

DHEA : une prescription utile ?

Le déhydroépiandrosterone (DHEA) est un stéroïde connu depuis plus de 70 ans, dont le rôle physiologique n'est pourtant que partiellement élucidé.^(1,2) Il suscite depuis quelques temps un intérêt surprenant, compte tenu du peu de preuves formelles de son utilité, dans la population générale et le milieu scientifique. La littérature à son sujet est entachée d'une foule de publications de qualité discutable. Il faut rappeler que sa prescription n'est approuvée ni par la «Food and Drug Administration» (FDA) ni par les autorités européennes ou suisses, et que ce stéroïde n'est, en fait, vendu qu'en tant qu'additif alimentaire. On lui prête, dans le grand public, des vertus extraordinaires pour prévenir le vieillissement, les processus neuro-dégénératifs, l'obésité, le diabète et les maladies cardio-vasculaires. Sa prescription représente un marché d'autant plus lucratif que, pour moins d'une tonne de substance vendue, le chiffre d'affaire qu'il génère est évalué aux USA à approximativement 900 millions de dollars US.

Un problème de standardisation

Il faut signaler que le produit vendu n'est pas soumis à un contrôle strict. Le contenu en substance active de quelque 32 sources différentes a été récemment évalué : hormis deux marques dont le contenu correspondait aux indications de l'emballage, les comprimés ou capsules contenaient de 5% à 230% de la quantité de DHEA mentionnée.⁽³⁾ De

plus, les sources de production principalement chinoises et indiennes, ne sont pas clairement mentionnées et le degré de pureté du produit n'est souvent pas explicite. Il peut être dérivé de plantes ou obtenu par purification d'échantillons urinaires et le type ainsi que la quantité d'impuretés résiduelles ne sont généralement pas mentionnés.

Dans ce contexte, il est très difficile d'évaluer le bénéfice lié à la prescription de DHEA, puisque ce dernier n'est pas reconnu comme un médicament dans la plus grande partie des pays occidentaux et que les capsules vendues ne contiennent que rarement une dose déterminée et standardisée de substance active.

Notons cependant que des préparations correspondant au standard pharmaceutique sont actuellement en cours de développement, notamment en France où une demande d'enregistrement a été déposée.

Physiologie du DHEA

Le DHEA est un stéroïde synthétisé principalement par les glandes surrénales, en partie par les gonades, et éventuellement par le système nerveux central. Il est produit en grande quantité par l'organisme, à raison de 25 mg par jour. La sécrétion de DHEA est sous contrôle de l'ACTH et donc soumise à un rythme circadien. Une fois libéré dans le sang, ce stéroïde est lié principalement à l'albumine et, en plus faibles quantités, au transporteur des hormones sexuelles (SHBG). Des quantités relative-

ment importantes de DHEA et de son dérivé sulfo-conjugué (DHEAS) sont détectées dans le système nerveux central, produites par synthèse locale ou plus probablement par transport préférentiel dans cet organe.^(1,2,4)

Le DHEA est conjugué et métabolisé en de nombreux dérivés. Il existe une sulfo-conjugaison en DHEAS, dont la clairance métabolique est nettement plus faible que celle du DHEA. La clairance métabolique approximative de celui-ci est en effet de 2000 l/jour, ce qui lui attribue une demi-vie plasmatique d'environ 20 minutes, alors que celle du DHEAS est de 5 à 20 l/jour, soit une demi-vie de près de 10 heures et des taux plus stables tout au long de la journée. Ces stéroïdes sont par la suite métabolisés en androgènes ou œstrogènes et il est possible que la majorité des effets observés suite à l'administration de DHEA soient issus de cette métabolisation (synthèse d'IGF1 et anabolisme positif). Il n'y a actuellement aucune preuve que le DHEA en lui-même puisse avoir une activité biologique significative. Sur des bases expérimentales chez l'animal ou en culture cellulaire, il a été suggéré que cette molécule pourrait agir via des récepteurs nucléaires (PPARα). Toutefois, aucune preuve formelle de liaison avec ceux-ci n'a été fournie jusqu'à présent.

