

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2003

THESE N° 306.1  
1

**DHEA : MYTHE ET REALITE**

-Les recommandations et les perspectives de  
traitement avec cette molécule mal connue  
-Enquête auprès du public

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 février 2003

PAR

.Kathia AUVERT

.née le 28 décembre 1978 à Périgueux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur LAGORCE, *maître de conférence HDR*.....-Président

Madame FAURE, *assistante* .....-Juge

Monsieur JARRY-LACOMBE, *pharmacien*.....-Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

### ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

<b>BENEYTOU</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACIE GALENIQUE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
<b>GHESTEM</b> Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

## **MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE</b> Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

## **ASSISTANT**

<b>FAURE</b> Monique	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

## **PROFESSEUR CERTIFIE**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

## **ATER**

<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>RIAHI DEHKORDI</b> Homayoun	PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE
<b>TALLET</b> Dominique	PHARMACOLOGIE

**A mon Président de thèse,**

**Monsieur LAGORCE Jean-François,**

Maître de conférence Habilité à Diriger des Recherches à la Faculté de  
Pharmacie de Limoges.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de partager ce travail et  
de m'avoir guidé dans sa réalisation.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider le jury  
de cette thèse et vous prie de croire à l'expression de mon respect le plus  
sincère.

**A mon jury de thèse,**

**Madame Monique FAURE,**

Assistante au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de pharmacie de Limoges,

Je vous suis particulièrement reconnaissante de votre participation au jury de cette thèse et de vos conseils avisés.

**Monsieur Frédéric JARRY-LACOMBE,**

Pharmacien à Isle,

Je suis très heureuse de votre participation au jury de ma thèse.

Vous avez été mon maître de stage et je vous remercie d'avoir enrichi mes connaissances de votre expérience professionnelle.

Soyez assuré de ma sincère sympathie.

**A mes parents Christine et Thierry,**

**A ma sœur Céline,**

**A mon frère Michel,**

**A Xavier...**

**A toute ma famille,**

**A mes amis,**

**Merci pour votre soutien sans faille, vos conseils, votre présence.**

**A mon grand-père Jack, à ma grand-mère Bertranne, vous êtes partis trop tôt.**

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

### CHAPITRE 1 : LE VIEILLISSEMENT

#### I- Définition

#### II- Effets du vieillissement

- 2-1- Effets du vieillissement sur les métabolismes
- 2-2- Effets du vieillissement sur le système nerveux
- 2-3- Effets du vieillissement sur les organes des sens
- 2-4- Effets du vieillissements sur le système cardiovasculaire
- 2-5- Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire
- 2-6- Effets du vieillissement sur l'appareil digestif
- 2-7- Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur
- 2-8- Effets du vieillissements sur l'appareil urinaire
- 2-9- Effets du vieillissement sur les organes sexuels
- 2-10- Effets du vieillissement sur la peau et les phanères
- 2-11- Effets du vieillissement sur le système immunitaire

### CHAPITRE 2 : LA DHEA DANS L'ORGANISME

#### I- Biosynthèse et structure de la DHEA

- 1-1- Biosynthèse
- 1-2- Structure et conversion enzymatique
- 1-3- Les hormones stéroïdes

#### II- Régulation par le système hypothalamo-hypophysaire et taux plasmatique

- 2-1- Axe hypothalamo- hypophysaire
- 2-2- Evolution de la concentration

2-2-1- En fonction de l'âge

2-2-2- Rythme circadien

### III- Métabolisme

3-1- Concept d'intracrinologie

3-2- Biosynthèse tissulaire des androgènes et estrogènes actifs à partir de la DHEA

## **CHAPITRE 3 : LA DHEA D'ORIGINE EXOGENE**

### I- Historique

### II- Ensemble des dénominations

### III- Hemisynthèse industrielle

### IV- Pharmacocinétique

4-1- Méthodes de dosage

4-2- Biodisponibilité

4-3- Distribution

4-4- Métabolisme

4-5- Elimination

### V- Propriétés

5-1- Effets sur le vieillissement

5-1-1- Etude DHEAge

5-1-2- Effets de la DHEA chez la femme en périménopause

5-1-3- Rapport de l'Afssaps

5-2- DHEA et cancers

5-2-1- cancer de la prostate

5-2-2- Autres cancers hormono-dépendants

5-2-3- Cancers du pancréas

5-2-4- Cancer de la thyroïde

5-2-5- Cancer du foie

5-3- Stéroïde neuroactif

5-4- Potentiel immunomodulateur

5-4-1- Utilisation dans le traitement du lupus systémique érythémateux



5-4-2- Utilisation d'un analogue de la DHEA dans le traitement du SIDA

5-4-3- La DHEA renforcerait l'action des vaccins antigrippe

5-4-4- En laboratoire, la DHEA combat la mononucléose

5-5- La DHEA et le diabète

VI- Indications

VII- Association entre les taux de DHEA et certains indicateurs de santé

VIII- Précautions d'emploi

IX- Effets indésirables

X-Contre-indications

#### **CHAPITRE 4 : LA LEGISLATION**

I- Spécialité pharmaceutique : non

II- Matière première : oui

III- Le statut de la DHEA

IV- La monographie

V- Les modalités d'obtention

5-1- L'ordonnance

5-2- La dispensation et la préparation

5-3- Les moyens illégaux

#### **CHAPITRE 5 : LE QUESTIONNAIRE**

**ANNEXES**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

## INTRODUCTION

Quel produit est capable d'améliorer les fonctions cognitives, la qualité de vie, l'état psychoaffectif, la libido, la force musculaire, l'aspect de la peau (hyperpigmentation, sécheresse), la densité osseuse de la personne vieillissante, d'éviter les pathologies cardiovasculaires, de guérir des maladies infectieuses ou auto-immunes ?

