HAL open science

Hormone de croissance et dopage

Lionel Bouchez

▶ To cite this version:

Lionel Bouchez. Hormone de croissance et dopage. Sciences pharmaceutiques. 1994. dumas-01912972

HAL Id: dumas-01912972

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01912972

Submitted on 5 Nov 2018

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

2e exemplaire

115 015030 9

GRENOBLE I - Science Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1994

N° D'ORDRE : 7043

HORMONE DE CROISSANCE ET DOPAGE

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par

M. BOUCHEZ Lionel

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 14 octobre 1994

Devant **M. RICHARD J.M., H.D.R., Président du Jury**

et

Mme BOITARD M., Maître de Conférences

Mme VILLET A., Maître de Conférences

Mme RONDOS C., Docteur en Pharmacie

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE-PHARMACIE

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Science Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1994 N° D'ORDRE :

HORMONE DE CROISSANCE ET DOPAGE

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

Par

M. BOUCHEZ Lionel
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 14 octobre 1994

Devant **M. RICHARD J.M., H.D.R., Président du Jury**

et

Mme BOITARD M., Maître de Conférences

Mme VILLET A., Maître de Conférences

Mme RONDOS C., Docteur en Pharmacie

A mes Parents .

REMERCIEMENTS

A Monsieur RICHARD J.M.

pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette thèse et pour l'aide qu'il m'a apportée dans sa rédaction.

A Madame BOITARD M.

Pour l'intérêt qu'elle a porté à ce sujet.

A Madame VILLET A.

pour sa gentillesse d'avoir accepté d'apprécier ce travail.

A Madame RONDOS C.

pour ses conseils et son dévouement.

HORMONE DE CROISSANCE ET DOPAGE

* PLAN *

. PLAN 3
. ABREVIATIONS EMPLOYEES 8
. INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE : LE DOPAGE, GENERALITES

I - ETYMOLOGIE 12
II - DEFINITION 12
III - LE DOPAGE D'HIER A AUJOURD'HUI 13
IV - PRODUITS INTERDITS, LOIS EN VIGUEUR 16
A - Classes de substances dopantes 16
1. Stimulants 16
2. Analgésiques narcotiques 16
3. Stéroïdes anabolisants androgènes 17
4. Bêta bloquants 17
5. Diurétiques 18
6. Hormones peptidiques et analogues 18
B - Méthodes de dopage 19
1. Dopage sanguin 19
2. Manipulations pharmacologiques 19
C - Classes de substances soumises à certaines restrictions 19
1. Alcool 19
2. Marijuana 19
3. Anesthésiques locaux 20
4. Corticostéroïdes 20

SECONDE PARTIE : L'HORMONE DE CROISSANCE

I - PHYSIOLOGIE 22

A - Structure 22

B - Sécrétion 24

C - Sport et sécrétion 27

D - Régulation 29

1. Contrôle neuro endocrinien 29

a) Le GRF 29

b) La somatostatine 29

c) Neurotransmetteurs 31

2. Contrôle hormonal 32

a) Les hormones thyroïdiennes 32

b) Les glucocorticoïdes 33

c) Les stéroïdes sexuels 33

d) L'insuline 33

3. Facteurs divers 33

a) Stress 33

b) Alimentation 33

c) Obésité 34

4. Rythme nycthéméral et autorégulation 34

II - MODE D'ACTION. EFFETS SUR L'ORGANISME 37

A - Croissance et hormone de croissance 37

1. Action cellulaire de l'hormone de croissance 37

a) Couplage avec un récepteur 37

b) Les somatomédines 37

2. La croissance des muscles 38

3. La croissance du squelette 39

4. La croissance des organes 40

B - Effets sur les "constantes" biologiques 40

1. La glycémie 40

2. Les lipides..... 40

C - Autres actions 41

1. Sur les minéraux 41

2. Sur l'urée 41

3. Sur le sommeil 41

III - LES EFFETS SECONDAIRES 42

A - Les effets secondaires liés à un surdosage 42

1. Acromégalie..... 42

2. Retentissement sur la thyroïde..... 42

3. Effet diabètogène 43

B - Les effets secondaires liés à l'origine de l'hormone 44

1. Maladie de Creutzfeld Jakob 44

2. Formation d'anticorps anti hGH 44

C - Effets secondaires divers 45

1. Apparition d'un oedème..... 45

2. Lipodystrophie..... 45

3. Effets cardiovasculaires 45

IV - UTILISATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE..... 46

A - Les spécialités médicamenteuses..... 46

1. Hormones extractives 46

2. Hormones biosynthétiques..... 46

B - Les indications..... 49

1. Nanisme hypophysaire (présentation des tests)..... 49

2. Perspectives 50

V - DETOURNEMENT SPORTIF 52

A - Effets recherchés par les sportifs..... 52

B - Spécialités les plus concernées..... 53

C - Les faits 53

D - Contournement de l'interdiction par des produits stimulants 54

TROISIEME PARTIE : LE CONTROLE ANTIDOPAGE

I - GENERALITES..... 57

II - L'ELIMINATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE 59

A - Physiologie..... 59

B - Clairance et demi-vie 60

C - Application au contrôle antidopage 61

III - PROCEDURE DE COLLECTE DES ECHANTILLONS D'URINE 64

A - Equipes de collecte des échantillons..... 64

B - Procédure de collecte 65

C - Discussion. Exemples de fraudes..... 66

IV - METHODES ACTUELLES DE DOSAGE DE L'HORMONE DE CROISSANCE DANS LES URINES 68

A - Dosage radioimmunologique par compétition..... 68

B - Dosage radioimmunologique par deux sites ou méthode sandwich.... 70

C - Dosage immunoenzymatique..... 74

D - Dosage par tri FMA 79

E - Récapitulatif - Discussion générale 80

F - Une perspective ; le dosage des IGF ? 81

QUATRIEME PARTIE : LA LUTTE CONTRE LE DOPAGE

I - DE LA PREVENTION A LA REPRESSION : LES TEXTES DE LOI... 84

A - La prévention 84

B - Les sanctions encourues : la répression 85

II - LES CARENCES DE LA LUTTE CONTRE LE DOPAGE 87

A - Le manque de prévention par information des athlètes 87

B - Le nombre insuffisant de contrôles 88

C - La faiblesse des sanctions 90

III - LES PERSPECTIVES 90

A - Prélèvements 90

B - Préparation biologique 91

. CONCLUSION 93

. BIBLIOGRAPHIE 94

ABREVIATIONS EMPLOYEES

. L'hormone de croissance apparaît sous plusieurs dénominations dans la littérature scientifique :

hGH : Human Growth Hormone

STH : Somatotropin Hormone (hormone somatotrope, somatotropine)

. ACTH : Adreno-Cortico Trophic Hormone (Corticostimuline)

AMPc : Adenosine Mono Phosphorique cyclique

ARN : Acide Ribo Nucléique

GH-BP : Growth Hormone Binding Proteine (Protéine de transport de la GH)

GRF : Growth Hormone Releasing Factor (Somatocrinine)

hCG : human Chorionic Gonadotropin (Gonadostimuline)

IGF : Insulin-like Growth Factor (Facteur de croissance analogue à l'insuline)

IGF-BP : Insulin-like Growth Factor Binding Proteine (Protéine de transport de l'IGF)

PM : Poids moléculaire

SRIF : Somatotropin Releasing Inhibiting Factor (Somatostatine)

TSH : Thyroid Stimulating Hormone (Hormone Thyréotrope)

INTRODUCTION

"L'important, c'est de participer !" Telle était la philosophie du baron Pierre de Coubertin, le père des jeux olympiques modernes.

Mais, depuis toujours, dans tous les secteurs de notre société, la compétition entre les hommes pour le pouvoir, la suprématie, la victoire, ne laissera jamais de place pour le faible, le deuxième, bref, le vaincu.

La médiatisation des évènements sportifs comme la grand-messe des jeux olympiques a des caractères sournois.

En effet, la saine émulation entre les concurrents lors d'une compétition peut passer au second plan face aux enjeux socio-économiques engendrés par une victoire (contrats publicitaires, vedettariat, primes des sponsors...).

Dans cet état de fait, un seul objectif : GAGNER ! Pour cela, certains athlètes sont prêts à toutes les malversations, prêts à tricher, quel qu'en soit le prix à payer, quels que soient les risques à plus ou moins longue échéance : intervient alors le recours ou DOPAGE, véritable fléau pour le sport.

Chacun le condamne sans appel, rejetant par la même occasion toute suspicion pouvant planer sur leur sport de prédilection.

Qui se dope (donc triche) n'abordera pas ce sujet tabou, conscient qu'il est contraire par principe à l'éthique sportive.

On peut se rappeler le serment des athlètes lors de la cérémonie d'ouverture des Jeux Olympiques : "Au nom de tous les concurrents, je promets que nous prendrons part à ces Jeux Olympiques en respectant et en suivant les règles qui les régissent dans un esprit de sportivité pour la gloire du sport et l'honneur de nos athlètes".

Le dopage engendre une véritable course poursuite entre les autorités et les fraudeurs.

Il faut passer au travers des mailles du contrôle antidopage en disposant toujours d'armes inconnues, insoupçonnées par "l'adversaire".

Aussi, depuis que la détection des anabolisants stéroïdiens et de la testostérone est possible, certains athlètes peuvent être tentés par l'aventure de l'hormone de croissance.

Celle-ci véhicule une cohorte d'espoirs basés sur des a priori pouvant répondre à l'attente de résultats par les sportifs.

"Plus haut, plus vite, plus fort"

Qu'en est-il vraiment ?

Quels sont les risques ?

Quelles sont les possibilités de détection ?

Telles sont les questions qui vont être traitées progressivement après avoir défini le terme de dopage et les activités physiologiques de l'hormone de croissance.

PREMIERE PARTIE

LE DOPAGE, GENERALITES

PREMIERE PARTIE : LE DOPAGE, GENERALITES

I - ETYMOLOGIE

Le dopage existe depuis la "nuit des temps", cependant il semblerait que ce terme trouve sa racine au XVIe siècle dans la langue flamande.

Le mot "doop" signifie "mélange, mixture".

Les émigrants d'origine hollandaise sur le nouveau monde qu'était l'Amérique l'utilisaient pour désigner une boisson fortifiante proche de la nitroglycérine.

Le dopage prit le nom anglo-saxon de doping aux Etat-Unis, terme francisé par la suite par l'Académie Française.

II - DEFINITION

Le mot dopage est compris par chacun d'entre nous, évocateur de trop nombreuses "affaires" dans le sport de compétition.

Cependant, son usage se galvaude, et il semble indispensable de définir ce terme de façon satisfaisante en tenant compte de ses multiples facettes.

. Pour le dictionnaire Larousse 1993, le dopage consiste en "l'emploi de substances destinées à accroître artificiellement et provisoirement les capacités physiques de quelqu'un ou d'un animal".

. Pour le dictionnaire Robert 1993, c'est "l'administration d'un stimulant, d'un excitant avant un examen, une course pour augmenter la puissance, la qualité, le rendement".

Ces définitions ne sont pas satisfaisantes car elles sont incomplètes.

En janvier 1963, le premier colloque européen sur le dopage se tient à Uriage.

A l'issue des débats et rencontres, on retint une définition :

"Est considéré comme doping, l'utilisation de substances ou de tout moyen

destiné à augmenter artificiellement le rendement, en vue ou à l'occasion d'une compétition et qui peut porter préjudice à l'éthique sportive et à l'intégrité physique de l'athlète".

Deux mois plus tard (mars 1963), un comité du Conseil de l'Europe adopte à Strasbourg la définition suivante :

"Le doping est l'administration à un sujet sain ou l'utilisation par lui-même ou par quelque moyen que ce soit de substances physiologiques en quantité ou par voies anormales, dans le seul but d'augmenter artificiellement et de façon déloyale la performance du sujet à l'occasion de sa participation à une compétition.

Certains procédés physiologiques créés afin d'augmenter la performance du sujet peuvent être considérés comme du dopage".

III - LE DOPAGE D'HIER A AUJOURD'HUI (34, 35, 102)

* 3000 avant J.C. :

Une peinture chinoise montre l'Empereur mâchonnant un brin d'éphédra (source d'éphédrine) ; l'objectif recherché était de ne pas s'endormir pour surveiller en permanence l'empire.

* Durant l'antiquité :

Les Romains essayaient d'augmenter la vitesse et la résistance de leurs chevaux pendant les courses de char en leur donnant de l'hydromel, un mélange d'eau et de miel.

* 776 avant J.C (6) :

Les Jeux Olympiques sont rénovés.

Les remèdes magiques et les croyances populaires associent viandes et performances. Milan de Crotone rapporte que les athlètes du VIe siècle avant J.C. mangeaient des viandes différentes en fonction de leurs spécialités :

- de la viande de chèvres pour les sauteurs,
- du taureau pour les boxeurs et lanceurs,
- de la viande grasse de porc pour les lutteurs poids lourds.

* Dès la fin du XIXe siècle (99) :

Des extraits de la feuille de coca sont utilisés en toute légalité.

Certains physiologistes et des scientifiques proclamaient que la cocaïne augmentait l'énergie et la résistance (les Indiens boliviens ont longtemps utilisé des chiques faites à base de feuilles de coca pour lutter contre la faim et la fatigue).

Un produit français, le vin Mariani, qui était un mélange de vin et d'extraits de feuilles de coca se vantait même d'être "le vin des athlètes".

* 1865 :

A Amsterdam, des nageurs inscrivent leur nom dans l'histoire moderne en devenant les premiers cas attestés de dopage.

Entre cette date et le début des années 1900, d'autres cas de recours aux drogues et plus particulièrement aux stimulants sont signalés parmi les nageurs, les cyclistes et les marathoniens.

* 1879 :

Apparition de cas de dopage dans les 6 jours cyclistes :

- les Français absorbaient des mixtures à base de caféine,
- les Belges utilisaient des morceaux de sucre imbibés d'éther.

Les sprinters ne juraient que par la trinitrine.

* 1886 :

Arthur LINTON, un gallois, meurt pendant la course Bordeaux-Paris d'une overdose.

* 1904 :

L'Américain Thomas HICKS s'effondre mais remporte le marathon olympique avec l'aide de la strychnine.

* 1908 :

L'Italien Dorando PIETRI s'écroule dans le dernier tour du marathon olympique, victime de la strychnine.

Au début du siècle, on utilisait massivement des "toniques" ; dérivés d'arsenic, de strychnine, d'acide chromique, de cocaïne ou de caféine.

* 1940 :

Dans un tout autre domaine, 72.000 comprimés d'amphétamine sont consommés par les aviateurs britanniques, d'où le titre des journaux anglais "la méthédrine a gagné la bataille de Londres".

* 1949 :

Le MAXITON (amphétamine) est mis sur le marché : celui-ci est utilisé par Maurice HERZOG au cours de l'expédition française "Annapurna premier 8000" en 1950.

* 1952 :

Jeux Olympiques d'hiver à Oslo : le professeur autrichien Ludwig PROKOP découvre des pilules et des seringues dans le vestiaire des patineurs de vitesse.

* 1956 :

Mise au point du dianabol (méthandrostenolone), 1er stéroïde anabolisant.

* 1960 :

Jeux Olympiques d'été à Rome : le cycliste danois Knut JENSEN meurt pendant la compétition après avoir pris des amphétamines et du tartrate de nicotinyle.

* 1964 :

Jeux Olympiques de Tokyo : le lanceur de marteau Harold CONNOLLY, champion olympique à Melbourne en 1956, déclara au sujet de ces Jeux devant une commission d'enquête du Sénat américain en 1973 : "Juste avant les Jeux de Tokyo, il semblait qu'autour de moi, de plus en plus d'athlètes absorbaient des stéroïdes pour se préparer aux compétitions et l'on avait l'impression de se placer dans une position nettement désavantageuse en ne s'embarquant pas dans le train de la médecine sportive".

* 1967 :

Décès de Tom SIMPSON sur les pentes du Ventoux.

* 1970 :

La Fédération internationale d'athlétisme inscrit sur la liste interdite les stéroïdes anabolisants malgré l'impossibilité de les détecter efficacement.

* 1972 :

Jeux Olympiques d'hiver à Sapporo : une disqualification suite à la prise d'éphédrine.

* 1988 :

Affaire Ben JOHNSON aux Jeux Olympiques d'été de Séoul.

Pedro DELGADO, vainqueur du Tour de France, est déclaré positif au probénécide mais il n'est pas sanctionné.

* 1989 :

L'hormone de croissance fait son apparition sur la liste des substances interdites.

IV - PRODUITS INTERDITS, LOIS EN VIGUEUR (1, 19)

Liste établie selon l'arrêté du 8 décembre 1992 paru le 6 janvier 1993 au Journal Officiel.

A - Classes de substances dopantes

1. Stimulants

Les stimulants comprennent plusieurs types de produits qui accroissent l'attention, réduisent la fatigue et peuvent augmenter la compétitivité et l'agressivité.

Leur utilisation peut également entraîner une perte de faculté de jugement, ce qui peut conduire à causer des accidents à autrui dans certains sports.

Cet ensemble regroupe les amphétamines, les amines sympathomimétiques dont l'éphédrine ainsi que les bêta-agonistes.

2. Analgésiques narcotiques

Les substances appartenant à cette classe (morphine et ses analogues chimiques et pharmacologiques) ont une action assez spécifique d'analgésiques pour le traitement des douleurs modérées à profondes.

La plupart de ces drogues ont des effets secondaires majeurs dont une dépression respiratoire liée à la dose absorbée et comportent un risque de dépendance physique et psychologique.

3. Stéroïdes anabolisants androgènes

Dans cette catégorie, figurent la testostérone et les substances qui lui sont apparentées tant du point de vue de la structure que de l'activité.

Elles sont utilisées à mauvais escient par le milieu sportif pour accroître non seulement la puissance et la masse musculaire mais aussi l'agressivité.

Les effets secondaires sont nombreux :

L'utilisation des stéroïdes anabolisants androgènes a des effets néfastes sur le foie, la peau et les systèmes cardiovasculaire et endocrinien.

Ils peuvent favoriser l'apparition de tumeurs et de syndromes psychotiques.

Chez les hommes, ils réduisent la taille des testicules et entraînent une diminution de la sécrétion du sperme.

Chez la femme, ils sont à l'origine d'une masculinisation, d'une atrophie de la poitrine et d'une réduction de la période de menstruation.

Chez les adolescents, la croissance peut être stoppée.

---> Un taux de $\frac{\text{testostérone}}{\text{épitestostérone}} > 6$ dans les urines constitue une infraction, à moins que l'on ne puisse prouver que ce taux est dû à un état physiologique ou pathologique.

4. Bêta bloquants

Ils sont considérés comme des substances dopantes parce qu'ils empêchent l'hyperactivité sympathique de se manifester lors de l'effort physique limitant la tachycardie d'effort et les adaptations vasodilatatrices locales.

Ces modifications permettent un accroissement de l'apport en O_2.

Dans les sports d'adresse, ils peuvent atténuer les manifestations neurovégétatives du stress, améliorer la performance et en particulier la coordination motrice.

5. Diurétiques

Les sportifs abusent quelque fois de diurétiques pour :

- obtenir une réduction rapide du poids dans les sports où des catégories de poids ont été instituées,

- réduire la concentration de substances médicamenteuses dans l'urine par la production plus rapide d'une quantité accrue d'urine pour tenter de réduire la possibilité d'une détection d'un dopage.

