprimée en battements

par minute (batt/min), dépend de la fréquence intrinsèque du nœud sinusal[1] qui est régulée par les deux branches du système nerveux autonome (SNA) : parasympathique (effet bradycardisant) et sympathique (effet tachycardisant). Au repos, cette FC est de 65-75 batt/min en moyenne.

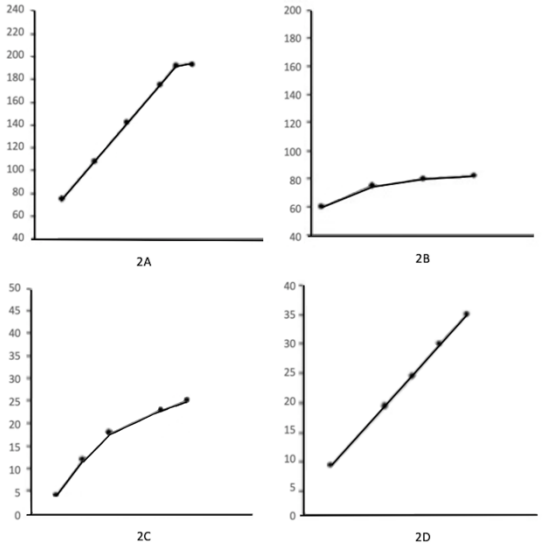

Figure 1 : Évolution des principales adaptations cardiaques, musculaires et du débit d'O2 observées chez un sujet sain et sédentaire, au cours d'un exercice dynamique, progressivement croissant et maximal (5).

*FC=Fréquence cardiaque (batt.min^{-1}) (**2A**) ; VES=Volume d'éjection systolique (mL) (**2B**) ; DC=Débit cardiaque (L.min^{-1}) (**2C**) ; MVO$_2$=consommation myocardique en O$_2$ (mL.min^{-1}.100g^{-1}) (**2D**)*

Lors d'un exercice physique, la FC augmente proportionnellement à l'intensité de l'effort (*Figure 1-2A*) pour atteindre un maximum, qui est approximativement la même que l'on soit sédentaire ou entraîné. La FC augmente cependant moins vite avec l'entraînement selon l'intensité de l'exercice physique (6) (*Figure 2*).

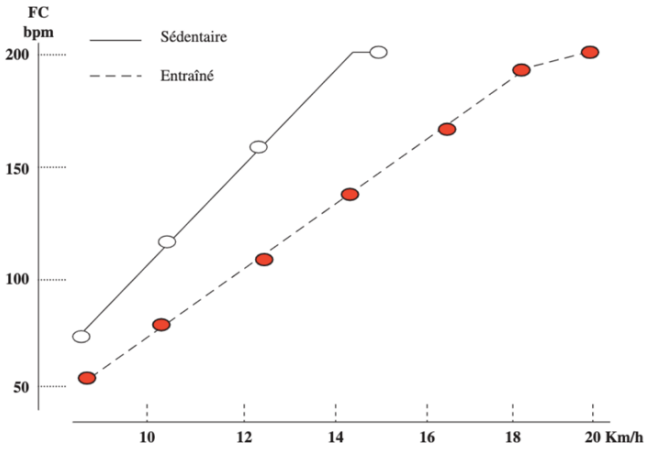

Figure 2 : Fréquence cardiaque et exercice dynamique (7)

[1] Nœud sinusal : situé au sommet de l'atrium droit, il est constitué d'un amas de cellules nerveuses à l'origine des impulsions électriques qui déclenchent à intervalles réguliers la contraction cardiaque (4).

La tachycardie induite par l'exercice provient dans un premier temps d'une diminution du contrôle parasympathique dite retrait vagal puis d'une augmentation du contrôle sympathique. Ce constat a été réalisé par Fagraeus (8) qui étudie l'évolution de la FC au cours de l'exercice en bloquant pharmacologiquement et alternativement la branche sympathique et parasympathique du SNA. Le volume d'éjection systolique (VES), volume de sang en mL éjecté du ventricule gauche à chaque battement cardiaque, correspond à la différence entre le volume télédiastolique (VTD)[2] et le volume télésystolique (VTS)[3] (différence de volume de sang avant et après la systole). De même que la FC, le VES augmente à l'effort en moyenne de 30 à 40% (*Figure 1-2B*). Il est fonction de l'intensité, mais est différent entre le sédentaire et une personne entraînée, et peut augmenter jusqu'au maximum de l'effort chez un sujet entraîné (6) (*Figure 3*).

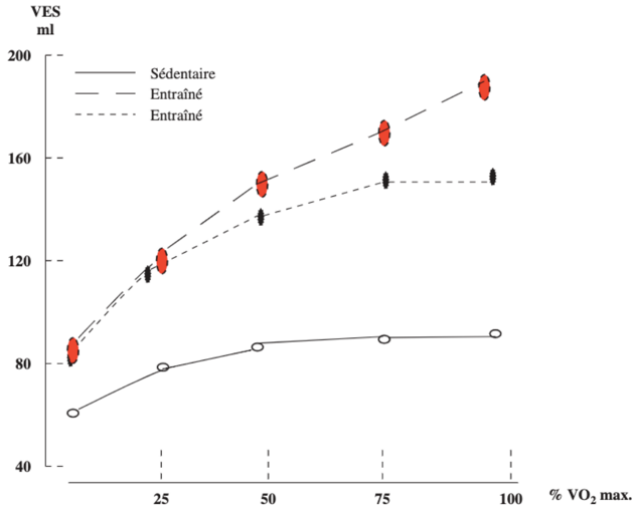

Figure 3 : Différentes évolutions du VES à l'exercice dynamique d'intensité croissante. Deux types d'évolution sont décrits chez les athlètes (d'après Schairer 1992, Gledhill 1994, Zhou et des résultats-personne non publiés) (7).

Le débit cardiaque (DC), étant défini par le produit de la FC et du VES, généralement quantifié en L/min, augmente également (9). Chez le sédentaire, au repos, le DC proche de 5-6L/min est multiplié par 4-5 pour atteindre 20-25L/min au pic d'effort (*Figure 1-2C*). Ces modifications du DC résultant de l'exercice entraînent des modifications considérables de la répartition du sang afin de répondre aux besoins en oxygène des organes et des tissus mobilisés. En général, le sang est évacué des organes centraux (sauf du cœur), zones à faible demande, tels que les organes splanchniques (estomac, rate et foie) et les reins, vers les muscles qui travaillent et vers les tissus sous-cutanés afin de contrôler la température corporelle. Cette

[2] Volume télédiastolique : correspond au volume de sang dans les ventricules à la fin de la diastole. Il dépend d'une part du retour veineux et d'autre part de la qualité de relaxation des ventricules (compliance) (5)
[3] Volume télésystolique : correspond au volume de sang qui reste dans les ventricules à la fin de la contraction systolique et dépend de la contractilité myocardique (initropisme), lui-même sous l'influence directe du SNA.

redistribution sanguine change en fonction de l'intensité croissante de l'activité physique (*Tableau 2*). Au repos, le foie reçoit le flux sanguin le plus important : 1,35L/min (27%) par rapport aux autres organes, suivis par les reins : 1,10L/min (22%) et les muscles squelettiques : 1L/min (20%) (9). Il tombe à 3% pour un exercice modéré et à 1% avec un exercice d'intensité maximale pour le foie et les reins, tandis que les muscles reçoivent respectivement 71% et 88% du flux sanguin. Le foie est un organe particulier, relativement bien « protégé » lors d'un effort physique, présentant une double vascularisation, dont le débit basal de repos est de l'ordre de 1,5 L/min (10). Elle est composée de la veine porte qui représente 70 à 80% du débit sanguin hépatique et apporte du sang provenant du tube digestif sous-diaphragmatique, et des artères hépatiques fournissant un sang oxygéné représentant 20 à 30% du débit total (10). Lors d'une AP, c'est la baisse du débit splanchnique qui est responsable de la diminution du débit hépatique, mais celle-ci est en partie compensée par l'augmentation du débit de l'artère hépatique. La diminution du volume sanguin hépatique varie ainsi de 14 à 18% (11)(12), ce qui en fait l'organe le plus épargné sur le plan vasculaire de la cavité abdominale.

À mesure que la température corporelle augmente lors d'un effort léger et modéré, et pour limiter l'augmentation de celle-ci, le sang est dirigé au niveau de la peau (6% au repos (0,30L/min) contre respectivement 15% (1,50L/min) et 12% (1,9L/min) lors d'un exercice léger et modéré). L'hyperperfusion sous-cutanée joue un rôle majeur dans la thermorégulation et pour la dissipation de cette chaleur qui ne doit pas s'accumuler afin d'éviter des lésions potentiellement vitales comme « le coup de chaleur ».

Tableau 2 : Distribution du flux sanguin au repos et redistribution lors d'exercices d'intensité légère, modérée et maximale (13).

	Rest		Light exercise		Moderate exercise		Maximum exercise	
	L/min	%	L/min	%	L/min	%	L/min	%
Liver	1.35	27	1.10	12	0.60	3	0.30	1
Kidney	1.10	22	0.90	10	0.60	3	0.25	1
Muscle	1.00	20	4.50	47	12.50	71	22.00	88
Brain	0.70	14	0.75	8	0.75	4	0.75	3
Skin	0.30	6	1.50	15	1.90	12	0.60	2
Heart	0.20	4	0.35	4	0.75	4	1.00	4
Other	0.35	7	0.40	4	0.40	3	0.10	1
Total	**5.00**	**100**	**9.50**	**100**	**17.50**	**100**	**25.00**	**100**

De plus, la majeure partie de l'énergie produite par la contraction musculaire, provenant de l'hydrolyse de l'ATP, est dissipée sous forme de chaleur. L'évaporation de la sueur qui est le moyen le plus efficace pour éliminer cette chaleur induit une déshydratation et donc une hypovolémie. La redistribution du volume sanguin dans les plexus veineux sous-cutanés et la rétention d'eau intramusculaire majorent cette baisse de la volémie (5).

Pour la plupart des médicaments, les effets recherchés dépendent en premier lieu de la distribution du flux sanguin dans les organes tels que le foie et les reins. La redistribution du flux sanguin pendant et après l'exercice peut donc modifier les effets attendus des médicaments en modifiant certains paramètres pharmacocinétiques. Par conséquent, la pharmacocinétique des médicaments basée sur la valeur du débit sanguin au repos ne sera pas la même chez une personne qui fait de l'exercice physique, en particulier à haute intensité.

Outre ces modifications sur l'organisme résultant d'un exercice physique aigu, d'autres changements seront traités dans les parties suivantes concernant le cycle ADME. Il existe également des effets qui sont maintenus pendant les minutes voire les heures suivant l'AP que j'aborderai par la suite comme la diminution des résistances périphériques responsable d'une baisse de la PA.

1.1.2. Effets suite à un programme d'entraînement

Une activité physique régulière comme chez les sportifs peut conduire à d'autres effets tels qu'une augmentation du VES, un épaississement cardiaque, une augmentation de la volémie ainsi qu'une diminution de la FC au repos. Il est nécessaire de noter que le débit cardiaque de repos est de 5 à 6 L/min chez le sujet sédentaire ou entraîné. Cependant, chez le sujet sédentaire, la FC de repos est d'environ 70 batt/min et le VES de 72mL alors que chez le sujet entraîné, la FC de repos est d'environ 50 batt/min et le VES de 110mL (14). Cette augmentation du VES au repos induite par l'entraînement en endurance peut atteindre 130mL chez un sujet très entraîné. Elle s'explique par une augmentation du VTD et une diminution du VTS. Cette adaptation est due à trois facteurs : une hypertrophie cardiaque, une augmentation du volume plasmatique et le remodelage vasculaire (augmentation du nombre de capillaires et augmentation du diamètre des artérioles et des artères). L'entraînement en endurance provoque généralement une augmentation du poids (ainsi, la masse du ventricule gauche est d'environ 180g chez l'homme et 130g chez la femme non entraînés contre 280g chez les cyclistes ou 250mg chez les coureurs longue distance) et du volume du cœur (800mL chez les sujets sédentaires / chez les sujets entraînés en endurance : 880mL chez les footballeurs, 920mL chez les coureurs de fond et 1000mL chez les nageurs) ainsi qu'une augmentation des cavités. L'hypertrophie cardiaque s'explique par l'adaptation du cœur à une surcharge de travail. La *Figure 4* permet de différencier le cœur d'un sujet ne pratiquant pas un sport de haut niveau à celui d'un athlète, et révèle cette hypertrophie cardiaque (augmentation de la masse musculaire, de l'épaisseur de la paroi et de la dimension du ventricule gauche, hypertrophie septale…).

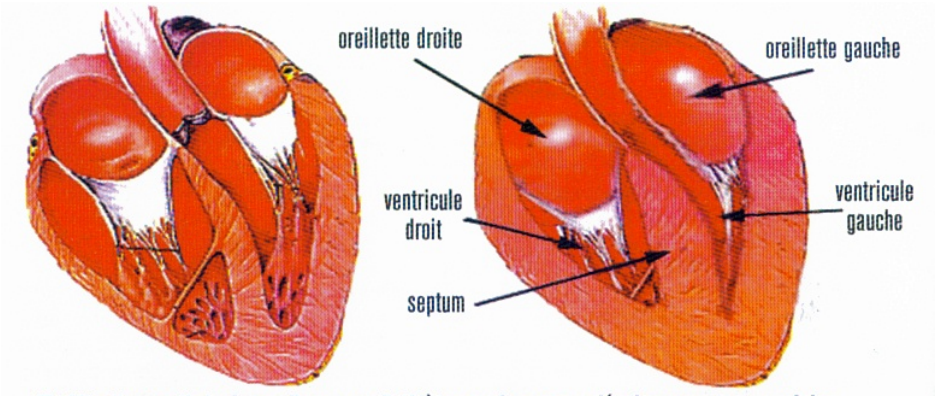

Figure 4 : Différence de la morphologie cardiaque entre la population générale et athlétique (15)

De plus l'entraînement physique augmente proportionnellement le volume de sang de l'organisme en fonction de son intensité. Il est de 5 à 6L chez le sujet sédentaire et peut atteindre 7 à 9L chez le sujet entraîné. L'augmentation du volume sanguin par l'entraînement permet d'augmenter le retour veineux et donc le VTD, ce qui étire les parois ventriculaires et permet une contraction plus forte du cœur c'est-à-dire une augmentation du VES. Enfin, l'entraînement physique, par deux mécanismes notoires, induit une diminution de la FC de repos. D'une part une modification du SNA qui induit une augmentation de l'activité du système nerveux parasympathique (↑ de la concentration en acétylcholine), alors que dans le même temps, l'activité sympathique au repos diminue, et d'autre part, une diminution du rythme intrinsèque du nœud sinusal par l'entraînement. Donc l'entraînement ne modifie pas le DC de repos qui est similaire chez le sujet sédentaire et entraîné (*Figure 5*). Toutefois, la contribution du VES et de la FC est différente. Le VES est augmenté et la FC est diminuée (9)(14).

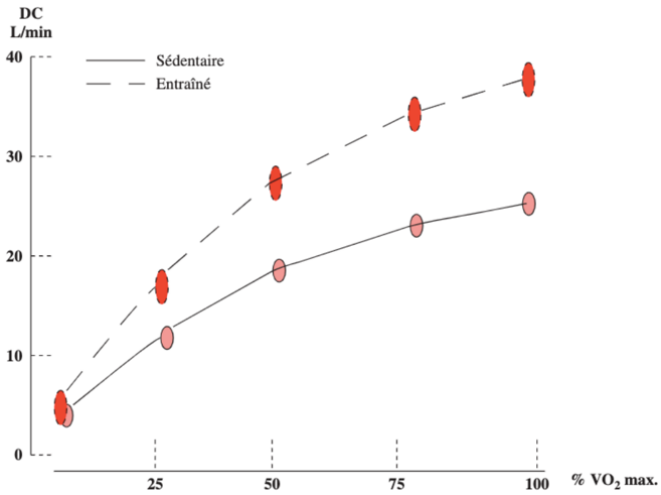

Figure 5 : Évolution du débit cardiaque (DC) en fonction de l'intensité de l'exercice (% VO_2max) et du niveau d'entraînement (7)

En revanche, pendant l'exercice, le débit cardiaque chez les individus entraînés est supérieur à celui des individus non entraînés (9). Lors d'un effort physique, pour une personne sédentaire, le débit cardiaque est de 22L/min ; alors qu'après 2 mois d'entraînement, une augmentation du DC est à noter (24L/min) et chez un sportif de haut niveau, le DC est de 36L/min (*Figure 6*).

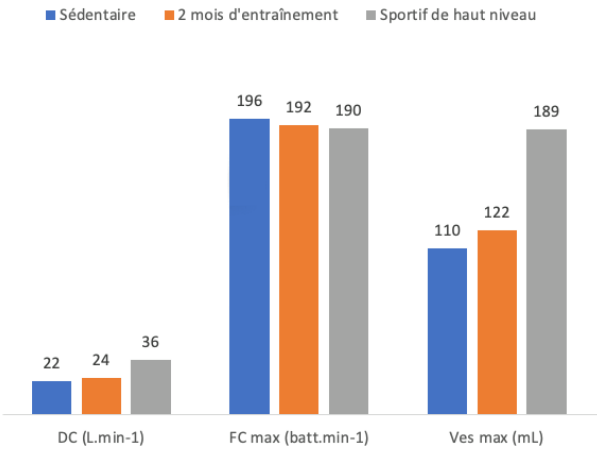

Figure 6 : Effets d'un entraînement en endurance sur les différents paramètres : DC = Débit cardiaque, FC = Fréquence cardiaque et VES = Volume d'éjection systolique, d'après (9).

Par conséquent, les modifications du débit sanguin susceptibles d'affecter la cinétique de certains médicaments auront théoriquement les effets les plus importants pendant et immédiatement après les séances d'exercice. Des périodes d'activité physique prolongées peuvent donc avoir un effet plus significatif sur la pharmacocinétique du médicament que des périodes de courte durée. Cependant, d'autres facteurs que le débit sanguin, tels que des modifications du métabolisme, peuvent produire des effets différents sur la cinétique du médicament chez les individus entraînés et non entraînés.

J'ai rédigé cette thèse en tenant compte de deux points : un nombre limité d'études, dont beaucoup d'effets sont théoriques, datant notamment des années 80-90 et un seuil d'activité. En effet, il apparaît qu'une activité qui n'est pas récurrente, faible et de courte durée, influe peu le devenir du médicament. Un seuil minimum est nécessaire et semble faire consensus dans la littérature : une AP > à 70% +/- 10% de VO_2max avec un temps d'activité supérieur à 1 heure. Ce seuil est variable selon les études et le sport concerné et peut varier de 10%. Globalement, on peut considérer malgré tout qu'il y a un seuil d'activité en deçà duquel on considère que l'AP est modérée et au-delà duquel on considère que l'activité est plus intense et la majeure partie des conséquences physiologiques sont marquées.

La pratique d'une AP conduit à une augmentation de la consommation d'oxygène (VO_2) où les adaptations CV jouent un rôle important comme peut le montrer l'équation de Fick [VO_2 = DC x D (a-v) O_2 avec DC = débit cardiaque et D (a-v) O_2 = différence artérioveineuse en oxygène]. Le système CV permet ainsi l'apport nécessaire d'O_2 aux muscles mobilisés en élevant le débit sanguin et en favorisant son transport par vasodilatation et redistribution (16). En fonction de l'intensité de l'effort, la VO_2 augmente de manière linéaire jusqu'à un niveau de puissance, appelée puissance maximale aérobie (PMA), où elle plafonne (*Figure 7*). Le débit maximal d'oxygène consommé (VO_2 max) est atteint et correspond par définition aux valeurs maximales du DC et de la D (a-v) O_2. Au repos, la consommation d'oxygène est comprise entre 0,2 et 0,3 L/min chez l'adulte. A niveau égal d'entraînement, la VO_2max diminue avec l'âge (0,5-1ml/min/kg par année) et est toujours inférieure chez les femmes (lors d'un marathon : l'homme a une consommation maximale d'oxygène de 75 ml/min/kg, la femme : 65 ml/min/kg). Elle peut être multipliée de 5 à 25, soit 1,5 à 6 L/min, lors d'un exercice physique maximal. Son amélioration est liée à des adaptations CV et musculaires. Cette VO_2max correspondant à un des principaux facteurs de performance pour les exercices prolongés, est d'autant plus importante que les capacités physiques du sujet sont conséquentes.

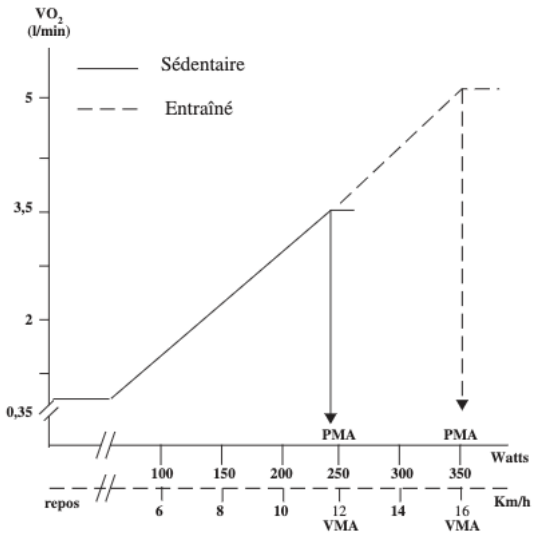

Figure 7 : Évolution de la consommation d'oxygène (VO_2) en fonction de l'intensité d'exercice chez un adulte sédentaire et l'autre entraîné (7).

Je vais aborder à présent l'influence de l'AP sur les processus physiologiques associés à l'effet du médicament (absorption, distribution, métabolisme et élimination), en tenant donc compte de ce seuil d'activité de 70% de VO_2max.

1.2. AP et Absorption d'un médicament

1.2.1. Absorption

1.2.1.1. Définition (17)

L'absorption désigne le passage de la molécule inchangée de son site d'administration à la circulation systémique et dépend de la voie d'administration utilisée.
Il existe différentes voies d'administration, représentées sur la *Figure 8* ci-dessous :

→ Par voie générale :

- Orale ou per os (1ère voie d'administration du médicament)

Lors de la prise orale, le médicament doit franchir la barrière digestive suivie de la paroi capillaire par simple diffusion passive ou au moyen de transporteurs facilitant ou limitant l'absorption (transport actif). Les systèmes enzymatiques au niveau des entérocytes intestinales peuvent entraîner des biotransformations de la molécule (effet de premier passage digestif). Suite au passage de la barrière digestive, la substance active est d'abord transportée par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Elle peut également subir des biotransformations au niveau des hépatocytes correspondant à l'effet de premier passage hépatique.

- Intraveineuse (IV)

La voie IV incarne la voie d'administration de référence puisqu'à la différence des autres voies, l'absorption du médicament est totale et rapide et dépend seulement de la vitesse d'administration.

- Sous-cutanée (SC) et intramusculaire (IM)

Suite à une administration SC ou IM, le médicament rejoint la circulation systémique, par diffusion au travers de la paroi des capillaires musculaires ou dermiques et ne passe pas par le système porte et le foie. L'absorption dépendra des propriétés physico-chimiques des médicaments.

- Sublinguale et nasale

Les médicaments atteignent directement la circulation systémique après avoir franchi la paroi des capillaires de la muqueuse sublinguale et nasale. Il n'y a pas d'effet de 1er passage hépatique et l'absorption est très rapide.

- Rectale

La voie rectale présente des similitudes avec la voie orale, mais elle permet d'éluder en partie le premier passage hépatique. En effet, les veines hémorroïdales inférieures et moyennes n'atteignent pas le système porte au contraire des veines supérieures.

→ par voie locale : inhalée, oculaire, cutanée ou transdermique, intra-articulaire et intra-thécale

Ces voies locales sont empruntées généralement pour leurs effets rapides et/ou pour éviter un effet systémique. Cependant, un passage dans la circulation générale est possible.

En résumé, il existe donc 2 types de voies d'administration :

- celles où la molécule rejoint directement la circulation systémique ou au travers de la paroi capillaire
- et celles où la molécule rejoint la circulation systémique après avoir passé la barrière digestive et avoir été diffusée dans le foie via le système porte (premier passage hépatique).

La voie d'administration est déterminée selon les effets thérapeutiques désirés (rapidité d'action, limitation du passage systémique), l'état du patient, les propriétés physico-chimiques et la taille des molécules et des processus d'élimination de ces médicaments.

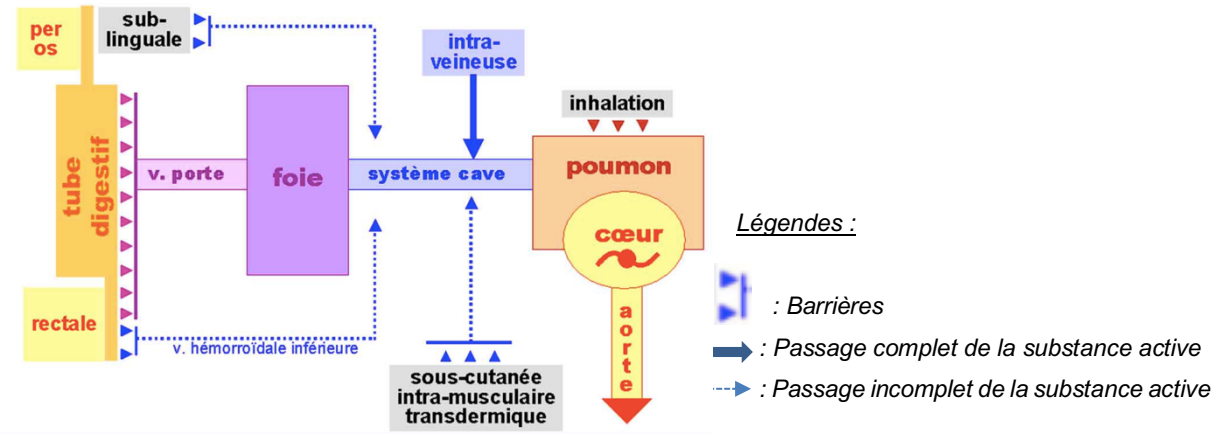

Figure 8 : Différentes voies d'administration des médicaments (17).

1.2.1.2. Modalités d'absorption

Le médicament doit traverser les membranes biologiques du site d'absorption vers le sang pour pénétrer dans la circulation systémique (l'épithélium digestif pour une prise orale par exemple). On retrouve 2 mécanismes importants : la diffusion passive et le transport actif.

Le transport passif ou simple diffusion (*Figure 9*) au travers de la bicouche lipidique cellulaire ne nécessite pas d'énergie de la part de la cellule. La bicouche lipidique membranaire forme une barrière « perméable aux molécules non polaires (liposolubles ou hydrophobes) de poids moléculaire faible ou moyen, ainsi qu'aux molécules à l'état gazeux et aux petites molécules de faible polarité ». Elle est cependant imperméable aux ions Na^+, K^+, Cl^-, etc., aux molécules polaires non chargées, c'est-à-dire non ioniques, comme le glucose, et aux protéines (18).

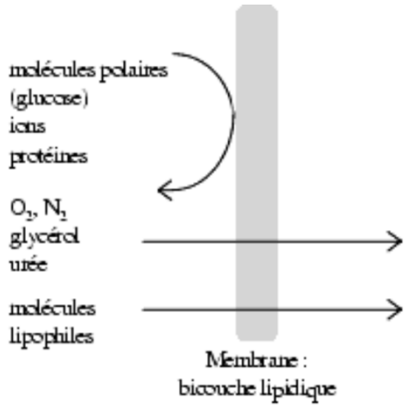

Figure 9 : Diffusion passive à travers la bicouche lipidique (18).

Le passage du médicament à travers la membrane est dépendant du gradient de concentration jusqu'à l'obtention d'un équilibre de part et d'autre de la membrane. Cette diffusion suit la loi de Fick, qui révèle que la vitesse de passage est inversement proportionnelle à l'épaisseur de la membrane, et dépend de la liposolubilité de la molécule, de la surface d'échange, ainsi que de la différence de concentration de part et d'autre de la membrane. Les molécules qui ne peuvent pas traverser l'épithélium par diffusion passive peuvent le faire via un transport actif direct (*Figure 10*). Celui-ci utilise des transporteurs protéiques permettant le passage du médicament au travers d'une membrane, y compris lorsque le gradient de concentration n'est pas favorable. Ce mécanisme saturable nécessite un apport énergétique fourni par le métabolisme cellulaire sous forme d'ATP. Ce transport est effectué par différents transporteurs : Na^+/K^+-ATPase, Mg^{2+}/dépendante, H^+/K^+-ATPase, etc.

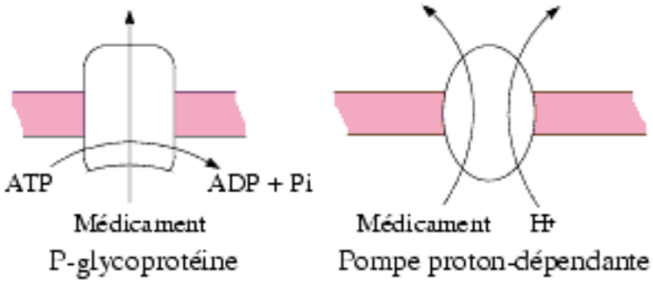

Figure 10 : Transport actif direct assuré par les transporteurs protéiques (18).

L'absorption est donc dépendant des caractéristiques :

→ du médicament : physico-chimiques (une molécule non ionisée est mieux absorbée), taille, morphologie, solubilité et forme galénique.

→ du patient : âge, pathologies et médicaments associés, alimentation, pH digestif, vitesse de vidange gastrique et mobilité intestinale.

1.2.1.3. Évaluation de l'absorption : Biodisponibilité (19)

La biodisponibilité (F) d'une molécule représente la fraction de la dose administrée parvenant sous forme inchangée dans la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Pour une administration par voie intraveineuse, la biodisponibilité est de 100%. Ce paramètre fait remarquer les phénomènes de résorption transmembranaires et les effets de 1er passages digestif et/ou hépatique.

La vitesse, à laquelle le médicament est absorbé, est un paramètre important de l'absorption pour toutes les voies d'administration autre que la voie intraveineuse. Elle est appréciée par la concentration maximale (Cmax) et le temps pour atteindre cette concentration (Tmax). Le délai d'apparition des effets thérapeutiques ou indésirables des médicaments dépendra de cette vitesse d'absorption.

1.2.2. Influence de l'AP sur l'absorption

Les mécanismes de l'absorption sont variables selon le site et le mode d'administration. L'exercice physique, en influençant les paramètres physiologiques, peut potentiellement affecter l'absorption du médicament à chacun de ces sites. Lors d'un exercice, le sang est redistribué loin des organes centraux vers les muscles et la peau, les fréquences cardiaques et respiratoires augmentent, ainsi que la température et l'hydratation de la peau due à la transpiration (*Tableau 1 (- 18 -) et 2 (- 21 -) ci-dessus*). Dans cette partie, je ne traiterai que de l'influence de l'AP sur les voies d'administration majeures du médicament que sont la voie orale et donc l'absorption gastro-intestinale, la voie sous-cutanée et intramusculaire, la voie transdermique et pour finir la voie pulmonaire.

1.2.2.1. Absorption gastro-intestinale (GI)

Des études portant sur les modifications physiologiques du tractus GI pendant l'exercice ont suggéré, du moins en théorie, une interaction pharmacocinétique potentielle entre le

médicament et l'exercice (20)(21). Il est nécessaire de souligner que les effets physiologiques susceptibles d'influencer l'absorption d'un médicament sont perçus par les personnes ayant une activité physique régulière, soutenue et/ou longue. En effet, la plupart des études ont montré que les effets les plus significatifs de l'exercice sur la fonction GI se produisent à des niveaux d'activité élevés (> 70% VO_2max) et/ou longs (> 1 heure) (ex : marathon), niveaux qui ne sont pas susceptibles d'être atteints par ceux qui participent à des activités récréatives, telles que le footing du dimanche matin (< 70% VO_2max) (22).