Il est important de relever le profil de la synthèse du DHEA au cours de la vie. Il existe une production de DHEA durant la vie fœtale, qui s'estompe dans l'enfance pour réapparaître dès

l'âge de 7 ans. Elle augmente durant la puberté pour atteindre un pic entre 20 et 30 ans. Par la suite, les taux de DHEA diminuent progressivement à raison de 2% par année. Il faut toutefois souligner que ces taux sont soumis à une très grande variabilité interindividuelle.

Quels effets biologiques ?

Il existe à nouveau une riche littérature de données obtenues *in vitro* ou *in vivo*, que l'on peut difficilement extrapoler à l'homme, mais qui recèlent un intérêt à titre documentaire. On reconnaît au DHEA un effet protecteur dans les processus oncologiques chez l'animal, comme par exemple les souris invalidées pour le gène P53, qui protège de l'oncogénèse (Knock-out mouse P53 -/-), où l'administration de DHEA réduit la survenue de néoplasies. On lui attribue également des rôles pro-apoptotiques *in vitro*, en concordance avec cet effet protecteur oncologique. On reconnaît également au DHEA un rôle antiviral et immunomodulateur, puisqu'il semblerait inhiber une répllication du virus HIV *in vitro* ou *in vivo*. Selon certains, il aurait également des effets favorables sur le métabolisme du cholestérol. De plus, on a observé chez l'animal de nombreux cas où le DHEA semble jouer un rôle de prévention de l'obésité. De même, dans le syndrome métabolique, il semble qu'il améliore, *in vitro* et *in vivo*, l'insulino-sécrétion induite par le glucose et l'incorporation de celui-ci dans les tissus périphériques.

Finalement, on lui reconnaît également des effets anti-glucocorticoïdes, démontrés dans des modèles animaux, où l'administration préalable de DHEA per-

met de prévenir l'atrophie splénique et thymique induite par la dexaméthasone.

Des indices épidémiologiques suggestifs ?

Des corrélations entre taux de DHEA sanguins chez l'homme et survenue d'affections diverses ont été largement étudiées à travers le monde. Les observations et les conclusions divergent en fonction de l'approche expérimentale choisie. Toutefois, on peut raisonnablement conclure que la notion de performance cognitive ou mnésique attribuée au DHEA durant le vieillissement n'est pas prouvée. Différentes publications, notamment un travail récent sur plus de 880 hommes durant plus de 11 ans, excluent toute corrélation entre les taux de DHEA et les résultats de différents tests cognitifs ou mnésiques.⁽⁵⁾

Quelques publications consacrées à l'évaluation de l'état de «bien-être» mentionnent une relation entre bas taux de DHEA et évaluation négative de la qualité de vie ainsi que symptômes dépressifs, en particulier chez les femmes de plus de 65 ans. On ne la trouverait pas pour l'homme, chez qui on pourrait par contre corréler bas taux de DHEA et mortalité à court terme.

Une autre étude a essayé de corréler différents déterminants du «bien-être» avec de multiples valeurs biologiques chez les femmes entre 40 et 60 ans,⁽⁶⁾ sans résultat hormis la corrélation entre de bas taux de DHEA et une appréciation négative du «bien-être» général. De multiples études épidémiologiques ont par la suite tenté de corréler l'évolution de différentes affections chroniques comme infection HIV, lipodystrophie HIV, polyarthrite rhuma-

toïde ou lupus érythémateux disséminé avec les taux circulants de DHEA.⁽⁷⁻⁹⁾

Globalement, il existe chez l'homme une augmentation du rapport cortisol sur DHEA dans toutes les maladies invalidantes. On ne sait toutefois pas s'il s'agit d'une conséquence de la maladie de base, provoquant une augmentation du cortisol et un abaissement du DHEA ou si, à l'inverse, cette composante biologique contribue à la manifestation de la maladie.