6. Hormones peptidiques et analogues

a) hCG

L'administration d'hCG conduit à une augmentation de la production de stéroïdes androgènes naturels (testostérone).

b) Corticotrophine (ACTH)

Il y a eu abus de corticotrophine dans l'optique d'augmenter les taux circulants de corticostéroïdes endogènes dans le sang dans le but d'obtenir l'effet euphorisant des corticostéroïdes.

c) Hormone de croissance (hGH)

Son utilisation dans le sport est considérée comme amorale et dangereuse en raison de ses différents effets secondaires (voir seconde partie).

d) Erythropoïetine

Produite dans le rein, cette hormone glycoprotéinique régule la vitesse de synthèse des érythrocytes.

Son administration est considérée équivalente à une auto-transfusion, elle entraîne une meilleure oxygénation.

B - Méthodes de dopage

1. Dopage sanguin

C'est l'administration de sang ou de produits apparentés contenant des globules rouges à un athlète pour des raisons autres qu'un traitement médical légitime, ceci par auto ou hétérotransfusion.

Ces pratiques contreviennent tant à l'éthique du sport qu'à la déontologie médicale.

Il existe de nombreux risques liés à une transfusion sanguine illicite (sida, hépatites...).

2. Manipulations pharmacologiques, chimiques ou physiques

Ce sont toutes les manipulations qui modifient l'intégrité et la validité des échantillons d'urines utilisés dans le contrôle de dopage.

Elles comprennent la substitution et/ou l'altération des urines et l'inhibition de l'excrétion tubulaire rénale de certains médicaments dopants notamment en utilisant le probénécide et composés apparentés.

C - Classes de substances soumises à certaines restrictions

1. Alcool

Il n'est pas interdit, toutefois le taux d'alcool dans l'haleine ou le sang peut être contrôlé sur demande (l'ivresse publique constituant un délit selon la loi).

2. Marijuana

Elle n'est pas "interdite dans le cadre du contrôle antidopage" comme l'alcool.

Remarque : A Séoul, en 1988, le C.I.O. effectua pour la première fois des tests de dépistage d'un "point de vue social et éducatif".

3. Anesthésiques locaux

Ils sont autorisés aux conditions suivantes :

- ne pas utiliser de cocaïne,
- en injection locale ou articulaire,
- certificat médical justifié à l'appui.

4. Corticostéroïdes

Depuis 1975, les médecins qui injectent ces produits doivent fournir un certificat médical.

SECONDE PARTIE

L'HORMONE DE CROISSANCE

SECONDE PARTIE : L'HORMONE DE CROISSANCE

I - PHYSIOLOGIE

A - Structure

De nature polypeptidique, elle est constituée d'une seule chaîne de 191 acides aminés reliée en 2 points par des ponts disulfures (schéma page 23).

1 - $Cystine_{52}$ - S - S - $Cystine_{165}$

2 - $Cystine_{182}$ - S - S - $Cystine_{189}$

Le séquençage de l'hormone de croissance a été réalisé en 1966 par LI et DIXON (69).

Sa formule brute est $C_{990}\ H_{1528}\ N_{262}\ O_{300}\ S_7$ (65, 67).

Sa masse moléculaire est de 22.125 Daltons (67).

Il en existe une, en faible quantité, dont la masse est de 20 KD.

Il existe différentes formes circulantes dans le sang, partiellement liées à des protéines de transports appelées $GH\text{-}BP_S$.

A ce jour, il a été découvert 2 types de GH-BP (50) :

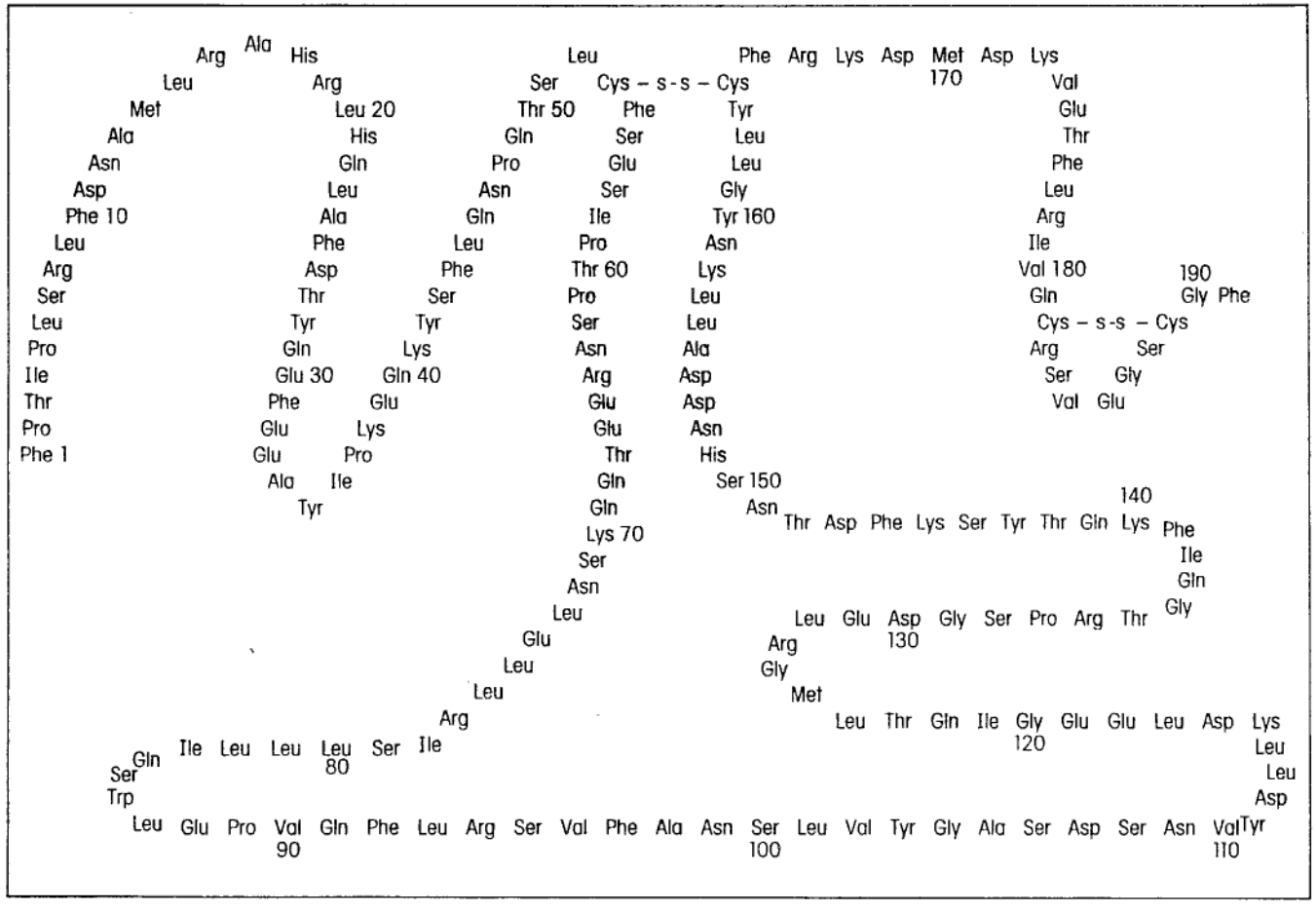
* la première, à haute affinité, de PM 55 - 65.000 KD complexe 85 à 90 % de l'hormone circulante de 22 KD,

* la seconde a une affinité moindre, de PM 100 - 130.000 KD complexe la forme minoritaire de 20 KD.

Certaines études suggèrent que le foie est la principale source de protéines de transport circulantes chez l'homme, d'autres pensent à un clivage de la membrane supportant le récepteur de l'hormone de croissance, commandé par un ARN messager (12, 70, 84).

HORMONE DE CROISSANCE

Représentation semi-developpée



(Source 65)

Le rôle des GH-BPs n'est pas clairement élucidé, mais différentes études pensent qu'elles doivent avoir une activité endocrine spécifique et/ou un rôle paracrine dans la régulation de l'hormone de croissance et/ou de son activité sur les tissus cibles (72).

Il est à noter que la sécrétion des GH-BPs suit celle des pics de l'hGH (19).

B - Sécrétion

. L'hormone de croissance est synthétisée dans les cellules acidophiles glandulaires dites somatotrophes de l'antéhypophyse (24).

. L'hypophyse, chez l'adulte, renferme de 5 à 10 mg d'hormone de croissance.

. La sécrétion de l'hormone de croissance a fait l'objet de nombreuses recherches qui ont démontré son caractère pulsatil suivant un rythme nycthéméral.

Aussi, le dosage de la concentration absolue en hormone de croissance après un test biologique d'épreuve ne permet pas de statuer sur l'état de la fonction somatrotope chez des enfants présentant des retards staturaux. Il est plus sûr de réaliser un profil hormonal sur 24 heures (cf. page 50).

. La sécrétion nocturne est établie, mais son intensité maximale diffère selon les auteurs.

* Pour PRING (85), la sécrétion est maximale durant les 3 premières heures du sommeil.

* ROCHIOLLI (92), quant à lui, ne trouve aucune corrélation significative entre une période donnée du sommeil et la sécrétion d'hormone de croissance pour un échantillon de 60 enfants :

. 37,7 % au cours des stades 3-4 du sommeil,

. 19,6 % au cours des stades 1-2 du sommeil,

. 25,0 % au cours des stades paradoxaux,

. 19,7 % durant les stades d'éveil.

. La sécrétion diurne est établie mais l'heure des pics maximaux est très variable :

* la fréquence des pics sécrétaires d'hGH est maximale entre 8 h 30 - 9 h 30 (75) et 13 h 30 - 14 h 30.

* d'autres trouvent des pics maximaux vers 16 h 00 (25) ou un double pic à 13 h 00 et 16 h en phase post prandiale (13).

. Ce rythme nycthéméral varie d'un individu à un autre en fonction de différents facteurs physiologiques intrinsèques (108) :

* l'âge :

La sécrétion d'hormone de croissance est maximale chez l'homme jusqu'à 20 ans (109).

Puis, il s'opère une diminution régulière jusqu'à l'âge de 40-70 ans, aussi bien pour le nombre d'épisodes sécrétoires que pour la concentration intégrée exprimée en ng par 24 h, ceci pour le rythme diurne et nocturne (107).

* le sexe :

La sécrétion d'hormone de croissance sur une journée est influencée par le taux de testostérone.

Il a été démontré que l'administration de testostérone a pour effet d'augmenter la sécrétion d'hGH (25, 107).

La sécrétion d'hormone de croissance augmente durant l'adolescence, plus tôt chez la femme que chez l'homme (93).

* le poids corporel :

L'obésité entraîne une diminution de la sécrétion d'hormone de croissance.

La production journalière d'hormone de croissance est d'environ :

- 0,5 mg/j chez l'adulte et l'adolescent,
- 4 mg/j chez le nouveau né (77).

La concentration sanguine moyenne est variable selon les auteurs.

Elle est d'environ 5,5 $\pm$ 1,2 ng/ml sur 24 heures

C - Sport et sécrétion

De nombreux résultats ont montré que la sécrétion d'hormone de croissance est stimulée par l'exercice physique.

L'hormone de croissance interviendrait dans le développement musculaire consécutif à un entraînement régulier en agissant sur la synthèse protéique (48).

Tous les auteurs constatent une augmentation des taux plasmatiques d'hGH même pour des efforts de faible intensité mais d'autant plus précoce et plus marquée que l'activité est intense (28).

La sécrétion est observée 15 minutes après le début de l'effort et elle se poursuit 15 à 30 minutes après l'arrêt de celui-ci.

Actuellement, on sait qu'un effort de 20 minutes à 75-90 % de V_{O2} max entraîne une libération d'hormone de croissance égale à celle induite par une hypoglycémie insulinique (26).

Remarque : V_{O2} est le volume d'oxygène exprimé en millilitre par minute, absorbé dans les alvéoles par la circulation sanguine capillaire pulmonaire, transporté par le sang (37).

. Pendant l'effort physique, les taux hormonaux dépendent de plusieurs facteurs :

* Les caractéristiques de l'exercice physique interviennent dans la réponse sécrétoire (10) :

- des efforts intermittents déterminent une réponse supérieure à celle d'un effort isolé. C'est le cas pour le culturisme : la musculation produit une stimulation plus intense que celle induite par une activité sportive prolongée même si la quantité totale de travail musculaire est identique.

- la mobilisation des bras occasionne une réponse plus nette que celle des jambes.

* Paradoxalement le taux d'hormone de croissance diminue chez les personnes obèses à qui l'on prescrit une activité physique en plus du régime de restriction pondérale (28). Ces taux redeviennent normaux après l'amaigrissement.

* L'âge modifie les conséquences de l'exercice sur la sécrétion d'hGH. La sécrétion d'hormone de croissance est moindre chez les personnes âgées des deux sexes suite à un même effort que pour une population jeune (86).

* Les conditions climatiques dans lesquelles est pratiquée l'activité physique influent sur la réponse hormonale. Le froid semble la diminuer, alors que la chaleur la favorise.

* La libération d'hGH engendrée par l'exercice physique peut être potentialisée par d'autres facteurs de régulation (Jeûne, acides aminés, état glycémique, page 33).

* Le stress (physique ou psychique) engendré par une compétition potentialise la sécrétion d'hormone de croissance en agissant sur les neuromédiateurs. C'est particulièrement le cas dans certains sports éprouvant (boxe, rugby...).

. Les taux d'hormone de croissance observés chez des sujets sédentaires par rapport à ceux des sujets entraînés, soumis à un même exercice, sont nettement inférieurs.

Alors que la concentration basale d'hGH dans le sérum ne diffère pas significativement (18).

Pour d'autres auteurs, ce même taux basal est supérieur chez les personnes ayant un entraînement régulier.

---> On peut s'interroger sur la représentativité des échantillons ou sur la reproductibilité des résultats.

D - REGULATION

1. CONTROLE NEURO-ENDOCRINIEN

a) Le GRF (Growth Hormone releasing Factor, somatocrinine)

. Structure

Le GRF est un peptide de 44 acides aminés synthétisé dans l'hypotholamus.

La forme prédominante est la séquence 1-44.

Il existe en effet une forme 1-37 (21).

Le gène codant pour ce peptide est porté par le chromosome n° 20.

. Mode d'action

C'est le principal stimulateur de la sécrétion de l'hormone de croissance.

Il se lie à un récepteur cellulaire de surface spécifique de l'hormone de croissance au niveau de l'antéhypophyse.

Par l'intermédiaire d'un second messager AMPc dépendant, il stimule la synthèse de l'hGH c'est-à-dire la transcription du gène codant pour cette hormone (24). Il entraîne aussi la libération de l'hormone stockée par exocytose.

. Régulation

Le GRF est une hormone sécrétée par l'hypothalamus en direction de l'antéhypophyse de façon pulsatile, et précède donc la sécrétion de l'hormone de croissance (25).

Les mécanismes de régulation restent aujourd'hui encore à l'état de suppositions (21).

b) La somatostatine - SRIF

. Structure

La somatostatine est un peptide de 14 acides aminés sécrété par l'hypothalamus.

Dans un premier temps, la forme native, la pro-somatostatine constituée de 42 acides aminés est clivée en 2 peptides : S28 et S14 ayant la même activité biologique.

ACTION DU GRF SUR LA SECRETION DE L'hGH

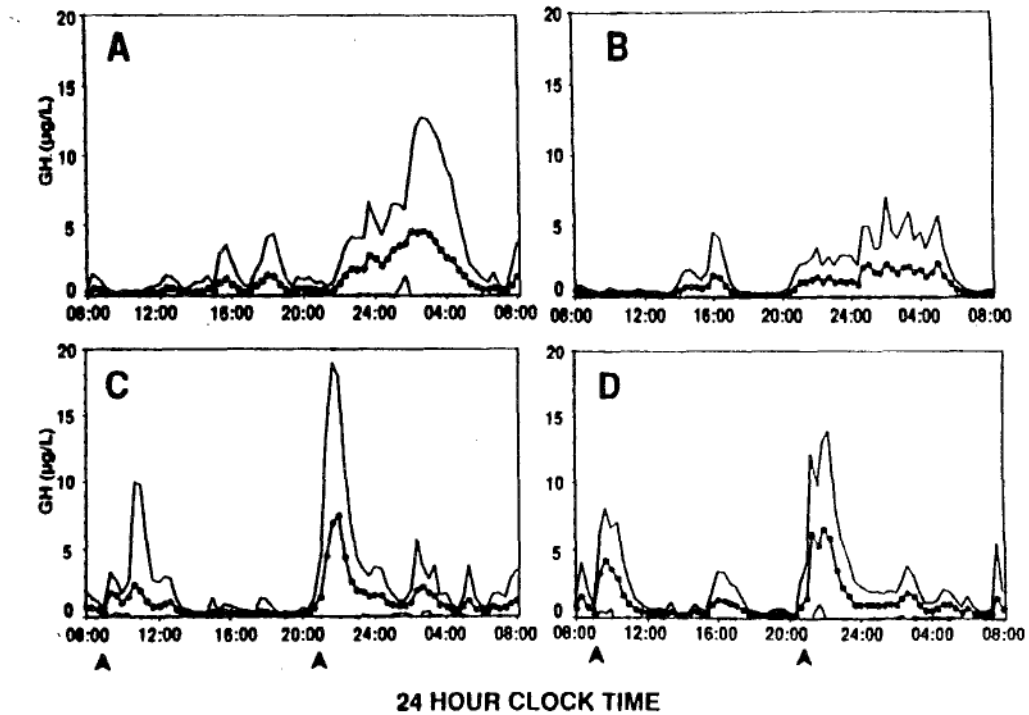


FIG. 1. Serum GH values (mean ± SD) at 20-min intervals during a 24-h period in young (A) and old (B) men at baseline and in old men during low (C) and high (D) dose GHRH treatment. *Arrowheads* in C and D indicate the time of sc GHRH injections.

Puis, la somatostatine est largement distribuée à travers le système nerveux central.

On en trouve aussi au niveau des nerfs périphériques du tractus gastro-intestinal et du pancréas (78).

. Mode d'action

La SRIF inhibe d'une façon non compétitive et dépendante de la dose la sécrétion d'hormone de croissance induite par le GRF (101).

. Régulation (cf schéma récapitulatif n° 1)

c) Neurotransmetteurs

L'hypothalamus et l'éminance médiane sont innervés principalement par des neurones renfermant trois neurotransmetteurs : la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine.

. Les catécholamines

Les données sur le rôle des catécholamines dans la régulation du taux d'hormone de croissance ont été obtenus expérimentalement.

L'application de ces données à la physiologie humaine doit être envisagée avec recul, dû aux divergences entre les modèles de laboratoire.

Les catécholamines (système adrénergique) stimulent la libération de l'hGH par l'intermédiaire de récepteurs alpha 2 et du GRF.

* La clonidine, un stimulant des récepteurs noradrénergiques, entraîne une hausse du taux d'hGH.

* Inversement, un antagoniste alpha 2 (comme la Yohimbine) bloque la libération d'hormone de croissance chez l'homme.

---> Il existe une balance entre les effets stimulants alpha-adrénergiques et inhibiteurs bêta-adrénergiques.

. La dopamine

Le rôle de la dopamine est encore sujet à de multiples interrogations.