L'absorption du médicament par voie orale dépend du transport actif et de la diffusion passive à travers l'épithélium intestinal. L'intestin grêle est le principal site d'absorption des médicaments en raison de sa surface importante et de son système vasculaire étendu. Le temps de transit intestinal est contrôlé par le taux de vidange gastrique et de la motilité GI (20). Ainsi, l'exercice physique redistribue le flux sanguin loin de la région splanchnique, du entre autres à une augmentation de l'activité nerveuse sympathique. En effet, lors d'une situation de stress comme lors d'une activité physique, le système nerveux sympathique devient dominant et augmente notamment la FC et la sécrétion d'adrénaline par les glandes surrénales. Il agit également sur le pH, la vidange gastrique et la motilité intestinale (23). Ces effets dépendent de l'intensité, de la durée et du type d'exercice. L'effet de l'AP sur ces paramètres physiologiques dépend également de la caractéristique du médicament.

1.2.2.1.1. Vidange Gastrique

Lors d'une administration orale, la vidange gastrique, correspondant à l'évacuation du contenu de l'estomac, régule le débit d'administration du médicament au site d'absorption (l'intestin grêle pour la plupart des médicaments). L'augmentation de la pression intragastrique, générée par les contractions de la région proximale de l'estomac, serait le principal mécanisme de la vidange gastrique (24). La motricité de l'estomac, ainsi que celle de l'intestin, sont sous le contrôle du système nerveux entérique qui est la partie du système nerveux autonome qui contrôle le système digestif aussi bien pour l'activité motrice (péristaltisme…) que pour les sécrétions et la vascularisation.

De nombreux facteurs influencent la vidange gastrique pendant l'exercice. L'augmentation du tonus sympathique et la libération de catécholamines (adrénaline) sont responsables du ralentissement de la vidange gastrique avec un exercice intense (21)(25). On sait que les nerfs adrénergiques diminuent le tonus de l'estomac proximal et diminuent le péristaltisme antral. Cependant, la vidange gastrique pendant l'exercice dépend des conditions d'exercice. Bien que l'effet d'une activité de faible intensité sur la vidange gastrique fasse l'objet d'une

controverse, des études suggèrent que l'exercice a peu d'effet sur la vidange gastrique jusqu'à ce que l'intensité de l'exercice atteigne 70% de l'absorption maximale d'oxygène (VO_2 max) (21)(26)(27), voir l'accélère (28). Pour une intensité d'effort supérieure à 70% de la VO_2 max (soit 70% de la consommation maximale d'oxygène), les effets inhibiteurs de l'effort physique sur la vidange gastrique prédominent (22)(25). Ainsi, lors d'un exercice intense >70% de VO_2 max, la fréquence de contraction de l'estomac est significativement réduite par rapport aux études sans exercice (29). Des changements significatifs dans l'activité contractile et la configuration de la jonction gastroduodénale sont dus à une réduction de la contraction de l'antre gastrique, à la fermeture du pylore et à la réduction de l'écoulement de l'antre au duodénum. Ces changements expliquent la diminution de la vidange gastrique. Cependant, ces modifications sont réversibles et les schémas de contraction, de flux et de configuration reprennent après une période de repos (40 à 60 minutes après l'AP) et un retour du rythme cardiaque normal (29). À la fin d'un exercice intense, on voit une libération de βendorphine de l'hypophyse qui agit également sur ce ralentissement de la vidange gastrique en diminuant le taux de contraction gastrique (23).

1.2.2.1.2. Motilité gastro-intestinale

Le temps de transit, c'est-à-dire le temps de passage dans l'intestin grêle, pendant l'exercice, est généralement plus rapide lors d'un exercice de faible intensité, mais retardé lors d'un exercice de forte intensité (30). Cordain *et al.* ont proposé un programme de course aérobique de 6 semaines pour améliorer le transit intestinal dans une population sédentaire et ont examiné 17 jeunes volontaires en bonne santé et non entraînés après 3 semaines d'exercice à une intensité correspondant à une VO_2max > 70%. Une diminution significative du temps de transit intestinal au repos à la fin de l'étude de 22,8% a été observée (20). Ainsi, cette diminution de la motilité GI pendant un exercice intense aurait probablement une incidence sur les médicaments notamment absorbés par l'intestin.

Lors d'un exercice intense à > 70% de VO_2max, il existe donc un retard considérable de la vidange gastrique ainsi qu'une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions dans le duodénum (31). De plus, l'exercice réduit l'influence de l'innervation parasympathique responsable de l'augmentation de la motilité intestinale contrairement au sympathique. C'est un état de stress qui entraîne donc l'activation de tous les éléments permettant la fuite (muscle, cœur, poumons). Donc la diminution de la motilité du tractus GI entraîne un temps de transit plus long et donc un maintien prolongé du médicament dans l'intestin (20).

À la différence d'un exercice de plus faible intensité où le temps de transit est plus rapide, car le tonus parasympathique augmente la motilité intestinale, mais l'action mécanique resterait la principale cause de cette augmentation du transit. Les footings sont alors recommandés en cas de constipation car il y a au moins l'action mécanique, et même s'il y a répétition du footing, le tonus parasympathique est augmenté en théorie.

Concernant le colon, comme lors d'un exercice physique, l'influence du système nerveux augmente, on pourrait s'attendre à un effet bloquant sur la défécation. Or, même s'il existe une réduction de la segmentation du colon (mouvement du colon) durant une AP, beaucoup de sportifs témoignent d'une envie de déféquer après l'exercice (32). Cette contradiction trouve son explication dans le relâchement musculaire et dans l'action mécanique du mouvement. Ainsi lors d'un footing, le contenu de l'intestin part mécaniquement dans l'ampoule rectale, créant des distensions et déclenchant le réflexe de défécation (20).

1.2.2.1.3. Effet sur le pH

Comme la paroi gastro-intestinale sépare le contenu luminal du compartiment circulatoire, les variations de pH de la lumière et du système vasculaire peuvent affecter le degré d'ionisation du médicament, ce qui affecte son absorption. En effet, on trouve, parmi les facteurs influençant le passage d'une molécule dans la circulation sanguine au travers de la paroi gastro-intestinale, le ratio ionisé/non ionisé du médicament qui est directement dépendant du pH : soit du pH intra-luminal de l'organe concerné (estomac, intestin) soit du pH sanguin. L'*équation 1*, concernant les médicaments acides, et l'*équation 2*, les médicaments basiques, montrent la prédominance de la forme non ionisée en ce qui concerne le pKa d'un médicament et le pH du milieu ; sachant que la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement.

$$Ratio = \frac{[salt]}{[acid]} = \frac{[ionized]}{[unionized]} = \frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{(pH-pKa)}$$

Équation 1

$$Ratio = \frac{[base]}{[salt]} = \frac{[unionized]}{[ionized]} = \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]} = 10^{(pH-pKa)}$$

Équation 2

L'hypothèse de la partition du pH stipule qu'un médicament s'accumule dans le compartiment dans lequel il est le plus ionisé, car seule la molécule non ionisée peut franchir les barrières biologiques. Avec les variations de pH de part et d'autre de la membrane de la muqueuse GI, l'ionisation du médicament, et donc son absorption, peuvent changer.

Au cours de l'exercice, le pH gastrique luminal devient plus basique, car la sécrétion d'acide gastrique basale est significativement plus faible (33). Van Nieuwenhoven *et al.* (27) ont confirmé une acidité gastrique moins importante (pH=3,6 au cours de l'exercice et pH=2,7 au repos) chez les participants soumis à un exercice > 70% VO_2max pendant 90 minutes après avoir ingéré une boisson riche en carbohydrates et électrolytes. Il a été montré également que le pH sanguin mesuré à partir de sang capillaire par piqûre au doigt diminuait en moyenne de 7,42 à 6,94 après cinq périodes répétées de course maximale (34).

La réduction de la différence entre le pH plasmatique et le pH digestif affecte l'absorption des médicaments acides et basiques. Pour un médicament faiblement basique, l'environnement GI relativement plus alcalin pendant l'exercice augmentera la fraction non ionisée du médicament et permettra donc une absorption au travers de la muqueuse intestinale plus importante. Lorsque le médicament entre dans le sang plus acide en raison de l'exercice, il s'ionise et se retrouve piégé dans le compartiment circulatoire. Un médicament faiblement acide aura des états d'ionisation opposés dans ce scénario et pourrait subir une absorption plus limitée. Ainsi, il est possible que l'absorption de médicaments faiblement basiques soit augmentée et que l'absorption de médicaments faiblement acides soit diminuée au cours d'un exercice intense (35).

1.2.2.1.4. Perméabilité intestinale

Les absorptions passives et actives, deux grands principes d'absorption au niveau intestinal, sont également affectées par l'exercice. L'AP peut influencer cette perméabilité intestinale par au moins deux mécanismes qui sont mis en place différentiellement. L'acidose intestinale résultant d'une hypoxie tissulaire entraîne une diminution de la perméabilité transcellulaire et une augmentation de la perméabilité paracellulaire. La diffusion active de 3-O-D-methyl M-glucose par un transporteur est diminuée au cours d'une activité > 70% de VO_2max pendant 90 minutes (27), ce qui est probablement dû à une lésion hypoxique des muqueuses résultant d'une hypoperfusion intestinale liée à la redistribution sanguine (30). De plus, la perméabilité passive, lors d'exercices aérobiques, permet une plus grande absorption. Lors d'un exercice sur tapis roulant à 80% de VO_2max (mais pas à 60%), la perméabilité intestinale passive du lactulose, un polysaccharide, augmente après 30 minutes d'un protocole de 1 heure (36). Ceci

est probablement lié aux dommages causés aux jonctions serrées entre les cellules épithéliales de l'intestin, augmentant ainsi l'espace intercellulaire (37).

1.2.2.1.5. Conséquence

D'après ce que l'on a pu voir précédemment, il est tentant de supposer que l'exercice entraîne un ralentissement de la vidange gastrique, une motricité intestinale plus relâchée, un temps de transit plus long et une absorption plus limitée pour les médicaments faiblement acides. Cependant, en raison de nombreux facteurs, notamment les facteurs physicochimiques (acidité/basicité, pKa et taille) et biochimiques (transport transcellulaire ou paracellulaire), les propriétés du médicament et les variations interindividuelles (par exemple, le niveau d'entraînement), il n'est pas possible de faire de cette théorie une généralité.

L'action mécanique a un effet important. En effet, l'activité physique intense (VO_2max > 70%) retarde tout d'abord le passage de la molécule de l'estomac vers l'intestin, ce qui peut retarder son absorption. Elle ralentit ensuite le transit intestinal, et maintient donc plus longtemps la molécule dans l'intestin avec une possibilité d'augmenter son absorption.

Toutefois lors d'une activité physique, comme on a pu le voir dans la partie 1.1, il y a réorientation du débit sanguin vers les organes mobilisés pendant l'effort, soit les muscles des membres inférieurs qui captent jusqu'à 90% de la circulation. Le territoire splanchnique en général, et plus particulièrement l'intestin, est touché par la diminution du débit sanguin. La réduction du débit sanguin splanchnique est liée à l'intensité relative de l'exercice. Il est réduit d'environ 50% lors d'une intensité d'exercice > 70% de la VO_2max. Si le débit est réduit dans l'organe, l'absorption intestinale est aussi diminuée et le gradient de concentration est beaucoup plus faible. Théoriquement, les médicaments oraux peuvent donc voir leur absorption ralentie dans le tractus GI.

Cependant, il existe des variations possibles notamment pour les médicaments ayant une absorption indépendante du débit sanguin (hydrophile) par exemple, pour qui le facteur limitant serait le passage de la molécule à travers les différentes couches intestinales (*Figure 11*) (38). Donc si le maintien de la molécule dans l'intestin est prolongé, on aura une augmentation de l'absorption.

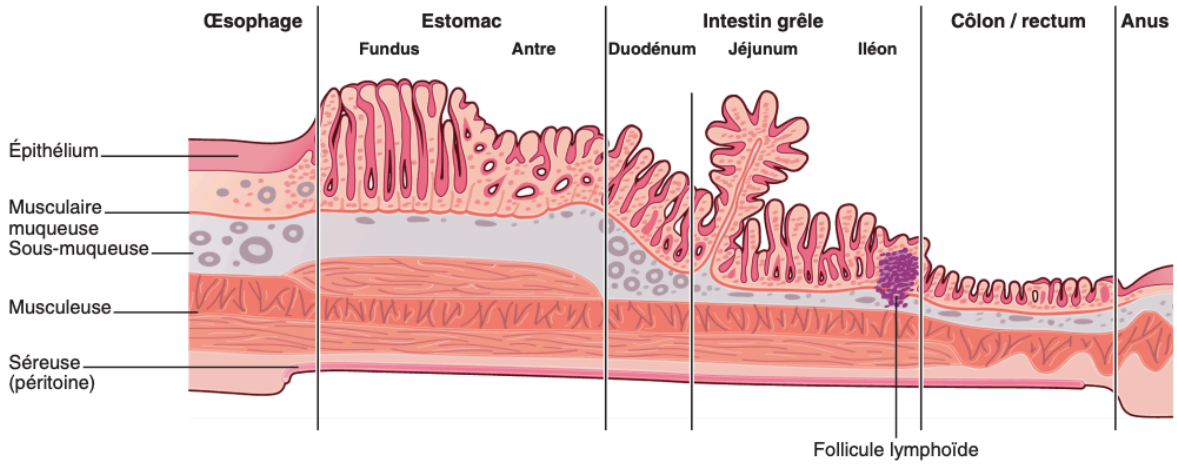

Figure 11 : Aspect histologique de la paroi digestive (39)

1.2.2.2. AP et absorption par voie injectable

Concernant l'absorption par voie injectable, seules les injections SC et IM seront traitées. En effet, après une injection IV, le médicament atteint directement la circulation générale. L'absorption est complète et rapide (biodisponibilité = 100%) dont le seul facteur limitant est la vitesse d'administration.

Les systèmes neuronal et endocrinien participent au contrôle du flux sanguin vers les divers organes. L'exercice impose de grandes exigences à la circulation. Au repos, le muscle reçoit 20% du flux sanguin, tandis qu'au cours d'un exercice maximal, ce pourcentage atteint la valeur de 88% (*Tableau 2, - 21 -*). Il y a une augmentation du débit sanguin qui s'explique par le fait que le flux sanguin est réorienté vers les organes mobilisés durant l'effort. Par conséquent, l'absorption du médicament, administré par voie sous-cutanée et intramusculaire, à partir des tissus en activité peut être augmentée pendant l'exercice, tandis qu'elle peut être réduite dans les organes inactifs.

1.2.2.2.1. Voie sous-cutanée

Plusieurs études montrent une augmentation de l'absorption de l'insuline après son injection en sous-cutanée lors d'un exercice modéré et intense (40)(41)(42). Pour les diabétiques insulinodépendants, l'administration appropriée d'insuline est essentielle au maintien d'un taux de glycémie adéquat. L'exercice peut avoir un effet important sur la glycémie si l'insuline est administrée juste avant l'exercice. Une étude sur 11 personnes atteintes de diabète de type 1 âgées de 20 à 29 ans a examiné l'absorption de l'insuline à action rapide et à action

intermédiaire injectée à divers endroits avant d'effectuer un exercice mobilisant les jambes (41). Neuf unités d'insuline à action rapide et quatorze unités d'insuline à action intermédiaire ont été injectées par voie sous-cutanée dans la jambe, le bras et l'abdomen, 5 minutes avant de commencer l'exercice pour les jambes. Il comprenait quatre séries de 10 minutes de vélo elliptique à intensité croissante entrecoupées de 5 minutes de repos. Des prélèvements de sang ont été réalisés toutes les 15 minutes au cours de la première heure et toutes les 30 à 60 minutes les 5 heures suivantes (41). Sept des huit patients ayant reçu de l'insuline dans la jambe, avant de faire de l'exercice, ont présenté une augmentation de 135% du taux d'absorption d'insuline au bout de 10 minutes. Après 1 heure d'exercice, ce taux atteignait 50%. L'exercice des jambes n'a eu aucune incidence sur l'absorption de l'insuline au niveau du bras pendant la période d'exercice et celle de repos. En revanche, lors de la période de récupération, probablement liée à la diminution de la circulation sanguine abdominale durant l'exercice, l'absorption de l'insuline a été retardée chez les six patients s'injectant de l'insuline dans l'abdomen. Au cours des 30 premières minutes qui ont suivi la fin de l'exercice, 10% de la dose d'insuline a été absorbé ; contre 17% au repos. Au-delà, les taux d'absorption entre les deux groupes étaient similaires. Par rapport à l'injection dans la jambe, l'injection dans le bras ou dans l'abdomen a réduit respectivement l'effet hypoglycémiant de l'exercice de 57% et 89%. Le taux d'absorption de l'insuline augmente donc considérablement après les injections sous-cutanées au niveau des muscles mobilisés. L'injection dans le bras ou l'abdomen évite cette augmentation pendant un exercice des jambes et réduit l'hypoglycémie induite par l'exercice (41)(42).

1.2.2.2.2. Voie intramusculaire

Même si cette voie IM est moins concernée par l'activité sportive que les autres voies, en particulier la voie orale, il est intéressant de constater que quelques études ont été réalisées, en particulier sur l'atropine. Un exercice modéré (40% de VO_2max), immédiatement avant ou après l'administration intramusculaire d'atropine, modifie la pharmacocinétique du médicament. La constante du taux d'absorption (Ka) était significativement augmentée (98%) après l'exercice, ce qui démontre que l'exercice avant et après l'administration du médicament augmente le taux d'absorption du médicament dans la circulation systémique (43). Une augmentation du DC et des taux de perfusion tissulaire, augmentés pendant l'exercice, reviendraient à la normale 15 à 20 minutes après la fin de l'exercice. L'atropine est un médicament dépendant du débit et dont la clairance est élevée. L'exercice, avant ou immédiatement après l'administration du médicament, a la capacité de modifier la pharmacocinétique de l'atropine par des modifications concomitantes du débit sanguin

musculaire et hépatique. Ces changements sont les plus importants lorsque l'exercice précède et suit l'administration du médicament (43).

1.2.2.3. AP et absorption via patch transdermique

Plusieurs facteurs peuvent affecter l'absorption transdermique pendant un exercice tels que l'augmentation du flux sanguin en direction de la peau (*Tableau 2, - 21* -), ainsi que la température, l'hydratation de la peau et sa fragilité structurale. Concernant la température, il y a deux phases. Dans un premier temps, l'exercice augmente la température de la peau du fait de la thermorégulation ; puis en raison de la transpiration, elle diminue en particulier devant des exercices à intensité plus élevée (44)(45). L'augmentation de la température cutanée peut augmenter le flux sanguin cutané, et conduire à un taux d'absorption transdermique des médicaments plus important. Par ailleurs, la transpiration augmente l'hydratation de la peau et augmente donc l'absorption transdermique des médicaments à absorption limitée par leurs taux de diffusion (38). En effet, l'hydratation fragilise les jonctions entre les cornéocytes de la peau et entraîne une réduction de l'efficacité de la barrière cutanée.

Il a été constaté par exemple que les changements de température de la peau et du débit sanguin cutané avaient un effet majeur sur le traitement par patchs de nitroglycérine et de nicotine qui sont toutes deux couramment administrées par voie transdermique (46)(47)(48)(49). Lors d'une AP, l'augmentation du débit sanguin cutané conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de nitroglycérine de 2 à 3 fois chez les sujets portant un patch (taux médian passé de 3,1 à 7,6 nmol/L) (47). L'augmentation de la température peut également influencer de manière significative la circulation sous-cutanée et, par le biais de la vasodilatation, augmenter l'absorption transdermique de nitroglycérine (50). La transpiration qui se produit après un exercice réduit ensuite la température de la peau. Pendant la période de récupération, une vasodilatation persiste et favorise la perte de chaleur produite par les muscles pendant l'exercice. Cette vasodilatation qui perdure pourrait ainsi expliquer la différence entre une température cutanée abaissée et une concentration relativement élevée en nitroglycérine.

Des résultats similaires ont été obtenus avec le patch à la nicotine (48). Ainsi, Klemsdal *et al.* (48) après avoir administré par patch 14mg de nicotine, 11 heures avant une période d'AP (20 minutes de vélo), a observé que les concentrations plasmatiques de nicotine étaient significativement plus élevées après l'exercice comparé à celles observées au repos (augmentation de 9,8 à 11,0 ng/mL). Ces changements sont vraisemblablement dus à une augmentation du débit sanguin cutané au cours de l'exercice (48). Par ailleurs, il a été observé

chez un patient réalisant une AP avec un patch à la nicotine, que des symptômes d'intoxication à la nicotine pouvaient apparaître tels que des nausées, vomissements, palpitation et insomnie.

Dans le milieu sportif, les patchs les plus utilisés et de consommation courante sont ceux à base d'anti-inflammatoires qui peuvent être obtenus en automédication. Malgré le manque de données relatives aux patchs à base d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ce qui précède peut tout à fait y être associé. Le risque peut donc être une augmentation du taux d'absorption de l'AINS et une apparition d'effets secondaires de manière plus précoces et plus intenses. En cas de blessure musculaire traumatique, leur utilisation limiterait la réponse inflammatoire physiologique et empêcherait la synthèse protéique, étapes clés de la cicatrisation (51). Par ailleurs, il peut être discuté du rôle néfaste qu'ils peuvent provoquer, en permettant une reprise d'activité plus rapide, mais avec un risque d'aggravation d'une lésion non guérie (51). Un anti-inflammatoire dans la plupart des cas chez un sportif est contre-productif. Une réflexion avant l'utilisation ce type de médicament chez un sportif est nécessaire. Les AINS doivent être limités aux situations avec des signes inflammatoires présents et de durée limitée (51).

1.2.2.4. Absorption au niveau pulmonaire

L'absorption des médicaments à inhalation buccale dépend des propriétés du médicament et des propriétés physiologiques de la surface pulmonaire disponible pour l'échange, de la perméabilité de la barrière d'absorption et du flux sanguin. Un exercice physique a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique de terbutaline (C_{max} de 11,4±3,7 à 17,3±7,1 nmol/L), lorsque celui-ci est inhalé juste avant l'AP (52). Cet effet serait dû à une augmentation concomitante du débit sanguin pulmonaire et à un passage plus important du médicament à travers les membranes alvéolaires en raison de l'ouverture des jonctions serrées des cellules épithéliales et d'une perméabilité accrue. Cependant, la durée de protection de la terbutaline par inhalation contre l'asthme induite par l'exercice est plus courte que les effets bronchodilatateurs observés (23). Par conséquent, il est recommandé d'augmenter la fréquence d'administration du médicament plutôt que d'augmenter les doses administrées afin de prévenir ou d'améliorer l'asthme induit par l'exercice et les effets secondaires systémiques potentiels (52).

1.2.3. Conséquence théorique sur la biodisponibilité du médicament

L'absorption du médicament peut donc survenir à différents endroits, notamment dans le tractus gastro-intestinal, les tissus sous-cutanés, intramusculaires et transdermiques, ainsi que dans les poumons par inhalation. Comme indiqué précédemment, l'exercice affecte l'absorption du médicament à chacun de ces sites.
De ce fait, par les différentes répercussions que peut provoquer l'AP, l'absorption d'un médicament peut être affectée (*Tableau 3 : Récapitulatif*).

Tableau 3 : Causes et effets sur la biodisponibilité (F) selon les voies d'administration.

Voie d'administration	Effet sur la biodisponibilité	Causes
Voie orale	↓ (mais attention !)	Vidange, transit, perfusion
SC	↑	Perfusion
IM	↑	Perfusion
Transdermique	↑	Perfusion, température et transpiration
Pulmonaire	↑	Perfusion, perméabilité

Comme il a été indiqué dans la partie 1.2.2.1, théoriquement, lors d'une activité physique d'intensité > 70% de VO_2 max, les médicaments oraux peuvent donc voir leur absorption ralentie dans le tractus GI. Cependant, pour des médicaments ayant une absorption indépendante du débit sanguin (hydrophile), le facteur limitant sera le passage de la molécule à travers les différentes couches intestinales (38). Donc on peut avoir une augmentation de l'absorption du médicament, si le maintien de la molécule dans l'intestin est prolongé.

Étant donné que la majeure partie du sang est acheminée vers les poumons, les muscles et la peau mobilisés pendant l'exercice, les médicaments administrés par voie sous-cutanée, intramusculaire, transdermique ou pulmonaire peuvent avoir une pharmacocinétique modifiée et augmentée s'ils sont administrés au moment de l'exercice ou à proximité.

De plus, il est important de mentionner que l'augmentation du débit sanguin musculaire conduit à une augmentation de l'arrivée du médicament vers les muscles. Ainsi, il sera essentiel de tenir compte des médicaments ayant une toxicité musculaire tels que les statines qui seront traitées dans ma 2ème partie.

1.3. AP et Distribution

1.3.1. Distribution

1.3.1.1. Définition

Après l'absorption, les médicaments vont être distribués dans l'organisme. La distribution correspond donc à la diffusion du médicament dans les différents tissus de l'organisme. Elle est influencée par le degré de lipophilie du principe actif et par son affinité pour les différents tissus (os, tissus adipeux, etc.). La distribution du médicament dans les tissus, le passage du médicament à travers les membranes tissulaires et la liaison du médicament aux protéines plasmatiques et à d'autres composants tissulaires sont toutes des étapes clés de la distribution du médicament (53).

1.3.1.2. Volume de distribution (Vd)

Le volume de distribution d'un médicament, Vd, désigne le volume théorique dans lequel se distribuerait le médicament s'il était à la même concentration que dans le sang. Ce volume reflète la phase de distribution. Il est déterminé par le volume plasmatique (Vp), le volume apparent du tissu (Vt) et la fraction libre dans le plasma (fu) et dans le tissu (fuT), comme indiqué dans l'équation 3 :

$$Vd = Vp + \left[Vt \cdot \frac{fu}{fuT}\right]$$

Équation 3

La concentration plasmatique d'un médicament permet de déterminer indirectement sa concentration à son site d'action. Les variations de Vd influencent sa concentration plasmatique et donc, sa dose nécessaire pour obtenir l'effet désiré. Par conséquent, les variations de Vp et Vt, ainsi que la fraction du médicament liée aux protéines plasmatiques (PP) par rapport aux protéines tissulaires, déterminent le Vd du médicament. Un grand Vd signifie que le médicament se lie plus favorablement aux tissus par rapport aux PP, alors qu'un petit Vd suggère le contraire (49).

1.3.1.3. Fixation aux protéines plasmatiques (55)

Dans la circulation systémique, le médicament peut se trouver libre ou se lier réversiblement aux protéines plasmatiques pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible (selon la réaction suivante (*Équation 4*)) et en équilibre entre une fraction libre et une fraction liée telle que :

$$[\text{Médicament}] + [\text{Protéine libre}] \rightleftarrows [\text{Complexe médicament} - \text{protéine}]$$

Équation 4

Avec :

[Médicament] : concentration molaire en médicament non lié aux protéines,

[Protéine libre] : concentration molaire en protéines non occupées par le médicament,

[Complexe médicament-protéine] : concentration molaire en complexe médicament-protéines,

$\rightarrow$: K_1 et $\leftarrow$: K_2 $\Rightarrow$ constantes de vitesse des réactions

On peut définir également $K_A = K_1/K_2$ comme étant la constante d'association, et $K_D=1/K_A$ comme étant la constante de dissociation.

Seule la fraction libre du médicament est active et peut agir sur son site d'action, diffuser dans les tissus et subir les processus de métabolisme ou d'élimination. La fraction liée aux protéines plasmatiques constitue une forme de stockage du médicament qui ne franchit pas les membranes. La concentration des protéines est de 60 à 70g/L dans le plasma dont certaines participent à la fixation des médicaments :

- L'albumine, protéine la plus abondante (de 34 à 46g/L soit environ 60%), fabriquée par les hépatocytes, mais pouvant aussi provenir de l'alimentation (blanc d'œuf, lait, etc.). Outre son rôle dans le transport de substances endogènes et exogènes, elle assure pour l'essentiel la pression oncotique[4] vasculaire et s'oppose à la fuite hydrique extravasculaire.
- l'α1 glycoprotéine acide (AAG) ou orosomucoïde, synthétisée principalement par les hépatocytes (0,6 à 1,2g/L), dont le seul rôle connu est de servir de transporteur pour les substances basiques ou neutres.
- les lipoprotéines, qui conduisent les lipides dans l'ensemble de l'organisme.

[4] Pression oncotique : Pression osmotique qui attire l'eau en direction des protéines. Cette pression contribue de façon très importante aux mouvements de l'eau dans l'organisme et donc au maintien de l'hydratation du corps.

- les γ globulines ou immunoglobulines sont produites par les cellules du sang et participent aux défenses de l'organisme.

L'albumine et l'AAG sont les deux principales protéines impliquées dans la fixation des médicaments. La fixation aux protéines plasmatiques dépend fortement des caractéristiques acidobasiques du médicament (55) (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Fixation aux protéines plasmatiques (55).

	Médicament acide faible	***Médicament base faible / substance neutre***
Protéines impliquées dans la fixation	Albumine	AAG ++ Albumine +
Affinité	Forte	Faible
Nombres de sites de fixation	Peu de sites	Beaucoup de sites
Possibilité d'interaction médicamenteuse	Possible	Peu probable

L'albumine fixe essentiellement les molécules acides comme les AINS, certains hypolipémiants et les molécules endogènes comme les acides gras, la thyroxine et l'estradiol. L'AAG, très riche en glucides et en acide sialique, lui confère un caractère acide et fixe essentiellement les molécules basiques telles que la lidocaïne (55).

Divers paramètres impactent la liaison médicament/protéine :

- L'affinité de la molécule pour les protéines qui induit une fixation pratiquement nulle pour certains médicaments (isoniazide et paracétamol par exemple), ou au contraire extrêmement importante pour d'autres principes actifs (par exemple : liaison à 97% pour la warfarine ; > 95% pour certains anti-inflammatoires comme l'indométhacine ou certains antidépresseurs comme l'imipramine).
- Une certaine concentration en médicament peut entraîner la saturation des sites de fixations.
- Une modification de la quantité de protéines selon l'état physiologique comme lors d'une activité physique qui sera illustrée dans la partie 1.3.2.
- Une compétition entre le médicament et une substance endo ou exogène pour un même site. L'un peut déplacer l'autre, et la molécule déplacée peut agir et donner des effets. Cette compétition peut être responsable d'interactions médicamenteuses (51).

En pratique, la fixation protéique est prise en compte simplement lorsqu'elle est importante (> 90%) et lorsque le médicament présente une marge thérapeutique étroite[5] (exemples : digoxine, théophylline, antiépileptiques, anti-vitamines K (AVK)…).

1.3.1.4. Diffusion tissulaire

La distribution se fait principalement dans l'espace extracellulaire (plasma et espace interstitiel) mais aussi dans le milieu intracellulaire. Il est nécessaire pour les médicaments de traverser les membranes tissulaires afin de pouvoir se propager dans les différents tissus de l'organisme. Dans certains tissus comme le foie, la paroi vasculaire permet une diffusion facile du médicament contrairement à d'autres organes comme le cerveau où la barrière hémato-encéphalique est composée de capillaires continus difficiles à franchir. Les mécanismes de passage à travers les membranes cellulaires sont similaires à ceux de l'absorption. La diffusion tissulaire dépend donc à la fois du médicament et des tissus :

- Pour le médicament : de sa concentration sous forme libre et de ses propriétés physicochimiques, notamment sa liposolubilité.
- Pour les tissus : de l'existence de membranes spécifiques à franchir, du débit sanguin tissulaire (par exemple au repos très élevé pour le foie et le rein et faible pour l'os et la peau) et de leur composition dont dépend l'affinité plus ou moins grande du médicament (le tissu cérébral riche en lipides a une grande affinité pour les molécules liposolubles qui pénètrent facilement par diffusion passive et est peu perméable aux molécules non liposolubles) (55).