Un intérêt thérapeutique incertain



Les études évaluant l'impact d'un traitement de DHEA sont nombreuses. A nouveau, il est difficile de les analyser toutes, s'agissant souvent de travaux non contrôlés et effectués de manière ouverte. De plus, l'origine, comme la qualité, du DHEA utilisé dans ces études sont aléatoires. Objectivement, on peut citer quelques articles qui rapportent des études dont la méthodologie paraît adéquate. Ainsi, une série de travaux a évalué, typiquement dans des séries à double insu et croisées avec placebo, l'impact d'un traitement de DHEA. Récemment, une élégante étude a été publiée par Arlt et coll. dans le *New England Journal of Me-*

dicine.⁽¹⁰⁾ Ces auteurs ont traité en double aveugle des femmes souffrant d'une insuffisance cortico-surrénalienne primaire ou secondaire, déficientes en cortisol et parfois en minéralocorticoïdes, et substituées comme telles. Toutes avaient au départ des taux de DHEA effondrés et ont reçu tour à tour une dose de 50 mg par jour ou un placebo. Les paramètres biologiques mesurés ont montré que le DHEA administré était bel et bien absorbé et mesurable. L'augmentation des androgènes systémiques a été confirmée. Différents tests psychologiques mesurant la qualité de vie, le bien-être général, la libido et l'activité sexuelle ont évalué l'impact de ce traitement. En résumé, le traitement de 50 mg a démontré une amélioration cliniquement significative des paramètres de dépression, d'anxiété et de sentiment de bien-être, ainsi qu'une augmentation de la libido et de l'activité sexuelle. Une étude publiée en 1999 a de même évalué l'impact de l'administration de 90 mg de DHEA en double insu durant 6 semaines chez des hommes et des femmes souffrant de dépression. L'impact a été jugé bénéfique selon différents critères.^(11,12)

L'effet du DHEA a été évalué chez des patients infectés par le virus HIV.⁽¹³⁾ Dans les études ouvertes non contrôlées, il semble que l'administration de hautes doses (entre 200 et 500 mg par jour) a induit une certaine amélioration de l'humeur et une diminution des symptômes de fatigue.

Il existe une série d'études où l'administration de DHEA sous forme de crème à 10%, sur une période de 12 mois, chez des femmes de plus de 60 ans a produit une amélioration de la den-

sitométrie osseuse. Globalement, ces études ont démontré un effet relativement neutre sur le profil lipidique puisqu'on a observé une diminution du cholestérol total, mais aux dépens d'une diminution du HDL-cholestérol, et peu de changements sur les triglycérides ou le LDL-cholestérol.

De même, une étude dans laquelle ont été administrés 200 mg de DHEA pendant 6 mois à des patients souffrant de lupus érythémateux disséminé a montré un impact positif.

Il existe par contre un grand nombre d'investigations dans le domaine du métabolisme, en particulier dans l'obésité, qui ne rapportent aucun effet significatif sur le métabolisme basal, la sensibilité à l'insuline et l'homéostasie glucidique chez les patients souffrant d'excès pondéral.

Dosage et risques liés au DHEA

Il faudrait, pour obtenir des taux circulants physiologiques chez une personne dans la quarantaine, administrer environ 20-50 mg/jour de DHEA pour les hommes et 10-30 mg/jour pour les femmes. On peut donc constater que de nombreuses études (notamment dans le lupus érythémateux disséminé ou le traitement de patients HIV) utilisaient des doses nettement supérieures, allant de 200 à 500 mg par jour. Les conséquences de telles doses peuvent être délétères. A ce stade, il peut exister un effet androgénique ou oestrogénique plus marqué et des études ont relevé la survenue d'hirsutisme, d'acné, de perte de pilosité et d'hépatite chez les patients ayant reçu de hautes doses de DHEA. On trouve dans la littérature des cas anecdotiques d'arythmies cardiaques.



