

## **Les prohormones : des thérapeutiques détournées avec des effets dopants et indésirables**

**Professeur Antoine COQUEREL**

**Professeur des Universités – Praticien hospitalier, chef de service de pharmacologie du CHU de Caen**

### **I. Les précurseurs hormonaux**

Il s'agit avant tout de définir ce qu'on qualifie par le terme de « précurseur ». Un précurseur est « ce qui est avant ». Or on peut avoir affaire aussi bien à des précurseurs chimiques qu'à des précurseurs physiologiques. Il convient donc avant tout de définir ce que sont les précurseurs en distinguant les niveaux fonctionnel et structurel.

Au plan biochimique, la pro-hormone est une hormone non mature fabriquée par l'organisme. Autrement dit, c'est un produit physiologique mais d'efficacité faible ou nulle. Un exemple classique est la pro-opio-mélanocortine (POMC). Il s'agit d'un gros peptide hypophysaire qu'on trouve aussi dans l'hypothalamus. La POMC contient l'ACTH (hormone hypophysaire qui fait sécréter le cortisol par les glandes surrénales) mais aussi la LPH qui peut se cliver en bêta-endorphine (opiacé endogène conférant une sorte d'euphorie et d'indifférence dans les efforts extrêmes ou en pathologie, quand on frôle la mort (« near death experience »). Ce précurseur, la POMC, contient donc à la fois une hormone stimulatrice (ACTH) et une contre-hormone qui régulera dans le sens d'une stabilisation, d'un blocage (l'endorphine). Ces précurseurs vont maturer entre leur lieu de synthèse (réticulum) et leur stockage dans les vésicules de type « synaptosome ».

Au plan physiologique, on peut voir les précurseurs du point de vue structurel et non plus fonctionnel. Prenons l'exemple de l'hormone thyroestimuline (TSH), gros peptide sécrété par l'hypophyse. Celle-ci est contrôlée par la TRH sécrétée par l'hypothalamus, mini-cerveau végétatif qui va commander à l'hypophyse de sécréter ou non la TSH. C'est la TSH qui nous fait libérer et synthétiser T4 et T3, sachant que l'hormone la plus active est la T3. Bien entendu, quand on va parler de dopage, il faudra s'intéresser aux hormones effectrices (T3 et T4 sont des dopants faciles à fabriquer) mais aussi aux précurseurs : on peut imaginer en effet qu'on aura le même résultat en chargeant en TSH pour faire fabriquer de la T4 et de la T3 qu'en chargeant en TRH. Il en est de même pour l'hormone de croissance : l'effecteur final n'est pas l'hormone de croissance elle-même mais l'IGF-I, très proche cousin de l'insuline, qui aurait pour fonction de faire une insuline un peu moins puissante sur l'entrée de sucre dans les cellules mais aurait un surcroît de capacité anabolique qui permet d'augmenter la synthèse des protéines et donc l'entrée des acides aminés.

Ainsi, en raisonnant sur le plan physiologique, on doit donc immédiatement raisonner aussi en termes d'analogues. Or structurellement, un analogue n'est pas l'hormone physiologique mais quelque chose qui y ressemble et peut en être très proche, comme un dérivé chimiquement modifié. Par exemple, si on veut faire de l'IGF, dont l'effet est d'augmenter le volume musculaire et d'avoir cet anabolisme protidique que je viens d'évoquer, on peut utiliser l'insuline comme analogue de

l'IGF. A condition de contrôler la glycémie, on pourra obtenir le même effet d'anabolisme. En revanche, il ne s'agit plus alors d'un précurseur mais d'un substitut, et ce substitut n'est pas sans danger dans la mesure où l'insuline est beaucoup plus hypoglycémiant que l'IGF.

## II. Les précurseurs hormonaux stéroïdiens

### Rappel sur la synthèse

Les hormones stéroïdiennes viennent de deux structures essentielles :

- les surrénales, organes de synthèse de l'ensemble des hormones stéroïdes, fabriquent en continu des glucocorticoïdes et sécrètent également des stéroïdes sexuels (testostérone et oestradiol) ; enfin, elle fabrique aussi de l'aldostérone qui est l'hormone d'épargne du sodium donc le véritable chef d'orchestre de l'homéostasie volémique.
- le système nerveux central fabrique un certain nombre de ces précurseurs stéroïdiens, en particulier la 17-hydroxy-prégnénolone, précurseur de la progestérone, qui a un effet de type anxiolytique dans le système nerveux.