1.3.2. Influence de l'AP sur la distribution

1.3.2.1. Redistribution sanguine

L'activité physique peut avoir une incidence sur une ou plusieurs étapes de la distribution du médicament. Une redistribution du flux sanguin se produit pendant l'exercice. La perfusion augmente dans les tissus en activité contrairement aux organes splanchniques (dont le foie) ou aux reins, qui voient le débit sanguin diminuer (*Figure 12*). Des modifications de la distribution du médicament peuvent donc survenir en raison de cette redistribution du sang. Cela peut en théorie modifier la capacité du médicament à atteindre son site d'action (52). Les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite sont particulièrement concernés. C'est le

[5] Médicament à marge thérapeutique étroite correspond à un médicament dont la concentration toxique est proche de la concentration efficace.

cas de la digoxine qui a d'ailleurs fait l'objet de plusieurs études (57)(58)(59). Habituellement utilisée dans le traitement des arythmies supraventriculaires, cette molécule a été administrée par Joretag et ses collaborateurs à 10 sujets sains à raison de 0,5 mg/jour (10 jours). 24 heures après la dernière dose, les sujets ont été soumis à des exercices à vélo (2 fois 1 heure, même charge de travail à chaque fois, mais à 2 vitesses de pédalages 40 et 80 rpm). Le dosage du taux de digoxine a montré que durant les périodes d'exercice, le taux sérique diminuait significativement (39%) alors que le taux musculaire augmentait. Cette augmentation était proportionnelle à la vitesse de pédalage (8% à 40 rpm et 29% à 80 rpm). Il apparaît donc que la digoxine se lie préférentiellement aux muscles en activités. Après l'effort, les valeurs sériques et musculaires de digoxine reviennent à un niveau équivalent à la période de pré-exercice (59).

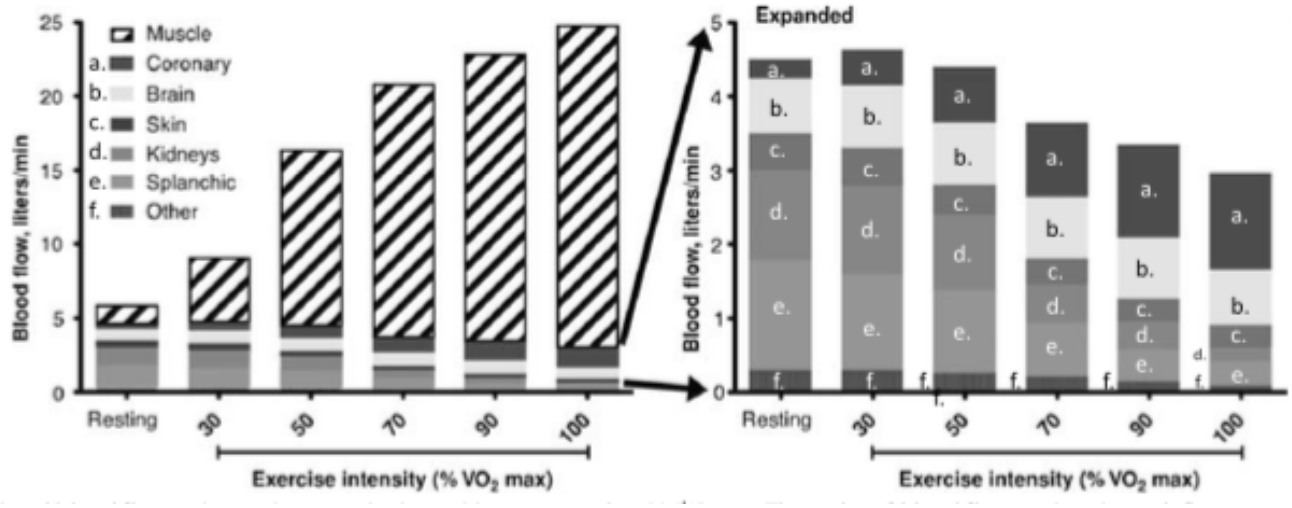

Figure 12 : Distribution du débit sanguin en fonction d'un exercice d'intensité croissante exprimé en %VO_2max (60).

1.3.2.2. Liaisons protéines plasmatiques vs tissus

L'exercice peut influer le Vd d'un médicament en perturbant les variables de l'*équation 3* : $Vd = Vp + \left[Vt \cdot \frac{fu}{fuT}\right]$. D'une part, une augmentation de la masse de tissu se liant au médicament (par exemple : un muscle squelettique) (57)(59) augmente le volume apparent du tissu (Vt), et donc le Vd. D'autre part, une augmentation de la concentration en protéines plasmatiques, impliquée dans les liaisons aux médicaments, est associée à une augmentation de la capacité de fixation, qui diminue la fraction libre plasmatique (fu) (62) et donc le rapport fu/fuT, réduit le Vd et augmente donc la quantité totale de médicaments au niveau circulatoire. En effet, il a été démontré que l'exercice modifiait la liaison du médicament aux protéines et

aux tissus plasmatiques. Ainsi il a été constaté que les concentrations en protéines plasmatiques augmentent au cours de l'exercice. Cette augmentation est le résultat d'une augmentation de l'osmolarité (accumulation d'ions ou de métabolite énergétique comme le K^+, l'acide lactique…) dans les muscles relatifs au plasma à l'origine du passage d'eau du plasma vers les tissus musculaires. Cet effet est renforcé par la perte liquidienne de l'organisme du fait de la transpiration (56)(63). Les médicaments fortement liés aux PP, tels que la warfarine (liée à 99%), verront leur fu et Vp diminuer (57)(64), et donc le Vd en réponse à l'état d'hémoconcentration observé chez les athlètes quand ils sont déshydratés au cours de l'exercice (65). Des travaux ont démontré ainsi une diminution de 12% du volume plasmatique et une augmentation de 14% de la concentration en PP chez les coureurs après 60 minutes d'effort (66). Au total, à l'état d'hémoconcentration, le volume de distribution diminue, les concentrations de protéines plasmatiques augmentent, ce qui influence la liaison du médicament aux protéines plasmatiques, son passage dans les tissus et donc perturbe son activité et sa distribution.

Si durant l'exercice, une diminution du Vp due à la perte de liquide (hémoconcentration) est constatée, elle est suivie par une augmentation (hémodilution) après l'exercice. Le Vp peut être de 6 à 25% supérieur au volume de base et se produit dans les 3 heures suivant l'exercice aigu (67). Le degré d'augmentation du volume est corrélé à la quantité et l'intensité de l'exercice, de sorte que les athlètes d'endurance, habitués à des exercices intensifs récurrents, présentent une plus grande augmentation du Vp (68). Ces changements persistent pendant 3 à 5 jours après la fin de l'activité. Le mécanisme responsable de l'augmentation du Vp n'est pas entièrement compris, mais implique probablement la rénine, l'aldostérone et la vasopressine, ainsi qu'une synthèse accrue d'albumine par le foie (67)(69). Par conséquent, à l'état d'hémodilution, il y a diminution de la concentration relative en PP et de la fixation aux protéines, ce qui augmente le volume de distribution du médicament.

Donc, l'exercice est considéré comme un médiateur de l'augmentation de la concentration en albumine (70), ce qui suggère que les médicaments faiblement acides subissent une perte de fraction libre au cours de l'AP. L'acidité d'un médicament peut influencer sa liaison aux tissus. Les médicaments basiques se lient plus facilement au tissu musculaire (71) et à l'AAG, alors que les médicaments acides se lient à l'albumine (55).

1.3.2.3. Température et pH sanguin

Résultant d'exercices intenses, une augmentation du lactate sanguin peut être associée à une diminution du pH sanguin de 7,4 à 6,8 (9). Hartmann et Hinderling (72) ont révélé qu'avec les

médicaments basiques et la majorité des médicaments acides, la fraction libre (fu) dépendait linéairement du pH. Étant donné que le pH sanguin est diminué, les médicaments basiques montrent un comportement constant avec une teneur plus élevée en fu alors que les médicaments acides présentent des modifications variables de fu. La concentration plasmatique de fu de certaines bases et de certains acides a augmenté respectivement de 136% et 95% aux valeurs de pH observées dans les cas d'acidémie ou d'alcémie grave. L'augmentation du taux de fu résulte d'un changement de conformation de l'albumine lors d'une diminution du pH de 9 à 6 (73) et d'une diminution des formes de liaison à haute affinité (ionisées pour les acides et non ionisées pour les médicaments basiques) qui se lient à l'albumine (médicaments acides uniquement), l'AAG et lipoprotéines (72).

Les changements de température seraient également responsables d'une augmentation de fu. Une augmentation de la température du sérum d'environ 1°C correspond à une augmentation de 0,27% de la fraction libre de propranolol (74), un médicament faiblement basique. Un cycle de 30 minutes à 70% VO_2max s'est avéré suffisant pour élever la température centrale d'environ 1°C (75).

Par conséquent, une augmentation de l'acidité du sang, et peut-être de la température, peut augmenter la fraction libre, ce qui peut potentiellement favoriser un effet accru du médicament sur l'organisme.

1.3.3. Conséquence sur le médicament

L'exercice peut donc agir sur différents paramètres de la distribution du médicament et sur son site d'action. Les volumes de distribution de plusieurs médicaments se sont avérés changer à la suite d'un exercice intense (> 70% de VO_2max) (56)(76). Le volume de distribution de la théophylline a diminué de 14% au cours d'un exercice modéré (50% de VO_2max), mais est resté inchangé au cours de l'exercice léger (30% de VO_2max) (76). Comme la digoxine, la warfarine, anticoagulant nécessaire et efficace pour prévenir une thromboembolie, est un médicament à marge thérapeutique étroite. Plusieurs facteurs peuvent influer son action thérapeutique notamment la prise concomitante de médicaments, d'aliments et éventuellement, l'activité physique. Aucune donnée n'a été publiée concernant l'interaction spécifique entre la warfarine et l'AP. Cependant, une étude menée sur 3 patients atteints d'une maladie CV stabilisée sous warfarine, montre une relation inverse entre l'activité physique accrue et la diminution de l'INR (77). Pour chacun d'entre eux, l'INR était stable avant l'augmentation de l'activité physique puis il y a eu une baisse de l'INR (1er patient, homme de

72 ans, diminution de l'INR de 2,3 à 1,6 ; 2ème patiente, femme de 29 ans, INR de 2,2 à 1,75 et 3ème patient, homme de 70 ans, INR de 1,8 à 1,4) (77). Dans cette même étude, sept patients stabilisés sous warfarine ont été inclus pour un résultat similaire. Il y a donc une corrélation inverse entre l'activité physique et l'INR. L'hypothèse est que l'augmentation de l'AP augmente la quantité de warfarine liée à l'albumine sérique, ce qui diminue la concentration de warfarine libre et qui entraîne une diminution de l'INR. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour prouver cette théorie et confirmer les résultats. S'il existe une relation inverse entre l'AP et l'INR, cela peut avoir des conséquences cliniques significatives pour les patients sous warfarine et pratiquant une AP importante. Il est donc possible qu'une augmentation de l'AP augmente le risque de thromboembolie, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de propranolol, d'acébutolol, etc., est également survenue à la suite d'un exercice intense (56)(78)(79). Dans chacune de ces études, l'augmentation de la concentration plasmatique a été rapide au début de l'exercice et est revenue à la normale une fois que l'exercice a été arrêté. La rapidité de ces changements indiquerait qu'ils ne sont probablement pas dus à l'élimination du médicament, mais plutôt à une réduction du volume de distribution pendant l'exercice (56). En revanche, il a été démontré que les concentrations plasmatiques de carvédilol et de nébivolol n'augmentaient pas au cours de l'exercice, ce qui indique que les modifications des concentrations ne constituent pas un effet propre à chaque bêtabloquant (79)(80).

L'effet du médicament ne s'objective pas forcément par des modifications sur l'efficacité du traitement. La plupart des effets disparaissent quelques minutes après l'arrêt de l'exercice avec un retour à l'état initial. Cependant, il faut être particulièrement vigilant lorsqu'on est en présence d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

1.4. AP et Métabolisme

1.4.1. Métabolisme

1.4.1.1. Définition (17)(81)

Le métabolisme est un processus très complexe et se rapporte à la transformation, par une réaction enzymatique, d'un médicament en une ou plusieurs substances actives ou inactives.

Il a lieu dans plusieurs organes différents tels que le poumon, les reins, l'intestin, la peau, etc. Néanmoins, c'est le foie qui possède la plus grande capacité métabolique. Il est l'organe épurateur principalement responsable du métabolisme du médicament (53) en raison notamment de son flux sanguin conséquent par rapport aux autres organes (1,5L de sang par minute au repos (10)) et de l'activité des enzymes métaboliques. En effet, les hépatocytes contiennent une quantité importante d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément indispensable de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes (82). On retrouve deux types de biotransformations divisés en 2 phases : les réactions de fonctionnalisation (phase 1) et les réactions de conjugaison (phase 2) (*Figure 13*).

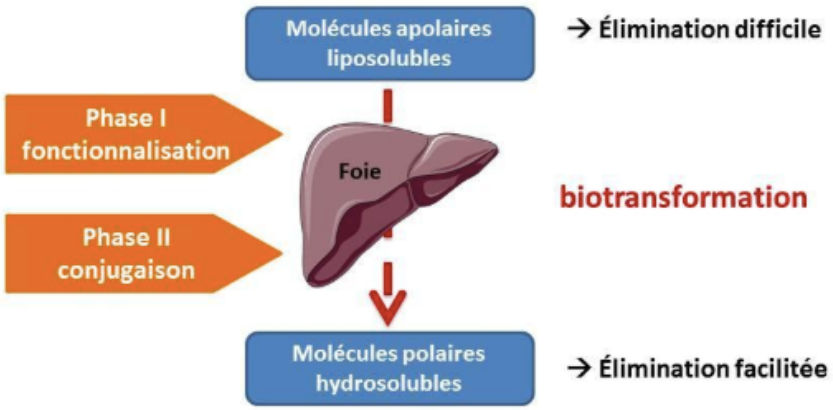

Figure 13 : Biotransformations hépatiques (81).

Le métabolisme a pour but de transformer des molécules lipophiles en molécules hydrosolubles de façon à faciliter l'élimination de l'organisme. En effet, les molécules apolaires liposolubles traversent les membranes lors de l'absorption et de la distribution, mais elles ne peuvent pas être éliminées au niveau rénal sous forme inchangée. Ces molécules seront soit éliminées directement par voie biliaire sous forme inchangée, sans subir de biotransformations (Aciclovir, Ganciclovir, Penciclovir, etc.), soit métabolisées avant élimination biliaire ou rénale. Généralement, les biotransformations conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que les molécules mères, mais le contraire est plausible. Dès lors qu'un principe actif inactif donne un métabolite actif, le médicament est désigné par le terme « prodrogue ». Par exemple, le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, de même que le tamoxifène avec l'endoxifène (81).

1.4.1.2. Réactions de phase I : fonctionnalisation

Le métabolisme se distingue par deux types de réactions : la phase I de fonctionnalisation et la phase II de conjugaison. La réaction de phase I correspond à des réactions de fonctionnalisation qui consistent à modifier un/des groupement(s) fonctionnel(s) par des réactions de réduction (gain d'électron), d'oxydation (perte d'électron) et d'hydrolyse (décomposition du principe actif par l'eau). Ces réactions conduisent à la formation de métabolites polaires, plus hydrophiles que la molécule mère lipophile. La majorité des enzymes impliquées dans les réactions de phase I appartiennent à la famille du cytochrome P450 avec notamment le CYP3A4 (plus de 50% des médicaments), 2D6, 2C9, 1A2 et 2E1 (83). Un médicament peut être métabolisé par plusieurs isoenzymes. Cependant, cette activité enzymatique peut elle-même être stimulée ou inhibée par des médicaments. En effet, les inducteurs enzymatiques sont responsables d'une élévation de l'activité des cytochromes et donc une accélération du métabolisme des médicaments qui se traduit soit par une diminution de l'effet pour un métabolite inactif, soit une augmentation de l'activité ou de la toxicité pour un métabolite actif. La warfarine (AVK) par exemple est métabolisée par le CYP2C9 qui peut être augmenté par induction par la carbamazépine (anticonvulsivant) et la rifampicine (antituberculeux). En cas d'association, une augmentation de la dose de warfarine sera nécessaire pour maintenir l'effet anticoagulant recherché. Il faudra cependant, lors de l'arrêt de l'induction, diminuer la dose d'AVK pour éviter un risque hémorragique. Au contraire, les inhibiteurs enzymatiques entraînent eux une diminution de l'activité des cytochromes P450 qui se traduit par une baisse du métabolisme des médicaments. Ainsi, les antifongiques azolés par exemple inhibent le métabolisme d'immunosuppresseurs comme le tacrolimus et augmentent sa néphrotoxicité (81). Le *Tableau 5* liste quelques médicaments substrats métabolisés par des isoenzymes du cytochrome P450.

Tableau 5 : Exemples de cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs (84).

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	• clozapine* • ropirinole • méthadone* • théophylline* • caféine	• fluvoxamine • énoxacine, ciprofloxacine	Induction du CYP1A2 : • tabac
2C8	• paclitaxel • répaglinide	• gemfibrozil • clopidogrel • triméthoprime	
2C9	• antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione)	• miconazole	
2C19	• phénytoïne* • diazépam	• voriconazole • ticlopidine	Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : • millepertuis • anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) • anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, *griséofulvine*)
2D6	• tamoxifène • *métoprolol dans l'insuffisance cardiaque* • *flécaïnide, propafénone*	• fluoxétine, paroxétine • divers (bupropion quinidine, terbinafine, cinacalcet)	
3A4	• rivaroxaban, apixaban • inhibiteurs de la tyrosine kynase • pimozide • immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • ergotamine, *dihydroergotamine* • amiodarone, disopyramide • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • simvastatine, atorvastatine • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide	• inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • cobicistat • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) • amiodarone • diltiazem, vérapamil • pamplemousse (jus ou fruit)	

*Ces médicaments font l'objet d'un suivi biologique (concentrations plasmatiques, INR pour les AVK). Pour les substrats en italique, les modifications pharmacocinétiques n'ont pas donné lieu à une traduction clinique avérée.

1.4.1.3. Réactions de phase II : Conjugaison

La réaction de conjugaison permet la formation de métabolites hydrosolubles rejetables au niveau rénal. Elle résulte en un transfert de substrat hydrophile sur la molécule : acide glucuronique (glucuronoconjugaison, qui constitue le processus principal), glycine (glycoconjugaison), sulfate (sulfoconjugaison) ou autres radicaux (méthyl, acétyl, etc.). Le paracétamol, par exemple, est un médicament qui subit une glucuronoconjugaison (81). En général, la phase 2 conduit à des produits moins actifs que le médicament originel, mais des exceptions sont à noter telles que la morphine (82).

1.4.1.4. Quantification du métabolisme et de l'élimination (19)

1.4.1.4.1. Notion de clairance

La clairance correspond à l'ensemble des capacités de l'organisme qui participent à l'élimination d'une molécule. Elle est définie comme le volume de plasma complètement épuré (c'est-à-dire ne contenant plus la substance) par unité de temps (exprimée en mL/min) et regroupe les clairances de chaque organe intervenant dans l'élimination du médicament : clairance hépatique, rénale, intestinale, pulmonaire, etc. La clairance réunit deux aspects complémentaires : la biotransformation principalement au niveau du foie et l'élimination de la substance inchangée notamment par voie rénale (voies biliaires, sueur, etc.) (54).

1.4.1.4.2. Notion de coefficient d'extraction

La clairance et le coefficient d'extraction d'un organe sont représentés par les deux équations suivantes (19).

$$Clairance\ (CL) = Débit\ sanguin\ (Q) \times\ Coefficient\ d'extraction\ de\ l'organe\ (E)$$

et

$$E = \frac{concentration\ sanguine\ artérielle\ (Ca) - concentration\ sanguine\ veineuse\ (Cv)}{concentration\ sanguine\ artérielle\ (Ca)}$$

En effet, la capacité d'élimination d'un organe est exprimée par la fraction du flux sanguin qui le parcourt et qui est totalement épurée de la molécule par unité de temps. Cette fraction correspond au coefficient d'extraction E.

Les médicaments peuvent être classés en 3 groupes selon leur niveau d'extraction dans l'organe (*Tableau 6*) :

- extraction importante si E > 0,7
- extraction modérée avec 0,3 < E < 0,7
- extraction faible si E < 0,3.

Suite à son passage dans l'organe, si le médicament est complètement éliminé du sang, sa clairance sera égale au débit sanguin de l'organe concerné.

Tableau 6 : Classification de différents médicaments selon leur coefficient d'extraction hépatique (E_h) ou rénal (E_r)(19).

	faiblement extrait $0 < E < 0,3$	*moyennement extrait* $0,3 < E < 0,7$	*Fortement extrait* $0,7 < E < 1$
Extraction hépatique (*Eh*)	phénytoïne diazépam théophylline	codéine nortriptyline quinidine aspirine	désipramine morphine propranolol
Extraction rénale (*Er*)	Furosémide	pénicillines	Glucuronoconjugués

À présent, je vais m'intéresser plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale.

1.4.1.4.3. Clairance hépatique (CL_h)

La clairance hépatique se compose de la clairance métabolique et de la clairance biliaire :

$$CLh = CLmet + CLbile$$

- Clairance métabolique (CL_{met})

Elle correspond d'une part à la clairance intrinsèque (CL_{int}) et d'autre part à la fraction libre du médicament qui dépend de la fixation protéique, car seule la fraction libre peut être captée par le foie. La clairance intrinsèque (CL_{int}) représente la capacité du/des système(s) enzymatique(s) du foie à métaboliser le médicament sans tenir compte d'autres facteurs tels que le débit sanguin par exemple.

Deux situations peuvent se présenter :

- Pour un médicament à extraction hépatique élevée (E_h>0,7), puisque E_h est proche de 1, $CL_h = Q_h \times E_h = Q_h$. Leur élimination est dite débit-dépendante et donc l'ensemble des causes qui pourront influer le Q_h modifieront l'élimination du médicament.
- Au contraire, l'excrétion d'un médicament à faible extraction hépatique (E_h<0,3), résulte de la clairance intrinsèque et de la fraction libre du médicament (= clairance métabolique).

Ainsi, la formule de la clairance hépatique d'un médicament est : $CLh = Qh \times \frac{fu \times CLint}{Qh + (fu \times CLint)}$

Au cours d'un exercice physique, Q_h peut être modifié en quelques minutes, alors que CL_{int} change en heures ou en jours en raison de la cinétique d'inhibition ou d'induction des enzymes par des médiateurs endogènes et exogènes (85). L'impact de l'activité enzymatique peut changer rapidement lorsqu'il est inhibé par une liaison compétitive, alors que l'induction met plus de temps (12 heures à quelques jours) (86) à se manifester, car une synthèse *de novo* des enzymes doit avoir lieu (85).

- Clairance biliaire (CL_{bile})

La clairance biliaire détermine la capacité d'élimination du système biliaire et élimine essentiellement les molécules de masse moléculaire importante.

1.4.1.4.4. Clairance rénale (CLr)

La clairance rénale est donc égale à la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée du médicament par unité de temps rapportée à une surface corporelle (usuellement 1,73 m^2 chez l'Homme) : $CLr = Qr \times Er$.

Elle résulte également des processus de filtration glomérulaire, de sécrétion et réabsorption tubulaires.

$$CLrénale = CLfiltration + CLsécrétion - CLréabsorption$$

La clairance de la créatinine est souvent évaluée, notamment grâce à la formule de Cockcroft & Gault (pour les sujets de moins de 65 ans) et/ou la formule MDRD (pour les plus de 65 ans). Elle présente un intérêt dans la détermination du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est un marqueur de l'activité rénale (*Tableau 7*). La clairance rénale de la créatinine relative à la surface corporelle de référence (1,73 m^2) est de 1,5 à 2,3 mL/s ou 90 à 140 mL/min.

Formule de Cockcroft & Gault : $CLcr = \frac{140-âge}{[Cr]} \times poids \times k$

- CLcr : estimation de la clairance de la créatinine en mL/min ;
- [Cr]: créatininémie en μmol/L ;
- Âge : âge en années ;
- Poids : masse corporelle en kg ;
- k : coefficient égal à 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

Formule MDRD :

$$CLcr = 186{,}3 \times \left(\frac{[Cr]}{88{,}4}\right)^{-1{,}154} \times \text{âg}e^{-0{,}203}\ (\times\ 0{,}742\ si\ sexe\ féminin, \times\ 1{,}21\ si\ peau\ noire)$$

- CLcr : estimation de la clairance de la créatinine en mL/min/1,73m^2 ;
- [Cr]: créatininémie en µmol/L ;
- âge : âge en années.

Tableau 7 : Classification des maladies rénales chroniques selon le DFG (87).

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m²)
1	Pas d'insuffisance rénale*	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire.
* Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologiques ou/et biologiques ou/et morphologiques.

1.4.1.4.5. Demi-vie ($T_{1/2}$) d'un médicament

La demi-vie plasmatique d'une substance ($T_{1/2}$) correspond au délai nécessaire pour que la moitié de la quantité introduite dans l'organisme en soit éliminée. En fonction du médicament, la demi-vie peut fluctuer de quelques minutes à plusieurs semaines. La connaissance de $T_{1/2}$ permet de déterminer la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) afin d'obtenir la concentration plasmatique désirée (54).

1.4.2. Influence de l'AP sur le métabolisme

La redistribution du flux sanguin lors d'une AP intense loin de la région splanchnique pourrait réduire la clairance hépatique et également affecter l'activité des enzymes métaboliques. En fonction de ses propriétés physiques et chimiques, chaque médicament est absorbé et extrait par le foie à des degrés différents. Connaître le taux d'extraction hépatique des médicaments peut être une information importante pour tenter de prédire diverses influences sur leur métabolisme (53)(88). Le *Tableau 8* classe quelques médicaments selon leur degré d'extraction hépatique : d'extraction élevée à une extraction faible.

Tableau 8 : Classification de médicaments selon leur taux d'extraction hépatique (53).

Hepatic extraction ratio		
low	intermediate	high
Paracetamol (acetaminophen)	Aspirin (acetylsalicylic adic)	Propranolol
Carvedilol		Verapamil
Digoxin		
Doxycycline		
Insulin		
Theophylline		
Warfarin		

1.4.2.1. Débit sanguin hépatique – Réponse aiguë

Rowell *et al.* (89) ont montré un intérêt de l'exercice physique sur la pharmacocinétique du médicament. En effet, les exercices aérobiques réduisent la clairance du vert indocyanine (marqueur de Q_h, élimination exclusivement hépatique) de 19% par rapport aux valeurs de repos. Une durée de 1 heure de cycloergomètre à 70% de VO_2max était associée à une diminution importante du débit sanguin de la veine porte (de 0,63 L/min au repos à 0,14 L/min à 60 minutes) (90). Cette réduction de Q_h se traduit donc par une réduction de la clairance hépatique. Les médicaments avec une extraction hépatique élevée, avec un $T_{1/2}$ court et un Vd petit, sont susceptibles d'être affectés par de telles interactions, tels que la lidocaïne (91).

1.4.2.2. Entraînement et activité enzymatique – Réponse chronique

Concernant l'AP régulière, elle est associée à une clairance plus importante par induction des enzymes endogènes. Ainsi chez les souris, il a été observé avec un effort aérobique régulier des temps de sommeil plus courts lors de la prise d'un sédatif (hexobarbital), probablement en raison d'une augmentation de l'activité et du contenu en CYP450 du foie (92)(93). L'administration d'inducteurs exogènes (noradrosténolone et spironolactone) n'a eu aucun effet adjuvant sur l'induction enzymatique (93), suggérant un mécanisme commun entre l'induction endogène et exogène. Trois mois d'entraînement physique quotidien (4 à 8 heures) ont entraîné chez 14 sujets des augmentations respectives de 12% et 13% du métabolisme hépatique de l'antipyrine et de l'aminopyrine (94). Il n'y avait qu'une corrélation étroite, mais néanmoins significative entre l'ampleur du changement de VO_2max et le changement du métabolisme de l'antipyrine au cours de cette période (94). Les athlètes de vitesse et de longue distance ont également montré une élévation similaire de la clairance de l'antipyrine par

rapport aux témoins, sans différence significative entre l'entraînement anaérobie et aérobie (95). Différents modes d'entraînement physique ont cependant donné des résultats incohérents. En effet, la comparaison entre la course sur tapis roulant et la natation chez les rats a révélé que les coureurs présentaient une diminution de 33 à 35% du contenu microsomal du CYP450, alors que les nageurs, une augmentation de 27% (96). Cela pourrait résulter d'une réponse inflammatoire plus importante pendant la course ou d'une concentration plus élevée d'hormones adrénocorticotrophine (ACTH) et de corticostérone lors de la nage par rapport à la course à la même intensité (97). Ces biomarqueurs sont des hormones de stress capables d'affecter les enzymes métabolisant les médicaments du CYP450 (98).

De plus l'augmentation générale du métabolisme des médicaments peut résulter d'une augmentation de la taille du foie et du contenu en CYP450. Les joueurs de football engagés dans un entraînement de résistance ont augmenté de 13% leur masse hépatique (99) et 6 semaines d'endurance ont entraîné une augmentation de 14% du poids du foie et une concentration plus importante de protéines microsomales (100). Ceci n'est qu'une hypothèse, mais une augmentation du poids du foie, et donc de la concentration totale en enzyme, pourrait se traduire par une plus grande clairance hépatique des médicaments.

1.4.3. Conséquence sur le médicament

1.4.3.1. Médicament à extraction hépatique élevée

Les médicaments avec une extraction hépatique élevée ont un métabolisme dépendant significativement du flux sanguin hépatique. Des changements du débit hépatique peuvent donc modifier de façon importante leur métabolisme (53). Lors d'un exercice physique, la diminution du débit sanguin hépatique diminue la clairance de ces médicaments à taux d'extraction élevé (91) et ces changements de clairance ne se produisent que pendant l'exercice ou le temps de la modification du débit sanguin. Le propranolol et le vérapamil sont des exemples de médicaments à extraction hépatique élevée, étudiés dans les interactions pharmacocinétiques entre médicament et AP. Des études sur les effets pharmacocinétiques du propranolol causés par l'exercice ont montré des changements significatifs au cours de courtes périodes d'exercice (101)(102). Les sujets de l'étude ont reçu du propranolol (de 80 à 320mg) et ont effectué simultanément un exercice sous-maximal, dont l'intensité est inférieure au VO_2 max. Ils ont présenté des diminutions significatives de la demi-vie plasmatique ainsi que de la clairance par rapport aux conditions de repos. Cependant, il est intéressant de noter qu'un programme d'entraînement de 16 semaines n'a pas montré de changements significatifs

sur les paramètres pharmacocinétiques du propranolol (103). Par conséquent, de simples séances d'exercice d'intensité > 70% VO_2 max sous propranolol semble affecter les paramètres cinétiques, au contraire de l'entraînement physique.

1.4.3.2. Médicament à extraction hépatique faible

Les médicaments dont l'extraction hépatique est faible ont une clairance hépatique quasiment indépendante du flux sanguin hépatique. La digoxine, le carvédilol, la théophylline et la warfarine sont des exemples de médicaments à faible extraction hépatique impliqués dans des études d'interaction pharmacocinétique médicament-AP (*Tableau 8*). Le métabolisme de ces médicaments dépend de l'activité enzymatique et de la fraction non liée du médicament présente dans le plasma (88). Par conséquent, les modifications du débit sanguin hépatique au cours d'AP ne peuvent théoriquement pas modifier le métabolisme des médicaments à faible extraction (88). Cependant, ces médicaments peuvent avoir un métabolisme affecté par l'entraînement physique. En effet, comme il a été mentionné précédemment, l'amélioration de la condition physique stimule le métabolisme oxydatif du foie (104). Il a été montré que l'antipyrine, médicament à faible extraction hépatique, présentait une clairance supérieure (0,44 et 0,35 mL/min/kg) et une demi-vie inférieure (11,6 et 15,2h) chez les sujets entraînés par rapport aux sujets non entraînés (104). Chez les patients passants d'une condition non entraînée à entraînée, il est donc possible que le métabolisme des médicaments à faible extraction hépatique puisse être modifié. Concernant la liaison warfarine-albumine, ceci peut également expliquer en partie la diminution de l'INR avec l'augmentation de l'AP, mais cela relève de l'hypothèse : il existe très peu de données cliniques.