Il semble toutefois qu'elle ne possède qu'un rôle secondaire, comme pour les substances dopamine Like (apha Dopa, dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine, apomorphine).

. La sérotonine

La sérotonine possède un effet stimulant sur la libération de l'hormone de croissance chez l'homme.

. Peptides divers

* Histamine

Chez l'homme, elle produirait une libération de l'hormone de croissance, ceci ayant été mis en évidence par l'abolition de cet effet par des anti-histaminiques.

* Acéthylcholine

Elle stimule la libération de l'hormone de croissance.

* GABA

Il possède un rôle dépendant d'une part de son site d'action (central ou périphérique) et d'autre part de l'état physiologique de la sécrétion somatotrope (basale ou stimulée).

* Autres peptides (voir tableau n° 2 page 36)

2. CONTROLE HORMONAL

a) Les hormones thyroïdiennes (78)

Ces hormones thyroïdiennes exercent une stimulation de la sécrétion d'hGH. Ceci est mis en évidence chez les sujets hypothyroïdiens chez qui le taux d'hormone de croissance est abaissé.

b) Les glucocorticoïdes (74)

Les glucocorticoïdes lors d'une injection stimulent la sécrétion d'hormone de croissance chez l'homme. Au contraire, une corticothérapie au long cours inhibe la croissance.

c) Les stéroïdes sexuels et axe somatotrope (93)

Les androgènes et les oestrogènes augmentent la sécrétion de l'hGH. De plus il existe une synergie d'action entre les stéroïdes sexuels et l'hormone de croissance sur le muscle.

d) L'insuline

L'hypoglycémie provoque une libération d'hGH. Par conséquent, l'insuline stimule par effet indirect la production d'hormone de croissance. A l'inverse, l'hyperglycémie antagonise cette libération.

3. Facteurs divers

a) Stress (22)

Le stress consécutif à une agression physique ou psychique entraîne une sécrétion d'hGH.

b) Alimentation

. Le jeûne stimule la sécrétion d'hormone de croissance chez l'adulte, alors qu'il l'inhibe chez l'enfant.

. Les acides aminés stimulent la sécrétion d'hormone de croissance.

Ainsi, l'arginine stimule la libération d'hormone de croissance, cet acide aminé est utilisé dans certains tests dynamiques (64).

. Les acides gras :

Une chute des acides gras libres plasmatiques s'accompagne d'une élévation des taux d'hormone de croissance et inversement.

c) L'obésité (73)

Cet état physiologique entraîne une atténuation de la réponse hormonale aux stimuli engendrant une sécrétion chez l'individu "normal".

d) Il a été montré que la mélatonine stimule la sécrétion d'hormone de croissance (105).

4. Rythme nycthéméral et autorégulation

- Le sommeil entraîne une stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance (voir seconde partie I. B, page 24).

- Un rétrocontrôle négatif est exercé par :

* les effets métaboliques de l'hormone de croissance,

* l'hormone somatotrope elle-même (phénomène de "Feed-back" négatif),

* la mise en jeu d'effecteurs périphériques : les somatomédines.

Ces effecteurs tissulaires d'origine hépatique complètent le circuit de régulation.

L'AXE SOMATOTROPE
d'après (25-65)

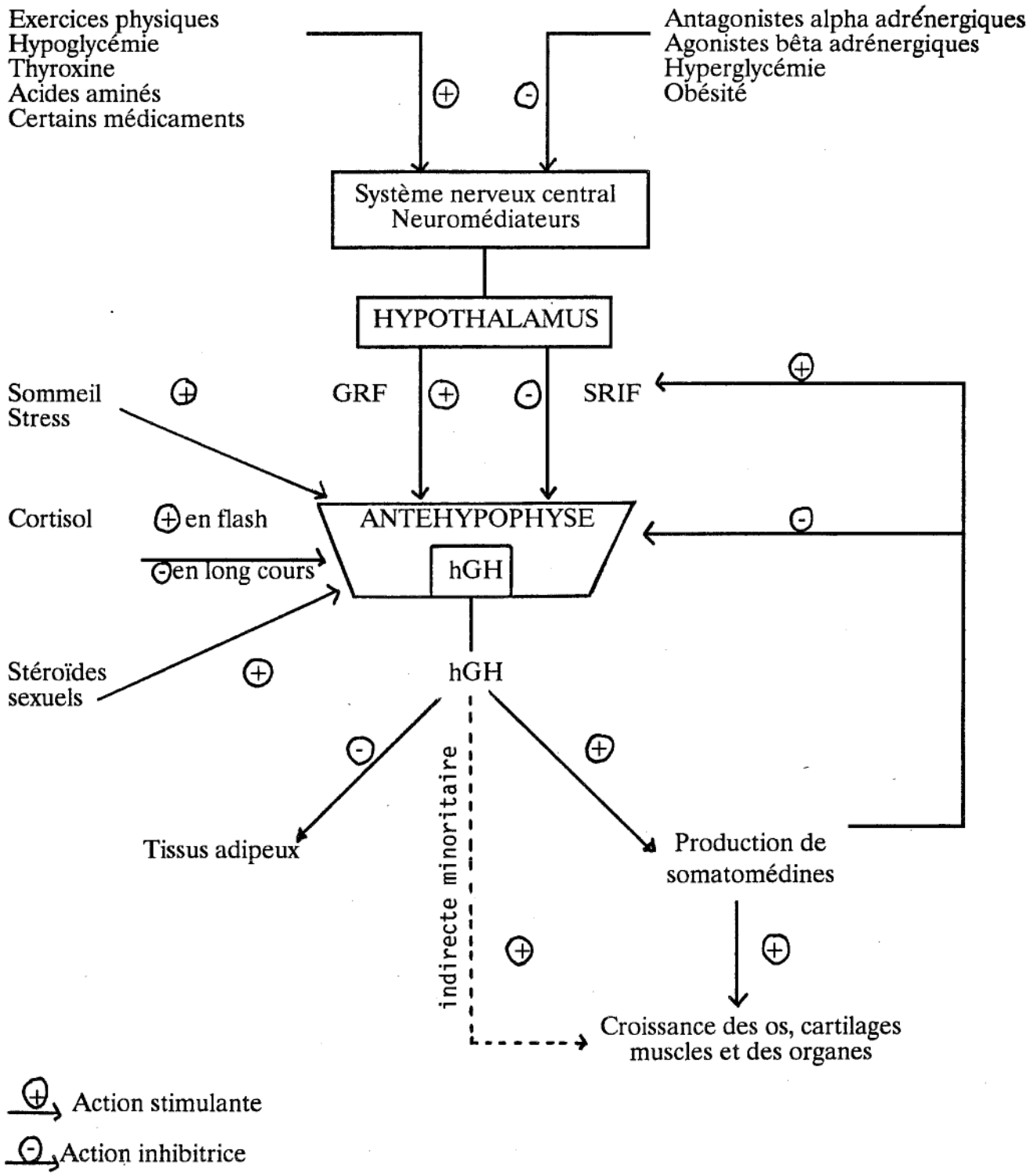


Schéma n° 1

LA REGULATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE

- Synthèse -

* Les neuromédiateurs et substances apparentées

	Stimulateurs	Inhibiteurs
physiologiques	. Noradrénaline sur les récepteurs alpha . Dopamine . Sérotamine . Acéthylcholine . Histamine	. Noradrénaline sur les récepteurs bêta . Dopamine ?
	(GABA)	
pharmacologiques	- Agonistes alpha adrénergiques - Bêta bloquants - Précurseurs de la sérotonine - Agonistes dopaminergiques ---> Enképhalines	- Antagonistes alpha adrénergiques - Agonistes bêta adrénergiques - Antagonistes sérotoninergiques - Antagonistes dopaminergiques

* Les hormones et peptides principaux

Stimulateurs	Inhibiteurs
Insuline GRF Oestrogènes Testostérone Hormones thyroïdiennes ACTH	Glucagon SRIF Somatomédines hGH par rétrocontrôle Progestérone
Corticoïdes	

* Les facteurs physiologiques

Stimulateurs	Inhibiteurs
. Sommeil . Exercice physique . Stress . Chaleur externe . Jeûne . Alimentation (acides aminés)	. Obésité . Elévations des acides gras . Froid ambiant

Tableau n° 2

II - MODE D'ACTION - EFFETS SUR L'ORGANISME

A - Croissance et hGH

Le mécanisme entraînant la croissance des tissus musculaires et osseux est la conséquence de l'action combinée de l'hormone de croissance et des somatomédines produites au niveau cellulaire (cf. schéma n° 1 page 35).

1. Action cellulaire de l'hormone de croissance

a) Couplage avec un récepteur (83)

. La première étape de l'action de l'hormone de croissance est sa liaison à des sites spécifiques localisés dans la membrane des cellules cibles. La structure du (ou des) récepteur(s) fait actuellement l'objet de nombreuses recherches. Ces récepteurs pourraient être à l'origine des GH-BPs (cf. I. A page 22).

. Comme pour les autres hormones peptidiques, l'hGH couplée à son récepteur pénètre dans la cellule.

. Le second messager est l'AMPc. Il entraîne la transcription des gènes codant pour les somatomédines principalement dans les hépatocytes.

b) Les somatomédines

b.1) Les somatomédines sont de 2 types (20) :

. IGF I "Insuline like growth factor" type I ou somatomédine C

C'est un peptide de 70 acides aminés d'un poids moléculaire de 7650 D. Il est codé par un gène porté par le chromosome 12.

. IGF II

C'est un peptide de 67 acides aminés de PM 7470 D. Le gène codant est porté quant à lui par le chromosome 11.

b.2) Les protéines de transports : IGF-BP (20-24)

Les somatomédines sont présentes dans le sang et les tissus sous forme libre mais aussi sous forme liée à différentes protéines de transport. A ce jour, il en a été dénombré 6 différentes :

. $IGF\text{-}BP_3$ représente 95 % des protéines de transport. Elle forme avec IGF I un complexe de 150.000 KD représentant 70 à 95 % de la forme circulante plamatique de la somatomédine C.

. Une minorité des IGF est liée aux $IGF\text{-}BP_1$ et $IGF\text{-}BP_2$ sous forme d'un complexe de poids moléculaire d'environ 30 à 40.000 KD.

Les IGF-BPs possèdent différents rôles :

- augmenter la demi-vie des somatomédines dans le plasma,
- limiter l'action insuline-like sur les récepteurs spécifiques de l'insuline,
- capacité à mettre en réserve les IGF sous forme de complexe

b.3) Les récepteurs des somatomédines

Il a été isolé 2 types de récepteurs pour les IGF :

* type I : il est caractérisé par une affinité marquée pour les IGF I.

IGF I > IGF II > Insuline

* type II : l'affinité est inversée.

IGF II > IGF I

De plus, il ne reconnait pas l'insuline.

2. La croissance du muscle (9) :

Le rôle de l'hormone de croissance sur la croissance du muscle est un fait bien établi. Il en résulte une augmentation de la masse corporelle (8, 56, 94).

L'étude d'animaux, porteurs de tumeurs pituitaires sécrétrices d'hormone de croissance, met en évidence une augmentation du poids des muscles et de la surface des fibres musculaires lentes de type I. La surface des fibres rapides de type II est peu

influencée par l'hormone de croissance.

. Cet accroissement du volume musculaire est le résultat d'une augmentation des synthèses protéiques. L'analyse des compartiments concernés par l'hypertrophie met en évidence une augmentation du matériel nucléaire (en particulier de l'acide désoxyribonucléique).

. La mise en évidence de ce rôle de l'hormone de croissance sur la structure du muscle a conduit à envisager une synergie d'action entre cette dernière et le travail musculaire pour expliquer l'hypertrophie du muscle résultant d'un entraînement physique.

. Le mode d'action de l'hormone de croissance sur le muscle est mal élucidé. De nombreux travaux suggèrent que le rôle hypertrophiant de l'hormone de croissance s'exercerait par le biais des somatomédines.

. Le traitement par l'hormone de croissance augmente les concentrations tissulaires en ARN codant pour les somatomédines (IGF I et II).

Une étude a montré que les taux d'IGF I et IGF II sont augmentés sous l'effet du travail musculaire et que cette augmentation se produit également chez des animaux hypophysectomisés.

---> Ces données indiquent que l'hypertrophie induite par les somatomédines dans le muscle peut échapper à l'action exclusive de l'hormone de croissance.

De plus, l'action combinée des somatomédines et de l'hormone de croissance est suceptible d'augmenter le contenu protéique du muscle.

3. Croissance du squelette :

Par l'intermédiaire des somatomédines, l'hormone de croissance provoque une prolifération du cartilage épiphysaire et une stimulation majeure de la formation de l'os jeune (67).

Expérimentalement, on observe une augmentation de l'ostéocalcine signe d'une croissance osseuse (7).

* Chez un sujet jeune n'ayant pas terminé sa croissance, il est observé une augmentation de la taille, résultat d'une action au niveau des cartilages de conjugaison.

* Lorsque la croissance est physiologiquement achevée, l'apport d'une quantité importante d'hormone de croissance entraîne des phénomènes pathologiques proches de l'acromégalie.

4. Croissance des organes :

L'hormone de croissance agit logiquement sur la taille et la différenciation des organes. Il a pu être noté une hypertrophie ventriculaire suite à un traitement à l'hGH (31).

B - Effets sur les "constantes" biologiques

1. La glycémie

Les somatomédines sont des substances "insuline-like" comme il l'a été dit précédemment.

L'administration d'hormone de croissance entraîne dans un laps de temps variable après l'injection une hypoglycémie modérée : il y a augmentation de la captation de glucose sanguin par les cellules.

Lorsque les injections se poursuivent pendant plusieurs mois (lors d'un traitement), une hyperglycémie peut s'installer, liée à la diminution de la captation du glucose par les cellules et une baisse de la sécrétion d'insuline (94) (ou par un phénomène d'insulino-résistance pouvant entraîner un hyperinsulinisme). (98)

2. Les lipides

L'hormone de croissance diminue d'une part, la quantité de tissus adipeux par lipolyse et entraîne d'autre part, une augmentation des acides gras libres dans la circulation sanguine (29).

Cette baisse de la masse graisseuse au profit de la masse musculaire lors d'un traitement par l'hormone de croissance a été observée dans toutes les études.

Elle constitue un des principaux attraits de l'hormone de croissance comme anabolisant car elle "joue" sur 2 tableaux complémentaires (8, 29, 56 ,94 ,98).

Le taux de cholestérol total est abaissé, sous traitement, alors que le taux de triglycérides reste inchangé (94, 98).

C - Autres actions

1. Sur les minéraux (7,24)

L'hormone de croissance facilite l'absorption intestinale du calcium et des phosphates en augmentant la production de vitamine D_3 (1-25 dihydroxy-ergocalciférol) et/ou en augmentant la sensibilité intestinale pour la vitamine D.

Les variations des autres ions ne sont pas statistiquement significatives.

2. Sur l'urée

L'hormone de croissance favorise la synthèse protéique (effet anabolisant) d'où une augmentation de la rétention azotée.

Il a été observé une baisse de l'urée plasmatique et de son excrétion urinaire (94).

3. Sur le sommeil

Une étude récente (4) a montré que les concentrations plasmatiques en hormone de croissance ont une influence sur les activités neuronales lors des différentes phases du sommeil.

. Un taux élevé d'hormone de croissance se traduit sur l'électro-encéphalogramme par une plus grande activité neuronale et des mouvements occulaires (REM) plus importants.

Les conséquences cliniques sont inconnues.

III - LES EFFETS SECONDAIRES

A - Les effets secondaires liés à un surdosage

1. L'acromégalie

Définition (37)

. Affection caractérisée par une hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques, hypertrophie des os des extrémités et de l'extrémité des os, hypertrophie du nez, des oreilles et de la langue.

. En effet, après la soudure des cartilages de conjugaison, la croissance en longueur est stoppée. L'emploi abusif d'hormone de croissance entraîne alors une croissance des os en largeur d'où un épaississement des articulations.

. Cet effet secondaire n'est pas qu'une "hypothèse d'école" car un athlète a déclaré anonymement dans une revue sportive (cité in 32) :

"... Même si mon médecin ignore encore quels pourraient être les effets secondaires à long terme, je suis confiant pour l'avenir. Pourtant, je ressens quelques douleurs à la mâchoire et au genou droit. J'ai l'impression que cette articulation est devenue plus grosse que la gauche. J'ai procédé sur moi-même à quelques opérations de mensuration avant ma cure. J'ai constaté que mes poignets, mon cou, mes chevilles et mes genoux avaient pris du volume. Dans l'ensemble, tout va bien. Je suis prêt à poursuivre le traitement."

Cependant, ce témoignage n'a pas valeur scientifique de diagnostic d'acromégalie, car il n'a pas été confirmé par un médecin.

2. Retentissement sur la thyroïde

Le traitement par l'hormone de croissance peut entraîner à long terme une hypothyroïdie iatrogène. Ainsi, une étude réalisée sur 20 hommes sains a montré après injection d'hGH pendant 4 jours une baisse de 54 % du taux de TSH (47).

3. Effet diabètogène

Un surdosage aigu peut entraîner initialement une hypoglycémie suivie d'une hyperglycémie (66). L'hormone de croissance en utilisation thérapeutique entraîne à long terme une insulino-résistance (11). Ceci par 2 phénomènes : la diminution de l'utilisation du glucose et une hausse du catabolisme du glycogène.

B - Les effets secondaires liés à l'origine de l'hormone

1. Maladie de Creutzfeld Jakob

L'hormone de croissance purifiée à partir de glandes pituitaires humaines a été utilisée pendant plus de 20 ans avant l'avènement de la biosynthèse par la technique de recombinaison génétique sur le génome d'Escherichia Coli (104). Actuellement, grâce à cette technique, cette maladie ne peut plus être transmise. La présence d'un "virus lent" au niveau cérébral pourrait contaminer en effet les préparations extractives d'hormone de croissance. On pouvait utiliser de 500 à presque 20.000 glandes pour préparer un lot (10).

La maladie de Creutzfeld Jakob est une encéphalopathie spongiforme subaiguë à virus. Elle se caractérise par l'apparation de syndromes extrapyramidaux accompagnés de démence (37). Elle est mortelle après un temps variable d'incubation. Des cas tardifs peuvent apparaître encore aujourd'hui (1 décès en France en 1993 imputé à un traitement par l'hormone de croissance délivrée il y a une quinzaine d'années par France-Hypophyse).

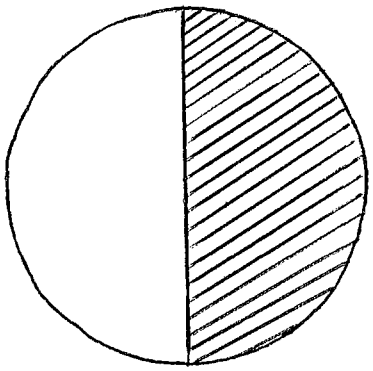
2. Formation d'anticorps anti hGH (66, 67, 90)

La formation d'anticorps anti hGH est variable selon les individus. Elle est encore possible bien que l'hormone biosynthétique soit désormais strictement identique à l'hormone naturelle. En effet, certains patients forment des anticorps antiprotéines d'Escherichia Coli malgré l'attention portée à la purification de l'hGH après extraction de la souche bactérienne l'ayant synthétisée.