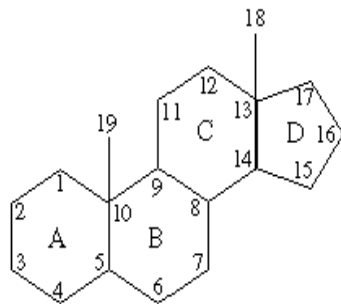
Les synthèses peuvent être faites *de novo* (à partir des acides gras) ou par captation du cholestérol. On greffera ensuite un certain nombre d'hydroxyles, qui déterminent la fonction finale. Dans le cas du cortisol, on aura trois hydroxylations obligatoires (les 17, la 21 et la 11-hydroxylations). On peut ajouter des méthylations, alkylations et des hydrogénations supplémentaires comme dans le cas de la testostérone et surtout de dérivés de la testostérone pour créer des agents pharmacologiques ; ils deviendront beaucoup plus puissants que la testostérone grâce à ces modifications et constituent évidemment des agents du dopage par effets anabolisants.

### Rappel sur la structure des hormones stéroïdes

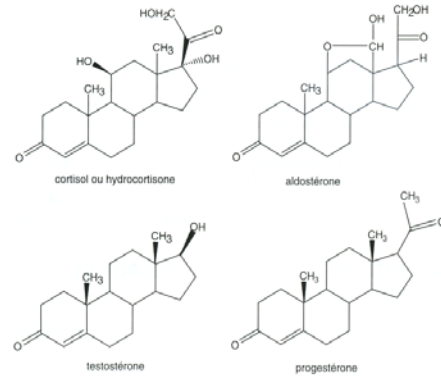
Ce noyau phénanthrène est un dérivé de cholestérol avec un cycle cyclo-pentano ; des méthyles sont ajoutés en 18 et en 19. Les quatre cycles ABCD, avec ses deux méthyles, font l'ensemble du squelette de nos hormones stéroïdes. C'est là le nœud du problème : il faut très peu de modifications pour aller de la testostérone au cortisol, ou encore du cortisol à l'aldostérone. Or toutes ces fonctions sont, à l'évidence, fort différentes du point de vue physiologique.

Il existe différentes hydroxylations en 11, en 17, en 21 du cortisol. L'aldostérone est l'hormone la plus noble de l'organisme : hormone de sauvegarde (elle permet de maintenir la volémie), cette hormone « sacrée » empêche la déshydratation. Elle est régulée très finement, à la fois en continu et sous l'influence de l'ACTH. En outre, cette hormone est active à des concentrations de 100 picomolaires, alors que le cortisol et les autres hormones sont actifs autour de 10 à 100 nanomolaires (soit 100 à 1 000 plus). Un des problèmes que nous avons en thérapeutique est que, quel que soit le type de traitement qu'on donne, des analogues du cortisol, de la progestérone ou de la testostérone, ces dérivés qui sont pharmacologiquement proches des hormones naturelles mais un peu modifiés elles miment aussi l'effet de l'aldostérone ; sur le long terme, nous aurons des problèmes de rétention hydrosodée, de prise de poids, d'hypertension ou de pathologies cardiovasculaires.