1.5. AP et Élimination

1.5.1. Élimination

1.5.1.1. Définition (81)

L'ultime étape du cycle ADME est l'élimination de la molécule de l'organisme essentiellement par voie urinaire et voie biliaire (53). Il existe d'autres voies d'élimination, mais elles restent accessoires telles que l'élimination pulmonaire (principalement pour les produits volatils (anesthésiques…), cutanée (sueur), salivaire et dans le lait maternel. Une anomalie de l'organe responsable de l'élimination conduit à une diminution de l'excrétion et à un risque d'accumulation pouvant entraîner des effets toxiques.

1.5.1.2. Élimination rénale

Les reins sont les principaux organes d'élimination des médicaments de l'organisme. Ils sont formés d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées néphrons qui comportent deux parties : le glomérule et le tubule. Le glomérule est responsable de la filtration du plasma induisant l'urine primitive alors que dans le tubule se produit des phénomènes d'absorption et d'excrétion passifs et actifs. Les tubules des néphrons rejoignent le canal collecteur, qui se prolonge par l'uretère et la vessie. L'élimination d'une molécule par les reins résulte de la filtration glomérulaire, de la réabsorption tubulaire et de la sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné proximal (*Figure 14*) (53). La liaison aux protéines, la polarité et l'état d'ionisation du médicament, ainsi que le débit sanguin rénal, peuvent modifier la fonction rénale. Par conséquent, les médicaments qui sont principalement éliminés par les reins vont être affectés en cas d'altération des fonctions rénales (23).

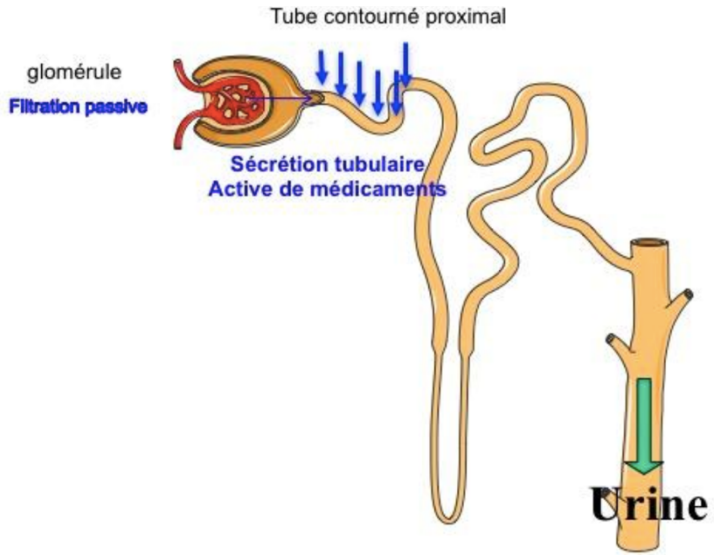

Figure 14 : Excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active (81).

1.5.1.3. Élimination biliaire

Suite à une prise orale, les médicaments absorbés par le tube digestif circulent par la veine porte en direction du foie, où ils peuvent être métabolisés. Ils rejoignent ensuite soit la circulation générale par la veine cave inférieure, soit ils sont excrétés dans la bile, au niveau intestinal, pour être éliminés dans les fèces. Cette sécrétion biliaire permet d'éliminer les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes et peut être plus ou moins fortement compensée par une réabsorption intestinale du médicament formant un cycle entre l'intestin, la veine porte, le foie et la bile, appelé « cycle entéro-hépatique » (81). La bile contenant la

molécule, majoritairement sous forme conjuguée, s'écoule au niveau duodénal. Les substances conjuguées peuvent subir une hydrolyse (déconjugaison) et redonner la molécule initiale. Elle est ainsi de nouveau résorbée et retrouve en partie la circulation systémique. Le phénomène de réabsorption du médicament rencontré pour certaines voies d'élimination contribue à diminuer ou à ralentir l'élimination du médicament. Les mécanismes décrits pour l'absorption sont également présents lors de l'élimination (diffusion passive, transport actif…) (81).

1.5.2. Influence de l'AP sur l'élimination

1.5.2.1. Excrétion rénale et AP

L'activité physique provoque une augmentation du tonus sympathique rénal responsable de la diminution du débit sanguin rénal et peut provoquer des modifications de la fonction rénale. En effet, le taux de filtration glomérulaire qui caractérise l'activité rénale dépend de la quantité de sang circulant dans les reins (53). L'augmentation du tonus sympathique peut se manifester par un taux plasmatique de catécholamine et d'angiotensine II plus important après un exercice (105). L'augmentation de l'angiotensine II résulte d'une augmentation de la libération de rénine par les reins, également induite par l'activité nerveuse sympathique rénale (106). L'exercice physique peut réduire le débit sanguin rénal de 53,4% par rapport à celui de repos. Il revient à 80% de la valeur de repos après 60 minutes de récupération (105). Les taux de filtration glomérulaire diminuent jusqu'à 30% pendant l'activité physique (56). Ces changements sont induits selon l'intensité de l'exercice. Ainsi, le débit sanguin rénal comme la filtration glomérulaire sont inversement proportionnels à l'intensité de l'exercice (56). La réduction du débit sanguin rénal est accompagnée d'une réduction de la clairance de la créatinine et/ou du volume urinaire et pourrait être responsable de ces diminutions (23)(105).

Les fonctions rénales sont influencées selon l'intensité de l'exercice physique. En effet, une AP intense modifie à la fois la fonction glomérulaire et tubulaire du rein et peut provoquer un dysfonctionnement rénal. L'exercice supra-maximal à court terme (lorsque l'intensité est supérieure au VO_2 max) s'est révélé induire une augmentation de la perméabilité de la membrane glomérulaire, et donc un excès de protéines dans les urines (107). Dans des conditions de repos, l'urine humaine contient peu de protéines (< 100mg/24h). Les protéines d'origine plasmatique y sont peu nombreuses et l'albumine en est la forme essentielle (< 25mg/24h). Donc l'excrétion des protéines urinaires dépend de l'intensité de l'exercice (*Figure 15*).

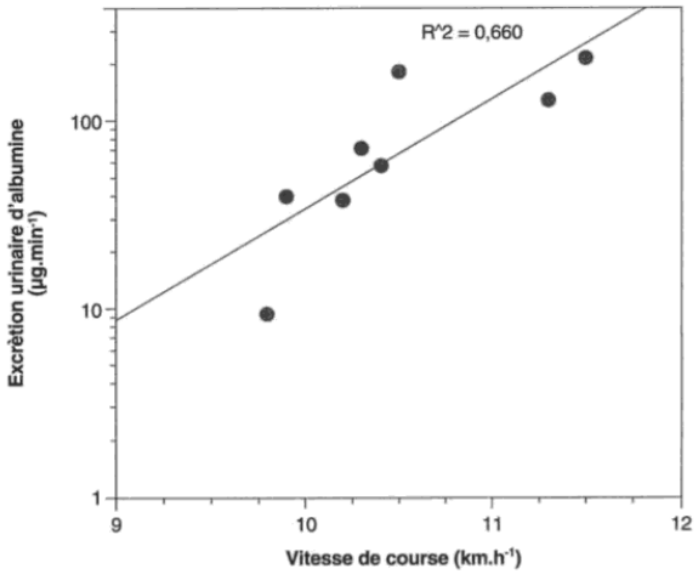

Figure 15 : Protéinurie post-exercice en fonction de l'intensité de l'exercice (108).

L'albumine plasmatique correspond à la majeure partie des protéines urinaires (80%). Son élimination peut atteindre 500µg/min (environ 10µg/min au repos) dans la demi-heure de récupération (suite à un exercice d'intensité très élevée et de courte durée (2 à 5 minutes)). Une relation exponentielle s'observe entre la lactatémie et la protéinurie post-exercice si l'on augmente progressivement l'intensité de l'exercice (109). La protéinurie, de manière transitoire, culmine dans la demi-heure après l'arrêt de l'exercice puis régresse lentement en environ 1 heure. En principe, la protéinurie physiologique de repos est observée dans les 5 à 10 heures de récupération. La protéinurie post-exercice n'est pas liée à un mécanisme pathologique comme c'est le cas dans les néphropathies. Cette protéinurie est due à une diminution du flux sanguin rénal, à une vasoconstriction des artérioles glomérulaires associées à un accroissement de la perméabilité de la membrane basale du glomérule ainsi qu'à une saturation de la réabsorption tubulaire du néphron (109)(110). La stimulation du système nerveux central et la libération d'adrénaline jouent un rôle majeur dans ces mécanismes.

De plus, les variations du pH urinaire affectent le degré d'ionisation des composés faiblement acides et basiques et pourraient donc affecter leur élimination (111). L'*Équation 2 (- 32 -)* montre que l'augmentation du pH urinaire peut neutraliser une base faible, limitant ainsi son excrétion et entraînant une réabsorption tubulaire plus importante. Au contraire d'un acide faible (*Équation 1, - 32 -*) qui va s'ioniser, et pour qui la réabsorption sera diminuée et l'excrétion augmentée. L'alcalinisation de l'urine, 180 minutes après la fin des exercices d'aérobie (pH=6,2 à pH=7) (112) et d'anaérobie (pH=5,98+/-0,21 à pH=6,74+/-0,17) (113), peut potentiellement affecter l'excrétion et la réabsorption de médicaments dans le tubule contourné proximal et distal, semblable au tractus gastro-intestinal. Cette alcalinisation résulte

d'un retour de la ventilation aux valeurs de repos, avec le métabolisme du lactate sanguin qui se poursuit. Cela entraîne une accumulation de CO_2 et une conversion en bicarbonate, qui est rapidement excrété dans l'urine environ 30 minutes après la fin de l'exercice (112)(113).

1.5.2.2. Excrétion biliaire et AP

Il n'y a pas suffisamment de données concernant l'effet de l'AP sur l'excrétion biliaire, cependant des arguments suggèrent que l'excrétion biliaire de certains médicaments peut être modifiée par l'exercice physique. Lors d'une activité aérobie, la production biliaire et la sécrétion intestinale augmentent, alors que la réabsorption intestinale diminue. En effet, un exercice d'intensité modérée pendant 30 minutes sur un cycloergomètre a entraîné une augmentation significative de l'excrétion d'acide biliaire dans le duodénum, passant de 242+/-74 µmol à 2204+/-913 µmol (114). De plus, les activités chroniques entraînent une modification de la fonction hépatique permettant une production accrue d'acide biliaire chez les animaux (115). Dans une étude similaire, l'exercice régulier augmente le transport d'acide biliaire en élevant le nombre de transporteurs d'acide biliaire (116) augmentant ainsi la clairance de médicaments tels que l'acétaminophène (117). Meissner *et al.* (118) ont montré que les souris qui couraient librement pendant deux semaines avaient une plus grande sécrétion d'acide biliaire, mais une expression plus faible des transporteurs qui facilitent l'absorption de l'acide biliaire dans l'iléon. Par conséquent, il est raisonnable de conclure que l'exercice est cholérétique et cholagogue, entraînant une augmentation de l'excrétion biliaire des médicaments.

1.5.3. Conséquence sur le médicament

Concernant l'élimination rénale, les médicaments les plus susceptibles d'être affectés par l'AP sont ceux qui sont principalement excrétés sous forme inchangée dans les urines ou dont l'élimination dépend de la fonction rénale (23). Les modifications de la concentration plasmatique résultant de l'exercice ont été évaluées dans une étude sur des patients stabilisés sous aténolol (bêtabloquant), excrété à plus de 90% sous forme inchangée dans les urines (23)(119). Les résultats ont montré que la concentration plasmatique de (S)-atenolol était multipliée par 1,74 par rapport aux concentrations observées au repos. L'effet de l'exercice physique sur la sulphadimidine et la procaïnamide a entraîné également une augmentation de la concentration sérique de ces médicaments (23)(120). La procaïnamide est un antiarythmique excrété sous forme inchangée par le foie et dans les urines et la sulphadimidine est principalement éliminée par filtration glomérulaire dans l'urine. Par conséquent, ces

augmentations semblent être dues à une diminution de la clairance rénale, car il n'y a pas de changements marqués du taux d'acétylation ou dans la liaison aux protéines de ces médicaments. Ces études montrent que la concentration plasmatique a été modifiée à la suite d'un exercice physique, mais les répercussions au niveau clinique reste inconnue.

1.6. Conclusion

La pharmacocinétique de repos n'est pas la même que la pharmacocinétique d'effort. En effet, l'exercice physique peut influer sur le taux et l'ampleur de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des médicaments en modifiant certains des facteurs physiologiques. L'effet de l'exercice sur l'absorption des médicaments dépend de la voie d'administration. De plus, son effet sur la distribution des médicaments dépend principalement de l'ampleur de la distribution des médicaments. Cependant, d'autres facteurs peuvent également être impliqués dans la distribution du médicament pendant l'exercice, ce qui rend la relation plus compliquée. L'exercice peut réduire la clairance des médicaments hautement extraits, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques. Les concentrations plasmatiques des médicaments principalement éliminés par les reins augmentent en raison de la diminution de l'excrétion rénale au cours de l'exercice. Toutes ces modifications peuvent donc agir sur l'efficacité du médicament et entraîner : diminutions d'effets, effets prolongés, augmentations d'effets indésirables (EI), surdosages/toxicités, surtout pour les médicaments avec un index thérapeutique étroit. Le niveau actuel de recherche dans ce domaine est limité, cependant plusieurs études justifient de conseiller aux patients de faire preuve de prudence lors de l'exercice et de la prise de certains médicaments. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux connaître la relation entre l'exercice et la pharmacocinétique des médicaments afin d'individualiser le traitement des patients soumis à une administration chronique d'un médicament et une AP intense.

1.7. Conseils pratiques associés (3)

Les interactions exercice-pharmacocinétique qui affectent la performance des médicaments ne sont pas bien comprises, en grande partie à cause de l'impossibilité d'obtenir des données. La plupart des professionnels de santé ignorent l'existence de telles interactions en raison du peu de données cliniques liées aux changements significatifs des paramètres pharmaco-cinétiques. Un certain nombre d'études a mis l'accent sur les interactions pharmacocinétiques entre le médicament et l'exercice dans trois domaines : le site d'injection de l'insuline et le

moment relatif de l'AP, les médicaments à marge thérapeutique étroite et les médicaments administrés par voie transdermique.

En effet, l'insuline est absorbée plus rapidement si elle est injectée par voie SC dans une région du corps qui va subir une augmentation du flux sanguin avec l'exercice (ex : dans la cuisse avant de faire du vélo). Les professionnels de santé doivent informer tous les patients diabétiques de cette interaction médicament-exercice afin d'accroître la sensibilisation et de prévenir les EI. Il faut conseiller aux patients d'administrer l'insuline dans l'épaule ou à l'abdomen si une AP du bas du corps est prévue.

Concernant les médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, warfarine…), des taux sanguins en dehors de la plage thérapeutique peuvent avoir de graves conséquences, toxiques ou sous-thérapeutiques. La surveillance des données pharmacocinétiques et cliniques de ces médicaments chez une personne physiquement active peut être particulièrement importante. Par conséquent, le patient doit être informé par le professionnel de santé des signes et symptômes de la toxicité médicamenteuse associée à ces médicaments si un effet indésirable se développait du fait de l'AP. Pour la warfarine, par exemple, des mesures plus fréquentes de l'INR devraient être faites chez les patients actifs.

De plus, certains médecins préconisent aux patients de pratiquer leur séance d'activité physique à distance de la prise de médicaments, certains recommandent même de fractionner la prise. La vigilance est de vigueur concernant les EI, les patients doivent être étroitement surveillés et informés des symptômes de toxicité des médicaments. Il est important de notifier aux patients la nécessité d'informer les professionnels de santé sur leurs habitudes sportives ou s'il y a des changements dans ces habitudes.

Gérer des affections chroniques telles que l'hypertension et les maladies CV, la dyslipidémie, le diabète et l'asthme par le biais d'une activité physique associée à une pharmacothérapie est une recommandation de chacune des directives de traitement de ces affections. Connaître davantage d'informations sur les interactions pharmacocinétiques entre le médicament et l'exercice peut améliorer la sécurité des patients et améliorer les résultats cliniques. Cette deuxième partie de thèse va traiter des effets de l'AP sur les médicaments dans ces maladies chroniques.

1.8. Tableau récapitulatif

Exercice physique	**Absorption**

	- Tube digestif :
	  ○ ↓ vidange gastrique
	  ○ ↓ motilité intestinale
	  ○ ↑ pH
	  ○ ↑ perméabilité paracellulaire
	  ○ ↓ perméabilité transcellulaire
	- ↑ flux sanguin cutané, ↑ température, de l'hydratation de la peau et de sa fragilité structurale
	- ↑ perméabilité alvéolaire

	Distribution
	- ↑ protéines plasmatiques - ↓ volume plasmatique (aigu) - ↑ volume plasmatique (chronique) - ↑ flux sanguin - ↑ température sanguine - ↓ pH sanguin
	Métabolisme
	- ↓ flux sanguin hépatique - ↓ clairance des médicaments à extraction hépatique élevée - ↑/↓ clairance intrinsèque
	Excrétion
	- ↓ taux de filtration glomérulaire - ↑ perméabilité glomérulaire → ↑ protéinurie - ↑ production et sécrétion d'acide biliaire

2. Interactions médicamenteuses et activité physique

Dans cette seconde partie, il est nécessaire de mentionner que les différents effets possibles sur les médicaments que je viens d'évoquer sont valables, quel que soit le médicament. Étant donné la complexité de tout traiter, j'ai décidé de me focaliser sur les cas de patients avec une pathologie chronique désirant réaliser une AP intensive avec plusieurs entraînements par semaine et des compétitions. Je vais m'intéresser plus particulièrement aux pathologies chroniques (diabète, maladies cardiovasculaires et asthme) et aux médicaments qui sont les plus couramment délivrés.

2.1. AP et Maladie métabolique : Diabète

2.1.1. Généralités

Le diabète, d'origine multifactorielle, est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux élevé de sucre dans le sang) due à une déficience de sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas et/ou à un défaut d'action de l'insuline sur les cellules cibles de l'organisme. Il existe deux principales formes de diabètes :

- Le type 1 apparaît principalement chez l'enfant ou le jeune adulte, en général sans signe d'obésité. Il est provoqué par la destruction des cellules β du pancréas, qui rend une personne atteinte inapte à sécréter de l'insuline. Des injections d'insuline seront donc nécessaires tout au long de leur vie.

- Le diabète de type 2 (DT2) apparaît principalement après 40 ans, chez le sujet présentant une surcharge pondérale ou une obésité avec un excès de graisse abdominale (tour de taille > 90 cm chez la femme ; > 100 cm chez l'homme) (121). Le DT2 est marqué par une résistance à l'insuline et une carence relative de sa sécrétion. Il peut évoluer sans symptôme pendant plusieurs années. Ils peuvent contrôler leur glycémie à l'aide d'un régime et de l'exercice physique, ou en associant ces mesures à des médicaments par voie orale ou à des injections d'insuline. Généralement, les patients n'ont pas besoin d'une administration à vie d'insuline. Les patients DT2 sont traités à 76% par antidiabétiques oraux et/ou médicaments dits « incrétines » (comprimés ou injection sous-cutanée) contre 16% pour les injections d'insuline (122).

Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), la prévalence estimée du diabète en France était de 5% en 2016, soit plus de 3,3 millions de personnes, dont environ 6% de personnes ayant un diabète de type 1 et 92% un diabète de type 2 (123). Il existe également d'autres formes de diabète, comme le diabète gestationnel survenant au cours de la grossesse, ou des cas de diabète résultant de conditions spécifiques ou génétiques.

Le diagnostic est posé en présence des symptômes classiques de l'hyperglycémie tels qu'une miction excessive (polyurie), une sensation de soif (polydipsie), de faim et une perte de poids inexpliquée, de résultats anormaux des analyses sanguines, etc. Une personne présente un diabète lorsque sa glycémie à jeun (8 heures de jeûne au moins) est contrôlée à deux reprises à une valeur supérieure à 1,26 g/L ou si sa glycémie est supérieure ou égale à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée.

À long terme, avec une glycémie non ou mal équilibrée, le diabète est associé à des complications chroniques engendrées par une atteinte des vaisseaux sanguins. En effet, des plaques d'athérome (dépôts de graisse) se forment et se développent sur les parois internes des artères (athérosclérose). Ces plaques se durcissent, devenant fibreuses et se calcifient. Favorisées par l'excès de sucre dans le sang, elles peuvent alors se rompre et former des caillots, qui peuvent obstruer l'artère (thrombose). Ces complications sont marquées par la macro-angiopathie (coronaropathie et artérite), la micro-angiopathie (rétinopathie et néphropathie) et la neuropathie (autonome et sensitive). Les complications du diabète sont responsables d'handicap, d'incapacité et d'altération de la qualité de vie. En France, le diabète représente la 1ère cause d'insuffisance rénale chronique terminale, de cécité avant 65 ans et d'amputation non traumatique (pieds du diabétique dus à l'insensibilité) (124).

Le suivi de l'équilibre glycémique utilise le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui reflète la qualité de l'équilibre sur une plus longue période (sur les deux ou trois derniers mois). Un diabète est considéré en général comme équilibré lorsque le taux d'HbA1c est $\leq$ 7%. Au-delà, le risque de complications à long terme augmente (125). L'activité physique quotidienne fait partie de la stratégie de prise en charge du diabète. Elle inclut les activités du quotidien telles que marcher, jardiner, faire le ménage, monter les escaliers, ainsi que celles de loisirs ou sportives et doit être adaptée à chacun. Diverses activités sont possibles en prenant quelques précautions pour éviter notamment les risques d'hypoglycémie.

2.1.2. Effets de l'AP sur le métabolise du glucose

Chez le patient diabétique, l'AP contribue, si elle est adaptée, à améliorer et à maintenir un contrôle glycémique satisfaisant (par différents mécanismes) et ainsi à améliorer la qualité de vie du patient. Les effets de l'AP sur l'utilisation du glucose et la régulation de la glycémie dépendent du type d'exercices (durée, intensité), des caractéristiques physiques du patient (niveau d'entraînement…) et de la période (durant ou après l'exercice (post-exercice)).

Lors d'un exercice physique, la consommation de glucose musculaire est plus importante. Afin de maintenir un taux de glycémie constant, une augmentation de la production hépatique de glucose est nécessaire. La dégradation des stocks de glycogène musculaire et hépatique, associée à la transformation des acides aminés provenant du catabolisme des protéines, permet la synthèse de glucose. L'association de cette glycolyse musculaire et de cette néoglucogenèse hépatique forme le cycle de Cori (*Figure 16*). Dès le début de l'AP, la glycolyse utilise du glucose et provoque la libération du pyruvate au niveau musculaire qui est réduit en lactate. Ce dernier est transporté par la circulation sanguine au niveau hépatique, où il est oxydé en pyruvate puis transformé, par néoglucogenèse, en glucose. Le glucose libre est alors éliminé du foie dans sang et permet de maintenir un taux normal de glycémie. Il peut alors de nouveau être oxydé par les muscles (126).

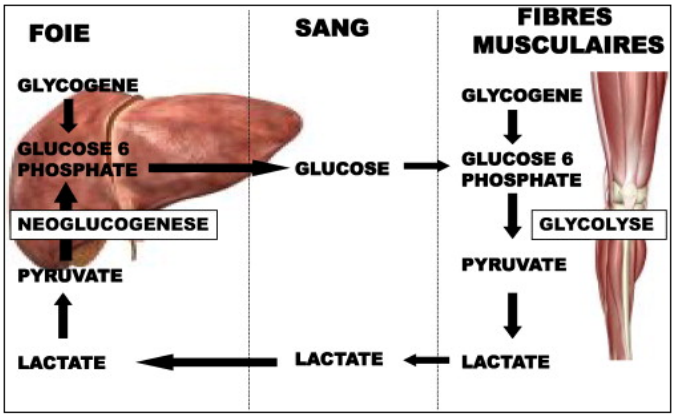

Figure 16 : Cycle de Cori (126).

2.1.2.1. Effets aigus de l'AP

Chez le patient DT2, l'AP a des effets aigus sur le métabolisme du glucose, visibles même lors d'une pratique unique. L'augmentation des besoins énergétiques induite par l'activité musculaire s'accompagne d'une augmentation de la captation du glucose par les muscles actifs. La contraction musculaire stimule le transport et le métabolisme du glucose dans les

muscles sollicités au cours de l'exercice par des voies indépendantes de l'insuline qui utilisent des mécanismes de signalisation différents pour stimuler le transport du glucose (127). L'exercice physique aigu, à partir d'un stock intracellulaire, conduit à la translocation des transporteurs du glucose GLUT4 d'un compartiment cytoplasmique vers la membrane plasmique (128). Cette translocation implique l'AMP-activated protein kinase (AMPK), activée par la diminution du rapport ATP/AMP dans la cellule musculaire. L'AMPK, intermédiaire-clé dans le transport de glucose musculaire induit par la contraction, active la nitric oxid synthase (NOS) à l'origine de l'activation NO dépendante d'une guanylate cyclase cellulaire et entraîne la translocation d'un stock spécifique de transporteurs GLUT4 vers la membrane plasmique (127).

Lors d'un exercice physique chez un sujet sain, la consommation de glucose musculaire est donc compensée par l'augmentation de la libération de glucose hépatique suite à l'élévation de la sécrétion de glucagon et à la baisse de la concentration d'insuline. Par contre, chez les DT2, l'insulino-résistance hépatique provoque une sécrétion d'insuline inadaptée qui diminue la production de glucose hépatique, ne compensant plus l'utilisation plus importante de glucose par les muscles striés et explique la baisse de la glycémie lors de l'AP chez une personne diabétique. Le risque d'hypoglycémie reste cependant minime chez les patients qui ne sont pas sous insuline ou sous insulinosécréteurs, car la production d'insuline va parallèlement diminuer. Les effets d'une séance d'exercice aérobie sur l'augmentation de l'insuline et la tolérance au glucose persistent pendant 24 à 72h (127)(129).

Une hyperglycémie transitoire peut survenir suite à un exercice d'intensité élevée du fait de l'augmentation du taux de catécholamines plasmatiques qui induit une augmentation importante de la production hépatique de glucose et une réduction de la consommation de glucose par les muscles après l'effort. En effet, les taux plasmatiques de catécholamines et la production de glucose ne reviennent pas à la normale immédiatement à la fin de l'exercice (129). Cet effet est transitoire et s'estompe avec un retour normal de la glycémie en 30 à 60 minutes.

2.1.2.2. Effets chroniques de l'AP

L'entraînement et la pratique régulière d'une AP (quel que soit le type d'entraînement : endurance et/ou résistance) permettent également des effets bénéfiques sur le métabolisme glucidique en augmentant la sensibilité à l'insuline des tissus cibles. Ainsi, par des études comparant des sujets inactifs, des sujets peu actifs et des sujets entraînés, il a été montré que la captation du glucose après 6 semaines d'entraînement en endurance, est augmentée de 30

à 40%. Cet effet s'observe 48 à 72h après la dernière session d'exercice, ce qui permet d'exclure un effet aigu du dernier exercice réalisé (130). Les effets d'un exercice régulier sur le métabolisme du glucose sont multiples. Par le même mécanisme observé durant l'exercice aigu, un exercice chronique aurait l'intérêt de stimuler également l'expression et donc la quantité totale des transporteurs de glucose GLUT4 (récepteur cellulaire du glucose) au niveau musculaire et l'activité du glycogène synthase ce qui permet une meilleure pénétration du glucose dans les myocytes, puis un meilleur stockage sous forme de glycogène (127)(130). Il y a également une augmentation de la quantité de glucose et d'insuline délivrée au muscle, par l'augmentation de la densité capillaire et de la vasodilatation NO-dépendante, et une diminution de la production hépatique de glucose (130).

2.1.3. Interactions médicamenteuses et AP

L'AP est recommandée et bénéfique chez un patient diabétique, mais celle-ci doit être suivie et encadrée. En effet, une AP peut interagir avec les médicaments pris par les patients diabétiques. Différents médicaments en font partie tels que les β-bloquants indiqués dans l'hypertension artérielle et les antidiabétiques oraux ou injectables.

Les sulfamides hypoglycémiants représentent une des principales classes d'antidiabétiques oraux dont les plus délivrés sont le gliclazide, le glimepiride, le glibenclamide et le glipizide. Ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas et peuvent conduire à une hypoglycémie chez les patients bien équilibrés, au cours d'une AP prolongée (> 60 minutes). Ainsi, pour les patients bien stabilisés pratiquant un exercice physique régulier, il peut être utile d'ajuster les doses. L'adaptation du traitement sera traitée dans une partie suivante (2.1.6.1). Il est important d'effectuer un contrôle glycémique en début et en fin de séance. Cette automesure glycémique permet d'adapter les doses, de constater l'effet hypoglycémiant de l'AP et si besoin de baisser la dose habituelle de sulfamides hypoglycémiants. Si la glycémie est < 0,80g/L pendant ou à la fin de l'AP, il est nécessaire d'apporter une collation de 20g de glucides[6] (131).

L'usage des glinides (Répaglinide) peut également provoquer une hypoglycémie, mais moins prononcée que les sulfamides puisqu'ils ont un effet plus rapide et un pouvoir hypoglycémiant moindre que les sulfamides. En l'absence de données et par prudence, il est conseillé de diminuer la posologie avant un effort physique (131).

[6] Ex. de portion de 20g de glucides : 1 fruit moyen / 30g de fruits secs (3 abricots, 1 banane séchée, 1 quinzaine de raisins secs) / 1 barre de céréales ou 1 barre chocolatée / 4 biscuits secs / 40g de pain / 1 briquette (200mL) de lait sucré aromatisé ou jus de fruits.

La diminution de la posologie des biguanides (Metformine), des inhibiteurs de l'α-glucosidase (acarbose, miglitol) et des médicaments dits "incrétines" (analogues des récepteurs du glucagon like peptide-1 (GLP-1)[7] et inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)[8]) n'est pas nécessaire, car ils n'induisent pas de risque hypoglycémique. Pour rappel, les biguanides, représentant une des principales classes des antidiabétiques oraux, agissent en améliorant la sensibilité à l'insuline (augmentation de l'utilisation périphérique du glucose) et en diminuant la production hépatique du glucose (131).

Les recommandations pour l'adaptation des doses d'insuline aux patients diabétiques insulinodépendants (DT1) sont applicables aux patients DT2 traités par insuline. Il est recommandé d'éviter de pratiquer une AP au pic de concentration (différent selon le type d'insuline). Le changement de site d'injection avant l'exercice (à distance des muscles mobilisés pour éviter l'augmentation de l'absorption) devrait être envisagé en plus d'autres techniques préventives de l'hypoglycémie, telles que l'augmentation de l'apport en glucides et/ou la réduction de la dose totale d'insuline (41). Les signes et symptômes de l'hypoglycémie se manifestent par des sueurs, une pâleur, une fringale, une vision trouble, des tremblements et des troubles de l'humeur.

Concernant les β-bloquants, ils peuvent masquer les signes d'hypoglycémie pendant des AP prolongées. Il est donc important d'intensifier le contrôle glycémique chez ces sujets (131).