L'utilisation de Met-hGH comportant un groupe méthionyl supplémentaire entraînait la production d'anticorps dans près de 50 % des cas.

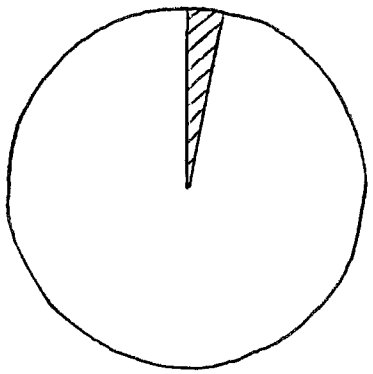
La fréquence de cet effet secondaire est d'environ 2 % des sujets traités par hGH d'après une étude portant sur 481 personnes.

Traitement par Met-hGH (n = 123)



62 cas (50 %)

Traitement par hGH (n = 481)



9 cas soit 2 %

Patients ayant produits des anticorps antihGH (ou anti Met-hGH)

C - Effets secondaires divers

1. Apparation d'un oedème (38)

L'oedème est lié au point d'injection. Il reste transitoire et peut être accompagné d'une sensation douloureuse.

2. Lipodystrophie (65, 67)

Une lipodystrophie est engendrée par des injections répétées sur un même site (il se produit une lipolyse localisée). Il est nécessaire de varier les points d'injection.

3. Effets cardiovasculaires (31)

L'utilisation d'hormone de croissance chez l'adulte entraîne une augmentation modérée de la pré-charge du ventricule gauche due à la rétention du sodium induite par l'hGH par action sur le système Rénine-Aldostérone.

L'hypertrophie myocardique, reflet de l'activité anabolique de l'hGH, a été observée sans changement de la pression artérielle.

IV - L'UTILISATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE

A - Les spécialités médicamenteuses

1. Hormones extractives

Elles ne sont plus utilisées désormais, car elles furent à l'origine d'effets secondaires désastreux (retrait d'AMM il y a une dizaine d'années).

En effet, extraites d'hypophyses humaines, le risque contaminant n'était pas nul et de nombreux décès suite à la maladie de Creutzfeld Jakob furent rapportés (10, 104) (voir effets secondaires page 44).

Il faut remarquer que, même sans ces regrettables tragédies, ces hormones étaient destinées à être remplacées par les hormones de croissance obtenues par biosynthèse pour un problème de coût de production évident.

On peut citer pour mémoire :

- ASCELLACRIN® Laboratoire Serono jusqu'en 1985
- CRESCORMIN® Laboratoire Kabivitrum jusqu'en 1985
- SOMATOTROP® Laboratoire Choay jusqu'en 1983

2. Hormones biosynthétiques

Contrairement aux précédents, elles sont produites par génie génétique.

Le gène codant est inclus dans le génome de bactéries sélectionnés (Escherichia Coli) pour permettre, en culture, la production de l'hormone de croissance (comme n'importe quel peptide) qui sera ensuite purifiée (65). (Cette méthode ne sera pas détaillée car, à elle seule, elle constituerait un sujet de travail).

. La première hormone obtenue par cette méthode et qui fut mise sur le marché, fut la méthionyl somatotropine en 1987. Somatrem : SOMATONORM® (Laboratoire suédois KABIVITRUM).

Elle différait d'un acide aminé avec l'hGH naturelle car elle comptait 192 acides aminés incluant une méthionine terminale supplémentaire.

Les progrès de la recombinaison génétique ont permis d'inclure uniquement le gène de l'hormone de croissance sans avoir recours à l'ajout d'une méthionine.

Il existe actuellement plusieurs spécialités identiques en structure et activité à l'hormone naturelle.

NOM	D.C.I.	Année AMM	Laboratoire
MAXOMAT®	Somatropine	1988	Choay
UMATROPE®	Somatropine	1988	Lilly
GENOTONORM®	Somatropine	1988	Kabivitrum
SAIZEN®	Somatropine	1989	Serono
NORDITROPINE®	Somatropine	1991	Novo

Elles se présentent sous forme de lyophylisat à reconstituer dans le solvant fourni pour intramusculaire ou sous-cutanée, conservation + 2 à + 8° C.

Ces spécialités sont inscrites sur la liste I des substances vénéreuses. Elles ont une délivrance limitée et très réglementée :

* diagnostic d'un déficit circonscrit,

* demande d'un accord à France-Hypophyse, seule organisation habilitée à statuer sur la légitimité d'un traitement (elle comprend médecins, représentants du Ministère de la Santé, de la Sécurité Sociale, pharmaciens...),

* après accord, délivrance de la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris à la pharmacie hospitalière du médecin prescripteur,

* délivrance au malade nominativement (cf. document n° 3).

La délivrance est minutieusement contrôlée mais des détournements restent malheureusement toujours possibles :

- prescription et délivrance d'un traitement à l'étranger où des réglementations peuvent être moins strictes (ex : La Suisse),

- détournement de traitements donnés à titre compassionnel ou humanitaire,

- pour des "essais thérapeutiques".

PRISE EN CHARGE DE L'HORMONE HYPOPHYSAIRE DE CROISSANCE ANNÉE 19 93

Désignation de l'établissement : **PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX**
7, rue du Fer-à-Moulin - 75221 PARIS CEDEX 05

4

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURÉ(E)

NUMÉRO D'IMMATRICULATION :

NOM :
PRÉNOM :
ADRESSE :

SALARIÉ ☐ NON SALARIÉ ☐

CAISSE D'AFFILIATION :
ADRESSE :

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE BÉNÉFICIAIRE

NOM :
PRÉNOM :
DATE DE NAISSANCE :

AVIS DE LA COMMISSION NATIONALE DE RÉPARTITION

ACCORD POUR UN TRAITEMENT DE DOSES
DATE DÉBUT DU TRAITEMENT :
DATE LIMITE DU TRAITEMENT :
MARQUE D'HORMONE :
NOM, ADRESSE ET N° D'IDENTIFICATION DU MÉDECIN PRESCRIPTEUR :

PHARMACIE HOSPITALIÈRE ASSURANT LA DISTRIBUTION :

CACHET

DATE D'ACCORD D'ATTRIBUTION :
BON NUMÉRO : DOSSIER NUMÉRO :

DÉCISION DE L'ORGANISME D'ASSURANCE MALADIE DONT RELÈVE L'ASSURÉ(E)

☐ REFUS DE PRISE EN CHARGE, LE
☐ ACCORD DE PRISE EN CHARGE, LE
à partir du au taux 100

Motif : *VOIR NOTIFICATION CI-JOINTE*
DATE LIMITE DE L'OUVERTURE DES DROITS 31/1/1993

*** l'AVIS DU CONTRÔLE MÉDICAL NE DOIT PAS ÊTRE SOLLICITÉ**

Cachet de l'organisme	*p. le Directeur, Visa*	*Cachet de contrôle*	*p. l'Agent-Comptable, Visa*

CODIFICATION
GRAND RÉGIME | CAISSE GESTIONNAIRE | CENTRE
RISQUE
BÉNÉFICIAIRE
Régime | Code Gestion

VOLET N° 4 – DESTINÉ À LA PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Document n° 3

. "La police a retrouvé samedi, 714 flacons contenant des hormones de croissance, dérobés mardi dernier dans une des chambres froides de l'hôpital pour enfants de Montréal (...). Les hormones de croissance utilisées conjointement avec des anabolisants augmentent considérablement la puissance musculaire des athlètes"
Nice Matin 06/08/84.

B - Les indications

1. Il vaudrait mieux parler d'indication au singulier car il n'a été retenu lors de la délivrance des AMM pour les hormones biosynthétiques que les retards de croissance secondaires à un déficit somatotrope dûment prouvé.

C'est le cas du nanisme hypophysaire : insuffisance staturale de plus de deux écarts types avec déficit complet (ou presque complet) et permanent de la sécrétion somatotrope (55).

Le problème sous-jacent est la dérive des prescriptions déjà envisagée en 1984 lors d'une conférence sur l'utilisation et les possibles abus de l'emploi d'hormones de croissance biosynthétiques (103).

"Dans une société où la taille est une qualité, il est inévitable qu'une pression énorme s'exerce sur les prescripteurs d'hormone de croissance. (...) Cette pression viendra de parents dont les enfants qui, bien que pas vraiment petits, ne correspondront pas aux aspirations parentales en vue de compétitions sportives, de leurs relations sociales ou d'un développement anatomique "achevé".

Il faudra toujours affiner les diagnostics grâce à de nombreux tests de stimulation : le dosage absolu ne suffit pas pour définir un déficit en hormone de croissance.

1.a) Tests pharmacologiques

Le résultat est en faveur d'une prescription si le pic d'hormome est inférieur à 7,5 mg/ml à 2 des tests suivants.

Ces tests emploient des substances médicamenteuses stimulant la sécrétion d'hGH.

* action sur la glycémie	Insuline, insuline + arginine Glucagon, glucagon + propranolol
* action d'acides aminés	Arginine 0,5 g/kg en I.V Ornithine

* Lévodopa 125-500 mg par voie orale

---> Ces techniques peuvent être détournées pour effectuer une stimulation "naturelle" d'hGH dans un but de dopage.

1.b) Tests d'effort

Basés sur le fait qu'un exercice physique (correctement effectué suivant un protocole pour permettre sa reproductibilité) stimule la sécrétion d'hormone de croissance.

1.c) Etude de la sécrétion nycthémérale

C'est la méthode la plus précise et la plus physiologiquement représentative pour mettre en évidence un déficit neurosécrétoire.

Dans le cas d'un déficit somatotrope, la posologie adoptée est généralement de : 0,5 à 0,7 UI par kilo de poids corporel par semaine en 3 à 6 fois en intramusculaire ou sous cutanée (65, 67).

Remarque : 1 UI correspond à 0,5 mg d'hGH.

2. Perspectives

2.a) Utilisation chez l'adulte âgé (68, 67)

De nombreuses études ont montré le bénéfice de supplémenter en hormone de

croissance les adultes après la 6ème ou 7ème décade car physiologiquement il y a baisse du taux d'hGH. Si ce déficit est marqué, l'apport d'hormone permet une meilleure qualité de vie :

- augmentation de la densité osseuse (lutte contre l'ostéoporose),
- anabolisme protéique (lutte contre la dénutrition),
- diminution de la masse graisseuse (lutte contre les plaques d'athéromes).

Cependant, il se pose un problème éthique et il faut bien l'avouer économique d'une telle perspective.

Le recul nécessaire pour envisager une administration chronique d'hormone de croissance est insuffisant.

Des études statistiques contre placebo sont nécessaires pour pouvoir considérer l'hormone de croissance comme un bain de jouvence sans danger !

2.b) Indications anciennes des hormones extractives non reprises pour les nouvelles AMM

* Réparations tissulaires :
  - brûlures, ulcères,
  - fractures, ostéites,
  - greffes cutanées.

* Dérèglements métaboliques :
  - choc, interventions importantes,
  - retards pondéraux et staturaux,
  - azotémie extrarénale,
  - maladies entraînant une augmentation du catabolisme, dénutrition,
  - tuberculose.

V - DETOURNEMENT SPORTIF

L'utilisation de l'hormone de croissance dans un but de dopage a été évoquée dans plusieurs publications mais demeure anecdotique, bien que nombreux sont ceux qui envisagent un développement de cette pratique par une production accrue d'hormone biosynthétique : les prix restent néanmoins un facteur disuasif (23, 103).

A - Effets recherchés par les sportifs

* Augmentation de la taille pour les adolescents.

* Accroissement de la masse musculaire aux dépens de la graisse car il y a mobilisation de la lipolyse et épargne simultanée du tissu maigre. L'hGH permettrait d'acquérir 10 à 20 kg de muscles après plusieurs mois d'utilisation.

* En relais d'une cure de stéroïdes anabolisants car elle ne présente pas de problèmes de gynécomastie.

* Echappement aux contrôles antidopage contrairement aux stéroïdes anabolisants qui peuvent demander plusieurs semaines voir plusieurs mois pour être éliminés.

---> L'hormone de croissance a une demi-vie variant de 15 à 45 minutes, près de 2 fois par heure, 50 % de l'hGH résiduelle quitte la circulation sanguine.

* En 1991, PH Southsen déclara (60, 98) : "L'hormone de croissance a été citée dans un journal illégal "the underground stéroïd handbook" en 1984 comme étant la drogue la plus utilisée par les athlètes. Personne ne sait combien l'utilisèrent durant les derniers Jeux Olympiques. Il est intéressant de noter que dans la dernière édition de cet "handbook", il est écrit que l'hGH n'est nullement utilisée alors qu'un certain nombre d'athlètes ont reconnu cette pratique précédemment !"

B - Spécialités sportives les plus concernées

* Sports de masse musculaire :
    - culturisme,
    - haltérophilie,
    - athlétisme (lancer, sprint...)
    - hockey.
* Sports d'endurance.
* Sports de grande taille :
    - basket ball,
    - hand ball,
    - volley ball.

C - Les faits

1983 : Championnat du monde d'athlétisme à Helsinki (32). Manfred DENIKE, spécialiste allemand de lutte contre le dopage, affirme avoir trouvé des doses importantes d'hGH dans les urines de certains sportifs.

. Il n'y a pas de suite.

. La même année, le Docteur KERR, biochimiste à San Gabriel Hospital en Californie, affirme qu'il compte dans le cercle de "ses clients" de nombreux champions originaires de 19 pays à qui il prescrit de l'hormone de croissance.

. La confession anonyme d'un dopé (L'équipe du 21/12/83) : "J'ai utilisé l'hGH pendant six semaines en 1983 (...) Mon médecin traitant m'a établi un programme. Compte tenu de son expérience acquise avec d'autres athlètes, il m'a affirmé que j'en tirerai le plus large bénéfice (...) En conclusion, j'utilise l'hormone de croissance parce que je ne serai pas pris aux contrôles, c'est pourquoi d'ailleurs tant d'athlètes procèdent de la même manière...".

1984 : A. NORET rapporte l'utilisation de différentes hormones à fortes doses par des "entraineurs" sur des fillettes soviétiques pour inhiber la sécrétion de leur hormone de croissance tout en développant leur système musculaire.

1987 : Piedro MENNEA, un sprinter italien, révèle qu'en 1984 lors des J.O., il avait utilisé de l'hormone de croissance.

1989 : Interdiction de l'utilisation de l'hormone de croissance par le C.I.O.

D - Contournement de l'interdiction par des produits stimulants

Ce sont ceux utilisés pour la réalisation des tests d'épreuves exposés précédemment.

1. Les acides aminés

- Arginine = PARGINE R
- L ornithine = ORNICETYL R
- L Thyrosine

Il est à noter que l'arginine (PARGINE) a l'indication suivante au VIDAL (38) : "Proposé dans les retards staturaux de l'enfant avec vitesse de croissance insuffisante et déficit partiel de la sécrétion somatotrope (appréciés par les méthodes usuelles de dosage de cette hormone)".

L'arginine n'appartient à aucune liste de substances vénéneuses, il est possible de s'en procurer sans prescription médicale.

Elle n'est pas reconnue comme un agent dopant.

Après 60 à 120 minutes, 15 à 30 g d'arginine élèvent le taux sanguin d'hGH de 50 à 100 fois.

2. Autres substances médicamenteuses

Leurs utilisations résultent de leur propriété à stimuler la sécrétion endogène

d'hormone de croissance :

. Clonidine = CATAPRESSAN®

. L. Dopa = MODOPAR®- LARODOPA®- SINEMET®

. Propranolol = AVLOCARDYL®

produit déjà reconnu comme dopant (bêta bloquant)

. Metoclopramide = PRIMPERAN®

TROISIEME PARTIE

LE CONTROLE ANTIDOPAGE

TROISIEME PARTIE : LE CONTROLE ANTIDOPAGE

I - GENERALITES

- Après la définition du dopage établie et énoncée lors du congrès d'Uriage en 1963, de nombreux pays promulgent une loi contre le dopage.

C'est le cas de la France, le 1er juin 1965.

Les premiers contrôles sont effectués lors du Tour de l'Avenir.

- En 1966, le laboratoire antidopage français est créé à Châtenay-Malabry.

Ses premiers résultats concernent le milieu cycliste avec 32,5 % de cas positifs pour un échantillon de 37 prélèvements.

- En 1972, on procède aux premières analyses à grande échelle d'échantillons d'urines aux Jeux Olympiques d'été à Munich. Sur 2.052 échantillons, il fut décelé 7 positifs.

- En 1976, lors des Jeux Olympiques de Montréal, les stéroïdes anabolisants sont recherchés.

- En 1982, le Comité international olympique interdit l'emploi de la testostérone en fixant un rapport urinaire limité (le taux d'épitestostérone est fonction de la sécrétion endogène de testostérone uniquement) :

$$\text{la limite : } \frac{\text{testostérone}}{\text{épitestostérone}} < 6$$

Un rapport supérieur est considéré comme une preuve d'un dopage.

- En 1984, la caféine est dosée aux J.O. de Los Angelès. Les résultats sont négatifs : les autorités ont fixé pour limite supérieure 15 µg/ml. (Ce taux sera abaissé à 12 µg/ml en 1986).

- En 1988, l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) est interdite et peut être recherchée facilement dans l'urine par des méthodes proches des tests de grossesse.

- En 1989, l'hormone de croissance est interdite tout comme l'érythropoïetine en 1990.

Cependant, ces deux hormones ne sont actuellement toujours pas recherchées.

* Les résultats de différents contrôles

* Aux Jeux Olympiques

Lieu - Année		Nbre d'échantillons	Positifs	Références
Munich	1972	2.052	7	35
Innsbruck	1976	?	2	35
Moscou	1980	1.666	0	36
Lake placid	1980	426	0	36
Los Angelès	1984	1.510	12	15
Calgary	1988	428	16	17
Séoul	1988	Cas Ben Johnson (80) 10 positifs		
Albertville	1992	523	0	87

Lors de grandes épreuves sportives, les contrôles sont souvent négatifs : le contrôle systématique des médaillés rend le recours au dopage très difficile.

Cependant, un dopage arrêté plusieurs semaines avant une épreuve est difficilement décelable, même si ses effets peuvent être encore sensibles (ex : les dopages hormonaux).

* Tour de France cycliste

Année	Echantillons	Positifs
1980	106	0
1981	105	1
1982	103	0
1983	102	6
1984	99	0
1985	106	0
1986	118	0
1987	198	3
1988	80	3
1989	87	0
1990	85	0
1991	125	1

II - L'ELIMINATION DE L'HORMONE DE CROISSANCE

A ce jour, seuls les prélèvements urinaires sont autorisés dans le cadre d'un contrôle antidopage.

Il est donc nécessaire d'évaluer l'élimination urinaire de l'hormone de croissance.

A - Physiologie

- L'hormone de croissance est dégradée dans le foie, les reins et les tissus périphériques, très peu est excrétée intacte dans l'urine.

- La principale forme retrouvée intacte au niveau urinaire est celle d'un poids moléculaire de 22 KD (5).

- Cette taille est semblable à celle de la bêta-2 microglobuline, des lysozymes et des immunoglobulines qui passent librement à travers le glomérule rénal et sont réabsorbés par le tubule proximal (61).

---> Dans les reins, l'hormone de croissance plasmatique est filtrée par le glomérule et est réabsorbée au niveau du tubule proximal (97).