## Structure des hormones stéroïdes

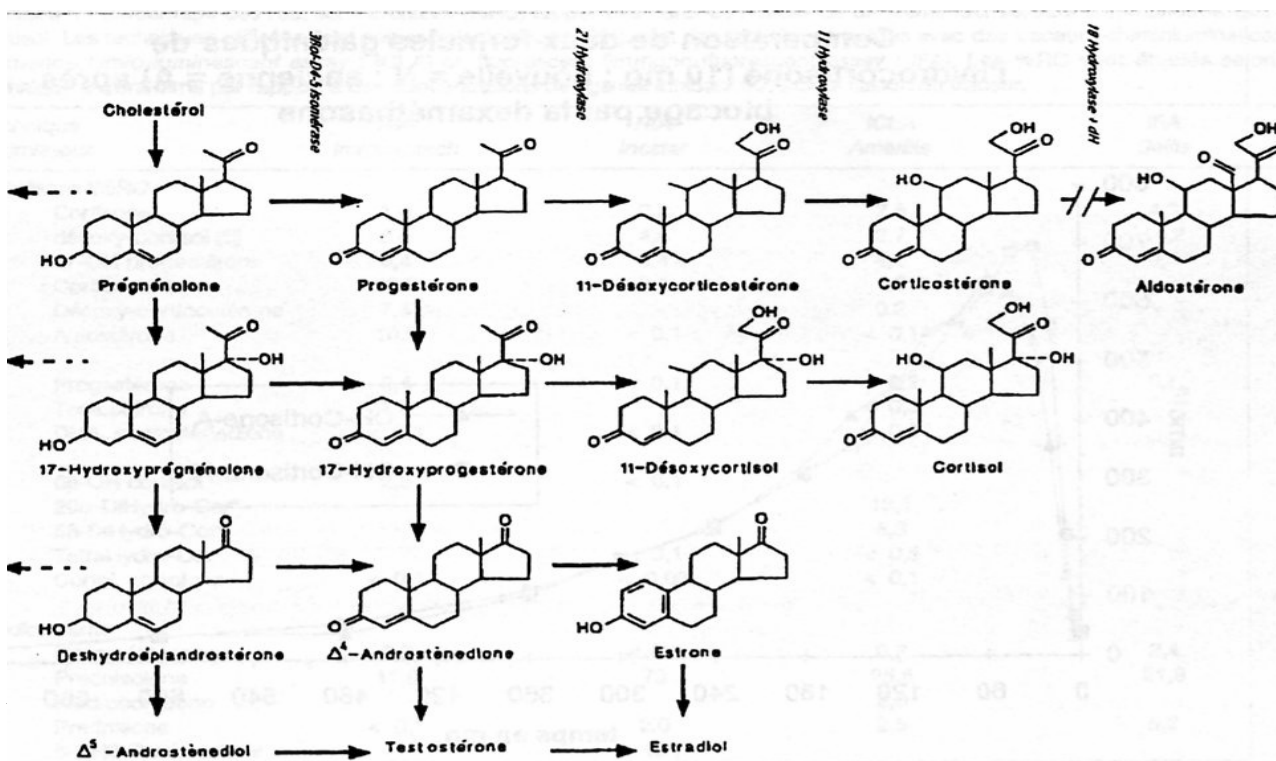


## Parentés structurales des Hormones Stéroïdes physiologiques



Si on regarde l'ensemble du tableau de synthèse des stéroïdes, on voit qu'à partir du cholestérol, qui est circulant, une simple modification donne la prégnénolone ; les surrénales font ensuite des modifications. On change la double liaison, on fait un certain nombre d'hydroxylations et on aboutit au bout de cette chaîne au cortisol, l'hormone anti-stress. Or cette hormone va notamment contrôler l'immunité : l'imprégnation de fortes doses de cortisol aboutit à l'immunosuppression, à la mise au repos des lymphocytes. Elle donne lieu à certaines applications thérapeutiques efficaces, notamment en matière de maladies allergiques (asthme, eczéma) mais aussi de greffes d'organes.

Dans la partie inférieure du tableau de synthèse, on voit la chaîne de précurseurs permettant de passer aux hormones sexuelles à partir de la déhydroépiandrostérone (DHEA).



**Fig 3.** Schéma des voies de synthèse des corticostéroïdes. Le niveau d'intervention des différentes enzymes est signalé (en liquide) entre chaque colonne, à l'exception de la 17 hydroxylase, qui intervient entre les lignes 1 et 2, et de la desmolase qui vient entre les lignes 2 et 3.

