



## Diagnostic post-mortem du coureur de marathon : une contre-expertise !!!

J'ai lu avec intérêt l'article des Drs Michel Cabanac et Marie-Claude Bonniot-Cabanac concernant le diagnostic *post-mortem* de l'envoyé spécial du général Miltiade chargé d'annoncer la bonne nouvelle à Athènes, et décédé voici quelque 2487 ans [1]. Il n'est pas de mon propos de contester l'analyse concernant les causes du décès de cet homme à la suite d'un exercice que nous qualifierions d'excessif dans des conditions climatiques que nous pouvons imaginer torrides. L'hypothèse de déshydratation associée à une fièvre corporelle et un refroidissement sélectif du cerveau est sans doute parfaitement adaptée à ce brave soldat grec. Il n'en demeure pas moins que je m'étonne qu'à aucun moment de l'analyse ne soit évoquée la contribution de certains facteurs endogènes bien connus pour leur implication dans la fièvre, mais également potentiellement délétères, je veux parler des cytokines. Je dois en effet avouer qu'avant la lecture de cet article, j'étais persuadé que le coureur de marathon était mort d'une production excessive de cytokines inflammatoires. On sait en effet qu'il est parfaitement possible de tuer une souris avec une injection de cytokines comme l'interleukine-1 (IL-1) ou le *tumor necrosis factor* (TNF). De plus, ces deux cytokines agissent en synergie de façon redoutable. Or l'exercice physique est justement associé à une production de ces cytokines. En 1983, Cannon et Kluger (Boston, MA, USA) isolaient du plasma de sujets soumis à l'exercice un facteur pyrogène endogène [2].

Ce facteur fut identifié comme étant l'interleukine-1 [3]. Plus tard, l'IL-1 $\beta$  fut également mise en évidence dans le muscle après l'effort physique [4]. Certains auteurs estiment que le TNF plasmatique peut être également augmenté [5], et la production spontanée de TNF par les monocytes est accrue lorsque ces cellules sont prélevées chez des athlètes après l'exercice [6]. Si on imagine que notre gaillard présentait le génotype TNFB2/TNFB2, associé à une capacité accrue de produire du TNF [7], on peut imaginer que la production de cytokines à la suite de son marathon fut particulièrement détonnante. Par ailleurs, de nombreux auteurs s'accordent pour décrire après l'effort physique la présence d'IL-6 circulante, témoin d'un processus inflammatoire systémique [5, 8]. Il est d'ailleurs assez fascinant de constater que de nombreux paramètres du syndrome d'une réponse inflammatoire généralisée (le « SIRS » des anglo-saxons) sont retrouvés à la suite d'un exercice intense. Et, dans les services de réanimation, il existe encore malheureusement de nombreux patients qui meurent à la suite d'un « SIRS ».

Mais en l'an 490 av. J.-C., la médecine de soins intensifs n'en était même pas encore à ses balbutiements et les dosages des cytokines n'étaient pas franchement d'actualité !!! Et s'il n'y a plus de témoins de ce drame pour nous aider à trancher, admettez avec moi que les cytokines ont probablement aussi joué un rôle dans la fin tragique de ce valeureux coureur. Sans compter le paramètre du *stress*

éprouvé par ce vaillant soldat et que l'on sait moduler la réponse immunitaire et inflammatoire ■

1. Cabanac M, Bonniot-Cabanac M. De quoi serait mort le coureur de marathon ? *Med Sci* 1997 ; 13 : 838-42.
2. Cannon JG, Kluger MJ. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science* 1983 ; 220 : 617-9.
3. Cannon JG, Evans WJ, Hughes VA, Meredith CN, Dinarello CA. Physiological mechanism contributing to increased interleukin-1 secretion. *J Appl Physiol* 1986 ; 61 : 1869-74.
4. Cannon JG, Fielding RA, Fiatarone MA, Orencole SF, Dinarello CA, Evans, WJ. Increased interleukin-1 $\beta$  in human skeletal muscle after exercise. *Am J Physiol* 1989 ; 257 : R451-5.
5. Weinstock C, König D, Harnischmacher R, Keul J, Berg A, Northoff H. Effect of exhaustive exercise stress on the cytokine response. *Med Sci Sports Exerc* 1997 ; 29 : 345-54.
6. Rivier A, Pene J, Chanez P, Anselme F, Caillaud C, Prefaut C, Godard P, Bousquet J. Release of cytokines by blood monocytes during strenuous exercise. *Intern J Sports Med* 1994 ; 15 : 192-8.
7. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Mølvig J, Worsaae H, Abbal M, Thomsen M, Nerup J, Cambon-Thomsen A. Association of tumor necrosis factor TNF and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF $\alpha$  and TNF $\beta$  by human mononuclear cells : a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 224-231.
8. Castell LM, Poortmans JR, Leclercq R, Brasqueur M, Duchateau J, Newsholme EA. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997 ; 75 : 47-5.

**Jean-Marc Cavailion**

Unité d'immuno-allergie, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.