Pour finir, les patients diabétiques qui courent des marathons ou envisagent de le faire devraient prendre des précautions particulières lors des séances d'entraînement afin de mesurer fréquemment la glycémie et d'emporter des réserves de glucoses supplémentaires. En outre, si ces patients prennent de l'insuline, le calendrier des injections d'insuline doit être programmé selon un calendrier spécifique, en fonction de leur programme d'entraînement, afin de garantir des taux de glycémie appropriés. Des changements de médicaments peuvent également être nécessaires une fois l'événement terminé, les horaires d'entraînement pouvant diminuer ou changer.

2.1.4. Recommandations d'AP chez le diabétique de type 2

L'éducation initiale du patient est individualisée et comporte au minimum les aspects diététiques, les modalités d'AP, les risques de la maladie et les moyens de les prévenir. De

[7] Ex : Trulicity® (Dulaglutide), Victoza® (Liragludite), Byetta® et Bydureon® (Exenatide), Ozempic® (Semaglutide).
[8] Ex : Januvia® et Xelevia® (Sitagliptine), Onglyza® (Saxagliptine), Galvus® (Vildagliptine).

nombreuses données montrent actuellement que des niveaux, aux moins modérés d'activité physique habituelle apportent déjà un bénéfice pour la santé, notamment chez les sujets inactifs. Trois éléments sont à privilégier et à associer chez les patients DT2 : lutter contre la sédentarité, augmenter l'AP dans la vie quotidienne et pratiquer des AP structurées.

2.1.4.1. Lutter contre la sédentarité

La sédentarité regroupe l'ensemble des situations passées en position assise ou allongée (en dehors de la période de sommeil et de repas), dans lesquelles les mouvements corporels sont réduits au minimum et la dépense énergétique proche de celle de repos : regarder la télévision, travailler sur un ordinateur, jouer aux jeux vidéo, etc. Le temps passé devant un écran (télévision, ordinateur…) est actuellement l'indicateur de sédentarité le plus utilisé. La sédentarité est aujourd'hui considérée comme le quatrième facteur de risque de mortalité au niveau mondial (6% de décès), juste après l'hypertension (13%), le tabagisme (9%) et le diabète (6%). Elle progresse dans de nombreux pays, avec des conséquences majeures pour la santé générale de la population et pour la prévalence des maladies non transmissibles, comme les maladies CV, le diabète et le cancer (2). Il est recommandé de diminuer de 1 à 2 heures par jour les activités sédentaires afin d'atteindre un temps sédentaire par jour inférieur à 7 heures (entre le lever et le coucher). Durant cette période de sédentarité, il est nécessaire d'effectuer des coupures en passant d'une situation assise à une position debout avec une AP d'intensité faible d'au moins une minute (132). Par conséquent, il est important d'adopter une pratique physique progressive, régulière et adaptée en fonction de la personne et de son état de santé.

2.1.4.2. Augmenter l'AP dans la vie quotidienne

L'augmentation de l'AP au quotidien est une des recommandations faite aux patients DT2, chez qui l'on encourage les déplacements actifs (à pieds, escaliers aux ascenseurs, vélo), les activités domestiques (faire le ménage, bricoler, jardiner) et les activités professionnelles (travail physique par exemple) ou scolaires. Chaque jour, il est possible de faire plus d'exercice en se déplaçant davantage à pied. Faire les courses, accompagner ses enfants à l'école, monter un arrêt après ou descendre un arrêt avant dans un transport en commun, peuvent être des occasions d'effectuer une AP. Au fur et à mesure, l'AP pourra être accentuée progressivement en augmentant l'intensité et la difficulté (133).

2.1.4.3. Pratiquer des AP et/ou sportives structurées

Les recommandations pour les patients DT2 sont axées sur « l'amélioration de l'équilibre glycémique, le maintien du poids, et la réduction du risque CV » (130). Elles combinent les exercices d'endurance (aérobie) : réalisés au moins 3 fois par semaine, sans dépasser de 2 jours consécutifs sans exercice physique, à une intensité modérée (à 40-60% VO_2max) et d'une durée d'au moins 150 minutes par semaine, pratiqués par session d'au moins 10 minutes et les exercices de résistance (type musculation) : réalisés au moins 2 jours non consécutifs par semaine, à une intensité modérée, dont chaque séance contient au moins 5 à 10 exercices avec au moins 3 séries de 8 à 10 répétitions par exercice. Quoi qu'il en soit, le patient doit être au départ accompagné et supervisé par un professionnel de l'AP adaptée. Une approche progressive est nécessaire afin d'améliorer l'observance et prévenir le risque de blessures. D'autre part, ces recommandations peuvent être également complétées d'exercices de souplesse (130).

2.1.5. Précautions particulières (121)

2.1.5.1. Précautions générales

Les sujets diabétiques ayant une glycémie non contrôlée doivent s'abstenir d'entreprendre des exercices physiques d'intensité élevée. Un patient avec une hyperglycémie supérieure à 2,5g/L doit éviter de s'engager dans une AP, tant que sa glycémie n'est pas inférieure à 2g/L. Au contraire de ceux avec une glycémie bien contrôlée qui peuvent effectuer tous types d'AP (ex : la plongée sous-marine est désormais autorisée sous certaines conditions indiquées par le médecin spécialiste de plongée). Cependant, chez les patients à risque d'hypoglycémie, il est déconseillé toutefois de pratiquer en solitaire les APs hostiles ou extrêmes (parapente, plongée…).

Lors d'une AP, le DT2 peut se compliquer d'hypoglycémie chez les patients traités par insuline ou médicaments hypoglycémiants oraux. Il peut évoluer aussi vers des complications plus graves telles qu'une rétinopathie, neuropathie, etc. Un bilan périodique doit être réalisé afin de prévenir toute apparition de ces complications.

2.1.5.2. Surveillance

Afin de prendre conscience de l'effet d'un exercice physique sur sa glycémie, une surveillance métabolique est nécessaire lorsque le patient débute une pratique sportive. L'autosurveillance glycémique, avant, pendant (par exemple lors des mi-temps) et sur plusieurs heures après l'exercice physique est recommandée pour les patients à risque d'hypoglycémie (traitement sous insuline ou médicaments hypoglycémiants oraux) lorsqu'ils démarrent un effort physique (notamment lors de la période d'initiation) lors d'un exercice inhabituel et/ou de durée prolongée, ou lorsque le traitement pharmacologique est révisé (134). Au fur et à mesure, le patient pourra réguler son contrôle glycémique après avoir pris connaissance de l'impact d'un exercice donné sur sa glycémie (131). Il peut être également intéressant pour le patient de détenir un carnet de suivi afin d'y retranscrire ses résultats glycémiques avant et après les séances d'AP. Ce carnet lui permet ainsi d'adapter ses doses d'hypoglycémiants et de lui prouver les effets bénéfiques de l'exercice physique sur sa glycémie. Il est nécessaire de noter que le moment le plus opportun pour profiter de l'effet potentiellement hypoglycémiant de l'AP se situe après les repas (post-prandial) afin de contrôler/améliorer les glycémies post-prandiales.

2.1.6. Adaptations

2.1.6.1. Adaptations du traitement médicamenteux avant l'AP (121)(124)(134)

Dans le cas où les patients, bien équilibrés sous sulfamides hypoglycémiants ou glinides, pratiquent de façon régulière une activité physique, un ajustement des doses peut parfois être nécessaire. Il est conseillé de réduire de moitié la posologie voire de ne pas prendre son traitement avant l'exercice. En effet :

- Un patient traité par sulfamide à demi-vie longue (Gliclazide, Glimépiride) peut :
  - Réduire sa dose de moitié en cas d'effort prolongé
  - Ou passer d'un sulfamide à demi-vie longue à une demi-vie plus courte (Glibenclamide, Glipizide) ou à Glinide
- Il est recommandé de ne pas prendre la dose qui précède l'exercice physique en cas de traitement par Glinide ou sulfamide à demi-vie plus courte.
- L'arrêt de la metformine en pratique n'est pas nécessaire hormis lors d'une AP prolongée et très intense avec un risque de déshydratation importante (risque d'acidose lactique).

- Concernant l'insuline, il est recommandé d'éviter les injections dans les zones soumises à l'activité musculaire et privilégier la paroi abdominale, moins sollicitée que les bras ou les cuisses. En effet, l'augmentation de l'absorption de l'insuline lors d'un exercice physique accentuerait le risque d'hypoglycémie. Le schéma d'adaptation doit être défini avec le diabétologue de manière individuelle, en tenant compte de l'expérience du patient, et va dépendre de la durée, de l'intensité et de l'horaire de l'effort.

  Généralement lors d'une pratique régulière, il est conseillé :
  - Schéma à trois injections d'insuline rapide (Novorapid, Humalog, Apidra) avant chaque repas et une insuline basale (Lantus, levemir, NPH) le soir.
    - Pour une AP effectuée dans les 3 heures suivant la fin du dernier repas : il est conseillé de réduire de 30 à 50% la dose d'insuline rapide.
    - Dans le cas où l'AP est réalisée plus de 3 heures suivant la fin du dernier repas : l'adaptation de la dose d'insuline rapide n'est pas nécessaire puisque le risque d'hypoglycémie est mince.
    - Selon le résultat du contrôle glycémique et l'apport glucidique du repas, il peut être également nécessaire de réduire la dose d'insuline rapide avant le repas suivant.
    - Concernant l'insuline basale, son administration le soir ou un exercice bref ne nécessite pas d'adaptation. Cependant, une diminution de 25% peut être réalisée si l'injection se fait le matin et si l'AP est prolongée.
  - Quant au schéma à deux injections d'insuline intermédiaire, l'adaptation est plus compliquée à gérer. Une réduction modérée de la dose habituelle de 10 à 20% peut être réalisée avant l'effort physique. Cette adaptation doit être faite avec d'autant plus de précautions que l'AP est éloignée de l'injection.
  - En ce qui concerne la pompe à insuline : une réduction de 50% du bolus préprandial qui précède l'AP et un arrêt du débit basal durant l'effort sont recommandés. Le retrait de la pompe à insuline est alors envisageable, mais l'exercice physique doit débuter dans l'heure suivant le retrait sous peine de risques métaboliques. Afin de limiter le risque d'hypoglycémie tardive, une diminution de 50 à 75% du débit basal dans les six heures suivant la fin de l'AP peut être recommandée.

Dès lors qu'un patient pratique une AP régulière, il peut être intéressant d'effectuer l'injection d'insuline à la même dose et au même endroit, en vue d'obtenir un effet reproductible et prévisible.

2.1.6.2. Adaptation des repas avant l'AP (136)

Les patients diabétiques pratiquant une AP et traités notamment par des médicaments hypoglycémiants ou insuline, doivent toujours avoir sur eux des glucides rapides (sucres, pâte de fruits, barre de céréale…) à prendre en cas de signes d'hypoglycémie. Des apports liquidiens sont également nécessaires afin d'éviter un risque de déshydratation. Comme évoqué dans la partie 1.2.2.1, un exercice peut altérer l'absorption intestinale et la diminuer, il peut donc être nécessaire de préciser au patient de manger 2 à 3 heures avant l'effort physique et de privilégier des sucres complexes, d'absorption lente.

Ces adaptations dépendent du type d'exercice et de sa durée (les exercices d'endurance > 70% VO_2max étant très consommateurs de glucose) et de la condition physique du patient (loisir, entraînement ou compétition) :

- APs de courte durée, de moins d'une heure :

Pour un exercice de courte durée, de moins de vingt minutes, un apport glucidique supplémentaire n'est pas nécessaire. Quant à une AP inférieure à une heure, si la glycémie est inférieure à 1,4g/L, il est recommandé de prendre en plus de la ration habituelle, 15 à 20g de glucides supplémentaire quinze à trente minutes avant l'exercice physique. Généralement, l'ingestion de glucides supplémentaires n'est pas nécessaire si la diminution de la dose d'insuline a été faite et si l'effort est effectué soit à la suite du repas ou au moment où l'action de l'insuline est à son minimum (le matin à jeun, à distance des repas, en fin d'après-midi) (137).

- APs brèves et répétées sur une durée prolongée telles que les sports collectifs :

Les réserves de glycogène doivent être conservées pendant et à la suite de l'exercice. Il est recommandé de s'hydrater et d'absorber 30g de glucides à index glycémique[9] élevé (*Annexe 1*), lors des arrêts temporaires (mi-temps), afin de pouvoir poursuivre l'AP (137).

- APs prolongées de quelques heures (randonnées à pied) :

Afin d'assurer des réserves suffisantes en glycogène, il est nécessaire d'accroître la ration glucidique des deux repas précédant l'exercice physique. Durant l'effort, il est conseillé d'apporter 15 à 30g de glucides de manière régulière toutes les 30 à 45 minutes, facilement transportables et assimilables, à indice glycémique élevé ou mixte, d'absorption rapide (fruits secs, pâtes de fruits, etc.) ou plus lente (biscuits, barres chocolatées, etc.). Par ailleurs, un

[9] L'index glycémique donne une indication sur la capacité d'un aliment à augmenter la glycémie après le repas par rapport à un standard de référence (glucose). Il mesure la rapidité d'absorption des glucides et sert à mesurer l'effet hyperglycémiant d'un aliment. Plus un aliment augmente la glycémie, plus l'index glycémique est élevé.

apport de 15 à 20g de glucides élevé (boissons sucrées par exemple) et une augmentation de la ration glucidique du repas suivant permettent de prévenir le risque d'hypoglycémie tardive. Le sujet diabétique adaptera sa collation de la soirée selon le résultat de son contrôle glycémique de vingt-deux heures (134)(137).

Afin de couvrir les pertes d'eau considérables lors d'un exercice prolongé, il est essentiel de s'hydrater de façon adaptée et d'autant plus que l'AP se passe dans une atmosphère humide et chaude. Vingt minutes avant le départ, il est recommandé de boire 200 à 400mL d'eau, puis 100 à 200mL toutes les vingt minutes et de restaurer les pertes dans les trois heures suivant l'AP. Il ne faut pas attendre une sensation de soif pour s'hydrater puisque c'est un symptôme tardif. Une boisson hypotonique, à faible teneur en glucides sera privilégiée puisqu'elle permet une réhydratation rapide lors de l'exercice physique.

- APs en compétition prolongée telles que le marathon :

Certains patients prennent part à des compétitions. Leur performance est dépendante du stock musculaire et hépatique en glycogène. Donc, l'avant-dernier repas doit inclure une portion riche en glucides complexes avec par exemple 200g de pâtes. Celui précédant l'activité permettra de reconstituer le stock hépatique et apportera sous forme d'un repas hypolipidique 100g de glucides combinant indice glycémique faible et élevé (ex : riz, pain, confiture, fruits, boissons faiblement sucrées). De manière à faciliter la vidange gastrique et ainsi éviter un inconfort abdominal durant la compétition, un délai de trois heures doit être respecté entre le dernier repas et le départ de la course (137)(138).

Un apport exogène régulier et fractionné en glucides (≃ 50g/h) et en eau (≃ 500mL/h) doit être assuré tout au long de l'effort. Un apport de 1g de sodium par litre est également nécessaire. Une hydratation insuffisante lors d'une course peut limiter les capacités et provoquer un risque de crampes ou de tendinites (138). À la fin de la compétition, il est important de poursuivre l'apport glucidique selon les résultats du contrôle glycémique afin de reconstituer les stocks de glycogène et d'éviter la survenue d'hypoglycémie tardive (138).

- APs imprévues :

Lors d'un exercice physique imprévu, les doses d'insuline n'ayant pas été diminuées, une adaptation alimentaire doit être réalisée. Un apport suffisant de glucides avant et au cours de l'effort permet de faire face à la dépense énergétique. De ce fait, au début de l'AP, un apport de 25 à 30g est nécessaire et sera renouvelé toutes les trente à quarante-cinq minutes.

Concernant l'annulation d'une AP prévue, il est important d'effectuer une autosurveillance glycémique régulière. Le maintien de l'apport habituel en glucides est nécessaire en rajoutant de petites doses d'insuline rapide en fonction des besoins.

- Hypoglycémie :

Si une hypoglycémie apparaît lors d'un effort, il faut stopper cette AP. Le resucrage comporte 15g de glucides à index glycémique élevé facilement assimilables (= 3 sucres ou 200mL de jus de fruits avec sucres rajoutés). L'effort peut être repris si la glycémie capillaire revient supérieure à 1,4g/L (138).

En cas d'hypoglycémie grave (perte de conscience, impossibilité de prendre du sucre), une personne de l'environnement proche doit être en mesure d'injecter une ampoule de glucagon en sous-cutanée ou en intramusculaire. Il faut donc prévoir le matériel et informer l'éducateur sportif, l'entraîneur, les partenaires et autres coureurs de l'acte à réaliser.

2.2. AP et Maladies cardiovasculaires

2.2.1. Généralités (139)

Les maladies cardiovasculaires (MCV) regroupent l'ensemble des troubles qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins, comprenant les cardiopathies coronariennes, cérébro-vasculaires, rhumatismales, les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires et d'autres affections. Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont causés principalement par le blocage d'une artère entravant l'arrivée du sang au cœur ou au cerveau. Ce blocage est lié le plus souvent aux plaques d'athéromes au niveau de la paroi interne des artères.

Les MCV représentent la première cause de mortalité dans le monde. Il est estimé à 17,7 millions le nombre de décès attribuables aux MCV, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi eux, 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC. En agissant sur plusieurs facteurs de risque comportementaux, il est possible de prévenir la plupart des MCV. Ces facteurs comprennent : tabagisme, mauvaise alimentation et obésité, sédentarité et consommation excessive de l'alcool. Les sujets souffrant de MCV ou présentant un ou plusieurs facteurs de risque (tels que l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie, etc.) nécessitent une prise en charge rapide qui peut comporter un soutien psychologique et/ou un traitement médicamenteux.

2.2.2. Recommandations d'AP et conditions préalables

Afin de prévenir et de réduire le risque de MCV, il est recommandé de suivre des mesures hygiénodiététiques : réduction du poids en cas de surcharge pondérale, arrêt du tabac, réduction de l'apport en sel dans son alimentation (moins de 6g/jour), alimentation riche en fruits et légumes, pratique d'une AP régulière adaptée à l'état de santé et réduction de la consommation d'alcool (< 3 verres par jour pour les hommes, < 2 pour les femmes). L'inactivité physique est reconnue comme un facteur de risque CV important notamment en augmentant de 1,5 à 2,4 le risque relatif de développer une maladie coronarienne (140). Augmenter le niveau habituel d'AP et limiter la sédentarité dans la population générale est un objectif de santé publique. En effet, toute amélioration de 1 MET[10] de la condition physique diminue le risque de mortalité de 12 à 17% dans les 2 sexes (140). La recommandation actuelle pour la population est d'effectuer au moins 30 minutes d'AP d'intensité modérée, telle que la marche, si possible tous les jours de la semaine. Des activités d'intensité supérieure peuvent être réalisées selon les goûts, la capacité physique et l'état de santé de la personne. Il est nécessaire de suivre des précautions lors d'une reprise d'activité, en particulier après l'âge de 40 ans chez les hommes ou 50 ans chez les femmes et s'il existe une pathologie chronique.

2.2.3. AP et Hypertension artérielle

2.2.3.1. Généralités (142)

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une hausse inhabituelle de la pression artérielle. Elle se caractérise par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg qui doivent être constatées lors de 2 consultations successives sur une période de 3 à 6 mois. La pression artérielle (PA) doit être prise dans des conditions au repos, en position assise, avec un brassard adapté à la taille du bras du patient. L'HTA correspond à la maladie chronique la plus retrouvée en France, affectant près d'un adulte sur 3. Plus de 11 millions de personnes étaient soignées pour une HTA en 2012. Cependant, près de 20% des sujets hypertendus ne seraient pas traités et 50% de ceux qui le sont n'atteindraient pas leur objectif de PA.

[10] Le MET (Metabolic Equivalent of Task), utilisé comme unité de mesure de l'intensité d'une activité physique, est défini comme le rapport de la dépense énergétique liée à l'AP sur le métabolisme de base (141). 1 MET correspond au niveau de dépense énergétique au repos, assis sur une chaise (= 3,5 mL/min/kg O_2, consommation d'oxygène moyenne de repos).

Cette pression artérielle anormalement élevée peut sembler anodine puisqu'elle est généralement silencieuse, mais elle est responsable des principales causes de complications CV, cérébrovasculaires ou neurodégénératives. Une diminution de la PA chez le patient hypertendu réduirait le risque d'accidents vasculaires cérébraux, d'insuffisance cardiaque (IC), d'infarctus du myocarde et de décès d'origine CV. Le développement d'une HTA essentielle (sans cause identifiable) peut être favorisé par un terrain génétique défavorable, mais dépend considérablement des déséquilibres comportementaux du patient (alimentaire avec un excès calorique et de sel, sédentarité et inactivité physique). L'inactivité physique serait à la cause de 5 à 13% des HTA. Afin de normaliser la PA, des mesures hygiénodiététiques seules, ou le plus souvent associées à un traitement médicamenteux sont installées.

2.2.3.2. Effets de l'AP sur la pression artérielle (PA)

La PA moyenne est le produit de deux paramètres : le débit cardiaque (DC) et les résistances périphériques totales (RPT). Elle varie fortement pendant une AP qui se différencie communément en 2 types d'exercice : activités aérobies/dynamiques (endurance) et activités anaérobies/statiques (résistance). Toutefois, la plupart des AP impliquent une association des deux.

2.2.3.2.1. Effets aigus de l'AP

2.2.3.2.1.1. Exercices d'endurance

La réponse tensionnelle lors d'une AP dépend des caractéristiques de l'effort. Une activité d'endurance se caractérise par une alternance entre les contractions et les relaxations des masses musculaires importantes et une ventilation libre. Lors d'un effort dynamique, les réponses CV sont désignées par une augmentation importante du DC et de ses deux composantes, la fréquence cardiaque (FC) et le volume d'éjection systolique (VES), et par une baisse associée des RPT (via la relaxation vasculaire endothélio-dépendante efficace et la diminution du tonus sympathique) (143). Durant cet exercice, l'élévation tensionnelle va être modérée et progressive pour la PAS et discrète voir inchangée pour la PAD (*Figure 17*). L'élévation de la PAS est proportionnelle à l'intensité de l'exercice et est d'autant plus importante que la personne est âgée et que l'exercice implique de petits groupes musculaires (144).

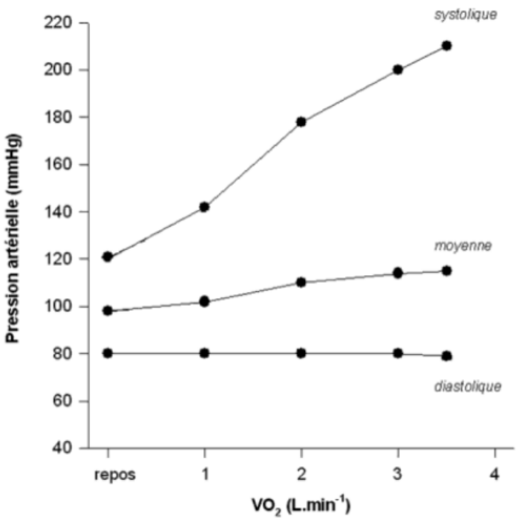

Figure 17 : Évolution des composantes de la pression artérielle chez un sujet sain sédentaire lors d'un exercice dynamique progressivement croissante (5).

Dans les minutes et les heures qui suivent un exercice d'endurance, il existe un phénomène de diminution prolongée de la PA appelé hypotension post-exercice (HPE) essentiellement due à une vasodilatation persistante (145). Ainsi, une seule séance d'exercice aérobie réduit considérablement la PA pendant la période post-exercice et perdure durant 9 à 12h chez des hypertendus non traités (146), et peut persister jusqu'à 22h après un exercice modéré de 45 minutes (147). Cette réduction est approximativement de 8/9 mmHg (PAS/PAD) chez les normotendus, 14/9 mmHg chez les pré-hypertendus et 10/7 mmHg chez les hypertendus traités (148). Le bénéfice de cette HPE n'est pas encore vraiment déterminé, mais elle contribuerait, si l'exercice physique était pratiqué régulièrement, à un effet hypotenseur chronique (149). L'HPE semble être déclenchée par de faibles stimuli, avec une réduction de la PA survenant après seulement trois minutes d'exercice, et pour des intensités aussi basses que 40% de VO_2max (150), ce qui peut correspondre à une marche de loisir.

2.2.3.2.1.2. Exercices de résistance

À la différence d'un exercice dynamique, un exercice statique est caractérisé par une « contraction d'un muscle sans changement de sa longueur contre une charge constante avec souvent un blocage de la respiration ». Lors de sessions d'exercices en résistance (effort statique), la durée d'effort est brève, l'intensité importante, le débit cardiaque augmente un peu et les RPT ne baissent pas, d'où une augmentation marquée de la PAS et de la PAD, d'autant plus importante lorsque l'effort est réalisé en maintenant la glotte fermée (type Valsalva) (151). L'élévation de la tension lors de la séance dépend de la charge soulevée et du temps de maintien. Cette augmentation de la PA est plus prononcée que celle survenant

dans les exercices de musculation dynamique. Concernant l'HPE pour un effort de type résistance, elle est de plus courte durée, et n'est pas toujours démontrée. Rezk (152) a mesuré chez des sujets jeunes normotendus une diminution de la PAS pendant 90 minutes suivant une séance de résistance d'intensité variable (40 ou 80% de VO_2max). Une séance de résistance de faible intensité, chez des femmes hypertendus traitées par Captopril, réduit la PA et persiste pendant dix heures (153), tandis que chez des jeunes hommes entraînés à la musculation, la PAS est abaissée durant 60 minutes (154).

La plupart des APs allie à la fois effort dynamique et statique et sont classées et actualisées dans les recommandations européennes (144)(156) (*Tableau 9*). Cette classification apparaît bénéfique pour déterminer la pratique de tel ou tel sport selon l'état de santé des patients.

Tableau 9 : Classifications des sports selon leurs composantes statique et dynamique (157).

Classification des sports.

Composante statique en « résistance »	Composante dynamique en « endurance »		
	A Faible (< 40 % VO_2max)	B Moyenne (40–70 % VO_2max)	C Forte (> 70 % VO_2max)
I Faible (< 20 % FMV)	Billard Bowling Cricket/Curling Golf Pétanque Tir à arme à feu	Base-ball*/Softball* Escrime Tennis de table Tennis (double) Volley-ball*	Badminton CàP (marathon) Marche athlétique Ski de fond (classique) Squash*
II Modérée (20–50 % FMV)	Course automobile/motocycliste*† Équitation*† Gymnastique* Karaté/Judo* Plongée† Plongeon† Tir à l'arc Voile	Athlétisme (saut) CàP (sprint) Football américain* Natation synchronisée† Patinage artistique* Rodéo*† Surf *†	Basket-ball* Biathlon CàP (moy distance) Football* Handball* Hockey* Natation Rugby* Ski de fond (skating) Tennis (simple)
III Forte (> 50 % FMV)	Athlétisme (lancés) Bobsleigh/Luge*† Escalade*† Haltérophilie* Ski nautique*† Windsurf*†	Body building* Lutte* Skateboard*† Ski de descente*† Snowboard*†	Aviron Boxe* Canoë/Kayak Cyclisme*† Décathlon Patinage de vitesse Triathlon*†

Adaptée d'après Mitchell et al. [13].
* : risque de collision corporelle ; † : risque accru en cas de syncope ; FMV : force maximale volontaire ; CàP : course à pied.

2.2.3.2.2. Effets chroniques de l'AP

2.2.3.2.2.1. Exercices d'endurance

Des études ont établi que des niveaux élevés d'AP (158) et une meilleure capacité physique (159) ont une incidence réduite d'HTA, et que l'entraînement aérobie réduit la PA de repos chez les normotendus et les hypertendus (160). Il a été montré dans une méta-analyse (143) (72 études avec 3936 participants exerçant un exercice trois fois par semaine) une diminution de la PA, avec un effet plus important chez les hypertendus, 6,9/4,9mmHg par rapport aux normotendus, 2,4/1,6mmHg. Une diminution de 3,3/3,5mmHg des valeurs diurnes est

également observée par des mesures de la PA en ambulatoire. Quant à l'intensité, une diminution significative de la PA avec des activités légères à modérées a été démontrée alors que les données sont contradictoires pour les exercices physiques intenses. La PA des sujets normotendus est réduite de manière plus importante avec des efforts intenses, alors que chez les hypertendus, l'intensité élevée ne semble pas avoir une meilleure incidence : une méta-analyse (161) conclut à l'absence de preuves pour une différence de l'effet hypotenseur entre 40 et 70% de la VO_2max. Ces bénéfices de l'AP sur la PA apparaissent dès les premières semaines d'entraînement, en moyenne au bout de 16 semaines (4 à 52 semaines : durée des études incluses dans une méta-analyse montrant l'effet de l'entraînement physique sur la PA de repos) mais disparaissent 3 à 6 semaines après l'arrêt de l'entraînement (162).

2.2.3.2.2.2. Exercices de résistance

Les effets du renforcement musculaire sur la PA de repos ont également fait l'objet d'études. Quelques essais contrôlés randomisés impliquant souvent peu de sujets ont fourni des résultats contradictoires. Une méta-analyse (163) récente a répertorié neuf essais randomisés contrôlés impliquant 12 groupes d'étude et 341 participants. Les résultats ont montré que le renforcement musculaire conduit à un abaissement significatif de la PA de repos de 3,2/3,5mmHg. Comme il est fréquent dans cette littérature, le groupe d'analyses est plutôt restreint et les protocoles d'exercices sont très variés. Malgré le fait que cette diminution semble limitée d'un point de vue clinique, il est important de souligner qu'une réduction moyenne de 3 mmHg dans la population générale pourrait conduire à une diminution des maladies coronariennes de 5 à 9%, des AVC de 8 à 14%, et de la mortalité toutes causes confondues de 4% (164).

2.2.3.2.3. Mécanismes responsables de la baisse de la pression artérielle (PA)

Les mécanismes responsables des effets de l'AP sur la PA demeurent mal compris. Différents systèmes physiologiques, variant selon les individus, sont à l'origine de cette baisse de PA et interagissent entre eux. La PA est caractérisée par le DC et les RPT. Puisque le débit cardiaque de repos ne baisse pas immédiatement à la fin de l'AP, une diminution des RPT semble être le principal mécanisme responsable de la diminution de la PA de repos après l'exercice. Cette diminution des résistances vasculaires est provoquée par des modifications neuro-humorales (165) (baisse du tonus sympathique, augmentation du tonus parasympathique et amélioration de la fonction endothéliale) et une adaptation des structures

vasculaires (réduction de l'épaisseur intima-média et du ratio intima-média/lumière), ainsi qu'une meilleure compliance artérielle[11] suite à l'exercice physique. Une autre théorie à l'origine de cette hypotension post-exercice est celle de la modulation du réflexe barorécepteur[12] : lors de l'effort, les afférences sont élevées et entraînent une régulation vers le bas des afférences post-efforts, provoquant une vasodilatation des vaisseaux sanguins qui abaisse la PA (166).

2.2.3.3. Les médicaments antihypertenseurs et l'AP

2.2.3.3.1. Les β-bloquants

2.2.3.3.1.1. Généralités (19)(167)

Les β-bloquants, très utilisés dans le traitement des MCV, sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β-adrénergiques. Ils sont indiqués en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle et le traitement des coronaropathies (angor stable, syndrome coronaire aigu) par leur action sur les récepteurs β-1 retrouvés principalement au niveau cardiaque. Certains sont utilisés dans l'insuffisance cardiaque (Carvédilol, Bisoprolol, Métoprolol, Nébivolol). Ils peuvent être également utilisés dans le traitement du glaucome ou des migraines.

Leurs propriétés pharmacocinétiques varient d'une molécule à l'autre. La sélection d'un β-bloquant se fera en fonction de sa cardiosélectivité, de l'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)[13] (*Tableau 10*), de leur liposolubilité ou encore de ses effets stabilisants de membrane[14].