## 1. Les fonctions des hormones stéroïdes

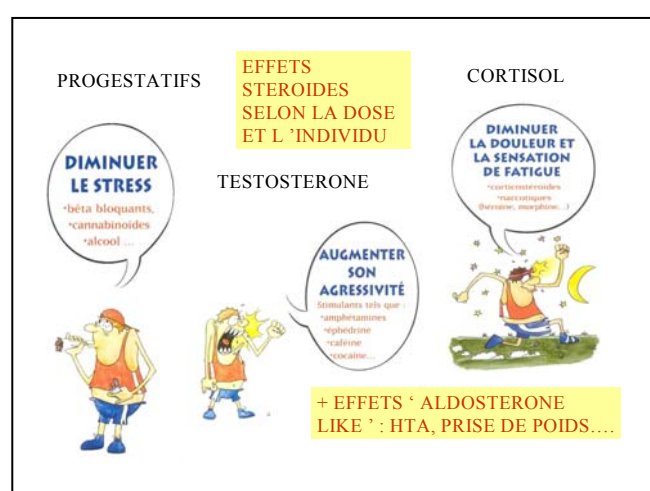
Les trois grandes fonctions des hormones stéroïdes sont les suivantes :

- **le cortisol**

Hormone de réponse au stress et de catabolisme, ses effets permettent d'admettre ce stress. Les effets euphorisants entraînent une dépendance pharmacologique : le sevrage ne pourra être que très progressif.

- **l'aldostérone**

Il n'y a pas d'indication antidopage pour l'aldostérone. C'est l'homéostasie hydrosodée et circulatoire. Le traitement par les autres hormones va donner des effets similaires, mais avec un risque de rétention et donc d'hypertension.



- **la différenciation sexuelle et la reproduction**

On sait que c'est le rapport testostérone / oestradiol ( $> 20$  chez l'homme,  $< 10$  chez la femme) qui détermine la morphologie sexuelle. Si on veut un effet anabolisant, il faudra donc que l'effet de type testostérone soit bien plus important que l'effet de type oestradiol. Pour revenir au tableau de synthèse, on a vu, en bas à gauche, un carrefour intéressant : la DHEA est un précurseur de la testostérone. Elle avait été très médiatisée comme agent contre le vieillissement. Il est vrai que, si l'on donne une forte charge en DHEA – dix ou cent fois supérieure aux valeurs physiologiques que nous synthétisons chaque jour avec nos surrénales – on obtient un effet qui reviendrait à charger quelqu'un en testostérone.

En France et dans la communauté européenne, on a conféré aux hormones stéroïdes un statut de médicament : on ne peut s'en procurer librement. Aux Etats-Unis en revanche, assimilées aux compléments alimentaires, elles sont disponibles dans le commerce.

S'agissant de leur utilisation comme agent de dopage, nous bénéficions aujourd'hui de techniques parfaites en matière de dosage. Ainsi, on sait que le tout est de prescrire l'EPO ou la GH (hormone de croissance) au bon moment pour que le dopage ne soit pas détectable, mais ces gros peptides obtenus par biotechnologies sont très chers. En revanche, les hormones stéroïdes ou leurs dérivés sont faciles à fabriquer et peu coûteuses par rapport aux hormones peptidiques.

## 2. Les effets indésirables

Toujours est-il que ces précurseurs sont peu sélectifs et ont des effets délétères à long terme.

Tous les stéroïdes de type corticostéroïdes, pris à forte dose et de manière durable, auront des effets indésirables obligatoires : risque de diabète, d'hypertension artérielle, d'ulcère, de dépression immunitaire, d'infection mycosique etc. Les trois risques principaux sont la psychodépendance, l'ostéoporose, et l'amyotrophie. Enfin, un usage prolongé peut entraîner un risque d'insuffisance rénale aiguë du fait de la mise au repos prolongé de la glande surrénale.

Du côté des stéroïdes anabolisants ou de l'hormone de croissance, parallèlement aux effets psychologiques comme l'agressivité, la virilisation des femmes, la modification de la libido ou le syndrome de sevrage, les effets cardio-vasculaires à long terme sont délétères : HTA, hypertrophie cardiaque concentrique, augmentation des facteurs de risque vasculaires.

## 3. Les enjeux actuels

La préoccupation principale est aujourd'hui liée au problème que constituerait la libre circulation de ces analogues ou précurseurs d'hormones stéroïdes, et surtout leur usage à des doses et des durées non contrôlées.