. La demi-vie de l'hormone de croissance est courte au niveau plasmatique, ce qui se traduit par une élimination rapide.

Sujets	Demi-vie en min	Références
Enfants	13,8 ± 0,9	97
	21,0 ± 0,7	71
	29,0 ± 3	67
Adultes	13,8 ± 1,6	43
	26,0 ± 0,7	71

* Importance de l'état rénal

L'existence d'une insuffisance rénale chez les patients entraîne une réduction du volume de distribution et de la clairance, ce qui a pour conséquence une augmentation de la demi-vie de l'hormone de croissance.

Ainsi, RICARDO et son équipe a montré que cette demi-vie pouvait passer du simple au double (43) :

13,8 ± 1,6 min contre 26,4 ± 2,9 min chez les insuffisants rénaux

. Pour tenir compte de ce facteur, les résultats sont donnés le plus souvent en fonction de la clairance de la créatinine (substance de référence car elle n'est pas réabsorbée par le tubule).

B - Clairance et demi-vie

De nombreuses équipes ont étudié ces données chez l'enfant et chez l'adulte présentant ou non des pathologies.

Le dosage urinaire de l'hormone de croissance a été rendu possible par la mise au point de méthodes immunoradiométriques et immunoenzymatiques de haute sensibilité.

En effet, la part d'hormone de croissance excrétée dans l'urine est très faible : selon les auteurs, de 0,002 % (30,40) à 0,01 % (60) de la sécrétion quotidienne d'hormone de croissance est retrouvée dans les urines terminales.

La sécrétion journalière chez l'adulte d'hormone de croissance est en moyenne de 910 ± 150 µg/24 h (71).

En pratique, chez un individu adulte sain, il est excrété environ 9,6 ng d'hormone de croissance dans les urines par 24 heures pour GRANADA (46).

La normale est de 13,4 ± 3,2 ng/24 h pour KOHNO (62).

Chez les sujets sains, il est excrété sur une journée :

13,8 ± 4,0 ng d'hGH/g de créatinine

contre 431,1 ± 149,1 ng/g chez les acromégales (100).

De nombreuses études ont démontré qu'il existe une corrélation étroite entre le taux sanguin d'hormone de croissance (après un test de stimulation) et la quantité retrouvée au niveau urinaire.

Cette corrélation est linéaire (30, 79, 97, 100).

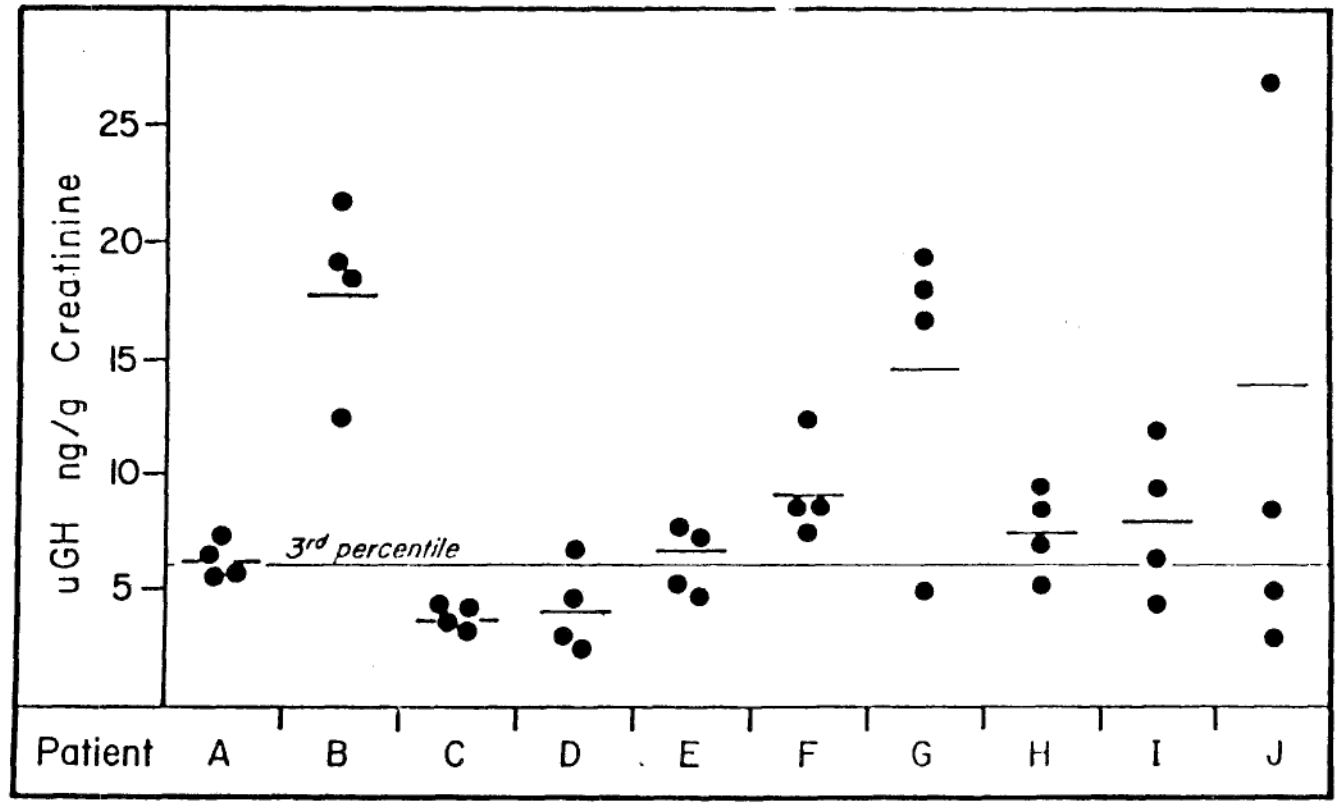
C - Application ou contrôle antidopage

1. Il faut pouvoir disposer d'échantillons urinaires :
   - standardisés dans le prélèvement,
   - reproductibles,
   - interprétables.

De nombreuses difficultés apparaissent immédiatement dues à la physiologie de l'hormone de croissance :

* La sécrétion endogène fluctue au cours d'une même journée.

Individual day-to-day variation of urinary-GH values



* De nombreux facteurs influencent cette sécrétion comme il l'a été montré dans la seconde partie (stress, exercice physique...).

* L'élimination urinaire sous forme native est très faible (0,01 %) et sa demi-vie est courte.

2. Pour faire face à ces problèmes, il faudrait que les autorités compétentes fixent un protocole.

---> En effet, à ce jour, l'hormone de croissance n'est pas recherchée dans le cadre des contrôles anti-dopage (J.P. LAFARGE - Communication personnelle - 13/12/93).

. Des méthodes de dosage destinées au dépistage des déficits hormonaux par prélèvements urinaires existent désormais (voir partie 3. IV), ils pourraient être applicables dans le cadre d'un contrôle antidopage mais en conciliant divers impératifs :

- Des résultats interprétables par rapport à une valeur normale : d'où la réalisation de bases de références chez des individus pratiquant le même sport. Cela sous entend un prélèvement "témoin" pour pouvoir interpréter un résultat postérieur.

- Il faut fixer une limite supérieure pour le taux d'hormone de croissance présente dans les urines pour affirmer l'injection de cette hormone.

- Pour rendre possible un contrôle antidopage, il faudrait multiplier les contrôles "coup de poing" hors compétition car les injections sont réalisées sur une longue période en vue d'une épreuve : l'effet anabolisant n'est pas immédiat.

- Dans ce cas, il est possible d'envisager un prélèvement d'urine à une heure fixe : la première miction du matin (comme pour un test physiologique de stimulation d'hGH).

Si le sportif refuse, le contrôle sera considéré comme positif.

III - PROCEDURE DE COLLECTE DES ECHANTILLONS D'URINE (présentation, application à l'hGH)

A - Equipes de collecte des échantillons (14)

1. La collecte des échantillons doit être effectuée par des agents qualifiés et autorisés portant une marque d'identification.

Selon le nombre d'échantillons à prélever, la présence de deux personnes est requise et, de plus, leur nomination tiendra compte du sexe de l'athlète à contrôler.

2. Equipement

Il sera composé d'un set de matériel agréé :

- Récipients collecteurs.
- Flacons en verre.
- Sceaux utilisables une seule fois.
- Formulaire de contrôle de dopage.
- Réglettes jaugées pour mesurer le pH et le poids spécifique (densité).

3. Notification des contrôles

L'athlète est informé par écrit qu'il a été choisi pour un contrôle de dopage et l'heure exacte à laquelle l'avis a été remis est indiquée.

La notification est signée par l'athlète pour preuve de la bonne réception de l'avis.

Les conséquences éventuelles d'un refus de la part de l'athlète de se présenter au contrôle ou de produire un échantillon d'urine doivent lui être signalées.

L'athlète doit se présenter au poste de contrôle au plus tard une heure après sa convocation.

Il doit être accompagné d'un membre de l'équipe de collecte des échantillons dès l'avis de contrôle jusqu'à la fin de la procédure de collecte.

---> Dans le cas de l'hGH, ce contrôle se ferait hors des compétitions du fait de la nécessité de recueillir les urines de la première miction du matin.

Il faut donc notifier le contrôle le jour même, ce qui pose des problèmes d'organisation.

Une notification faite la veille serait sans effet du fait de la rapidité d'élimination de l'hormone de croissance.

Des contrôles dans la journée pourraient être positifs que s'ils étaient opérés dans les 2 heures suivant l'injection.

4. Présentation à la collecte des échantillons

L'heure de l'arrivée et l'identité de l'athlète sont consignées avec le nom et l'adresse de la personne l'accompagnant.

Le fait que l'athlète ne se présente pas au poste de contrôle de dopage dans le délai imparti est considéré comme équivalent à un test positif.

B - Procédure de collecte des échantillons (9)

Un seul athlète à la fois est appelé dans l'endroit spécifique où l'urine doit être prélevée.

La procédure suivie pour la collecte des urines devra être expliquée à l'athlète.

Ce dernier choisit un récipient collecteur se trouvant dans un sac scellé et urine en présence d'un membre de l'équipe de collecte des échantillons.

Le volume d'urine minimum nécessaire est de 75 ml.

Si l'athlète n'a pas produit suffisamment d'urine, l'échantillon incomplet sera scellé et répertorié. L'athlète reste sous surveillance de l'équipe de collecte jusqu'à ce qu'il soit en mesure de produire plus d'urine et que la procédure de collecte soit terminée.

L'athlète ou un membre de l'équipe de collecte verse environ 2/3 de l'échantillon d'urine dans un flacon de verre appelé A et 1/3 dans un second flacon appelé B.

Les 2 flacons sont ensuite fermés hermétiquement et scellés.

Le code est enregistré et fait l'objet d'une double vérification.

. Le poids spécifique et le pH de l'urine doivent être mesurés à l'aide d'unreste d'urine dans le récipient collecteur :

$5 < pH < 7$

densité > 1,010 sinon cela signe une dilution

L'athlète doit déclarer toute médication ingérée dans les 3 jours qui ont précédé le contrôle.

. Toutes les informations sont consignées, doublement vérifiées et l'athlète en certifie l'exactitude en y opposant sa signature.

. Le transport des échantillons :

Les flacons A et B sont emballés dans des sacs prévus pour leur transport avec les formulaires de contrôle de dopage correspondant.

Ces sacs sont ensuite scellés et envoyés en toute sécurité au laboratoire accrédité à l'abri de la chaleur.

Durant les Jeux Olympiques d'Albertville en 1992, le transport des échantillons a été confié à un fournisseur du COJO, Sécuripost, qui a mis à la disposition de la direction médicale une flotte de 7 véhicules en rapport permanent avec les différents médecins chefs du centre antidopage (87).

En France, il n'existe qu'un seul laboratoire de contrôle accrédité pour le contrôle antidopage, celui du Pr LAFARGE sur le site de la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry.

C - Discussion - Exemples de fraudes

Ce protocole de prélèvement des urines devrait permettre de garantir l'intégrité des échantillons.

Cependant, certains points sont quelquefois négligés et rapidement exploités par des fraudeurs.

"Pour un contrôle antidopage, la Fédération commande un médecin envoyé par le Ministre (...) il est donc nécessaire que le médecin regarde le sportif uriner, or, dans la grande majorité des cas, le médecin ne regarde pas les gens uriner par discrétion ou par pudeur ! (33)

. Ainsi, certains athlètes remplacent leur urine par celles d'un tiers :

- une poire en caoutchouc est dissimulé dans le cuissard (KARTEUS, lors de l'épreuve Paris-Tours en 1974),

- une poire dissimulée sous l'aisselle est reliée à la main par un tuyau (POLLENTIER, Tour de France 1978).

. Des vices de formes sont souvent rapportés ; en 1985, dans 13,5 % des contrôles opérés, le recueil et (ou) l'acheminement des prélèvements présentent un vice de forme (81).

Ce qui fait qu'1 sur 7 des sportifs contrôlés ne pouvait être sanctionné même s'il avait été positif.

IV - METHODES ACTUELLES DE DOSAGE DE L'HORMONE DE CROISSANCE DANS LES URINES

A - Dosage radioimmunologique par compétition

. Son principe :

La méthode repose sur l'introduction dans le milieu :

- de traceur constitué de l'antigène marqué Ag* en quantité fixe et très faible, pouvant fixer environ 60 % de l'anticorps,

- du liquide biologique à examiner renfermant la substance à doser sous forme d'antigène froid Ag° présent en quantité inconnue,

- de l'anticorps Ac en quantité constante.

La réaction globale atteindra son équilibre lorsque les deux combinaisons se seront produites.

$$\left.\begin{matrix} Ag^* \\ Ag^\circ \end{matrix}\right\} + Ac \longrightarrow Ag^* - Ac + Ag^\circ - Ac$$

L'antigène marqué Ag* et la molécule à doser Ag° vont entrer en compétition pour se combiner à l'anticorps présent en quantité limitée dans le milieu.

Il y aura donc une radioactivité finale Ag* - Ac inversement proportionnelle à la quantité d'Ag°.

. En pratique : application à l'hormone de croissance

* Echantillon urinaire

Cette méthode a une sensibilité limitée : elle nécessite par conséquent une quantité d'urine importante 35 l soit les urines émises en plusieurs jours. De plus, il faut réaliser une concentration préparatoire en effectuant une dialyse pendant au moins 24 heures (5).

Les urines sont conservées à + 4°C.

Il a été observé une perte d'hormone de croissance par adsorption sur les parois du matériel en plastique.

Pour éviter ce problème, les sites de fixation sont saturés avec de l'albumine sérique de boeuf avant d'effectuer le prélèvement.

* Le traceur : hGH

Ce dernier est préparé en marquant l'hormone de croissance monomère de 22.000D, majoritairement présente au niveau urinaire, par de l'iode 125 isotope radioactif par la technique de la Chloramine T.

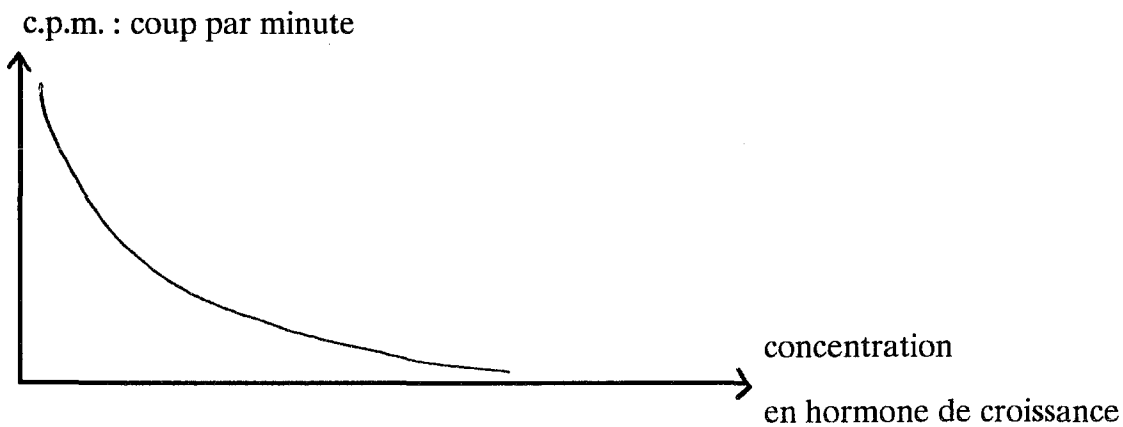
* Anticorps anti hGH

Ce sont des anticorps polyclonaux synthétisés par des souris préalablement sensibilisées par une préparation d'hormone de croissance extractive qui est la plus immunogène.

* La mesure

Après séparation des différents produits de la réaction par ultracentrifugation, la radioactivité résiduelle est mesurée par un scintillateur gamma réglé pour la détection de l'iode 125.

La valeur est reportée sur une gamme standard établie dans les mêmes conditions opératoires pour avoir la correspondance en ng d'hormone de croissance.



* Résultats et discussion

Cette méthode a une sensibilité réduite par rapport aux méthodes dites "sandwichs" (cf. B).

La limite de détection est de 0,2 mUI/l soit 100 ug/l.

Cette méthode de dosage de l'hGH urinaire est difficilement transposable pour un contrôle antidopage.

Elle nécessite une trop grande quantité d'urine car elle ne possède pas une sensibilité suffisante.

B - Dosage radioimmunologique par deux sites ou méthode sandwich

. Son principe :

Dans cette méthode, ce sont les anticorps qui sont marqués (Ac*).

La réaction s'effectue en présence d'un excès d'anticorps : elle est totale et non plus en équilibre comme précédemment.

Cette méthode est dite Immunoradiométrique (IRMA).

L'hormone de croissance est un peptide de 141 acides aminés présentant plusieurs sites antigéniques ou épitopes, ce qui rend possible une méthode "sandwich".

. Le plus souvent, un anticorps froid est fixé sur une phase solide qui permet la formation d'un complexe [Ac - Ag] insoluble.

. Ensuite, un second anticorps, marqué dit anticorps chaud, spécifique d'un autre site antigénique de la molécule d'hormone de croissance se fixe.

. Un lavage soigneux élimine l'excès d'anticorps marqué.

Dans ce cas, la mesure est directe :

plus la radioactivité résiduelle est élevée, plus l'échantillon renferme de substance antigénique à doser (dans notre cas, d'hormone de croissance).