On différencie les β-bloquants cardiosélectifs (Aténolol, Bisoprolol, Nébivolol…) des β-bloquants non cardiosélectifs (Propranolol, Carvédilol…). Les β-bloquants cardiosélectifs ont une action préférentielle sur les récepteurs β-1 adrénergiques entraînant une diminution de la FC au repos, mais surtout à l'effort (effet chronotrope négatif), de la contractilité myocardique

---

[11] La compliance artérielle est la capacité de souplesse et de distension de la paroi artérielle en fonction de la pression sanguine.
[12] Le barorécepteur est un récepteur présent dans la couche de tissu élastique des vaisseaux sanguins. Ils sont sensibles à la PA (par mesure de l'étirement de la paroi), et servent ainsi à réguler celle-ci par l'intermédiaire des voies sympathiques et parasympathiques.
[13] Activité agoniste partielle, faible capacité de stimulation des récepteurs adrénergiques
[14] Réduction de la perméabilité des canaux ioniques membranaires des cellules myocardiques à l'origine d'une modification particulière des potentiels d'action. Les stabilisants de membranes sont appelés parfois « bloqueurs du canal sodique »

(effet inotrope négatif), du débit cardiaque et sont associés à une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique. Ils ralentissent également la vitesse de conduction et diminuent l'excitabilité cardiaque.

Les β-bloquants non cardiosélectifs agissent sur les récepteurs β-1 et β-2 adrénergiques, avec des effets cardiaques désirés et des effets broncho-pulmonaires et vasculaires indésirables. En effet, les récepteurs β-2 sont responsables de la contraction des fibres musculaires lisses bronchiques, vasculaires et utérines. Les β-bloquants non cardiosélectifs peuvent donc conduire à des effets bronchoconstricteurs et favoriser une hyperactivité bronchique et une vasoconstriction limitant ainsi la ventilation maximale. En raison de ces EI, cette catégorie de β-bloquants doit être proscrite chez les sujets asthmatiques ou ceux ayant un syndrome de Raynaud. Les β-bloquants non cardiosélectifs induisent également des limitations métaboliques (lipolyse, glycolyse et glycogénolyse hépatique) à l'effort en limitant en partie les adaptations mitochondriales (168). De plus, ils peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie en relation avec la stimulation sympathique (tachycardie, sensations de palpitations, d'angoisse, tremblements), qui sont moins perçus, et ont été décrits comme pouvant retarder la normalisation de glycémie lors d'une hypoglycémie.

Les β-bloquants à ASI vont induire un effet β-agoniste partiel responsable d'une vasodilatation périphérique. Les ASI permettent donc une diminution moindre du rythme et du DC et une réduction des éventuels effets bronchoconstricteurs et vasoconstricteurs.

Tableau 10 : Classification des β-bloquants (15)

Les substances béta-bloquantes

Non sélectifs (beta-1 et 2)		Sélectifs beta 1	
Avec ASI*	**sans ASI**	**avec ASI**	**sans ASI**
Oxprenolol Pindolol Alprenolol Penbutolol	Propranolol Timolol Nadolol Carvedilol Sotalol Labetalol	Acebutolol° Celiprolol	Atenolol° Metoprolol Bisoprolol Nebivolol

2.2.3.3.1.2. <u>β-bloquants et AP</u> (133)(169)

Les β-bloquants vont limiter les adaptations aérobies puisque le système adrénergique et ses différents récepteurs ont un rôle majeur dans les adaptations CV et métaboliques lors d'un exercice dynamique. Le blocage des récepteurs adrénergiques a peu d'effet sur les efforts anaérobies. Il est classique de rapporter une fatigue et une baisse de la capacité physique avec les β-bloquants dues à une tolérance à l'effort modifiée. Ces molécules constituent une

classe hétérogène et leur effet limitant sur la performance dépend de la molécule. Chez les sujets sains ou hypertendus peu ou moyennement entraînés, le VO_2max est diminué de 5 à 10% et le temps d'endurance de 20 à 40% selon les β-bloquants (170)(171).

Les β-bloquants, antagonistes adrénergiques, peuvent induire selon la molécule :

- une PA réduite et une diminution de la FC : au repos, mais surtout à l'effort
- une limitation de la bronchodilatation
- une limitation de la vasodilatation périphérique
- une limitation de la libération d'insuline et de glucagon
- une diminution de la glycogénolyse hépatique
- une diminution de la durée de l'exercice plus marquée par les β-bloquants non cardiosélectifs
- une diminution du débit sanguin musculaire

Par conséquent, cette classe de médicament s'oppose donc aux modifications physiologiques liées à l'AP.

Par ailleurs, ces molécules peuvent provoquer des EI notamment sur la fonction de thermorégulation (avec une sudation accrue) et également augmenter le risque d'hypotension post-exercice subite et excessive. Ainsi, les patients doivent être éduqués sur les signes d'hyperthermie et sur l'importance d'une hydratation adéquate. Il est nécessaire également d'inciter les patients à ne jamais arrêter brutalement l'AP mais de faire une période de récupération sur 10 minutes en fin d'exercice. En ce qui concerne le risque de masquer certains symptômes d'hypoglycémie (comme la tachycardie) au cours des exercices prolongés, en particulier chez les diabétiques traités par insuline ou les médicaments hypoglycémiants, il faut surtout intensifier la surveillance glycémique chez ces sujets (131). Enfin, selon les molécules, la pharmacocinétique des β-bloquants à l'effort est différente. Ainsi les concentrations d'acébutolol, d'aténolol, de bisoprolol et de propranolol augmentent lors des exercices intenses (bisoprolol au repos : 4,99 ± 2,73ng/mL, exercice : 6,49 ± 5,58ng/mL, récupération : 4,90 ± 3,06ng/mL), alors que celles de nébivolol et de carvédilol ne semblent pas modifiées (79)(172).

Dès lors, le médecin doit déterminer la FC maximale du patient et adapter son mode d'entraînement. Lorsque cela est possible, il faut éviter de prescrire un β-bloquant en première intention chez le sportif, afin de ne pas entraîner de limitation importante à l'exercice et le risque d'une mauvaise observance, et privilégier une autre classe de médicament. Les β-bloquants cardiosélectifs ont des effets moins délétères sur la performance et ceux qui ont un effet vasodilatateur périphérique sont moins limitant et mieux tolérés chez l'hypertendu actif

(170)(173). Cependant en cas de prescription, les β-bloquants cardiosélectifs doivent être préférés pour leurs effets moins marqués sur les performances et il est nécessaire de faire une épreuve d'effort pour adapter la posologie de manière individuelle.

2.2.3.3.2. Les bloqueurs du système rénine angiotensine (SRA)

2.2.3.3.2.1. Rappel physiopathologique

Le système rénine-angiotensine (SRA) (*Figure 18*), dont le but est d'assurer l'homéostasie hydrosodée, est considéré comme un système hormonal : la rénine circulante émanant des cellules juxtaglomérulaires rénales convertit l'angiotensinogène provenant du foie en angiotensine I. Cette dernière est alors transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II est ensuite distribuée dans les organes par la circulation sanguine et provoque des effets physiologiques. Ce système conduit à des réponses physiologiques importantes : rétention hydrosodée, augmentation de la volémie, augmentation de la perfusion juxtaglomérulaire et augmentation de la pression artérielle (174).

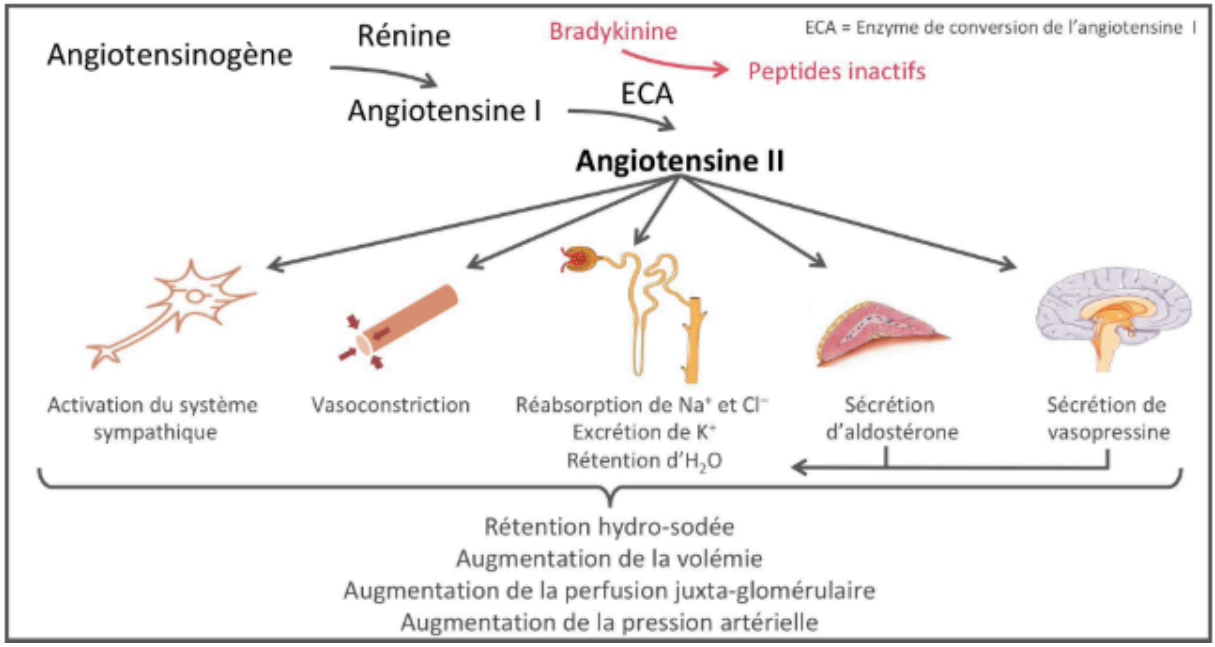

Figure 18 : Le système rénine-angiotensine (174)

Le rôle principal du SRA est de garantir la régulation de la PA à court et à long terme. En effet, l'angiotensine II a un effet vasoconstricteur très puissant en stimulant la vasoconstriction des artérioles (direct et indirect, via le relargage de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques), provoquant une hausse des résistances périphériques et le maintien de la filtration glomérulaire. Elle est responsable également d'une hypertrophie vasculaire et

cardiaque, et d'une augmentation de la synthèse et du dépôt de collagène produits par les fibroblastes. De plus, l'angiotensine II a pour effet rénal de diminuer l'excrétion de Na^+ et d'augmenter l'excrétion urinaire de K^+ par différents mécanismes : effet direct en augmentant la réabsorption de NA^+ par stimulation des échangeurs Na^+/K^+ et du transporteur $Na^+/K^+/2Cl^-$ et libération d'aldostérone de la corticosurrénale. Elle stimule par ailleurs la production de vasopressine au niveau de l'hypophyse, hormone qui augmente la tonicité des vaisseaux sanguins et réduit le volume des urines. L'angiotensine II provoque donc une augmentation de la rétention d'eau et une élévation de la PA (174).

2.2.3.3.2.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) empêchent de manière compétitive la conversion de l'angiotensine I (Ag I) en angiotensine II (Ag II) (peptide actif), ainsi que la dégradation de la bradykinine en peptides inactifs (*Figure 19*). Ils sont indiqués dans la prise en charge de l'HTA, mais également dans l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus du myocarde et la néphropathie du diabète. L'inhibition de l'Ag II va empêcher son action vasoconstrictrice ainsi que la sécrétion d'aldostérone (rétention hydrosodée) par la corticosurrénale. De plus, l'augmentation de la concentration en bradykinine va provoquer une synthèse plus importante de prostaglandines vasodilatatrices. L'ensemble de ces mécanismes concourent donc à une baisse de la PA par diminution des résistances vasculaires périphériques. Elle est d'autant plus importante que le SRA est stimulé comme par un régime hyposodé ou par un traitement diurétique. Cependant cette accumulation de bradykinine peut engendrer de la toux ou des angiocedèmes (175).

2.2.3.3.2.3. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans)

Tout comme les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'Ag II vont agir au niveau du SRA. Ils bloquent de manière compétitive l'action de l'Ag II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine (*Figure 19*). Ils sont utilisés majoritairement dans l'HTA et d'une manière générale, comme une alternative thérapeutique chez les patients intolérants ou allergiques aux IEC (toux, allergie…) (175).

2.2.3.3.2.4. Inhibiteurs de la rénine (Aliskiren)

La rénine est l'enzyme responsable de la formation de l'Ag I à partir de l'angiotensinogène. Les inhibiteurs de la rénine, empêchant la formation de l'Ag I, réduisent la PA et la concentration d'Ag I, d'Ag II et d'aldostérone. Ainsi, ils augmentent la concentration plasmatique de rénine comme les IEC et les sartans (175).

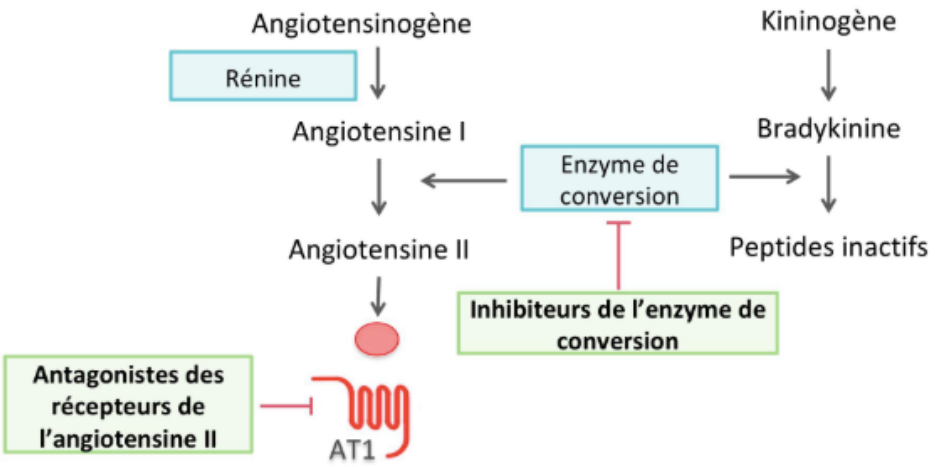

Figure 19 : Sites d'actions des bloqueurs du SRA (174)

2.2.3.3.2.5. Bloqueurs du système rénine angiotensine et AP

L'activité rénine plasmatique rénale et l'Ag II augmentent proportionnellement à l'intensité de l'effort (176). L'Ag II participe à l'augmentation des résistances périphériques directement et indirectement en stimulant la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. Les effets potentiellement délétères du blocage du SRA à l'effort sur les capacités d'adaptation rénales aux contraintes de l'exercice sont discutées car les effets des bloqueurs du SRA sont indépendants des actions de l'Ag II (177). Il n'y a pas de diminution significative de la performance sportive en particulier aérobie aussi bien pour les IEC que les sartans. Avec les bloqueurs du SRA, il y a une baisse de la rétention hydrosodée, une baisse de la volémie ainsi qu'une baisse de la PA. La complication n'est pas vraiment pendant l'exercice, mais plutôt lorsque celui-ci est terminé. Par le phénomène de transpiration, la perte d'ions associée à une baisse de la rétention hydrosodée est potentiellement responsable de troubles de la natrémie. Il y a donc un risque à l'arrêt de l'AP d'une baisse de la PA et d'une hypotension. Cette baisse de la PA associée à une baisse des résistances périphériques peut conduire à une hypotension post-exercice (vertiges, syncope). Il est donc recommandé de diminuer progressivement la pratique sportive avec un retour au calme sur 10 minutes. Les

sportifs doivent avoir à disposition une eau riche en ions, s'ils sont traités par ces molécules afin d'éviter la perte de sodium et de permettre une meilleure récupération.

Lors d'un exercice prolongé, les perturbations du débit sanguin rénal sont en contrepartie compensées par la stimulation du SRA. Il faudra tout de même surveiller les épreuves de longue durée avec un risque de déshydratation marqué pouvant provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle due au blocage prolongé des adaptations physiologiques du SRA. Il est donc préférable de conseiller à un hypertendu modéré de se passer de son traitement le jour d'une AP prolongée, afin d'éviter une hypotension symptomatique (178).

2.2.3.3.3. Les diurétiques

2.2.3.3.3.1. Généralités (179)(180)

L'ensemble des diurétiques a la particularité d'augmenter l'excrétion de sodium et de l'eau par les reins. Cet effet est exercé par une inhibition de la réabsorption rénale du sodium en agissant sur différents niveaux du tubule rénal. La capacité de ces molécules à modifier la balance hydrosodée explique leur utilisation dans le traitement des états œdémateux et de l'HTA. L'augmentation de la natriurèse a pour conséquence la diminution de la volémie et de la natrémie.

Selon leur site d'action sur le tubule rénal, les diurétiques peuvent être classés en trois catégories principales (*Figure 20*) :

- Les **diurétiques de l'anse** (furosémide, bumétanide, etc.) s'opposent à la réabsorption de sodium (Na), potassium (K) et de chlore (Cl) au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé par compétition avec le cotransporteur Na-K-2Cl. Ils entraînent une élimination de 20 à 25% de la quantité de Na filtrée.
- Les **diurétiques thiazidiques** (hydrochlorothiazide, indapamide, etc.) vont empêcher la réabsorption de chlore et de sodium au niveau de la partie proximale du tube distal par compétition sur le co-transporteur NaCl. Leur rôle est modeste, entraînant une élimination de 5 à 10% du Na filtré.
- Les **diurétiques hyperkaliémiants** (épargnant le K) agissent sur le tube collecteur cortical où l'on retrouve l'amiloride qui bloque le canal épithélial sodique et les antialdostérones (spironolactone et éplérènone) qui entrent en compétition et s'opposent aux effets de l'aldostérone. Leur effet natriurétique est faible, entraînant une excrétion de 1 à 3% du Na filtré. Ils sont essentiellement utilisés en association avec les thiazidiques pour éviter une fuite urinaire de K.

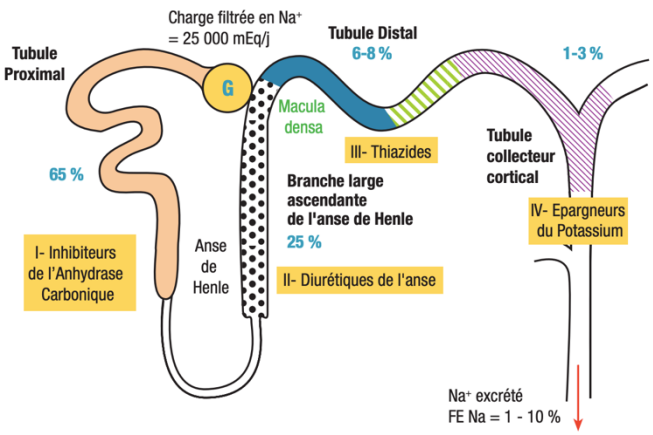

Figure 20 : Site d'action des diurétiques (180)

2.2.3.3.3.2. Diurétiques et AP

Il est important d'informer le sujet actif sur les potentiels risques liés à l'usage de ces médicaments. L'AP induit de manière aiguë un déséquilibre de la balance hydrique et une hypotension post-exercice, et un exercice régulier à long terme fait baisser la tension artérielle, augmentant ainsi les propriétés pharmacologiques des diurétiques (181). La réduction du volume plasmatique (hypovolémie) induite par ces molécules va perturber la thermorégulation. Il est à noter que l'exercice et les diurétiques provoquent indépendamment une perte de liquide et d'électrolytes. Ainsi, il est nécessaire d'éviter certaines situations défavorables comme les efforts prolongés, les températures élevées ou une hydratation insuffisante pouvant conduire à une hypotension voire au malaise. Il est donc important de s'hydrater avant, pendant et après l'exercice, afin d'éviter la chute de la volémie et de diminuer progressivement la séance par un retour au calme d'une dizaine de minutes pour éviter l'hypotension post-exercice (vertiges, syncopes). Quel que soit le sport, le déséquilibre électrolytique, plus particulièrement la perte de potassium (sauf pour les diurétiques hyperkaliémiants) peut provoquer des fatigues musculaires (crampes) et aboutir à une hyperexcitabilité cardiaque. Les sports d'endurance sont donc peu favorables à l'utilisation de cette molécule. Cependant un diurétique ne s'oppose pas à la pratique de l'AP, mais il faut une adaptation de l'exercice à la situation (168)(182).

2.2.3.3.4. Conclusion

Le choix du traitement CV chez un patient dont la condition physique ne contre-indique pas la pratique d'une AP intensive doit être réfléchi et individualisé. L'éducation du patient sur les

effets du traitement, la nécessité d'une bonne observance et le respect des horaires en fonction de la pratique sportive ont aussi une importance particulière dans ce contexte. Quoi qu'il en soit, chez un hypertendu sportif, il faut savoir adapter le traitement et la pratique sportive afin d'obtenir une efficacité et une sécurité maximale liée à une bonne observance. Il convient d'éduquer le sportif vis-à-vis de son traitement et de son entraînement. Ainsi, en cas d'entraînement ou de compétition de durée très prolongée (> 2 heures), la prise thérapeutique devra être adaptée dans son horaire et/ou sa posologie pour éviter la survenue d'une hypotension symptomatique. Le Pr François Carré préconise de ne pas prendre son traitement antihypertenseur le jour d'une compétition, notamment quand il s'agit d'une épreuve d'endurance comme le marathon. Dans le cas de certaines disciplines comme le tennis, où l'effet vasodilatateur n'est pas le même à l'issue de l'effort, il conseille aux sportifs de tester à l'entraînement la survenue d'éventuels EI. Sinon, il préconise également de décaler les prises de médicaments puisque leur efficacité est de 24 heures, les diurétiques par exemple peuvent être pris de préférence après l'exercice physique (6)(178).

2.2.4. AP et Dyslipidémies

2.2.4.1. Généralités (183)

Les dyslipidémies, correspondant à une perturbation du métabolisme lipidique, constituent un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires. Selon les paramètres biologiques anormaux, on distingue différentes dyslipidémies dans la classification de De Gennes : les hypercholestérolémies pures, les dyslipidémies mixtes et les hypertriglycéridémies. On distingue le LDL-c (Low Density Lipoprotein cholesterol) du HDL-c (High Density Lipoprotein cholesterol), qui sont des transporteurs du cholestérol, insolubles dans le sang. Le diagnostic de dyslipidémie est posé suite à la réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique. Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique est considéré comme normal lorsque le taux de LDL-c est inférieur à 1,6 g/L (4,1 mmol/L), celui de triglycérides (TG) est inférieur à 1,5 g/L (1,7 mmol/L) et le taux de HDL-c est supérieur à 0,4 g/L (1 mmol/L). En France, 1 adulte sur 2 présente une dyslipidémie. L'hypercholestérolémie pure est la plus fréquente (27,5% des cas) contre 2,4% des cas pour l'hypertriglycéridémie pure. Cette hypercholestérolémie caractérisée par un taux de cholestérol total et surtout de LDL-C anormalement élevé doit être efficacement traitée pour éviter la survenue d'AVC et/ou de problèmes coronariens. Les valeurs cibles de LDL-C total à atteindre varient selon le risque CV du patient (*Tableau 11*). Les règles hygiénodiététiques (régime alimentaire et activité physique) sont les premières à être prescrites et seront si besoin associées à un médicament hypolipémiant. Les statines et les

fibrates qui constituent les deux classes majeures d'hypolipidémiants vont être traités dans les parties suivantes.

Tableau 11 : Bilan lipidique normal et valeurs cibles du LDL-c (183).

Profil du patient*	
Sans facteur de risque cardiovasculaire	**Bilan normal** : LDL-c < 1,6 g/l ; TG < 1,5 g/l ; HDL-c > 0,4 g/l
Risque cardiovasculaire faible SCORE < 1 %	Objectif : LDL-c < 1,9 g/l
Risque cardiovasculaire modéré 1 % ≤ SCORE < 5 %	Objectif : LDL-c < 1,3 g/l
Risque cardiovasculaire élevé 5 % ≤ SCORE < 10 %	Objectif : LDL-c < 1 g/l
Risque cardiovasculaire très élevé SCORE ≥ 10 %	Objectif : LDL-c < 0,7 g/l

2.2.4.2. Les statines

2.2.4.2.1. Généralités (184)

Utilisées dans le traitement des hypercholestérolémies essentielles et des hyperlipidémies mixtes en supplément des règles hygiénodiététiques, les statines inhibent par compétition l'activité de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase), enzyme impliquée dans la synthèse hépatique du cholestérol. La répercussion de cette baisse de concentration en cholestérol intracellulaire est la surexpression des protéines SREBP (sterol regulatory element-binding protein), responsable de l'augmentation des récepteurs LDL au niveau des hépatocytes, et donc l'extraction par le foie des LDL et VLDL plasmatique circulant (*Figure 21)*. Une baisse du LDL et du VLDL plasmatique et une faible diminution des TG sont alors observées, ainsi qu'une légère augmentation du HDL. Les statines sont généralement bien tolérées ; néanmoins il existe un risque de toxicité musculaire et hépatique qui peut être potentialisé par des inhibiteurs des cytochromes P450. Une surveillance particulière est réalisée concernant la fonction hépatique et la survenue d'EI musculaires.

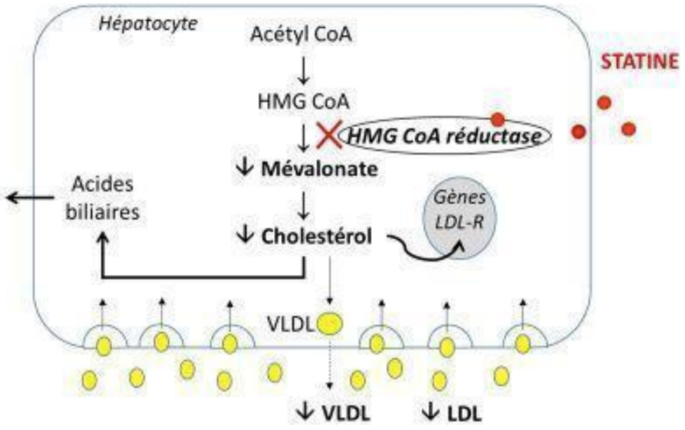

Figure 21 : Mécanisme d'action des statines (184).

2.2.4.2.2. Statines et AP

Les statines ne semblent pas réduire les performances physiques. Cependant, ces médicaments présentent des EI ayant une incidence particulière chez le sportif. En effet, les statines sont connues pour provoquer des douleurs musculaires (myalgies) souvent associées à une élévation des Créatine Phosphokinases[15] (CPK). L'augmentation du débit sanguin musculaire notamment lors d'une AP intense conduit à une augmentation de l'arrivée du médicament vers le muscle et donc à une potentialisation de la toxicité de cette molécule vis-à-vis des cellules musculaires. Près d'un quart des patients sous statines exerçant une AP intense et régulière ont ressenti des douleurs ou gènes musculaires parfois invalidantes. Les statines sont également responsables d'asthénie, présente chez 20 à 40% des patients d'après certaines études. Ces deux effets indésirables peuvent donc interagir avec l'activité physique et conduire à sa diminution voir à son arrêt pourtant indispensable. Par ailleurs, il faut rendre vigilant le patient et l'informer sur les différents symptômes des EI liés à ces médicaments (crampes musculaires, douleurs, problèmes tendineux) et plus rarement des EI graves tels que la rhabdomyolyse. Il doit rapidement avertir le médecin ou le pharmacien afin de réaliser un dosage de CPK par exemple. L'augmentation des CPK étant un phénomène naturel à la suite d'un effort physique important, la seule contrainte est d'éviter les APs 48 heures avant un dosage des CPK afin de ne pas perturber les résultats (185).

Il est essentiel également de souligner aux patients que la pratique de l'AP doit être réalisée de manière progressive, de fractionner la pratique pour adapter l'organisme au fur et à mesure

[15] Les CPK sont des enzymes musculaires. Lorsque des cellules musculaires sont détruites, les CPK sont libérées dans la circulation sanguine et leur concentration est augmentée. En pratique, les CPK s'élèvent dans le sang lors de toute atteinte musculaire : celles liées à la prise de statines, mais aussi à un infarctus du myocarde, un traumatisme musculaire… De même, une activité physique ou sportive intense peut provoquer une augmentation des CPK parfois importante et toujours transitoire (185).

et éviter l'altération des muscles, surtout lors de la prise de ce médicament. Par ailleurs, il est nécessaire qu'ils aient une hydratation adéquate (avant, pendant et après l'exercice) et de ne pas cumuler les difficultés c'est-à-dire d'éviter l'AP en extérieur en cas de température extrême puisque l'organisme aurait l'AP, la température et le médicament à gérer. Le médecin, en fonction des habitudes sportives du patient, adapte la prise du médicament. Ainsi il est nécessaire d'éviter la prise de la statine juste avant d'effectuer l'AP car la réorientation de la circulation sanguine vers le muscle pendant l'exercice entraine un risque de pic d'absorption du médicament. Il est donc préconisé de prendre le médicament après la pratique sportive. À noter que les personnes physiquement actives, du fait de l'impact de l'AP sur les facteurs de risque CV sont des sujets majoritairement à bas risque CV. Le risque de mortalité est donc déjà fortement diminué (186).

2.2.4.3. Les fibrates

2.2.4.3.1. Généralités (187)

Les fibrates représentent également une classe importante d'hypolipémiants. Ils agissent en activant les récepteurs nucléaires appelés PPARα (peroxisome proliferator activing receptors alpha). Les PPARα activés s'associent à un autre récepteur nucléaire, le récepteur X aux rétinoïdes (RXR). Le complexe PPAR/RXR activé se lie à des PPRE (peroxisome proliferator response elements) qui régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en TG (chylomicrons et VLDL) et des HDL. Ainsi, l'activité de la lipoprotéine lipase est augmentée, et est responsable d'une baisse de la concentration des TG et des VLDL plasmatiques. Les PPARα favorisent également l'expression accrue des protéines Apo-AI et Apo-AII (apolipoprotéines), associées à une augmentation de la concentration de HDL (*Figure 22*). Au niveau hépatique, les PPARα stimulent la β-oxydation des acides gras diminuant la synthèse des TG.

Les fibrates sont donc principalement indiqués dans l'hypertriglycéridémie, mais aussi dans les dyslipidémies mixtes dont la cause principale est une hypertriglycéridémie ou une hypo-HDL-émie. En cas d'intolérance aux statines, les fibrates peuvent être utilisés notamment dans l'hypercholestérolémie essentielle. Ils peuvent également être responsables d'EI musculaires et hépatiques, mais avec une intensité plus faible par rapport aux statines.

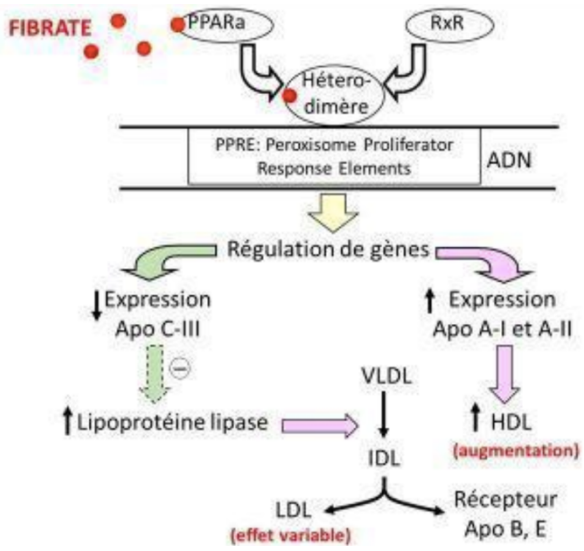

Figure 22 : Mécanisme d'action des fibrates (187)

2.2.4.3.2. Fibrates et AP

Comme pour les statines, des cas d'atteinte musculaire et exceptionnellement de rhabdomyolyse réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés lors de la prise de fibrate. La redistribution du flux sanguin vers les muscles actifs observée lors d'une AP intense, conduit à une potentialisation de la toxicité des fibrates vis-à-vis des cellules musculaires. Les recommandations évoquées pour les patients sous statine peuvent donc également s'appliquer lors de l'usage de fibrate.