S'agissant de l'usage de la DHEA par exemple, l'AFSSAPS a établi un rapport très précis en 2001, avec des pharmacologues et des spécialistes : il n'y a pas d'indication à la DHEA même au plan médical et elle est probablement délétère à long terme. Mais en raison du statut américain des compléments alimentaires, tout le monde peut s'en procurer sur internet.

La vente libre de ces prétendus compléments alimentaires pose des problèmes considérables. Certains producteurs décideront par exemple de doper leur créatine pour la rendre efficace. Une étude de Geyer en 2001 a mis en évidence la contamination des compléments alimentaires par les pro-hormones.

Tout est une question de dose : que les stéroïdes soient des précurseurs naturels ou des dérivés dopants, le danger est le même si les prises sont régulières. La régulation des corticoïdes dans l'organisme prouve bien que la sécrétion d'un fort pic de cortisol est antiphysiologique.

Il semble donc essentiel de lutter contre la banalisation des hormones stéroïdes. Tout usage doit rester thérapeutique et médicalement contrôlé. Les médecins ont un rôle important à jouer en matière d'éducation et de prévention.

## Questions-réponses avec l'amphithéâtre

**Eric JOUSSELLIN**

Un précurseur, à partir du moment où on l'a injecté, ne peut-il se transformer en hormone et avoir un effet au bout d'un certain temps ?

**Antoine COQUEREL**

Bien entendu. Mais comme vous l'avez vu, il y a une fuite. Autrement dit, si on vous charge en DHEA, 90% de la DHEA va devenir sulfate de DHEA et sera déversée dans les urines.

**Jean-Pierre FOUILLOT**

Dans les utilisations de la DHEA, avez-vous rencontré chez certains sujets des problèmes de troubles du rythme ? Nous avons en effet été confrontés à une TV chez un utilisateur de DHEA au cours d'une épreuve d'effort.

**Antoine COQUEREL**

C'est une très bonne question. Nous avons signalé un trouble du rythme en 2001 et une autre fois un infarctus. Il y a probablement un petit risque, mais nous n'en avons pas la preuve absolue. Au nom du principe de précaution, il faudrait incriminer. Je vous invite d'ailleurs à signaler le cas au centre régional de pharmacovigilance.

**Marguerite DUPECHOT**

Ma question a trait aux contraceptifs oraux. Nous avons eu récemment en Auvergne une présentation très intéressante de Martine DUCLOS mettant en lumière notamment les risques de déminéralisation ou de non atteinte du pic de densité osseuse liés à la perte des masses grasses chez les sportives. Pour des sportives pratiquant des sports d'endurance et présentant une symptomatologie comme la triade de la femme sportive avec des troubles de l'ovulation et des modifications hormonales, Martine DUCLOS me disait que, si on n'arrivait pas à leur faire retrouver leur masse grasse, il fallait les mettre sous contraception orale. Mais votre présentation est inquiétante à ce sujet. Que faut-il faire, quand on voit que les contraceptifs oraux présentent également des risques à long terme ?

**Antoine COQUEREL**

Dans la mesure où le progestatif est un proche parent de la testostérone, il sera un peu anabolisant et un peu athérogène à long terme, mais tout cela est relatif. Je ne suis pas convaincu que les oestroprogestatifs de synthèse qu'on donne à titre contraceptif suffisent à contrebalancer l'effet du stress lié au sport que pratiquent ces jeunes femmes. Par ailleurs, ces femmes ont souvent des rapports sexuels, sont très peu fécondes et présentent fréquemment une dérégulation de l'ovulation. Je ne conseillerais pas quant à moi de les mettre sous oestroprogestatif.

**Armand MEGRET**

Nous avons mené une étude chez une soixantaine de cyclistes et avons observé 30 % d'ostéoporoses, toutefois essentiellement liées à des troubles du comportement alimentaire.

**Antoine COQUEREL**

Il est vrai que ces troubles peuvent s'ajouter aux effets que j'ai décrits. En outre, la perte osseuse précoce est également favorisée par le fait qu'il s'agit d'un sport porté