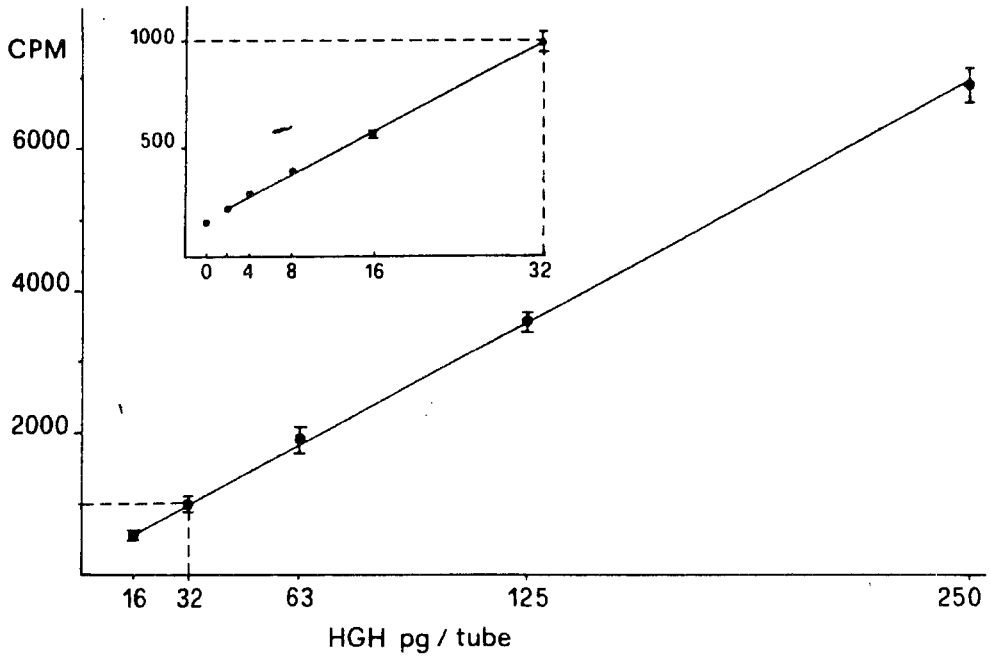


Figure 1. Linear correlation between radioactivity (cpm) bound to the immunosorbent and HGH content per tube (mean ± SD).

. <u>En pratique</u>

. L'hormone de croissance utilisée pour la réalisation de la gamme d'étalonnage est fournie par les différents kits commercialisés.

Elle provient d'une préparation internationale de référence.

. Les anticorps anti hGH sont obtenus chez l'animal par injection d'hormone de croissance humaine.

Des anticorps monoclonaux peuvent être également utilisés.

Dans les deux cas, ils sont marqués par l'iode 125.

. La phase solide est constituée par des billes de polyacrylamide (ou des tubes si l'on utilise des kits commercialisés).

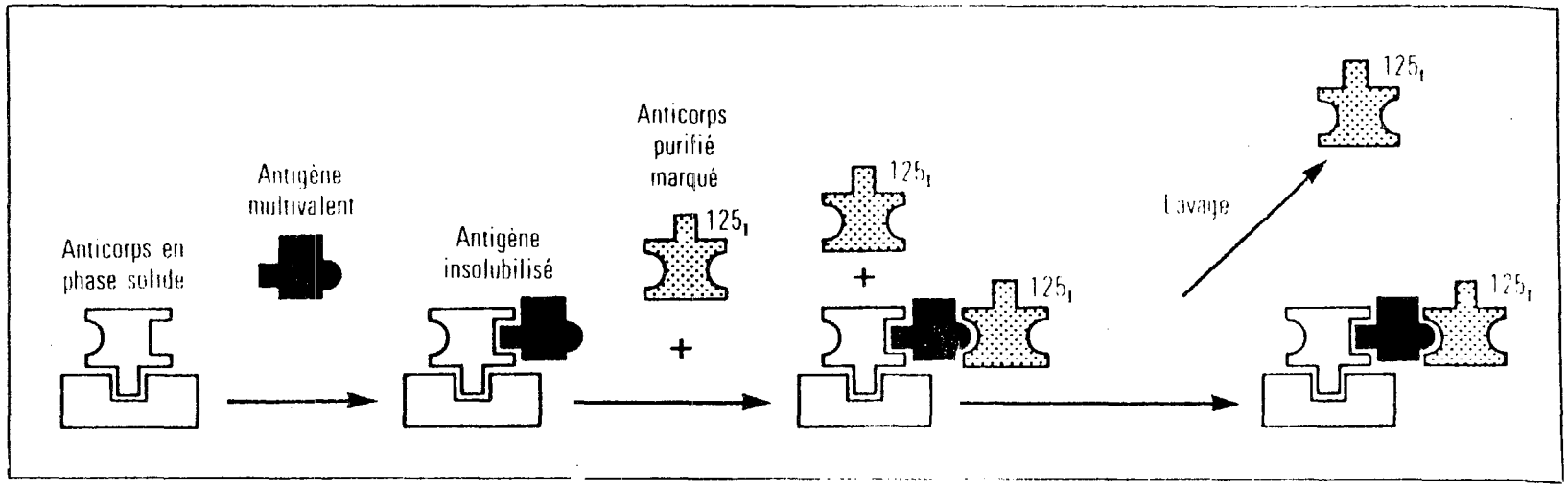
A leur surface, des anticorps non marqués sont fixés par adsorption.

. Les échantillons d'urines (10 ml) sont conservés à la température de + 4°C :

* sans apport d'agents de stabilisation pour certains auteurs (41, 45),

* pour d'autres (42), l'albumine sérique de boeuf permettant la saturation des parois est utilisée conjointement avec un conservateur : l'azide de sodium.

PRINCIPE DU DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE PAR 2 SITES OU METHODE SANDWICH



(Source 3)

. L'échantillon d'urine est mis directement en contact de la phase solide sans traitement préalable (42, 41, 52).

. L'anticorps* anti hGH est ajouté, le mélange incube pendant 2 heures à la température ambiante (18-25°C).

. La résine est finalement lavée 3 fois à l'aide d'une solution diluée de Tween 20.

. La radioactivité est mesurée classiquement.

. Résultats - discussion :

Référence	Sujets sains hGH urinaire	Sensibilité
41	6,78 pg/ml	1,00 pg/ml
42	10,00 pg/ml	0,25 pg/ml
45	8,90 pg/ml	0,50 pg/ml
52	8,30 pg/ml	0,30 pg/ml

Teneur moyenne : 8,5 pg d'hGH par ml d'urine

Sensibilité moyenne : 0,5 pg/ml

. Les avantages de cette méthode radioimmunologique sont multiples : spécificité, sensibilité et rapidité.

- L'osmolarité, le pH, la concentration en urée, la créatinine, le calcium n'interfèrent pas sur les résultats.

- Les anticorps utilisés ont une grande spécificité ; ils ne reconnaissent pas les autres hormones peptidiques rencontrées au niveau urinaire (Prolactine, Progestérone, FSH, LH...).

- De nombreuses études (44, 88, 16) se sont intéressés à la reproductivité des différents kits de dosage commercialisés prêts-à-l'emploi.

Leurs conclusions montrent une bonne reproductibilité et une bonne sensibilité

des méthodes.

Cependant, l'origine variable des anticorps dirigés contre l'hormone de croissance de 22KD mais aussi contre celle d'un poids moléculairee de 20 KD (minoritaire) rend hasardeux la comparaison des résultats en valeur absolue entre les kits.

A ce jour, il existe plusieurs trousses de dosage de l'hormone de croissance humaine, on peut citer : - kit Pharmacia

- kit Bio-Mérieux

C - Dosage immunoenzymatique

. Son principe :

Il est basé sur l'utilisation d'un marqueur enzymatique pour déceler une réaction spécifique antigène anticorps.

Le choix de l'enzyme utilisé comme marqueur doit tenir compte de divers paramètres :

- sa solubilité,
- l'importance de son activité catalytique,
- sa stabilité,
- une révélation par une réaction enzymatique simple, sensible et rapide,
- la sensibilité doit être conservée après couplage.

. Le couplage du système enzymatique à l'anticorps se fait par le segment Fab' de ce dernier qui n'intervient pas dans la réaction Ac-Ag.

. Le système enzymatique peut être une péroxydase comme l'a utilisé Hashida (49). C'est un enzyme d'oxydo-réduction permettant un dosage rapide.

L'activité de la péroxydase est utilisée sur un substrat, l'acide 3 (4- hydroxyphényl) propionique, donnant une quinone colorée quantifiable au spectrophotomètre.

. Le dosage immunoenzymatique est basé sur une technique sandwich par excès d'anticorps.

. La réaction est totale (voir schéma page 76).

. En pratique :

. L'échantillon urinaire de 5 ml est dialysé contre un tampon phosphate de pH = 7 (63). L'échantillon d'urine est stable 7 mois à la température de + 4°C en ayant pris soin d'ajouter de l'azide de sodium NaN_3 et de l'albumine sérique de boeuf (B.S.A.).

. La phase solide est constituée de billes de résine ou des plaques permettant la fixation des anticorps poly ou monoclonaux non couplés au système enzymatique.

. Cette technique est semblable à l'IRMA, seules les méthodes de mesure diffèrent en employant un spectrophotomètre

- Résultats et discussion

Référence	Sujets sains hGH_u en ng/g créatinine	Sujets sains hGH_u en pg/ml	Sensibilité
Hashida (49)	1 à 6,7	3,65	0,13 pg/ml
Okuno (79)	7,5 à 13,4	9,93	0,13 pg/ml
Ishikawa (54)	3,1 à 13,6	7,90	0,20 pg/ml
Kohno (63)	19,4 - 6,5	18,50	0,20 pg/ml
Moyenne	9,24 ng/g	8,78	0,16 pg/ml

. Les valeurs trouvées en hGH sont similaires à celles mesurées par une méthode immunoradiométrique.

Cette technique possède un avantage majeur vis-à-vis des deux techniques précédentes : l'emploi de substances non radioactives, stables dans le temps, d'un emploi plus anodin ne nécessitant pas l'obtention d'une habilitation à l'utilisation d'isotopes radioactifs pour le laboratoire.

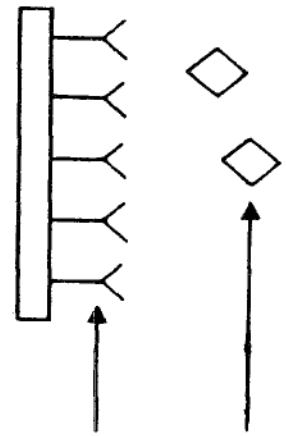
METHODE IMMUNOENZYMATIQUE

a) Réaction antigène à doser

b) Addition du second anticorps marqué

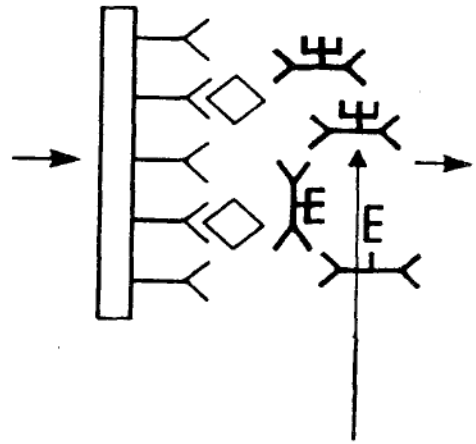
c) Révélation de la réaction

d) Courbe des résultats
Activité enzymatique liée au support

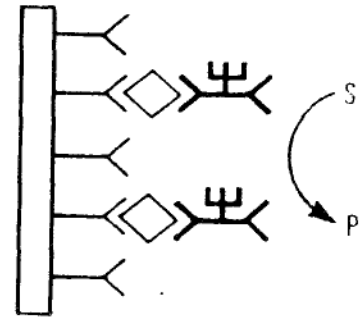


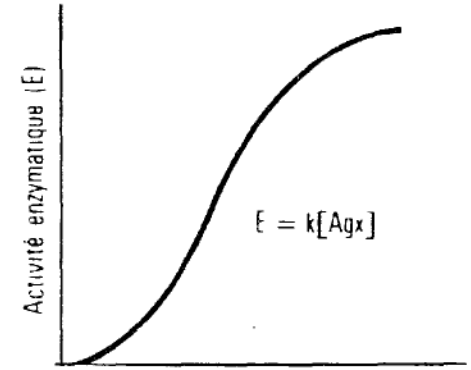
Anticorps en excès fixé au support

Antigène à doser



Anticorps marqué en excès





Concentration en antigène à doser [Agx]

. Le Laboratoire Novo Nordisk a commercialisé récemment un kit de dosage urinaire basé sur une technique ELISA ou immunoenzymatique : le NORDI-TEST R.

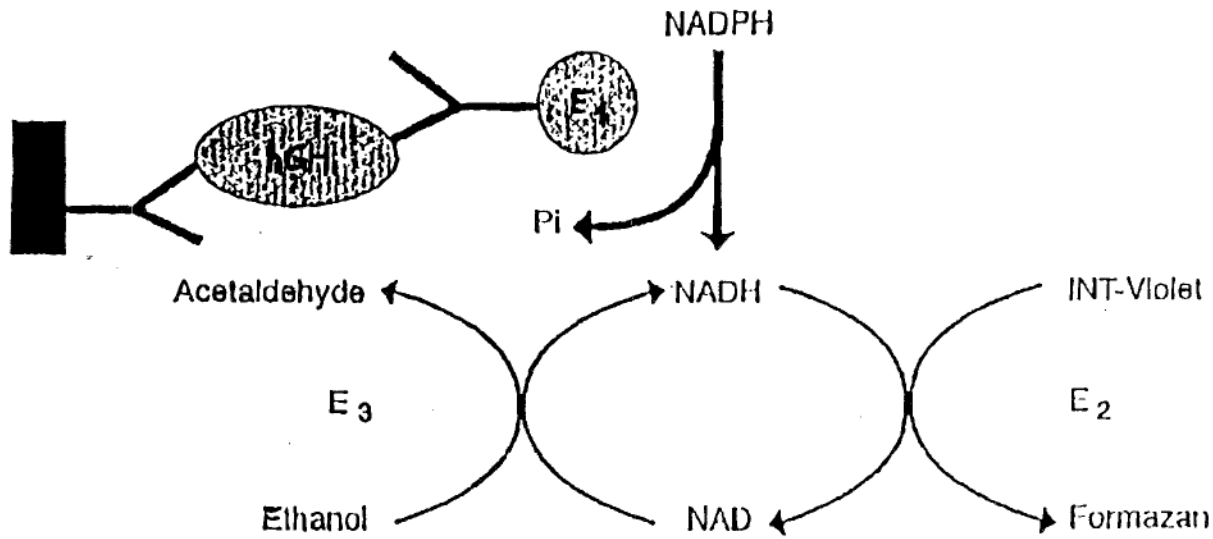
Ce kit comprend :

- une plaque de 96 microcupulles platiques constituant la phase solide,
- des anticorps anti hGH auxquels il a été fixé une phosphatase alcaline,
- une hormone de croissance de référence pour constituer la gamme d'étalonnage,
- différents réactifs d'amplification des résultats (enzymes + substrate) voir schéma page 78,
- une solution acide pour stopper le phénomène précédent.

Le développement coloré est mesuré à 490 nm.

La limite de détection du kit est inférieure à 0,5 ng/l.

Assay procedure



Monoclonal anti-hGH bound to polystyrene surface

Polyclonal anti-hGH conjugated to alkaline phosphatase (E_1)

Human Growth Hormone

E_2 Diaphorase

E_3 Alcohol Dehydrogenase

Colour development is stopped by the addition of acid and measured at 490 nm with a reference wavelength of 650 nm

D - Dosage par tri FMA (2, 58)

(time resolved immuno fluorometric assay of hGH)

Albertsson (2) utilise pour le dosage de l'hGH des anticorps monoclonaux de souris couplés à un lanthanide : l'Europium.

Le principe est celui d'un dosage par méthode sandwich mais, dans ce cas, on mesure la fluorescence émise par l'europium élément du complexe Ag - Ac après excitation.

- La bande d'excitation est large et peut être obtenue avec des lampes au Xénon (300-400 mm).

- La bande d'émission est très étroite, ce qui contribue à la diminution de la lumière parasite.

Iranmanesh (53) utilise quant à lui comme marqueur un ester d'acridinium qui émet une lumière après traitement au péroxyde d'hydrogène et alcali.

* Résultats :

Les résultats obtenus par cette méthode présentant une bonne corrélation (r = 0,96) avec ceux obtenus par un dosage IRMA (2).

La sensibilité de cette méthode est de 0,03 mUI/l d'hormone de croissance soit 0,15 pg/ml.

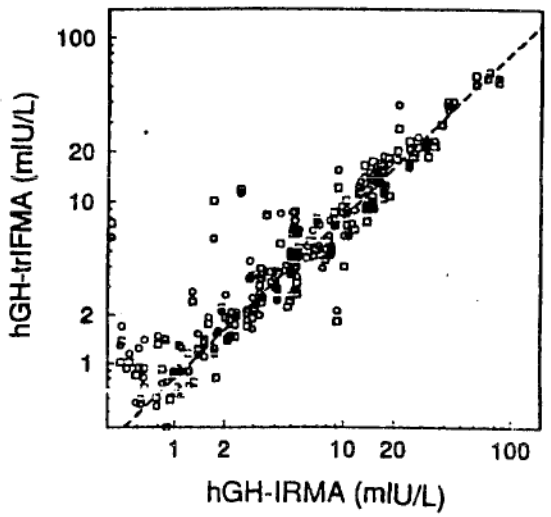


Fig. 2. Correlation between GH measurements with the trIFMA and IRMA methods in samples of the children of group A (see *Materials and Methods* for details)

Source (2)

E - Récapitulatif - Discussion générale

Méthodes	hGH pg/ml	Sensibilité de la méthode pg/ml
Dosage RIA "sandwich"	8,50	0,50
Dosage immunoenzymatique	8,78	0,16
Dosage par tri FMA	8,60	0,15

. Les valeurs obtenues sont très faibles.

Ceci nous rappelle que moins de 0,01 % de l'hormone de croissance est excrétée intacte au niveau urinaire.

. La teneur des échantillons varie de façon notable d'un jour à l'autre montant ainsi le multiplicité des stimuli pouvant influencer la sécrétion d'hormone de croissance.

. Pour que les résultats soient interprétables, il faudrait multiplier les échantillons, ce qui semble peu envisageable dans le cadre d'un contrôle antidopage où l'on doit concilier la simplicité de mise en oeuvre de la méthode et le coût du contrôle.

. Le dosage immunoenzymatique présente de nombreux avantages :

- bonne sensibilité,
- absence de produits radioactifs,
- bonne spécificité.

F - Une perspective : le dosage des IGF (51, 20)

. Hizuka et son équipe ont démontré la présence d'IGF_1 dans l'urine et ont réalisé son dosage.

L'IGF_1 sous forme libre dans l'urine représente environ 30 % de l'IGF Total.

En effet, 70 % de l'IGF se trouve lié et forme un complexe de 43KD.

. L'échantillon d'urine (200 ml) est filtré sur Séphadex G50.

. Le dosage est effectué par RIA, seule la forme libre est immunoréactive.

L'iode 125 est utilisé pour marquer l'IGF qui va rentrer en compétition avec l'IGF que renferme l'échantillon urinaire.

. Les résultats obtenus chez les différents patients montrent une corrélation étroite entre les taux d'IGF et ceux d'hormone de croissance.

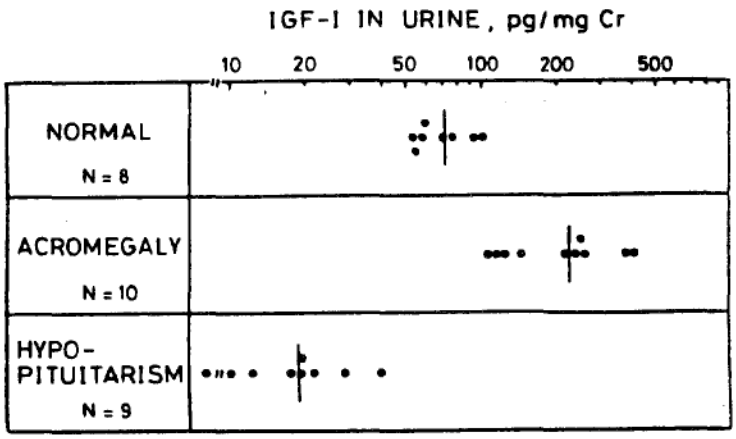


FIG. 5. Urinary IGF-I values (picograms per mg creatinine) in normal adults, patients with acromegaly, and patients with hypopituitarism.