2.2.5. AP et Anticoagulants

2.2.5.1. Généralités

Les anticoagulants sont prescrits pour fluidifier le sang et réduire le risque de formations de caillots au niveau des vaisseaux sanguins. Ces molécules sont indiquées dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques[16]. Ils représentent un enjeu de santé publique. En effet, 14% des sujets de plus de 65 ans ont pris des anticoagulants en 2013 (188). Il existe deux classes d'anticoagulants : les injectables et par voie orale.

[16] Ils sont prescrits aux patients souffrant de fibrillation auriculaire valvulaire ou non (trouble du rythme), ainsi qu'en cas de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire et permet d'éviter leur récidive, ou encore après la pose d'une prothèse valvulaire cardiaque, après un infarctus du myocarde, etc.

2.2.5.1.1. Les anticoagulants injectables (189)

Les anticoagulants injectables regroupent principalement les héparines de bas poids moléculaire (Lovenox®, Innohep® …), l'héparine non fractionnée (Calciparine®) et un antithrombotique, le fondaparinux. Ces médicaments empêchent la formation d'un thrombus en bloquant la formation de thrombine. Ils sont administrés par injection intraveineuse ou sous-cutanée, ou encore par perfusion. Ils sont essentiellement utilisés à la suite d'un incident aigu (infarctus du myocarde, thrombose veineuse), car ils ont l'avantage d'avoir une action rapide (1 heure), mais surtout après une intervention chirurgicale ou lors d'une hospitalisation nécessitant une immobilité. Ils visent à éviter le risque de thrombose veineuse lors de ces situations à risque, et sont administrés à faible dose, pour une durée de traitement courte.

2.2.5.1.2. Les antivitamines K (189)

Parmi les anticoagulants par voie orale, on distingue les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD). Depuis la mise sur le marché des AOD, les AVK représentent à présent un peu moins de la moitié des prescriptions. Ces médicaments bloquent la production des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants par le foie et correspondent à des anticoagulants oraux « indirects ». De par leurs mécanismes d'action, les AVK ne sont pas utilisés seuls en urgence, mais en relais d'un autre traitement anticoagulant, car ils ont besoin d'un délai avant d'être efficaces. On distingue principalement trois molécules : la fluindione (Préviscan®), l'acénocoumarol (Sintrom®) et la warfarine (Coumadine®). Le risque hémorragique important, ainsi qu'une grande variabilité interindividuelle exigent une surveillance rigoureuse et donc un dosage de l'INR (pour International Normalized Ratio, facteur de mesure de la coagulation sanguine).

2.2.5.1.3. Les anticoagulants oraux directs (189)

Les AOD comprennent 4 molécules différentes : l'apixaban (Eliquis®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'edoxaban (Lixiana®) qui interviennent sur le facteur X activé (facteur de coagulation), et le dabigatran (Pradaxa®) qui intervient sur la thrombine (enzyme qui transforme le fibrinogène en fibrine lors de la coagulation). Contrairement aux AVK pour lesquels la dose varie en fonction de l'INR, les AOD sont utilisés à un dosage fixe et sont efficaces en 2 heures. Enfin, il n'existe pas de test de routine pour contrôler le risque hémorragique lié à leur utilisation.

2.2.5.2. Coagulation et Exercice

2.2.5.2.1. Rappels sur l'hémostase (190)

L'hémostase représente les phénomènes physiologiques permettant de prévenir et d'arrêter les saignements et conduit à maintenir l'intégrité des vaisseaux. Ses mécanismes incluent la coagulation, la fibrinolyse, les plaquettes, les cellules circulantes ainsi que les parois vasculaires. La coagulation sanguine est un processus complexe débouchant sur la formation de thrombine qui conduira à la conversion du fibrinogène en fibrine, protéine plasmatique responsable de la formation du caillot. Ce caillot, transitoire, est résorbé quand le tissu lésé a récupéré sa structure et sa fonction normale. Trois voies participent à la cascade de coagulation (*Figure 23*) : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque qui activent le facteur X (facteur de Stuart-Prower ou prothrombinase) essentiel à la formation de thrombine (facteur IIa) et la voie commune conduisant à la formation du caillot de fibrine. La plasmine par son action protéolytique correspond à l'enzyme responsable de la dissolution du réseau de fibrine. Présente dans le sang sous forme de plasminogène inactive, elle est activée par des activateurs de plasminogène. Enfin, la fibrinolyse regroupe l'ensemble des mécanismes conduisant à la dissolution d'un caillot et la dégradation de la fibrine. Trois tests permettent de suivre la coagulation : le temps de céphaline activé (TCA) qui explore notamment la voie intrinsèque (facteurs VIII, IX, XI, XII), et le taux de prothrombine (TP ou temps de Quick), la voie extrinsèque impliquant les facteurs I (fibrinogène), II, V, VII et X. Le temps de thrombine (TT) permet de mesurer la conversion du fibrinogène en fibrine.

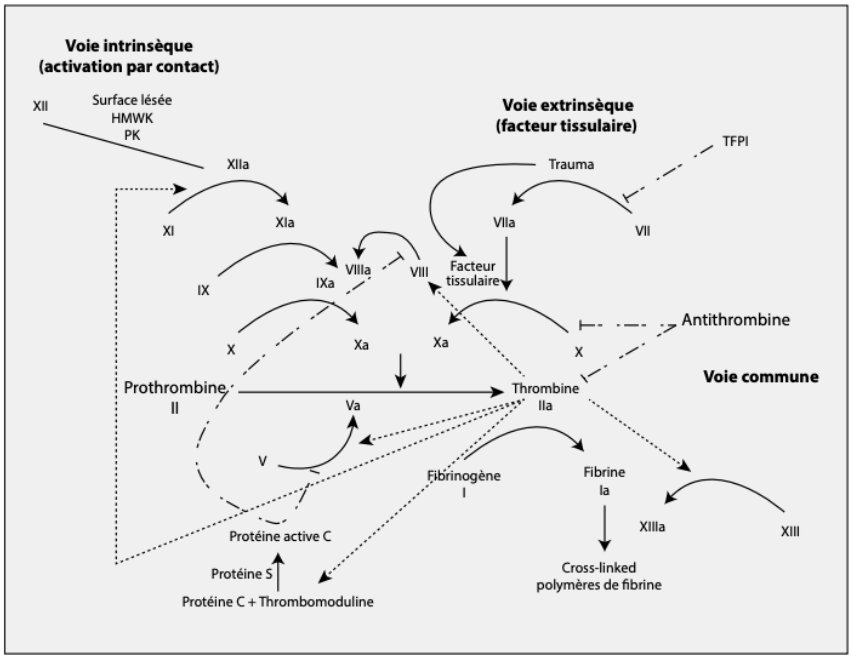

Figure 23 : Mécanismes de coagulation du sang (190)

2.2.5.2.2. Exercice aigu et entraînement

La sédentarité et l'inactivité physique participent à la diminution du potentiel de fibrinolyse et accroissent le risque de thrombose en augmentant les concentrations de l'inhibiteur I de l'activateur du plasminogène (191)(192). Les effets de l'AP aiguë sur la balance coagulation/fibrinolyse varient en fonction de sa durée et de son intensité (193)(194)(195). L'exercice léger (< 50% de VO_2max) n'entraîne pas de modification de cette balance, l'exercice modéré (50-70% VO_2max) améliore l'activité fibrinolytique, sans affecter la coagulation, alors que l'exercice intense (> 70% VO_2max) stimule à la fois la coagulation et la fibrinolyse (194). En effet, la pratique d'une AP intense aboutit généralement à une diminution du TCA qui témoigne ainsi d'une activation de la voie intrinsèque de la coagulation (196)(197). Au contraire du TP et du TT, les effets de l'AP sur ces tests sont discutés. Lors d'un exercice intense de 1 heure sur tapis roulant, il a été démontré une activation de la coagulation, se traduisant par une augmentation des taux de thrombine et de fibrine (198). Cette activation de la coagulation induite lors d'un effort aigu est due principalement à une activation du facteur VIII (facteur anti-hémophilique A). Les modifications qui se produisent au niveau de la voie de coagulation peuvent persister jusqu'à 24 heures post-exercice (196)(199). Lors des efforts de longue durée, les effets de la déshydratation se surajoutent à ceux de l'intensité (194).

Au repos ou à la fin d'un exercice, un programme d'entraînement régulier ne semble pas modifier le TCA, le TP ainsi que le TT (200)(201)(202). De même, des études sur des sédentaires soumis à une AP régulière n'ont pas montré de changement ni du taux de facteur VIII ni du niveau d'activation du facteur VIII (199)(203). En revanche, la pratique régulière d'une AP améliore les capacités de fibrinolyse en augmentant l'activateur du plasminogène (t-PA) et en diminuant l'activité de l'inhibiteur I de l'activateur du plasminogène (PAI) et l'adhésion plaquettaire au repos et après un effort (193)(195)(204). Par exemple, chez des patients souffrant d'artériopathie périphérique des membres inférieurs, après six mois d'exercice, des améliorations significatives de l'activité fibrinolytique ont été constatées avec une diminution de 23% de l'activité PAI et à une augmentation de 28% de l'activité de t-PA (205). Les diminutions d'hématocrite et de fibrinogène associées réduisent également la viscosité sanguine (193)(206).

2.2.5.3. Anticoagulants et AP

Les anticoagulants ne sont pas des médicaments quelconques et présentent un risque hémorragique majoré. Pour l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé) « l'attention des professionnels de santé est attirée sur le fait que le rapport bénéfice/risque positif de ces médicaments, est conditionné par leur bon usage ». Il est donc important d'informer le patient sous anticoagulant des risques possibles et des mesures d'hygiène bénéfiques, de s'assurer d'une bonne observance et de le faire entrer dans une démarche d'éducation thérapeutique, afin qu'il puisse maîtriser en toute autonomie son traitement.

2.2.5.3.1. Le choix de l'AP

Avant de discuter du médicament, la limite initiale est la pathologie : pour un patient avec une cardiopathie avec un cœur dilaté, une insuffisance coronarienne, un dysfonctionnement du ventricule gauche chronique et sous anticoagulants, il est déconseillé de faire du sport (207). La pratique de l'AP dépend de ce fait du degré de sévérité de la pathologie et du sport pratiqué. Si la pathologie le permet et si elle n'expose pas à un risque traumatique important, vivre avec un traitement anticoagulant ne contre-indique pas la réalisation d'une AP (189). Au contraire, l'AP est bénéfique et aide à entretenir et protéger le système cardiovasculaire. Il est cependant nécessaire d'en avertir son médecin traitant. La pratique du footing, de la natation, du golf, etc. n'est pas à risque. Toutefois, il est recommandé de s'abstenir de certains sports qui sont plus à risque de blessure ou de chute (sports de contact notamment, le ski) et, surtout s'ils n'ont jamais été pratiqués auparavant : une chute peut en effet occasionner une hémorragie interne (207).

2.2.5.3.2. Surveillance

Lors d'une AP intense ou prolongée, la viscosité sanguine et l'état d'hydratation peuvent être modifiés, et donc influer sur la concentration sanguine des anticoagulants (207). Ainsi, sous traitement par AVK, il est donc conseillé de surveiller de plus près l'INR. Il doit être calculé chez un individu durant son activité classique, dans sa vie de tous les jours. Donc si la personne est sportive, il faut calculer son INR en prenant en compte son AP. Si le patient décide de commencer ou d'arrêter sa pratique sportive, il faut informer le médecin pour tenir compte de ce changement et refaire un INR. De plus, les anticoagulants, étant des médicaments à marge thérapeutique étroite, sont sensibles à un grand nombre de facteurs, dont les compléments alimentaires qui sont très prisés par les sportifs, mais qui peuvent modifier l'INR. Par conséquent, il est nécessaire d'avertir le patient d'éviter toutes situations « déséquilibrantes » telles que la consommation de compléments alimentaires. L'AP a des propriétés anticoagulantes, mais ce qui peut être néfaste, ce sont les changements de

comportement ou d'habitude qui conduisent à la modification de la concentration des anticoagulants.

2.2.5.3.3. Interactions

Il existe peu d'études qui ont observé les effets potentiels de l'AP régulière sur les besoins en dose de warfarine et sur l'INR. Une étude récente a montré que l'exercice régulier est associé à une dose plus élevée de warfarine (6,9% plus élevée chez les patients physiquement actifs par rapport aux patients inactifs) et à un risque hémorragique plus faible (5,6 évènements contre 10,3 pour le groupe inactif) (208). Rouleau-Mailloux *et al.* (209) ont révélé des résultats similaires concernant l'association de l'AP régulière avec les besoins en warfarine. L'interaction pharmacocinétique de la warfarine avec l'AP pourrait être attribuée à différents mécanismes. La warfarine a un faible taux d'extraction hépatique et l'efficacité de ces médicaments est influencée par leur fraction non liée dans le sang (distribution) et le niveau d'activité enzymatique dans le foie (métabolisme) (88). En effet, sur les quantités totales de warfarine dans le sang, 99% sont liées aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. L'AP régulière peut réduire le niveau de warfarine libre en induisant la synthèse de protéines plasmatiques qui ont une affinité élevée pour ce médicament (210). Afin d'atteindre une concentration plasmatique comparable à celle d'un patient inactif, une dose plus élevée de warfarine doit être administrée chez le patient actif.

Par ailleurs, l'exercice régulier peut induire l'expression et l'activité des enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de la warfarine (210). Chien *et al.* (211) ont d'ailleurs récemment montré qu'un programme d'exercice de 8 semaines est associé à une augmentation significative de l'activité du CYP2C9 hépatique chez le rat. Ces résultats devront être cependant confirmés par des études réalisées sur l'homme.

Il convient également de noter que pendant l'AP, le flux sanguin est détourné du foie vers les muscles mobilisés, entraînant une modification du métabolisme des médicaments avec une extraction hépatique élevée. Au contraire, les médicaments dont l'extraction hépatique est faible, comme la warfarine, ont une clairance hépatique quasiment indépendante du flux sanguin du foie. Par conséquent, la redistribution sanguine induite par l'exercice n'a pas d'effet notable sur la pharmacocinétique de la warfarine. Hormis les changements dans le flux sanguin, les mécanismes par lesquels l'AP peut moduler de manière aiguë l'efficacité de la warfarine n'ont pas été étudiés à ce jour.

2.3. AP et Asthme

2.3.1. Généralités

L'asthme correspond à une affection respiratoire chronique induisant une inflammation des bronches, une bronchoconstriction et une hypersécrétion de mucus. Il se manifeste par divers symptômes (quintes de toux, difficultés respiratoires, sentiment d'oppression thoracique et respiration sifflante) liés à une obstruction bronchique plus ou moins importante, réversibles spontanément ou sous l'effet d'un traitement. L'origine de l'asthme est multifactorielle, avec une prédisposition familiale. Les crises sont déclenchées par des allergènes (pollens, poussière de maison, moisissures, poils d'animaux, etc.) ou par des causes (fumée de cigarette et autres polluants atmosphériques, infection bronchique, certains médicaments, anxiété, etc.). Une baisse de la température extérieure ou un exercice physique peuvent également engendrer une crise (212).

L'asthme d'effort (ou bronchospasme post-exercice (BPE)), correspondant à une obstruction bronchique transitoire, est consécutif à une AP intense (habituellement après 5 à 10 minutes) et résulte d'une hyperventilation prolongée entraînant un refroidissement et un assèchement des voies respiratoires. Cette perte d'eau conduit à une augmentation de l'osmolarité du fluide des voies respiratoires, induisant une contraction des muscles lisses après libération de médiateurs des cellules inflammatoires des voies aériennes (213).

En France sur l'année 2012-2013, l'asthme touchait environ quatre millions de personnes. La prévalence chez les enfants de plus de 10 ans est estimée à près de 11% et a significativement progressé (ratio de prévalence : 1,13) par rapport à une même enquête réalisée 7 ans plus tôt (213) tandis que chez l'adulte, elle est légèrement plus faible (entre 6 et 7%) et reste stable (215). Depuis la fin des années 80, le taux de mortalité annuel causé par l'asthme est en constante réduction (de 5 à 1,5/100 000 entre 1986 et 2006). Les chiffres se sont stabilisés aussi bien chez les adultes que chez les enfants, après une baisse initiale des taux d'hospitalisation (jusque vers 2004). La grande majorité des hospitalisations liées à l'asthme concerne les enfants de moins de 15 ans (215).

2.3.2. Bienfaits de l'AP chez l'asthmatique

La pratique d'une activité physique est un véritable paradoxe chez l'asthmatique. En effet, l'exercice physique peut engendrer un bronchospasme post-exercice (BPE) chez 70 à 90% des asthmatiques, c'est d'ailleurs l'une des raisons qui les dissuadent de faire des activités physiques importantes (216). Bien que l'effort puisse être l'élément déclencheur, l'inactivité est particulièrement délétère et fait entrer l'asthmatique dans un état de déconditionnement physique qui potentialise les effets de l'hyperréactivité bronchique (217).

Toutefois, il a été établi que l'amélioration de la capacité physique aérobie est indispensable afin de prévenir le BPE, en majorant la bronchodilatation d'exercice et en réduisant le stimulus du BPE par la diminution de la ventilation lors d'une AP d'intensité donnée. L'entraînement physique a divers effets bénéfiques sur la physiopathologie de l'asthme : il réduit le risque d'exacerbation de l'asthme et permet d'améliorer la capacité et le contrôle respiratoire, en élevant le débit cardiaque et le contrôle ventilatoire (meilleure tolérance à l'exercice). Il permet également de diminuer la dyspnée d'effort, la fréquence et la gravité de la BPE (213).

2.3.3. L'éducation thérapeutique

Avant de débuter un exercice physique, il est important de bien comprendre sa pathologie. L'éducation thérapeutique est un élément essentiel dans la prise en charge du patient asthmatique et permet de mieux faire connaître les symptômes de la maladie, ses facteurs aggravants et ses risques, les signes d'alarme et la conduite à tenir, la technique d'inhalation et les traitements de crise et de fond. C'est d'ailleurs l'une des missions du pharmacien d'officine d'assurer le suivi et l'éducation du patient asthmatique à l'officine. Il est également important de souligner les facteurs de risque tels que l'hyperréactivité bronchique, la durée et l'intensité de l'exercice, la prise de certains médicaments (β-bloquants, AINS par exemple) et l'environnement qui joue un rôle important. En effet, il est nécessaire que l'air inspiré soit humidifié et réchauffé dans les voies aériennes au moment d'atteindre les alvéoles. Donc un sujet asthmatique doit éviter de pratiquer une AP dans une atmosphère sèche et froide. Il doit privilégier une activité en milieu chaud et humide comme la natation, en prenant compte de la présence possible d'allergènes (éviter de faire une AP un jour de forte pollution et/ou de pollinisation) et éviter les sports d'altitude où l'oxygène est plus rare.

2.3.4. Le choix de l'AP (218)

Avant toute chose, il peut être propice de demander conseil à son médecin et de choisir une activité adaptée à sa pathologie, mais effectuer une AP régulière est bénéfique pour l'asthmatique. La plupart des AP sont autorisées, mais le choix se portera selon ses capacités, ses envies, mais aussi des conditions environnementales. Les sports aquatiques sont recommandés tels que la natation, l'aquagym, le water-polo, car l'atmosphère humide et chaude entraîne peu de réactions bronchiques et aide les bronches à se détendre. Ils sont cependant déconseillés si le patient présente une sensibilité au chlore. De même que les arts martiaux (tai-chi, yoga, etc.), le yoga favorisant la maîtrise de la respiration et le contrôle du souffle, ainsi que la randonnée, le vélo, etc., améliorent la capacité respiratoire. D'autres sports peuvent être conseillés comme les sports collectifs (handball, volleyball…), le tennis, la gymnastique, l'aviron, etc. L'équitation est déconseillée en raison d'un terrain allergène important (poils d'animaux, foin). La plongée sous-marine est devenue possible, lorsqu'un patient présente un asthme bien contrôlé et non sévère. Il est nécessaire cependant d'obtenir un certificat délivré par un praticien spécialisé dans ce domaine pour pratiquer cette discipline.

Avant le début de l'exercice, il est important d'effectuer au préalable un échauffement qui accélère progressivement le rythme respiratoire et prépare les bronches à l'AP, de bien s'hydrater régulièrement avant, pendant et après l'effort, et au terme de l'AP, de réduire progressivement l'intensité pour retrouver une respiration de repos. Il est recommandé de respirer par le nez pour éviter l'assèchement des bronches puisque l'air inhalé se réchauffe et s'humidifie dans les narines avant d'atteindre les alvéoles.

2.3.5. Les traitements de l'asthme et l'AP

L'objectif thérapeutique est d'assurer un bon contrôle de l'asthme avec le traitement pharmacologique, l'éducation thérapeutique du patient et l'éviction des facteurs déclenchants. Les médicaments utilisés dans l'asthme sont classés en deux catégories : les traitements de la crise soulageant rapidement les symptômes et représentés par les β_2 agonistes d'action rapide et brève, et les traitements de fond visant à diminuer la fréquence et l'intensité des crises (corticoïdes inhalés, β_2 agonistes de longue durée d'action, montélukast, théophylline, omalizumab, tiotropium). Les traitements pour contrôler l'asthme seront mis en place en fonction de cinq stades décrits (*Annexe 2*). Dans cette partie, j'ai décidé de traiter les β_2 agonistes de courte durée d'action et la théophylline, bien qu'elle ne soit pratiquement plus utilisée dans le traitement de l'asthme.

2.3.5.1. β_2 agonistes de courte durée d'action

Ils sont utilisés en première intention dans le traitement de la crise et induisent en quelques minutes une bronchodilatation qui peut durer jusque 4 heures environ. Ce sont des agonistes directs et sélectifs des récepteurs β adrénergiques bronchiques. La stimulation de ces récepteurs provoque la synthèse d'AMP cyclique et une baisse de la concentration intracellulaire de calcium occasionnant un relâchement de la musculature lisse bronchique et une bronchodilatation (219). Sur avis médical, il est recommandé d'inhaler 1 à 2 bouffées de bronchodilatateur (exemple : Ventoline) 15 minutes avant le début de l'activité physique afin de limiter le risque d'apparition d'un asthme d'effort.

2.3.5.2. Théophylline

La théophylline (Théostat, Dilatrane, Tedralan), utilisée dans le traitement de fond et présentée sous forme orale, permet le relâchement des fibres musculaires lisses bronchiques et exerce une action bronchodilatatrice permettant une amélioration de la fonction pulmonaire et des symptômes. Du fait d'une marge thérapeutique très étroite, elle n'est quasiment plus utilisée dans le traitement de l'asthme et son utilisation est limitée par de nombreuses interactions médicamenteuses et par ses effets indésirables (trouble du sommeil, anorexie, excitation et tachycardie). Les facteurs susceptibles d'affecter la clairance de la théophylline doivent être surveillés afin de s'assurer que le risque de toxicité soit faible tout en maintenant une dose thérapeutique. Schlaeffer *et al.* (76) ont analysé les effets de l'AP et de la chaleur sur la cinétique de la théophylline chez six volontaires sains au repos, lors d'exercices légers et modérés et lors d'exercices en milieu chaud. L'exercice, qui consistait à faire du vélo d'entraînement, a été réalisé entre 2 et 4 heures après l'ingestion orale de théophylline en solution à une dose de 200mg/m^2 de surface corporelle. Les données pharmacocinétiques ont été obtenues à partir du moment de l'ingestion de théophylline, pendant la période d'exercice et 4 heures après l'arrêt de l'exercice. Les résultats ont montré une augmentation significative de la demi-vie de la théophylline et des réductions de la clairance plasmatique ont été observées pendant les exercices à 30% de VO_2max à 22°C et 40°C, ainsi que pendant l'exercice à 50% de VO_2max à 22°C. Respectivement de 8,5, 8,0 et 7,2 heures aux trois séances d'exercice, contre 6,4 heures au repos, la demi-vie de la théophylline a donc augmenté respectivement de 33%, 25% et 12%. De même, la clairance plasmatique était significativement différente avec respectivement 0,70 (30%), 0,62 (37%) et 0,75 ml/min/kg (24%) contre 0,99ml/min/kg au repos. La théophylline est considérée comme un médicament ayant un faible taux d'extraction hépatique (*Tableau 6, - 52 -*), or les médicaments dont

l'extraction hépatique est faible ont une clairance hépatique quasiment indépendante du flux sanguin hépatique. Dans la présente étude, malgré un taux d'extraction hépatique faible, l'élimination de la théophylline a été affectée par l'exercice, avec une demi-vie prolongée et une clairance hépatique diminuée, comme ce que l'on aurait pu attendre d'un médicament avec un taux d'extraction hépatique élevé. Il faudrait davantage de recherches sur l'interaction entre l'AP et la cinétique de la théophylline pour expliquer les raisons de ces résultats. Cependant, ces observations peuvent avoir des implications cliniques importantes dans l'ajustement de la posologie de la théophylline. Ainsi, les individus modérément actifs peuvent avoir besoin de moins de théophylline que leurs homologues sédentaires (76).

2.3.6. Conséquences

L'entraînement physique est bien toléré chez les personnes asthmatiques. Ainsi, les personnes souffrant d'asthme stable devraient être encouragées à participer à un entraînement physique régulier, sans crainte d'exacerbation des symptômes. Pour éviter la possible apparition d'un asthme d'effort, l'inhalation d'un β_2 agonistes de courte durée d'action peut être conseillée avant la réalisation d'un exercice. Concernant la théophylline, il sera nécessaire d'ajuster la posologie ou de décaler la prise en fonction de l'AP après un avis médical.

Conclusion

À l'heure où la consommation de médicaments continue d'augmenter parallèlement à l'importance accrue accordée à l'AP pour gérer les affections chroniques, le potentiel d'interactions entre l'exercice physique et la pharmacocinétique du médicament peut s'accroître. Par ailleurs, d'après l'ensemble des données disponibles dans la littérature actuelle, il est évident que l'activité physique interagit avec certains médicaments et réciproquement. Les interactions exercice-pharmacodynamique qui affectent la performance de l'exercice sont plus facilement comprises et mesurées. Cependant, les interactions exercice-pharmacocinétique qui affectent la performance des médicaments ne sont pas aussi bien connues, notamment à cause de l'impossibilité d'obtenir des données. Cette thèse met en évidence les changements physiologiques liés aux exercices aigus et chroniques qui ont un potentiel d'effet direct sur la pharmacocinétique du médicament. Les traitements médicamenteux ne sont pas des produits anodins et peuvent conduire à des effets indésirables en cas d'une mauvaise utilisation ou association. Le lien étroit médecin-patient est important. Il est nécessaire pour un patient atteint d'une maladie chronique et pratiquant

une activité physique intense de le spécifier au praticien. L'association AP et médicament est positive mais la pratique sportive doit être adaptée à la condition physique et aux traitements médicamenteux du patient. Cette adaptation du traitement par le médecin est individualisée puisque les données biologiques sont trop limitées pour établir des généralités. En tant que pharmacien, il est important de s'assurer de l'observance du patient et de lui apporter des conseils hygiénodiététiques en lien avec son traitement. Le pharmacien peut également proposer des adaptations concernant l'intensité et la durée des exercices physiques si le patient le désire, afin de limiter le risque d'interaction AP-pharmacocinétique.

En outre, les patients désirant participer à des compétitions doivent être informés que certains médicaments sont considérés comme des dopants dans certains sports. En effet, les β-bloquants sont interdits dans certains sports : sports à risque (ski alpin, sports mécaniques…) et d'adresse (biathlon, tennis de table…) puisqu'ils contribuent à lutter contre le trac, les tremblements et l'accélération du cœur. Les diurétiques ont quant à eux la capacité de réduire ou de dissimuler la présence de substances interdites dans les urines notamment lors d'un contrôle antidopage et sont considérés comme des substances « masquantes ». La liste des médicaments interdits en compétition, hors compétition et dans certains sports peut être retrouvée sur le site de l'agence mondiale antidopage.

Bibliographie

1. OMS | Activité physique [Internet]. WHO. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/

2. Organisation mondiale de la santé. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. OMS; 2010.

3. Lenz TL. The effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol. mars 2011;7(3):257-66.

4. FEDECARDIO | L'activité électrique du cœur [Internet]. https://www.fedecardio.org. 2016 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/lactivite-electrique-du-coeur

5. Carré *et al.* Cardiologie du sport. de boeck. p. 5.

6. Carré, F. Médicaments cardio-vasculaires et sport. 2009;p.8.

7. Carré F. Pourquoi un «cœur d athlète»? [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://docplayer.fr/45565733-Pourquoi-un-coeur-d-athlete.html

8. Fagraeus L, Linnarsson D. Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. J Appl Physiol. mai 1976;40(5):679-82.

9. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 1104 p.

10. Chapitre 6 : Foie-Voies biliaires. oct 2014;page 5/39.

11. Flamm SD, Taki J, Moore R, Lewis SF, Keech F, Maltais F, *et al.* Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. Circulation. mai 1990;81(5):1550-9.

12. Froelich JW, Strauss HW, Moore RH, McKusick KA. Redistribution of visceral blood volume in upright exercise in healthy volunteers. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. oct 1988;29(10):1714-8.

13. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential Interactions between Exercise and Drug Therapy: Sports Med. 2004;34(5):293-306.

14. Le Page, C. Physiologie de l'exercice physique, entraînement et santé. Ellipses.

15. 2. Spécificités d'un coeur de sportif [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://tpe-romain-jason.e-monsite.com/pages/fonctionnement-du-coeur/2-specificites-d-un-coeur-de-sportif.html

16. Saltin B. Hemodynamic adaptations to exercise. Am J Cardiol. 26 avr 1985;55(10):42D-47D.

17. Absorption [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption

18. Traversée des membranes [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 11 avr 2019]. Disponible sur:

https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/traversee-membranes/

19. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco//poly/POLY.Chp.10.1.3.2.html#CEGBEIJE

20. Cordain L, Latin RW, Behnke JJ. The effects of an aerobic running program on bowel transit time. J Sports Med Phys Fitness. mars 1986;26(1):101-4.

21. Brouns F, Saris WH, Rehrer NJ. Abdominal complaints and gastrointestinal function during long-lasting exercise. Int J Sports Med. juin 1987;8(3):175-89.

22. Bi L, Triadafilopoulos G. Exercise and gastrointestinal function and disease: an evidence-based review of risks and benefits. Clin Gastroenterol Hepatol. sept 2003;1(5):345-55.

23. Khazaeinia T, Ramsey AA, Tam YK. The Effects of Exercise on the Pharmacokinetics of Drugs. 2000;11.

24. Minami H. The Physiology and Pathophysiology of Gastric Emptying in Humans. 1984;19.

25. Costill DL, Saltin B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. J Appl Physiol. nov 1974;37(5):679-83.

26. Ramsbottom N, Hunt JN. Effect of exercise on gastric emptying and gastric secretion. Digestion. 1974;10(1):1-8.

27. van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. déc 1999;11(6):431-9.

28. Cammack J, Read NW, Cann PA, Greenwood B, Holgate AM. Effect of prolonged exercise on the passage of a solid meal through the stomach and small intestine. Gut. nov 1982;23(11):957-61.

29. Brown BP, Ketelaar MA, Schulze-Delrieu K, Abu-Yousef MM, Brown CK. Strenuous exercise decreases motility and cross-sectional area of human gastric antrum. A study using ultrasound. Dig Dis Sci. mai 1994;39(5):940-5.

30. Casey E, Mistry DJ, MacKnight JM. Training Room Management of Medical Conditions: Sports Gastroenterology. Clin Sports Med. juill 2005;24(3):525-40.

31. Kondo T, Naruse S, Hayakawa T, Shibata T. Effect of exercise on gastroduodenal functions in untrained dogs. Int J Sports Med. mai 1994;15(4):186-91.