On a signalé des interactions médicamenteuses, par exemple avec les biguanides ou les antagonistes du calcium qui ont tendance à augmenter les taux de DHEA, alors que les glucocorticoïdes et l'insuline les diminuent. La réduction des taux de DHEA endogène par l'insuline résulte de la répression d'une desmolase indispensable à la stéroïdogénèse cortico-surrénalienne. Des doses supra-physiologiques de DHEA peuvent augmenter les taux de benzodiazépines. Compte tenu des lacunes dans l'évaluation du risque d'interactions, des problèmes inattendus pourraient survenir en cas de co-médication complexe (immunosuppression chez un greffé, traitement psychotrope lourd, etc.).

L'administration de DHEA est formellement contre-indiquée et devrait être totalement exclue chez tous les patients présentant une histoire de cancer hormono-sensible ou hormono-dépendant, tels que les carcinomes du sein, de l'ovaire, de l'utérus ou de la prostate.

Conclusion

Le DHEA suscite un intérêt considérable, alors même qu'on ne retrouve que partiellement chez l'homme les effets bénéfiques qui ont été décrits chez l'animal. La prescription de ce stéroïde pose des problèmes majeurs. D'une part, il est formellement interdit de le prescrire comme médicament en Europe

et il n'est pas reconnu en tant que tel par les autorités de contrôle, telles que la FDA aux Etats-Unis ou les instances européennes. D'autre part, les produits à disposition sur le marché américain comme européen contiennent des quantités non standardisées et de pureté variable de DHEA; on peut donc, sous couvert d'une prescription de 50 mg, administrer aussi bien 2,5 mg que plus de 150 mg du produit actif!

A ce stade, des études strictes, en double insu, contrôlées contre placebo et utilisant une source fiable de DHEA sont nécessaires afin de clarifier les indications potentielles: substitution de l'insuffisance

cortico-surrénalienne, essentiellement chez la femme pré-méno-pausée, traitement adjuvant de la dépression, voire d'autres pathologies (lupus érythémateux, infection HIV, ostéoporose, etc.). Ce n'est qu'à cette condition que pourra être envisagée une prescription rationnelle de cette substance.

Pour l'instant, le DHEA n'a pas sa place dans la thérapeutique médicale et doit être considéré comme un produit dont l'efficacité et la sécurité sont encore incertaines.

Références:

(1) Baulieu. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95⁽⁸⁾: 4089.

- (2) Baulieu. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81⁽⁹⁾: 3147.
(3) Anonymous. Sciences et Avenir, 2001; juin, 46.
(4) Kalimi. Dehydroepiandrosterone (DHEA). Biochemical, Physiological and Clinical aspects. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 2000.
(5) Moffat. Arch Intern Med 2000; 160⁽¹⁴⁾: 2193.
(6) Cawood. Psychol Med 1996; 26⁽⁵⁾: 925.
(7) Christeff. Psychoneuroendocrinology 1997; 22 Suppl 1: S11.
(8) Josipovic. Ann N Y Acad Sci 1999; 876: 145.
(9) de la Torre. Clin Exp Rheumatol 1993; 11⁽⁶⁾: 597.
(10) Arlt. N Engl J Med 1999; 341⁽¹⁴⁾: 1013.
(11) Wolkowitz. Am J Psychiatry 1999; 156⁽⁴⁾: 646.
(12) Wolkowitz. Biol Psychiatry 1997; 41⁽³⁾: 311.
(13) Rabkin. Psychoneuroendocrinology 2000; 25⁽¹⁾: 53.

La rédaction de Pharma-Flash remercie le Dr Gérard Waeber de sa collaboration à ce numéro.
Toute correspondance éditoriale doit être envoyée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable: Dr J. DESMEULES – E-mail: Juies.Desmeules@hcuge.ch.

Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. J.P. JANSSENS, Division de Pneumologie, HUG, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Division de Psychopharmacologie clinique, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 • Fax (022) 382 99 40 • E-mail: Florence.Morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. (022) 702 93 11 • Fax (022) 702 93 55 • E-mail: Abonnements@medhyg.ch

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants: FS 25.-).

Parait six fois par an. Tirage 2100 exemplaires.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2001 – Genève