Patients	Taux d'IGF_1
Hypopituitaires	19 ± 4 pg/mg créatinine
Normaux	72 ± 7 pg/mg créatinine
Acromégales	225 ± 34 pg/mg créatinine

Ces résultats reflètent les taux sanguins d'IGF_1 et indirectement le taux en hormone de croissance.

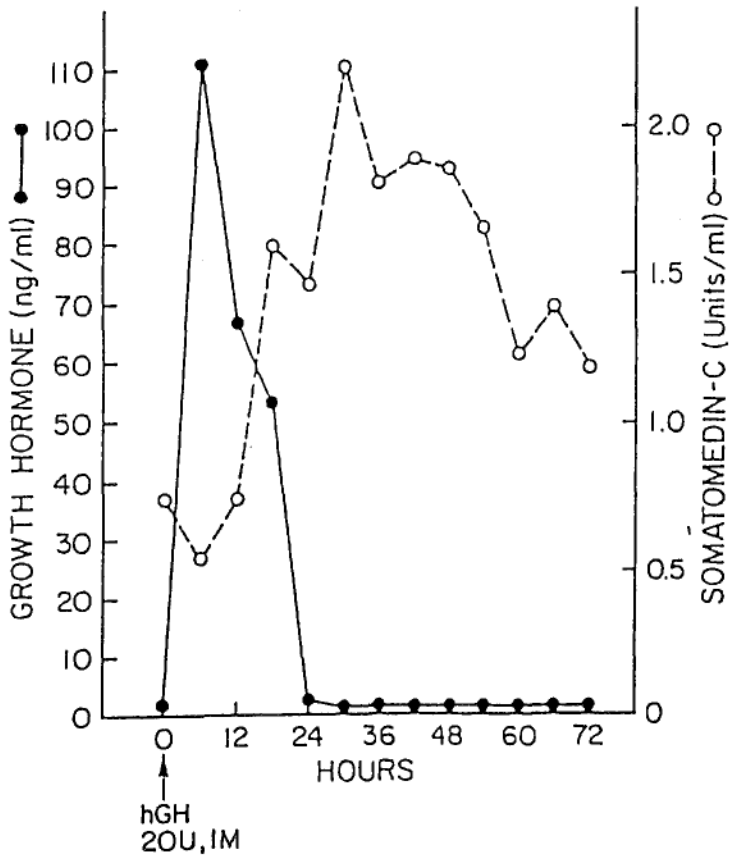


Fig. 4 Serum somatomedin-C (O --- O) and growth hormone (●—●) responses to a single i.m. injection of 20 IU hGH to a normal adult male. (Reproduced with kind permission from Copeland KC, Underwood LE, Van Wyk JJ. Induction of immunoreactive somatomedin C in human serum by growth hormone: dose-response relationships and effect on chromatographic profiles. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 690–697).

Il est à noter que l'élimination de l'IGF_1 est beaucoup plus lente que celle de l'hormone de croissance.

Ainsi, il a été montré que la répétition des injections d'hormone de croissance entraîne une augmentation du taux d'IGF_1 jusqu'à 300 % après 24 heures et ce taux demeure élevé après 3 jours (72 h) avec une valeur égale à 2 fois la normale.

Ces données permettent d'envisager une méthode de contrôle après avoir établi et validé un protocole dans des conditions acceptables et reproductibles.

Cette possibilité de dosage indirect de l'hormone de croissance permettrait de mettre en évidence des injections d'hormone de croissance arrêtées plusieurs jours avant le début d'une compétition.

QUATRIEME PARTIE

LA LUTTE CONTRE LE DOPAGE

QUATRIEME PARTIE : LA LUTTE CONTRE LE DOPAGE

I - DE LA PREVENTION A LA REPRESSION : LES TEXTES DE LOIS

En France, plusieurs lois ont été promulguées pour lutter contre le dopage.

Les plus récentes sont :

- Loi n° 89-432 du 28 juin 1989 "relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives" parue le 1er juillet 1989 au Journal Officiel de la République Française (57) ;

- Décret n° 92-381 du 1er avril 1992 "relatif aux dispositions que les fédérations doivent adopter dans leur règlement dans le cadre de la lutte contre le dopage" (76).

A - La prévention

Des contrôles peuvent être effectués à tout moment au cours des compétitions sportives comme à l'entraînement. Ces contrôles sont réalisés par des médecins agréés, qui interviennent sur demande des fédérations sportives ou du ministre chargé des sports.

L'ensemble du dispositif français de lutte contre le dopage est placé sous le contrôle d'une Commission nationale indépendante.

Elle est constituée de trois collèges regroupent à parts égales :

- des représentants de l'Etat (Ministères des Sports, de la Justice, de la Santé et de la Recherche) ;

- des représentants sportifs, dont la moitié sont des athlètes ;

- des personnalités qualifiées en matière juridique et scientifique.

Le rôle de la Commission nationale de lutte contre le dopage est de proposer les sanctions au Ministre des Sports et de préparer toutes mesures dans le domaine de la prévention et de la recherche.

Cette dernière mission est fondamentale car la répression n'est pas une panacée ; elle est un constat d'échec pour les dirigeants et les athlètes.

Il importe donc que le dopage, véritable problème de Santé Publique, soit combattu par des moyens préventifs efficaces.

Dans cette optique, la loi Française fait obligation au Ministre des Sports d'entreprendre avec les organisations sportives :

- une campagne d'information auprès des jeunes, notamment dans le cadre du sport scolaire ;

- l'intégration dans les programmes de formation dispensés aux éducateurs, enseignants, entraîneurs et médecins du sport, d'éléments sur les dispositifs de lutte contre le dopage ;

- un programme de recherche sur les effets des substances dopantes sur l'être humain à moyen et à long terme ainsi que sur la préparation des athlètes de haut niveau ;

- la mise en place d'un suivi médical spécifique en faveur des sportifs de haut niveau.

B - Les sanctions encourues : la répression (99)

La répression peut avoir des effets préventifs si elle est suffisamment dissuasive.

Des athlètes de réputation internationale peuvent sans doute être dissuadés de se doper si la sanction est rapide, forte et appliquée énergiquement.

Dès lors que l'acte de dopage est d'abord une infraction à la règle sportive, la sanction doit d'abord être de nature sportive pour les athlètes.

Il s'agit d'une sanction conduisant à l'interdiction de participer temporairement ou définitivement à des manifestations sportives.

Cette sanction peut être prise immédiatement, à titre définitif, si les faits sont particulièrement graves. C'est seulement si l'athlète ne respecte pas l'interdiction qui lui est faite que des poursuites pénales peuvent être engagées contre lui.

. Des mesures administratives peuvent être prises pour les personnes complices des actes de dopage notamment celles qui facilitent l'utilisation des substances dopantes ou qui incitent à leur usage.

. En ce qui concerne les pourvoyeurs de produits dopants, les sanctions seront d'ordre pénal et des peines d'emprisonnement seront possibles.

Ces sanctions sont, en effet, analogues à celles de la législation concernant les stupéfiants.

. Les dispositions pénales

- Pour les athlètes, elles n'existent que si ces derniers vont à l'encontre de l'interdiction du Ministre de participer à des compétitions.

Les peines : . 6 mois à 2 ans d'emprisonnement
. et/ou une amende de 5.000 à 100.000 F.

- Pour les pourvoyeurs, incitateurs, complices, il y a déclanchement systématiquement de l'action pénale.

Les peines : . 6 mois à 2 ans d'emprisonnement
. et/ou une amende de 5.000 à 100.000 F.

Les peines sont aggravées si l'athlète concerné est mineur ou si l'incitation à l'usage porte sur des substances visées à l'article L627 du Code de la Santé Publique.

Ces peines peuvent être portées de 5 à 10 ans d'emprisonnement et jusqu'à 50 millions de francs d'amendes.

Remarque :

L'article L627 concerne l'usage des substances classées comme stupéfiantes.

II - LES CARENCES DE LA LUTTE CONTRE LE DOPAGE

A - Le manque de prévention par information des athlètes

- Les résultats d'une enquête épidémiologique (14) de 1990 avec un échantillon de 1.015 athlètes et 216 personnes d'encadrement (entraîneurs, médecins, managers) sont représentatifs.

. 30 % des athlètes et 21 % des médecins pensent que les performances peuvent être améliorées par des médicaments ou des pratiques dopantes.

. 10 % des athlètes rapportent une utilisation des amphétamines ou de stéroïdes anabolisants au niveau national ou international.

. Peu d'athlètes (7 %) mentionnent le dopage sanguin et l'utilisation de Bêta-Bloquants (2 %).

Il est à noter que ces valeurs sont 2 à 3 fois plus élevées si l'on considère une utilisation occasionnelle.

. Pour plus de 70 % des athlètes, il ne semble pas difficile de se procurer des substances dopantes.

. Athlètes et entraîneurs pensent que les risques sont toujours supérieurs aux bénéfices escomptés quel que soit le produit envisagé, cependant 42 % des athlètes sont convaincus de l'efficacité des amphétamines et ils sont 60 % si l'on considère les stéroïdes anabolisants.

Pour les entraîneurs, ces pourcentages sont respectivement de 56 à 67 %.

- "Journée éthique et sport" Chambéry, le 10 mars 1992 (89)

Le professeur ESCANDE expose sa conception du dopage : "Un athlète se dope parce qu'il pense que son adversaire est dopé. C'est sa motivation essentielle et on lui ferait avaler n'importe quoi avant une compétition ! Si l'on pouvait convaincre les athlètes que leurs adversaires ne sont pas dopés, le dopage deviendrait un problème tout-à-fait mineur.

B - Le nombre insuffisant des contrôles (13, 36)

Le tableau page suivante reflète le manque de contrôles d'où une action dissuasive limitée.

Discipline	Automobile		Cyclisme		Football		Tennis	
Années	1987	1991	1987	1991	1987	1991	1987	1991
Nombre de contrôles	0	48	800	2.107	76	270	14	91
Nombre de licenciés	?	36.000	62.000	68.646	1.739.000	1.692.000	1.391.000	1.391.000
Rapport Nb contrôles / Nb licenciés	?	1/750	1,3 %	3 %	1/22.881	1/6.267	1/99.373	1/15.288
Positif	0	0	6	5	N.C.	N.C.	0	0

"En 15 ans de carrière, un bon coureur régional peut ne jamais être contrôlé, à l'inverse, Jeannie LONGO a été contrôlée à 53 reprises de mars à septembre 1987" (36).

C - La faiblesse des sanctions

. Le contrôle positif du coureur Ben JOHNSON lui coûta sa médaille d'or du 100 m aux Jeux Olympiques de Séoul en 1988 et il fut interdit de toute compétition pour 2 ans.

En 1990, il effectue son retour sur les pistes.

. Octobre 1987 : Affaire de Laon dans l'Aisne (102)

Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens et la Fédération Française de Cyclisme sont partie civile dans le premier grand procès du dopage. Le verdict n'est pas à la hauteur des espérances : 1 seul des 62 accusés (21 coureurs, 17 médecins, 24 pharmaciens et préparateurs) est condamné à une peine de prison ferme : 18 mois dont 16 avec sursis pour falsification d'ordonnances et trafic de produits relevant de la législation des stupéfiants (Methamphétamine = TONEDRON R).

La majorité des inculpés est condamnée avec sursis, assorti d'amendes et/ou de sanctions professionnelles.

III - LES PERSPECTIVES

A. Prélèvements

. Les prélèvements pratiqués lors des entraînements seraient une arme extrêmement efficace, s'ils étaient effectués d'une façon plus systématique par les fédérations sportives.

. Le plus important est que dopeurs et dopés sentent que dans cette course, désormais, ils ont toujours un temps de retard.

. Les prélèvements sanguins seraient beaucoup plus riches d'enseignements que les prélèvements urinaires.

En effet, le dosage de marqueurs tels certaines hormones, leurs protéines de transport, les stimulines hypophysaires permettrait de décrire des profils hormonaux. Le prélèvement occasionnel de quelques millilitres de sang n'est pas plus contraignant qu'un recueil d'urine où le sportif doit uriner sous le contrôle direct du médecin.

Le prélèvement sanguin dans le cadre du contrôle antidopage est un acte qui demande l'approbation d'un comité d'éthique avant d'être instauré et généralisé.

. Le coût est un intérêt légitime :

Des tests inopinés effectués au hasard pour des produits comme les stéroïdes anabolisants ou l'hormone de croissance qui doivent être pris sur de longues périodes de temps afin d'être efficaces, ont certainement plus d'impact pour décourager les athlètes de les utiliser et pourraient être moins chers par leur caractère non systématique.

Pour les sports collectifs, Dixon (39) prône un contrôle global des équipiers sur un échantillon urinaire unique composé de l'urine de chacun des membres de l'équipe.

Selon lui, un contrôle positif engagerait l'équipe entière et non une individualité, ce qui replace le dopage au niveau de la responsabilité collective, des entraîneurs...

B. La préparation biologique : meilleure arme contre le dopage ? (106,6)

La préparation biologique repose sur la recherche d'un régime alimentaire optimal, le supplémenter éventuellement par des doses raisonnables de vitamines, sels minéraux, adjuvants métaboliques naturels (tels certains acides aminés intervenant à des niveaux chefs).

De telles pratiques n'offrent aucun aspect répréhensible et entrent dans le cadre de la préparation biologique. A la frontière de celle-ci, une complémentation hormonale à des doses physiologiques est interdite : cet état de fait est dénoncé depuis de nombreuses années par le Docteur BELLOCQ qui prône le "rééquilibrage contre le dopage" car la "compétition de haut niveau est devenue invalidante" (6).

Une telle position, bien que reposant sur des bases scientifiques", ne peut être officialisée par un texte de loi car la marge d'utilisation légale des hormones serait trop étroite.

En effet, la frontière avec le dopage est très floue : des personnes mal intentionnées pourraient allègrement contourner la loi et retomber inexorablement dans le dopage hormonal.

CONCLUSION

L'hormone de croissance est un agent dopant présentant de multiples intérêts pour les sportifs :

- action anabolisante,
- diminution du tissu adipeux,
- et surtout, absence de détection lors des contrôles antidopages actuels.

La découverte d'un marqueur biologique fiable et/ou la standardisation d'une méthode de dosage permettrait de confondre les utilisateurs d'hormone de croissance.

En attendant, l'information des athlètes reste prioritaire pour prévenir son usage détourné.

Cependant, des sanctions dissuasives doivent être instaurées et appliquées car malheureusement l'adage "qui a bu, boira" peut être appliqué au dopage.

Récemment, l'actualité nous l'a encore démontré : le footballeur argentin Diego MARADONA a utilisé de l'éphédrine lors du mondial de football aux Etats-Unis en juin 1994. (Il y a quelques années, il avait déjà été condamné à 15 mois d'interdiction de toute compétition pour usage de cocaïne, substance dopante et toxicomanogène).

Pourra-t-on un jour déclarer comme le prince de Merode, Président de la Commission Médicale du CIO : "Les J.O. (de Moscou !) resteront comme les plus propres de l'histoire de l'olympisme en matière de dopage" sans attirer les sarcasmes de la presse face à un tel manque de lucidité .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Actualités pharmaceutiques, SUTIP
"Dopage sportif et pharmaciens"
1990, n° 277, 29-47

2 - ALBERTSSON KIKLAND K,JANSSON U, ROSBERG S, NOVANO A
"Time resolved immunofluorometric assay of hGH"
Clin. Chem., 1993, 39, 1620-1625

3 - A.S.S.I.M.
"Méthodes en Immunologie"
MEDSI, 1990, 317 p.

4 - ASTROM C, TROJABORD W
"Effect of growth hormone on human sleep energy"
Clinical Endocrinology, 1992, 36, 241-245

5 - BAUMANN G, ABRAMSON E.C
"Urinary growth hormone in man, evidence for multiple molecular forms"
J. Clin. Endocrinol., 1983, 56, 305-311

6 - BELLOCQ F.
"Sport et dopage ; la grande hypocrisie"
Edition du Félin, 1991

7 - BENGTSSON B, EDEN S, LONN L, KVIST H, STOKLAND A, LINSTEDT G, BOSAEUS I, TOLLI J, SJOSTROM L, ISAKSSON O
"Treatment of adults with growth hormone deficiency with recombinant hormone
J. Clin Endocrinol. Metab. 1983, 76, 309-317

8 - BINNERTS A, SWART G, WILSON P, HOOGERBRUGGE N, POLS H.A, BIRKENHAGER J.C, LAMBERTS S.W.J
"The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis as well as on body composition"
Clinical Endocrinology, 1992, 37, 79-87

9 - BONNEL F, TERME A, SOL G
"Muscle et Sport"
Ed. SPRINGER VERLAG, 1992, 414 p.