32. Riddoch C, Trinick T. Gastrointestinal disturbances in marathon runners. Br J Sports Med. juin 1988;22(2):71-4.

33. Markiewicz K, Lukin M. [Maximal gastric secretion during physical exertion and restitution in patients with chronic duodenal ulcer]. Pol Arch Med Wewn. janv 1988;79(1):13-9.

34. Hermansen L, Osnes JB. Blood and muscle pH after maximal exercise in man. J Appl Physiol. mars 1972;32(3):304-8.

35. McLaughlin M, Jacobs I. Exercise Is Medicine, But Does It Interfere With Medicine? Exerc Sport

Sci Rev. 2017;45(3):127-35.

36. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. févr 1997;82(2):571-6.

37. Salama NN, Eddington ND, Fasano A. Tight junction modulation and its relationship to drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 20 avr 2006;58(1):15-28.

38. van Baak MA. Influence of Exercise on the Pharmacokinetics of Drugs. Clin Pharmacokinet. 1 juill 1990;19(1):32-43.

39. Chapitre 9 : Histologie digestive. oct 2014;Pages 5/5.

40. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, Miles A, Hare B, Backx K, *et al.* Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. mars 2005;28(3):560-5.

41. Koivisto VA, Felig P. Effects of Leg Exercise on Insulin Absorption in Diabetic Patients. N Engl J Med. 12 janv 1978;298(2):79-83.

42. Fernqvist E, Linde B, Östman J, Gunnarsson R. Effects of physical exercise on insulin absorption in insulin-dependent diabetics. A comparison between human and porcine insulin. Clin Physiol. 1986;6(6):489-97.

43. Kamimori GH, Smallridge RC, Redmond DP, Belenky GL, Fein HG. The effect of exercise on atropine pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39(4):395-7.

44. Adams WC. Influence of exercise mode and selected ambient conditions on skin temperature. Ann N Y Acad Sci. 1977;301:110-27.

45. Smolander J, Kolari P, Korhonen O, Ilmarinen R. Skin blood flow during incremental exercise in a thermoneutral and a hot dry environment. Eur J Appl Physiol. 1987;56(3):273-80.

46. Lefebvre RA, Bogaert MG, Teirlynck O, Sioufi A, Dubois JP. Influence of exercise on nitroglycerin plasma concentrations after transdermal application. Br J Clin Pharmacol. août 1990;30(2):292-6.

47. Klemsdal TO, Gjesdal K, Bredesen JE. Heating and cooling of the nitroglycerin patch application area modify the plasma level of nitroglycerin. Eur J Clin Pharmacol. 1992;43(6):625-8.

48. Klemsdal TO, Gjesdal K, Zahlsen K. Physical exercise increases plasma concentrations of nicotine during treatment with a nicotine patch. Br J Clin Pharmacol. juin 1995;39(6):677-9.

49. Bur A, Joukhadar C, Klein N, Herkner null, Mitulovic G, Schmid R, *et al.* Effect of exercise on transdermal nicotine release in healthy habitual smokers. Int J Clin Pharmacol Ther. mai 2005;43(5):239-43.

50. Barkve TF, Langseth-Manrique K, Bredesen JE, Gjesdal K. Increased uptake of transdermal glyceryl trinitrate during physical exercise and during high ambient temperature. Am Heart J. sept 1986;112(3):537-41.

51. Fournier P-E. Prise d'anti-inflammatoires chez le sportif: limitons les abus. 2012;147-9.

52. Schmekel B, Borgström L, Wollmer P. Exercise increases the rate of pulmonary absorption of

inhaled terbutaline. Chest. mars 1992;101(3):742-5.

53. DiPiro JT. Concepts in Clinical Pharmacokinetics. ASHP; 2010. 264 p.

54. Définition des principaux paramètres [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/definition-principaux-parametres/

55. Distribution tissulaire à partir du sang [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/distribution-tissulaire-partir-sang/

56. van Baak MA. Influence of Exercise on the Pharmacokinetics of Drugs. Clin Pharmacokinet. 1 juill 1990;19(1):32-43.

57. Jogestrand T, Andersson K. Effect of physical exercise on the pharmacokinetics of digoxin during maintenance treatment. J Cardiovasc Pharmacol. juill 1989;14(1):73-6.

58. Jessup J, Lowenthal D, Pollock M, Williams L, Ruiz J. The Effects of Exercise Training on the Pharmacokinetics of Digoxin. J Cardpulm Rehabil. 1 mars 2000;20(2):89-95.

59. Joreteg T, Jogestrand T. Physical exercise and binding of digoxin to skeletal muscle--effect of muscle activation frequency. Eur J Clin Pharmacol. 1984;27(5):567-70.

60. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH, van Lieshout JJ, Arce-Esquivel AA, Simmons GH, *et al.* Peripheral circulation. Compr Physiol. janv 2012;2(1):321-447.

61. Yokosuka I, Hayashi M, Awazu S. Drug distribution and binding to muscle in rat. J Pharmacobiodyn. janv 1984;7(1):43-50.

62. Toutain PL, Bousquet-Melou A. Free drug fraction vs free drug concentration: a matter of frequent confusion. J Vet Pharmacol Ther. déc 2002;25(6):460-3.

63. Costill DL. SWEATING: ITS COMPOSITION AND EFFECTS ON BODY FLUIDS*. Ann N Y Acad Sci. 1 oct 1977;301(1):160-74.

64. Vorum H, Honoré B. Influence of fatty acids on the binding of warfarin and phenprocoumon to human serum albumin with relation to anticoagulant therapy. J Pharm Pharmacol. août 1996;48(8):870-5.

65. Sawka MN, Francesconi RP, Pimental NA, Pandolf KB. Hydration and vascular fluid shifts during exercise in the heat. J Appl Physiol. janv 1984;56(1):91-6.

66. Röcker L, Kirsch KA, Stoboy H. Plasma volume, albumin and globulin concentrations and their intravascular masses. A comparative study in endurance athletes and sedentary subjects. Eur J Appl Physiol. 6 déc 1976;36(1):57-64.

67. Balaban EP. Sports anemia. Clin Sports Med. avr 1992;11(2):313-25.

68. Eichner ER. The Anemias of Athletes. Phys Sportsmed. sept 1986;14(9):122-30.

69. Shaskey DJ, Green GA. Sports haematology. Sports Med Auckl NZ. janv 2000;29(1):27-38.

70. Øie S. Drug Distribution and Binding. J Clin Pharmacol. 12 nov 1986;26(8):583-6.

71. Kurz H, Fichtl B. Binding of Drugs to Tissues. Drug Metab Rev. janv 1983;14(3):467-510.

72. Hinderling PH, Hartmann D. The pH dependency of the binding of drugs to plasma proteins in man. Ther Drug Monit. févr 2005;27(1):71-85.

73. Wilting J, van der Giesen WF, Janssen LH, M. M. Weideman, Otagiri M, Perrin JH. The effect of albumin conformation on the binding of warfarin to human serum albumin. The dependence of the binding of warfarin to human serum albumin on the hydrogen, calcium, and chloride ion concentrations as studied by circular dichroism, fluorescence, and equilibrium dialysis. J Biol Chem. 10 avr 1980;255(7):3032-7.

74. Paxton JW, Calder RL. Propranolol binding in serum: comparison of methods and investigation of effects of drug concentration, pH, and temperature. J Pharmacol Methods. août 1983;10(1):1-11.

75. Morris C, Atkinson G, Drust B, Marrin K, Gregson W. Human core temperature responses during exercise and subsequent recovery: an important interaction between diurnal variation and measurement site. Chronobiol Int. avr 2009;26(3):560-75.

76. Schlaeffer F, Engelberg I, Kaplanski J, Danon A. Effect of Exercise and Environmental Heat on Theophylline Kinetics. Respiration. 1984;45(4):438-42.

77. Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, Ohno R, Kazui T, Takinami M. Influence of physical activity on warfarin therapy. Thromb Haemost. juill 1998;80(1):203-4.

78. Henry JA, Iliopoulou A, Kaye CM, Sankey MG, Turner P. Changes in plasma concentrations of acebutolol, propranolol and indomethacin during physical exercise. Life Sci. 27 avr 1981;28(17):1925-9.

79. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Klein W, Müller F, Bühring K, Lamprecht G, *et al.* Different effects of exercise on plasma concentrations of nebivolol, bisoprolol and carvedilol. Cardiovasc Drugs Ther. mars 2004;18(2):135-8.

80. Stoschitzky K, Koshucharova G, Zweiker R, Lercher P, Maier R, Klein W, *et al.* Exercise does not affect plasma concentrations of (R)- and (S)-carvedilol. Cardiovasc Drugs Ther. mars 2002;16(2):133-40.

81. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament

82. Biotransformations [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/biotransformations/

83. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. avr 2013;138(1):103-41.

84. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur:

https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1

85. Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, *et al.* Cytochrome p450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. Curr Drug Metab. juin 2008;9(5):384-94.

86. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:123-49.

87. Netgen. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-181/Estimation-de-la-fonction-renale-par-l-equation-MDRD-interet-et-limites-pour-l-adaptation-des-doses-de-medicaments

88. Døssing M. Effect of Acute and Chronic Exercise on Hepatic Drug Metabolism. Clin Pharmacokinet. 1 mai 1985;10(5):426-31.

89. Rowell LB, Blackmon JR, Bruce RA. INDOCYANINE GREEN CLEARANCE AND ESTIMATED HEPATIC BLOOD FLOW DURING MILD TO MAXIMAL EXERCISE IN UPRIGHT MAN. J Clin Invest. août 1964;43:1677-90.

90. Rehrer NJ, Smets A, Reynaert H, Goes E, De Meirleir K. Effect of exercise on portal vein blood flow in man. Med Sci Sports Exerc. sept 2001;33(9):1533-7.

91. Sweeney GD. Drugs--some basic concepts. Med Sci Sports Exerc. 1981;13(4):247-51.

92. Frenkl R, Györe A, Mészáros J, Szeberényi S. [Enzyme-inducing effect of exertion in man. The liver in exertion]. Orv Hetil. 1 juin 1980;121(22):1315-7.

93. Frenkl R, Szeberényi S. Enzyme inducing effect of muscular exertion in the rat. Acta Med Acad Sci Hung. 1976;33(1):95-100.

94. Boel J, Andersen LB, Rasmussen B, Hansen SH, Døssing M. Hepatic drug metabolism and physical fitness. Clin Pharmacol Ther. juill 1984;36(1):121-6.

95. Orioli S, Bandinelli I, Birardi A, Chieca R, Buzzelli G, Chiarantini E. Hepatic antipyrine metabolism in athletes. J Sports Med Phys Fitness. sept 1990;30(3):261-3.

96. Day WW, Chesky JA, Weiner M. Differential effects of swimming and running on microsomal metabolism in middle-aged and aged Fischer 344 rats. Mech Ageing Dev. mai 1992;63(3):275-86.

97. Contarteze RVL, Manchado FDB, Gobatto CA, De Mello MAR. Stress biomarkers in rats submitted to swimming and treadmill running exercises. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. nov 2008;151(3):415-22.

98. Konstandi M, Johnson EO, Lang MA. Consequences of psychophysiological stress on cytochrome P450-catalyzed drug metabolism. Neurosci Biobehav Rev. sept 2014;45:149-67.

99. Miyauchi S, Oshima S, Asaka M, Kawano H, Torii S, Higuchi M. Organ size increases with weight gain in power-trained athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab. déc 2013;23(6):617-23.

100. Yiamouyiannis CA, Sanders RA, Watkins JB, Martin BJ. Chronic physical activity: hepatic hypertrophy and increased total biotransformation enzyme activity. Biochem Pharmacol. 7 juill 1992;44(1):121-7.

101. Hurwitz GA, Webb JG, Walle T, Bai SA, Daniell HB, Gourley L, *et al.* Exercise-induced increments in plasma levels of propranolol and noradrenaline. Br J Clin Pharmacol. déc 1983;16(6):599-608.

102. van Baak MA, Mooij JM, Schiffers PM. Exercise and the pharmacokinetics of propranolol, verapamil and atenolol. Eur J Clin Pharmacol. 1992;43(5):547-50.

103. Arends BG, Böhm RO, van Kemenade JE, Rahn KH, van Baak MA. Influence of physical exercise on the pharmacokinetics of propranolol. Eur J Clin Pharmacol. 1986;31(3):375-7.

104. Villa JG, Bayon JE, González-Gallego J. Changes in metabolism and urinary excretion of antipyrine induced by aerobic conditioning. J Sports Med Phys Fitness. sept 1999;39(3):197-201.

105. Suzuki M, Sudoh M, Matsubara S, Kawakami K, Shiota M, Ikawa S. Changes in renal blood flow measured by radionuclide angiography following exhausting exercise in humans. :7.

106. Poortmans J, Brauman H, Staroukine M, Verniory A, Decaestecker C, Leclercq R. Hormone and protein excretion responses to maximal exercise in humans. Sci Sports. juin 1990;5(2):103-10.

107. Poortmans JR, Labilloy D. The influence of work intensity on postexercise proteinuria. Eur J Appl Physiol. 1988;57(2):260-3.

108. Poortmans J, Boisseau N. Biochimie des activités physiques et sportives. De Boeck Superieur; 2017. 691 p.

109. Poortmans JR. [Renal response to exercise in healthy and diseased patients]. Nephrologie. 1995;16(4):317-24.

110. Poortmans JR, Vanderstraeten J. Kidney function during exercise in healthy and diseased humans. An update. Sports Med Auckl NZ. déc 1994;18(6):419-37.

111. Freudenthaler S, Meineke I, Schreeb KH, Boakye E, Gundert-Remy U, Gleiter CH. Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine. Br J Clin Pharmacol. déc 1998;46(6):541-6.

112. Moriguchi T, Tomoda A, Ichimura S, Odagiri Y, Inoue S, Nagasawa T, *et al.* Significance of post-exercise increment of urinary bicarbonate and pH in subjects loaded with submaximal cycling exercise. Tohoku J Exp Med. mars 2004;202(3):203-11.

113. Moriguchi T, Shimomitsu T, Odagiri Y, Fukuda J, Hamano K, Kawai T, *et al.* Marked increase in urinary bicarbonate and pH caused by heavy muscular exercise with dynamic knee extension. Tohoku J Exp Med. sept 2002;198(1):31-9.

114. Simko V, Kelley RE. Effect of physical exercise on bile and red blood cell lipids in humans. Atherosclerosis. avr 1979;32(4):423-34.

115. Frenkl R, Györe A, Szeberényi S. The effect of muscular exercise on the microsomal enzyme system of the rat liver. Eur J Appl Physiol. 1980;44(2):135-40.

116. Yiamouyiannis CA, Martin BJ, Watkins JB. Chronic physical activity alters hepatobiliary excretory function in rats. J Pharmacol Exp Ther. avr 1993;265(1):321-7.

117. Watkins JB, Crawford ST, Sanders RA. Chronic voluntary exercise may alter hepatobiliary clearance of endogenous and exogenous chemicals in rats. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. août 1994;22(4):537-43.

118. Meissner M, Havinga R, Boverhof R, Kema I, Groen AK, Kuipers F. Exercise enhances whole-body cholesterol turnover in mice. Med Sci Sports Exerc. août 2010;42(8):1460-8.

119. Stoschitzky K, Klein W, Lindner W. Stereoselective release of (S)-atenolol from adrenergic nerve endings at exercise. The Lancet. 19 sept 1992;340(8821):696-7.

120. Ylitalo P, Hinkka H. Effect of exercise on plasma levels and urinary excretion of sulphadimidine and procainamide. Int J Clin Pharmacol. oct 1985;23(10):548-53.

121. Elsevier. Diabète de type II et activité physique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/diabete-de-type-ii-et-activite-physique

122. Santé publique France - Le diabète en France en 2016 : état des lieux [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Le-diabete-en-France-en-2016-etat-des-lieux

123. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Le-poids-du-diabete-en-France-en-2016.-Synthese-epidemiologique

124. Diabètes et complications [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/

125. L'HbA1c ou hémoglobine glyquée [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c

126. Watelet J. Foie et sport. Gastroentérologie Clin Biol. nov 2008;32(11):960-72.

127. GAUTIER J-F, MAUVAIS-JARVIS F. Activité physique et insulinosensibilité. /data/revues/12623636/00270002/255/ [Internet]. 17 févr 2008 [cité 23 avr 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/80005

128. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, *et al.* Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. Am J Physiol. 1999;277(4):E733-741.

129. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, *et al.* Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc. déc 2010;42(12):2282-303.

130. Duclos M, Oppert J-M, Vergès B, Coliche V, Gautier J-F, Guezennec C-Y, *et al.* Recommandations et référentiels. Médecine Mal Métaboliques. 2012;6:18.

131. Duclos M, Oppert J-M, Vergès B, Coliche V, Gautier J-F, Guezennec C-Y, *et al.* Activité physique et diabète de type 2. Médecine Mal Métaboliques. févr 2012;6(1):80-96.

132. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EAH, Owen N. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003–06. Eur Heart J. mars 2011;32(5):590-7.

133. Ameli. L'exercice physique recommandé au quotidien [Internet]. 2019 [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/activite-physique-sante/exercice-physique-recommande-quotidien

134. Jandrain B, Scheen A. Pratique de l'exercice musculaire chez le patient diabetique. Rev Médicale Liège [Internet]. 2001 [cité 10 nov 2019];56(5). Disponible sur: https://orbi.uliege.be/handle/2268/12154

135. Polge DC. Sport et traitements antidiabétiques. :19.

136. Mathieu A. Diabète de type 2 et activité physique. Editions médicales Phase 5. 2006.

137. Jandrain B., Lefebvre P., Pirnay F., Scheen A. Alimentation avant, pendant et après l'exercice physique chez le sujet normal et diabétique. In: Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Flammarion médecine-sciences,; 1990. p. 159-70.

138. Gautier J-F, Berne C, Grimm J-J, Lobel B, Coliche V, Mollet E. Recommandations de l'ALFEDIAM : activité physique et diabète. In: Diabetes et Metabolism. 1998. p. 24,3 : 281-290.

139. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

140. Seefeldt V, Malina RM, Clark MA. Factors affecting levels of physical activity in adults. Sports Med Auckl NZ. 2002;32(3):143-68.

141. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DRJ, Tudor-Locke C, *et al.* 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. Med Sci Sports Exerc. août 2011;43(8):1575–1581.

142. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte

143. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure–Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. Hypertension. oct 2005;46(4):667-75.

144. Fagard RH, Björnstad HH, Børjesson M, Carré F, Deligiannis A, Vanhees L. ESC Study Group of Sports Cardiology Recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. août 2005;12(4):326-31.

145. Chen C-Y, Bonham AC. Postexercise Hypotension: Central Mechanisms. Exerc Sport Sci Rev. juill 2010;38(3):122-7.

146. Pescatello LS, Kulikowich JM. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. Med Sci Sports Exerc. nov 2001;33(11):1855-61.

147. Brandão Rondon MUP, Alves MJNN, Braga AMFW, Teixeira OTUN, Barretto ACP, Krieger EM, *et al.* Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 20 févr 2002;39(4):676-82.

148. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. J Hum Hypertens. avr 2002;16(4):225.

149. Hecksteden A, Grütters T, Meyer T. Association between postexercise hypotension and long-term training-induced blood pressure reduction: a pilot study. Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med. janv 2013;23(1):58-63.

150. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, Kerr A, Taylor AL, Johnson AN, *et al.* Exercise intensity alters postexercise hypotension. J Hypertens. oct 2004;22(10):1881-8.

151. MacDougall JD, McKelvie RS, Moroz DE, Sale DG, McCartney N, Buick F. Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. J Appl Physiol. 1 oct 1992;73(4):1590-7.

152. Rezk CC, Marrache RCB, Tinucci T, Mion D, Forjaz CLM. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. Eur J Appl Physiol. sept 2006;98(1):105-12.

153. Melo CM, Alencar Filho AC, Tinucci T, Mion D, Forjaz CLM. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. Blood Press Monit. août 2006;11(4):183-9.

154. Simão R, Fleck SJ, Polito M, Monteiro W, Farinatti P. Effects of resistance training intensity, volume, and session format on the postexercise hypotensive response. J Strength Cond Res. nov 2005;19(4):853-8.

155. Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classification of sports. J Am Coll Cardiol. 1 oct 1994;24(4):864-6.

156. Pelliccia A. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 28 avr 2005;26(14):1422-45.

157. Fig. 1 Classification des sports, basée sur les composantes statiques... [Internet]. ResearchGate. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Classification-des-sports-basee-sur-les-composantes-statiques-et-dynamiques-rencontrees_fig1_257706065

158. Paffenbarger RS, Jung DL, Leung RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. Ann Med. août 1991;23(3):319-27.

159. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. JAMA. 27 juill 1984;252(4):487-90.

160. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2 avr 2002;136(7):493-503.

161. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training.

Med Sci Sports Exerc. juin 2001;33(6 Suppl):S484-492; discussion S493-494.

162. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. Exercise and Hypertension: Med Sci Sports Exerc. mars 2004;36(3):533-53.

163. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. févr 2005;23(2):251-9.

164. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, *et al.* Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA. 16 oct 2002;288(15):1882-8.

165. Floras JS, Sinkey CA, Aylward PE, Seals DR, Thoren PN, Mark AL. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. Hypertens Dallas Tex 1979. juill 1989;14(1):28-35.

166. Convertino VA, Adams WC. Enhanced vagal baroreflex response during 24 h after acute exercise. Am J Physiol. mars 1991;260(3 Pt 2):R570-575.

167. Béta-bloquants [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants

168. Carré F. Médicaments cardiovasculaires et performance physique. Sci Sports. sept 2014;29(4):227-31.

169. ROCHCONGAR F, RIVIERE D. Médecine du sport. 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2013. p. 340.

170. Brion R, Carré F, Verdier JC, Poncelet P, Douard H, Page E, *et al.* Comparative effects of bisoprolol and nitrendipine on exercise capacity in hypertensive patients with regular physical activity. J Cardiovasc Pharmacol. janv 2000;35(1):78-83.

171. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Zidek W, Dimeo F, *et al.* Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives. J Hum Hypertens. juin 2007;21(6):486-93.

172. Mason WD, Kochak G, Winer N, Cohen I. Effect of Exercise on Renal Clearance of Atenolol. J Pharm Sci. 1 mars 1980;69(3):344-5.

173. Predel HG, Mainka W, Schillings W, Knigge H, Montiel J, Fallois J, *et al.* Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. J Hum Hypertens. oct 2001;15(10):715-21.

174. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine

175. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco//poly/POLY.Chp.9.3.html

176. Carré F, Brion R, Chevalier L, *et al.* Adaptations cardiovasculaires aiguës à l'exercice. In:

Cardiologie du sport. De Boeck. 2013. p. 14.

177. Warren JH, Lewis W, Wraa CE, Stebbins CL. Central and peripheral effects of angiotensin II on the cardiovascular response to exercise. J Cardiovasc Pharmacol. nov 2001;38(5):693-705.

178. Carré F, Brion R, Chevalier L, *et al.* Pathologies cardiovasculaires et pratique sportive. In: Cardiologie du sport. De Boeck. 2013. p. 236-8.

179. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco//poly/POLY.Chp.9.2.html

180. Collège Universitaire Enseignants Néphrologie. Les diurétiques. [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/04_item__264_les_diuretiques_ellipses_7e_ed.pdf

181. Zappe DH, Helyar RG, Green HJ. The interaction between short-term exercise training and a diuretic-induced hypovolemic stimulus. Eur J Appl Physiol. 1996;72(4):335-40.

182. Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botrè F. The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. Br J Pharmacol. sept 2010;161(1):1-16.

183. Les dyslipidémies, Le moniteur des pharmacies. 2017.

184. Statines [Internet]. [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines

185. afssaps. Traitement par statines et risque musculaire [Internet]. 2002 [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/46fc01d55cbdade1461394012ca15183.pdf

186. Pour un bon usage des statines [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines

187. Fibrates [Internet]. [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/fibrates

188. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. avr 2014;78.

189. Fédération Française de Cardiologie. Bien vivre son traitement : Anticoagulants, antiagrégants [Internet]. 2019 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/sites/default/files/Juill-2019-Anticoagulants-Web.pdf

190. Cardio&Sport. Exercice et circulation sanguine (Partie 2). janv 2015;(42). Disponible sur: www.clubcardiosport.com

191. Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). Sports Med Auckl NZ. 2008;38(12):1009-24.

192. Chen Y-W, Apostolakis S, Lip GYH. Exercise-induced changes in inflammatory processes: Implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. Ann Med. nov 2014;46(7):439-55.

193. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. Sports Med Auckl NZ. 2004;34(3):181-200.

194. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. Sports Med Auckl NZ. 2003;33(11):795-807.

195. Wang J-S. Exercise prescription and thrombogenesis. J Biomed Sci. nov 2006;13(6):753-61.

196. Arai M, Yorifuji H, Ikematsu S, Nagasawa H, Fujimaki M, Fukutake K, *et al.* Influences of strenuous exercise (triathlon) on blood coagulation and fibrinolytic system. Thromb Res. 1 févr 1990;57(3):465-71.

197. Molz AB, Heyduck B, Lill H, Spanuth E, Röcker L. The effect of different exercise intensities on the fibrinolytic system. Eur J Appl Physiol. 1993;67(4):298-304.

198. Weiss C, Bierhaus A, Kinscherf R, Hack V, Luther T, Nawroth PP, *et al.* Tissue factor-dependent pathway is not involved in exercise-induced formation of thrombin and fibrin. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. janv 2002;92(1):211-8.

199. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, *et al.* Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. Thromb Res. 15 janv 1998;89(2):73-8.

200. Ferguson EW, Bernier LL, Banta GR, Yu-Yahiro J, Schoomaker EB. Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. avr 1987;62(4):1416-21.

201. Watts EJ. Haemostatic changes in long-distance runners and their relevance to the prevention of ischaemic heart disease. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. avr 1991;2(2):221-5.

202. El-Sayed MS, Lin X, Rattu AJ. Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. déc 1995;6(8):747-52.

203. Ponjee GA, Janssen EM, Hermans J, van Wersch JW. Regular physical activity and changes in risk factors for coronary heart disease: a nine months prospective study. Eur J Clin Chem Clin Biochem J Forum Eur Clin Chem Soc. juin 1996;34(6):477-83.

204. Kupchak BR, Creighton BC, Aristizabal JC, Dunn-Lewis C, Volk BM, Ballard KD, *et al.* Beneficial effects of habitual resistance exercise training on coagulation and fibrinolytic responses. Thromb Res. juin 2013;131(6):e227-234.

205. Killewich LA, Macko RF, Montgomery PS, Wiley LA, Gardner AW. Exercise training enhances endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. oct 2004;40(4):741-5.

206. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. Scand J Med Sci Sports. févr 2006;16 Suppl 1:3-63.

207. Anticoagulants et sport [Internet]. La médecine du sport. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: https://www.lamedecinedusport.com/specialites/anticoagulants-sport/

208. Shendre A, Beasley TM, Brown TM, Hill CE, Arnett DK, Limdi NA. Influence of regular

physical activity on warfarin dose and risk of hemorrhagic complications. Pharmacotherapy. juin 2014;34(6):545-54.

209. Rouleau-Mailloux É, Shahabi P, Dumas S, Feroz Zada Y, Provost S, Hu J, *et al.* Impact of regular physical activity on weekly warfarin dose requirement. J Thromb Thrombolysis. févr 2016;41(2):328-35.

210. Persky AM, Eddington ND, Derendorf H. A review of the effects of chronic exercise and physical fitness level on resting pharmacokinetics. Int J Clin Pharmacol Ther. nov 2003;41(11):504-16.

211. Chien Kaung-Jen, Horng Chi-Ting, Chao How-Ran. The influence of running exercise training on pharmacokinetics of meloxicam in rats [Internet]. Life Sci J. 2013 [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: http://www.lifesciencesite.com/lsj/life1003/139_A00027life1003_951_955.pdf

212. 2019 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://ginasthma.org/gina-reports/

213. Côté A, Turmel J, Boulet L-P. Exercise and Asthma. Semin Respir Crit Care Med. févr 2018;39(1):19-28.

214. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. [Increase in asthma prevalence among young children in France]. Rev Mal Respir. mai 2017;34(5):525-34.

215. Delmas M-C, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. Rev Mal Respir. févr 2010;27(2):151-9.

216. Carlsen K-H, Carlsen KCL. Exercise-induced asthma. Paediatr Respir Rev. juin 2002;3(2):154-60.

217. Lucas SR, Platts-Mills TAE. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. J Allergy Clin Immunol. mai 2005;115(5):928-34.

218. Asthme et activité physique [Internet]. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-vivre-maladie/asthme-activite-physique

219. Le moniteur des pharmacies. ASTHME : Pathologie, Traitements, Entretiens. 2017.

Annexes

Annexe 1 *: Classification des aliments selon leur index glycémique*

CHOIX DU TRAITEMENT DE CONTRÔLE DE L'ASTHME

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5 *
Traitement non médicamenteux	Education et contrôle de l'environnement				
Traitement de la crise	Bêta-2 agonistes d'action brève à la demande		Bêta-2 agonistes d'action brève à la demande ou corticoïdes inhalés à faible dose + formotérol, à la demande		
Traitement de fond					
Option 1		Corticoïde inhalé à faible dose	Corticoïde inhalé à faible dose + bêta-2 agoniste d'action prolongée	Corticoïde inhalé à moyenne ou forte dose + bêta-2 agoniste d'action prolongée	Corticoïde inhalé à moyenne ou forte dose + bêta-2 agoniste d'action prolongée
		ou	ou	ou	+ au choix
Option 2		Antileucotriène	Corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte	Corticoïde inhalé à dose forte + antileucotriène	+ tiotropium chez les adultes à risque d'exacerbation
			ou	ou	ou
Option 3			Corticoïde inhalé à dose faible + antileucotriène	Corticoïde inhalé à forte dose + théophylline	Omalizumab (asthme allergique IgE dépendant)
			ou		ou
Option 4			Corticoïde inhalé à dose faible + théophylline		Corticoïde *per os* à la plus faible dose possible

Annexe 2 *: Choix du traitement de contrôle de l'asthme (219)*

N° d'ordre : **ANNÉE 2020**

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES

N°

SAMSON, François –

Interaction entre activité physique et traitements médicamenteux dans les maladies chroniques.

121 feuilles, 34 illustrations, 30 cm - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2020 ; N° .

Résumé français

A l'heure où la consommation de médicaments augmente parallèlement à l'importance accordée à l'activité physique (AP) pour gérer les affections chroniques, le risque d'interactions AP-pharmaco-cinétique du médicament peut s'accroitre. En effet, l'avancée en âge augmente la probabilité d'être touchée par une pathologie chronique et donc d'avoir un traitement médicamenteux. Il est donc nécessaire de savoir que l'activité physique peut avoir une influence sur les paramètres pharmaco-cinétiques impliquant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament, et donc sur son efficacité, voire même sur sa toxicité.

Résumé anglais

As prescription drug use is enhanced along with the importance attached to physical activity to manage chronic medical conditions, the chance of pharmacokinetics interactions may increase. As a matter of fact, as age increases, as does the chance to be affected by a chronic pathology and thus need a medical treatment. Therefore, it is necessary to know that physical activity can influence pharmacokinetics parameters, which involve absorption, distribution, metabolism and elimination of the drug, and so influence its efficiency, even its toxicity.

Rubrique de classement : PHARMACIE – ACTIVITE PHYSIQUE – PHARMACOCINETIQUE

Mots-clés : Pharmacie, Activité physique, Pharmacocinétique, Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination, Maladies chroniques, Diabète, Hypertension artérielle, Dyslipidémies, Asthme, Traitements médicamenteux.

Mots-clés anglais MeSH : Pharmacy, Physical activity, Pharmacokinetics, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Chronic diseases, Diabetes, High blood pressure, Dyslipidemias, Asthma, Drug treatments.

JURY :

Président : Madame ANINAT Caroline

Assesseurs : M. LE FERREC Éric [directeur de thèse]

Mme TOURAUD Marguerite

M. POSTIC Gabriel