10 - BROWN P, GAJDUSEK C, GIBBS C.J, ASBER D
"Potential epidemic of Creutzfeldt Jakob disease from hGH therapy"
New Engl. J. of Medicine, 1985, 728-731

11 - CAPRIO S , BOULWARE S, PRESS M, SHEWIN R, RUBIN K, CARPENTIER T, PLEWE G, TAMBORLANE W
"Effect of growth hormone treatment on hyperinsulinemia associated with Turner syndrome"
J. Pediatr., 1992, 120, 238-243

12 - CARLSSON B, EDEN S, NILSSON A, OHLSSON C, TORNELL J, VIKMAN K, ISAKSSON G.P
"Expression and physiological signifiance of GH receptors and GH binding proteins in rat and man"
Acta Paediatr. Scand., 1991, 379, 70-76

13 - CARLSSON L.M, ROSBERG S, VITRANGCOL R.V, WAI-LE-WONG T, ALBERTSSON WIKLAND K
"Analysis of 24 hours Plasma profiles of growth hormone binding protein, GH/GHBP complex and GH in healthy children"
J. Clin Endocrinol. Metab., 1993, 77, 356-361

14 - CATLIN D, COWAN D, DONIKE M, FRAISSE D, OFTEBRO H, RENDIC S
"Testing urine for drugs"
Clin Chemica Acta, 1992, 207, S.13-S.26

15 - CATLIN H, KAMNERER R, MATTON C, SEKERA M, MERDINK J
"Analytical chemistry at the games of the XXIII rd olympiad in Los Angeles, 1984"
Clin. Chem, 1987, 33, (2), 319-327

16 - CELNIKER A.C, CHEN A.B, WERT R, SHERMAN B
"Variability in the quantification of circulating growth hormone using commercial Immunoassays"
J. Clin Endocrinol. Metab., 1989, 68, 469-476

17 - CHAN S, TOROK-BOTH G, BILLAY D, PRZYBYLSKI P, GRADEEN C, PAP K, PETRINZELKA J
"Drug analysis at the 1988 Olympic winter games in Calgary"
Clin. Chem, 1991, 37, (7), 1289-1296

18 - CHANG F.E, DODDS W, SULLIVAN M, KIM M, MALARKEY W
"The acute effects of exercise on prolactin and growth hormone secretion : comparison between sedentary women and women rumers with normal and anormal mestrual cycles"
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986, 62, 551-555

19 - CHARTE INTERNATIONALE OLYMPIQUE
Contre le dopage dans le sport
Edition C.I.O, Septembre 1990

20 - CHATELAIN P, NAVILLE D, RUITTON A, SAEZ J, FRANCOIS R
"Facteurs de croissance plasmatiques ; Somatomédines ou insuline like growth factors"
In ROCCHICCIOLI "Facteurs de croissance et leur pathologie"
PARIS DOIN, 1988, 61-69

21 - CHATELAIN P, SASSOLAS G, FRANCOIS R
"Facteurs hypothalamiques de régulation somatotrope : somatocrinine et somatostatine"
In ROCCHICCIOLI "Facteurs de croissance et leur pathologie"
PARIS DOIN, 1988, 29-37

22 - COLLU R
"Régulation neurohormonale de la sécrétion somatotrope"
In ROCCHICCIOLI "Facteurs de croissance et leur pathologie"
PARIS DOIN, 1988, 13-27

23 - Concil on scientific affairs
"Drug abuse in athletes : anabolic steroïds and human growth hormone"
JAMA, 1988, 259, 1703-1705

24 - CORPAS E, HARMAN M, BLACKMAN M
"Human growth hormone and human aging"
Endocrine Reviews, 1993, 14, 20-39

25 - CORPAS E, HARMAN M, PINEYRO M, ROBERSON R, BLACKMAN M
"Growth hormone releasing hormone 1-29, twice daily reverses the decreased GH and Insulin-like growth factor I levels in old men"
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, 75, 530-535

26 - COUSTEAU JP
"Sport et croissance"
Laboratoire CHOAY, documentation médicale, Gentilly 94258

27 - COWART V
"Athlete drug testing receiving more attention than ever before in history of competition"
JAMA, 1989, 261, (24), 3510-3516

28 - CREFF A.F
"Réponses hormonales à l'activité physique"
Médecine du sport, 1988, 62, (2), 72-78

29 - CRIST D, PEAKE G, EGAN P, WATERS D
"Body composition response to exogenous GH during training in highly conditioned adults"
J. Appl. Physiol., 1988, 65, (2), 579-584

30 - CROWNE E.C, WALLACE W, SHALET S, ADDISON G, PRICE D
"Relationship between urinary and serum growth hormone and pubertal status"
Arch. Dis. Child, 1992, 67, 91-95

31 - CUNEO R, SALOMON F, WILMSHURST P, BYRNE C, CUILES M, HESP R, SONKSEN P
"Cardiovascular effects of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults stimulation of the Renin-Aldosterone system"
Clinical Science, 1991, 81, 587-592

32 - DE MONDENARD J.P
"Hormone de croissance et apparentés"
In Dictionnaire des substances et procédés dopants
MASSON, 1991, 127-135

33 - DE MONDENARD J.P
"Les carences du contrôle antidopage
Médecine du Sport, 1989, 63, (1), 11-14

34 - DE MONDENARD J.P.
"Dopage Idées reçues et à revoir"
Médecine du Sport, 1989, 63, (5), 243-246

35 - DE MONDENARD J.P
"Historique : la saga de la lutte antidopage 1965-1992"
Médecine du Sport, 1992, 66, 141-145

36 - DE MONDENARD J.P
"Contrôle antidopage : le zéro pointé des statistiques"
Médecine du Sport, 1992, 66, (3), 146-152

37 - Dictionnaire médical Garnier Delamare
MALOINE, 1989, 22ème édition

38 - Dictionnaire VIDAL
Edition du VIDAL, PARIS, 1993

39 - DIXON R
"Drug testing of athletes : test the team's pooled urine"
JAMA, 1989, 262, (9), 1183

40 - EDGE J.A, HOURD P, CAMPBELL F, EDWARDS R, DUNGER D.B
"Relationship between urinary and serum growth hormone and pubertal status"
Arch. Disease Child., 1992, 67, 1318-1320

41 - ERB T, KARALYI G, PAMPALONE A, EBERLE A.N, BAUMAUN J.B, BURGISSER E, GIRARD J
"hGH in urine, development of an ultrasensitive radiometric assay"
Experientia, 1988, 44, 155-157

42 - EVANS A.J, WOOD P.J
"Development of an assay for hGH in urine using commercially available reagents"
Ann. Clin. Bioch., 1989, 26, 353-357

43 - GARCIA-MAYOR V.G, PEREZ A.J, GANDARA A, ANDRADE A, MALLO F, CASANUEVA F
"Metabolic clearance rate of biosynthetic GH after endogenous GH suppression with somatostatine analogue in chronic renal failure patients and control subjects"
Clin. Endocrinol., 1993, 39, 337-343

44 - GERVASI G, SAMY M, SCHOLLER R
"Comparaison de quatre trousses de dosage de l'hormone de croissance humaine et analyse de la reconnaissance des formes circulantes"
Path. Biol., 1990, 38, 912-919

45 - GIRARD J, ERB T, PAMPALONE A, BAUMANN J.B
"GH in urine, development of an ultrasensitive assay applicable to plasma and urine"
Horm. res., 1987, 18, 71-80

46 - GRANADA M.L, SANMARTI A, LUCAS A, SALINAS I, CHATRECASAS M, FOZ M, CARRASCOSA A, AVOI L
"Clinical usefulness of urinary growth hormone measurements in normal and short children according to different expressions of urinary growth hormone data"
Pediatr. Res., 1992, 32, 73-76

47 - GRUNFEL D.C, SHERMON B, CAVALIERI R
"The acute effects of hGH administration on thyroid fonction in normal men"
J. Clin.Endocrinol. Metab., 1988, 67, 1111-1113

48 - GUEZENNEC C.Y
"Données récentes sur l'influence de l'exercice physique sur le métabolisme protéique : implications nutritionnelles et rôle des hormones"
Sciences et Sports, 1989, 4, 281-291

49 - HASHIDA S, NAKAGAWA K, IMAGAWA M
"Use of inorganic salts to minimize serum interference in a sandwich enzyme immunassay for hGH"
Clin. Cham. Acta., 1983, 135, 263-273

50 - HERINGTON A.C, TIONG T.S, YMER S.I
"Serum binding proteins for growth hormone : origins, regulation of gene expression and possible roles"
Acta. Paed. Scand., 1991, 379, 61-69

51 - HIZUKA N, TAKANO K, TANAKA I, ASAKAWA K, MIYADAWA M, HORIKAWA R, SHIZUME K
"Demonstration of insulin-like growth factor I in human urine"
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1987, 64, 1309-1312

52 - HOURD P, EDWARDS R
"Measurement of hGH in urine ; development and validation of a sensitive and specific assay"
J. Endocrinol., 1989, 121, 167-175

53 - IRANMANESH A, GRISSO B, VELDHUIS J
"Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay"
Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 78, 526-535

54 - ISHIKAWA E, HASHIDA S, KATO Y, IMURA M, MOHRI
"hGH in urine and its correlation to serum hGH examined by a highly sensitive sandwich enzyme immunoassay"
Clin. Chem. Acta, 1987, 162, 229-235

55 - JOB J.C
"Traitement de l'insuffisance somatrotrope par l'hormone de croissance" in ROCHICCIOLI P "Facteurs endocriniens de croissance et leur pathologie"
PARIS DOIN, 1988, 169-177

56 - JORGENSEN J, PEDERSEN S, THUESEN L, CHRISTIANSEN J.S
"Benefical effects of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults"
The lancet, 1989, 1221-1224

57 - JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE
Loi 89-432 du 28 juin 1989 relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions sportives.
J.O, 1989, 8146-8149

58 - KAHAN I, PAPANASTASION-DIAMANDI A, ELLIS G, MAKELA S, Mc LAURIN J, D'COSTA M, DIAMANDI E
"Sensitive time resolved fluorescence immuno assay of somatotropin in serum"
Clin. Chem. 1990, 36, 503-508

59 - KATSUMI G
"Pulsatile characteristics of spantaneous GH concentration profiles in boys evaluated by an ultrasensitive immunoradiometric assay. Evidence for ultradian periodicity of growth hormone secretion"
J. Clin endocrinol Metab. 1993, 76, 667-670

60 - KICMAN A.T, COWAN D.A
"Peptide hormones and sport : misuse and detection"
British Medical Bulletin, 1992, 48, 3, 496-517

61 - KIDA K, ITO T, HAYASHI M, KAINO Y, GOTO Y, ILKEUCHI M, MATSUDA H
"Urinary excretion of hGH in children with short stature : correlation with pituitary secretion of hGH"
J. pediatr. 1992, 120, 233-237

62 - KOHNO H, HONDA S
"Low urinary growth hormone values in patients with turner's syndrome"
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 619-622

63 - KOHNO H, MURAKAMI Y, DODAIRA T
"Urinary hGH measurement using a highly sensitive sandwich enzyme Immunoassay : diagnostic and therapeutic uses in patients with growth hormone dificiency"
J. Clin Endocrinol. Metab., 1990, 71, 1496-1500

64 - KOPPESCHARR P, TENHORN C.D, THIJSSEN J.H, PAGE M.D, DIEGUEZ C, SCANLON M.F
"Differential effects of arginine on growth hormone releasing hormone and insulin induced growth hormone secretion"
Clinical Endo. 1992, 36, 487-490

65 - LABORATOIRE CHOAY - Informations médicales
"MAXOMAT"
Brochure pharmaciens, 1989, 32 p.

66 - LABORATOIRE KABIVITRUM - Informations médicales
"SOMATONORM R 4UI (Somatrem)"
Brochure pharmaciens

67 - LABORATOIRE LILLY - Informations médicales
"UMATROPE : hormone de croissance biosynthétique"
Brochure pharmaciens, 1989, 40 p.

68 - LAMBERTS W.J, VALK N.K, BINNERTS A
"The use of growth hormone in adults : a changing scene"
Clinical Endocrinology, 1992, 37, 111-115

69 - LI C, DIXON J.S
"Human pituitary growth hormone, the primary structure of the hormone : revision"
Archives of biochemistry and biophysic, 1971, 146, 233

70 - MAHARAJAN P, MAHARAJAN V
"Growth hormone signal transduction"
Experientia, 1993, 49, 980-987

B.U. MED. BORDEAUX

71 - MARTHA P, GORMAN K, BLIZZARD R, ROGOL A, VELDHUIS J.D
"Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys as determined by deconvolution analysis : relationship to age, pubertal status and body mass"
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 336-344

72 - MARTHA P, REITER E, DAVILA N, SHAW M, HOLCOMBE J, BAUMANN G
"Serum growth hormone binding protein/receptor : an important determinant of growth hormone responsiveness"
J. Clin Endocrinol. Metab. 1992, 75, 1464-1469

73 - MARTHA P, REITER E, DAVILA N, SHAW M, HOLCOMBE J, BAUMANN G
"The role of body mass in the response to growth hormone therapy"
J. Clin Endocrinol. Metab. 1992, 75, 1470-1473

74 - MARTUL P, PINEDA J, DIEGUEZ C, CASANUEVA F
"Corticoïd induced growth hormone secretion in growth hormone deficient and normal children"
J. Clin Endocrinol. Metab. 1992, 75, 536-539

75 - MILLER J, TANNENBAUM G, COLLE E, GUYDA H
"Daytime pulsatile growth hormone secretion during childhood and adolescence"
J. Clin Endocrinol. Metab. 1982, 55, 989-993

76 - MINISTERE DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS
"Informations professionnelles"
Cinesiologie, 1992, 31, 278-283

77 - MORON P
"L'enfant de petite taille"
PRIVAT, 1981, 24-31

78 - MURE-RAVAUD G
"Sécrétion de l'hGH lors d'une stimulation par le TRH chez le sujet normal"
Thèse Méd. Gren., 1986, n° 5157

79 - OKUNO A, YANO K, ITOH Y, HASHIDA S, ISHIKAWA E, MOHRI Z, MURAKAMI Y
"Urine growth hormone determinations compared with other methods in the assesment of growth hormone secretion"
Acta Paediatr. Scand. 1987, Suppl. 937, 74-81

80 - PARK J
"Doping test report of 10th Arian games in Seoul"
J. Sports Med. Phys. Fitness, 1991, 31, (2), 303-317

81 - PEYRETOU M
"La dimension réelle du dopage"
DESS économie et gestion du système de santé
Université Paris I, 1986, 138 p.

82 - PORQUET D, RIGAL O, EVAINBRION D, VALADE F, LEGER J, GERNICLOW P
"Direct double monoclonal immunoradiometric assay of urinary hGH
Clin. Chem. 1992, 38, (9), 1717-1721

83 - POSTEL-VINAY M.C
"Récepteurs et mécanisme d'action de l'hormone de croissance"
In ROCHICCIOLI P. "Facteurs endocriniens de croissance et leur pathologie"
PARIS DOIN, 1988, 49-59

84 - POSTEL-VINAY M.C, FONTOURA M
"Regulation of growth hormone binding proteins in human plasma"
Acta Paediatr. Scand. 1991, suppl. 379, 79-82

85 - PRINZ P, WEITZMANN E, CUMMINGHAM G, KARACAN I
"Plasma growth hormone during sleep in young and aged men"
J. of Gerontology, 1993, 38, 519-524

86 - PYKA G, WISWELL R, MARCUS R
"Age dependant effect of resistance exercice on growth hormone secretion in people"
J. Clin Endocrinol Metab. 1992, 75, 404-407

87 - RAPPORT OFFICIEL des XVIe Jeux Olympiques d'Hiver d'Albertville et de la Savoie
1993, p. 208-219

88 - REITER E, MORRIS A, MAC GILLIVRAY M, WEBER D
"Variable estimates of serum growth hormone concentrations by different radioassay systems"
J. Clin Endocrinol. Metab, 1988, 66, 68-71

89 - RENAUDIE, ROUSSEAUX-BIANCAI
"Journée éthique et sport"
Cinesiologie, 1993, 32, 95-104

90 - RETEGUI A, MASSON P, PALADINI A
"Specificities of antibodies to hGH in patients treated with hGH : longitudinal study and comparison with the specificities of animal antisera"
J. Clin Endocrinol. Metab., 1985, 60, 184-189

91 - RICKERT V.I, PAWLAK-MORELLO C, SHEPPARD V, JAY MS
"Human growth hormone : a new substance of abuse among adolescents"
Clin Pediat. Phila. 1992, 31, (12), 723-726

92 - ROCHICCIOLI P
"Rythmes nycthéméraux de la sécrétion somatotrope"
PARIS DOIN, 1988, 39-47

93 - ROSE S, MUNICCHI G, BARNES K, KAMP G
"Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys"
J. Clin Endocrinol. Metab. 1991, 73, 428-435

94 - SALOMON F, CUNEO R, HESP R, SONKSEN P
"The effects of treatment with recombinant hGH on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency"
N. Engl. J. Med. 1989, 321, 1797-1803

95 - SCARPINO V, ARRIGO A, BENZI G, GARATTINI S, LA VECCHIA C, BERNARDI L.R, SILVESTRINI G, TUCCIMEI G
"Evaluation of prevalence of doping among italian athletes"
LANCET 1990, 336, 1048-1050

96 - SKINNER A.M, CLAYTON P.E, PRICE D.A, ADDISSON G.M, SOO A
"Urinary growth hormone excretion in the assesment of children with disorders of growth"
Clinical Endocrinology, 1993, 39, 201-206

97 - SOHMIYA M, KATO Y
"Renal clearance, metabolic clearance rate, and half life of hGH in young and aged subjects"
J. Clin Endocrinol. Metab. 1992, 75, 1487-1490

98 - SONKSEN P, CUNEO R, SALOMON F, GAULEY G, WILES C.M, WILMSHURST P, BYRNE C, HESTP R, WEISSBERGER A
"Growth hormone therapy in adult with growth hormone deficiency"
Acta Paediatr. Scand., 1991, 379 suppl., 139-146

99 - STRAUS R.H
"Medicaments et performances sportives"
PARIS MASSON, 1990-212 p.

100 - SUKEGAWA I, HIZUKA N, TAKANO K, ASAKAWA K, HORIKAWA R, HASHIDA S, ISHIKAWA E, MOHRI Z, MURAKAMI Y, SHIZUME K
"Urinary growth hormone measurements are useful for evaluation endogenous growth hormone secretion"

101 - THORNER M, VANCE M.L
"Growth hormone, 1988"
J. Clin. Invest. 1988, 82, 745-747

102 - TRECHOT P.F, DELIGNY B
"1985-1986-1987 : trois saisons de dopage, points de repères et propositions"
Cinésiologie, 1988, 27, 269-273

103 - UNDERWOOD L
"Report of the conference on uses and possible abuses of biosynthetic hGH"
New engl. J. of Med. 1984, 311, (9), 606-608

104 - UNDERWOOD L, FISHER D, FRASIER D
"Degenerative neurologic disease in patients formely treated with growth hormone"
J. Pediatr. 1985, 107, (1), 10-12

105 - VALCAVI R, ZINI M, MAESTRONI G, CONTI A, PORTIOLI I
"Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone releasing hormone"
Clinical Endocrinology 1993, 39, 193-199

106 - VANUXEN P, FORNARIS E, PREVOT H, DUFLOT J.C, VANUXEM D, COMMANDRE F
"La préparation biologique, meilleure arme contre le dopage : état actuel, points sensibles, perspectives"
Médecine du Sport, 1988, 62, (5), 254-259

107 - VERMEULEN A
"Nycthemeral growth hormone profile in young and aged men : correlation with somatomedin C levels"
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1987, 64, 884-888

108 - WELTMAN A, WELTMAN J.Y, HARTMAN M.L, ABBOT R.D, ROGOL A, EVANS W, VELDHUIS J.D
"Relationship between age, percentage body fat, fitness and 24 hours growth hormone release in healthy young adults : effect of gender"
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 78, 543-548

109 - ZADIK Z, CHALEW S, Mc CARTER R, MEISTAS M, KOWARSKI A
"The influence of age on the 24 hours integrated concentration of growth hormone in normal individuals"
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 60, 513-516

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

A U T O R I S A T I O N D' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est : HORMONE DE CROISSANCE ET DOPAGE

CANDIDAT : M BOUCHEZ Lionel

VU

GRENOBLE, le 6 Septembre 1994

Le Président du Jury

J-M RICHARD

VU

GRENOBLE, le 6 septembre 1994

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie

J. ROCHAT

RESUME

Le dopage est un véritable fléau pour le sport :

La liste des produits interdits est impressionnante et ne cesse de s'allonger.

En 1989, l'utilisation de l'hormone de croissance est interdite.

L'étude de ses différentes actions physiologiques permet de mieux comprendre l'intérêt que lui portent les sportifs de haut niveau.

Elle possède en effet une action anabolisante sur la masse musculaire couplée à une action de lipolyse.

Cependant, les effet secondaires peuvent être gravissimes : maladie de Creutzfeld Jakob, acromégalie, diabète.

La détection urinaire de l'hormone de croissance est techniquement possible mais se pose le problème de la définition d'une norme acceptable car la sécrétion d'hormone de croissance est pulsatile, variable d'un jour à l'autre selon l'activité physique et seulement 0,01 % est excrété intact au niveau urinaire.

A ce jour, elle n'est pas recherchée lors des contrôles antidopages.

L'information des athlètes reste donc primordiale pour lutter contre son usage illicite et d'une manière générale contre le recours au dopage.

MOTS-CLES

. Hormone de croissance
. Dopage sportif
. Dosage
. Contrôle antidopage