La déhydroépiandrostérone, alias DHEA, peut-être...

Et pourtant de ce stéroïde surrénalien, précurseur hormonal, on ne sait que peu de choses : sa concentration plasmatique décroît avec l'âge et il existe une grande variabilité interindividuelle.

Ses effets bénéfiques directs n'ont pas été réellement démontrés, si ce n'est sur des critères très subjectifs tels que la libido ou la sensation de bien-être.

Par contre, ses effets indésirables sont parfaitement connus : aggravation du risque cardiovasculaire par abaissement du taux de cholestérol HDL, risque accru de développer un cancer hormono-dépendant et autres effets liés à sa conversion en hormone sexuelle.

Après avoir catalogué les connaissances actuelles sur la DHEA et ses perspectives d'utilisation thérapeutique, la législation concernant ce produit qui ne bénéficie que depuis quelques jours d'une monographie à la pharmacopée française, il a semblé judicieux de demander aux intéressés, c'est-à-dire aux personnes qui prennent de la DHEA, ce qu'ils en pensaient.

## **LE VIEILLISSEMENT**

## **I-Définition**

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante des facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et des facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie (vieillissement extrinsèque). Il s'agit d'un processus lent et progressif. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës.

## **II-Effets du vieillissement**

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. D'une façon générale, cette altération est la plus manifeste dans les situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladies aiguës). La diminution de ces réserves induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression.

De même, plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé. Il faut souligner que cette réduction fonctionnelle liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre.

De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée varie fortement d'un individu à l'autre. La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité.

## **2-1-Effets du vieillissement sur les métabolismes**

La composition de l'organisme se modifie au cours du vieillissement. Ce dernier s'accompagne à poids constant, d'une réduction de la masse maigre (en particulier chez le sujet sédentaire) et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse (en particulier viscérale). Même si les personnes vieillissantes mangent moins, leurs besoins alimentaires sont sensiblement les mêmes qu'un sujet plus jeune ayant le même niveau d'activité physique.

Le métabolisme des glucides est modifié au cours de l'avance en âge. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète de type I ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline.

## **2-2-Effets du vieillissement sur le système nerveux**

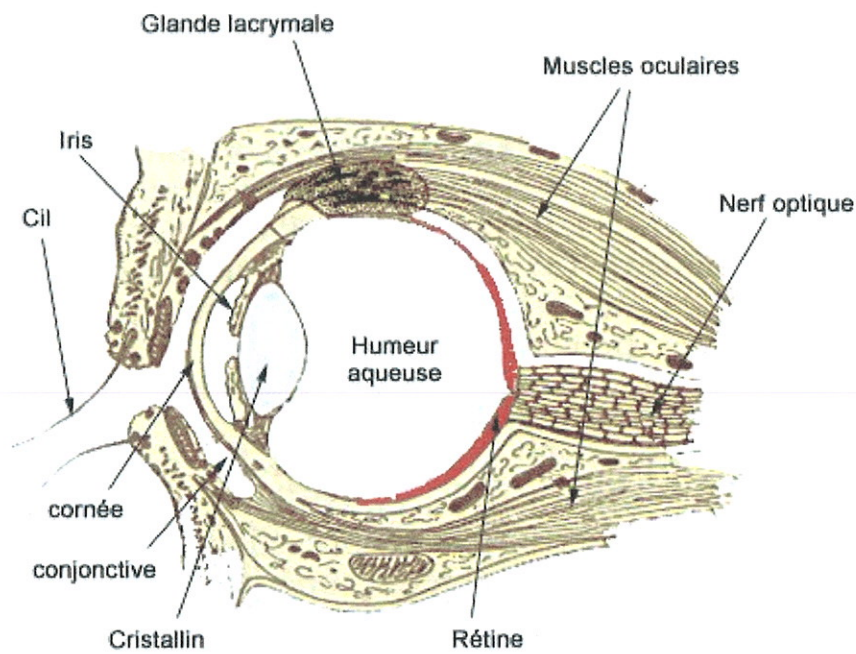
De nombreuses modifications neuropathologiques et neurobiologiques du système nerveux central ont été décrites au cours du vieillissement parmi lesquelles il faut principalement mentionner : la diminution du nombre de neurones corticaux, la raréfaction de la substance blanche et la diminution de certains neurotransmetteurs cérébraux, notamment l'acétylcholine.

Le vieillissement se traduit par une augmentation des temps de réaction et par une réduction des performances mnésiques. Il s'accompagne d'une réduction et d'une déstructuration du sommeil. La diminution de sécrétion de mélatonine par l'épiphyse rend compte au moins en partie d'une désorganisation des rythmes circadiens chez les sujets âgés.

La réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif et les modifications du métabolisme de l'arginine vasopressine (AVP) rendent compte au moins en partie de la diminution de la sensation de la soif chez les personnes âgées.

### **2-3-Effets du vieillissement sur les organes des sens**

Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation (presbytie) gênant la lecture de près. Ce processus débute en fait dès l'enfance, mais les conséquences fonctionnelles apparaissent vers la cinquantaine. Il se produit aussi une opacification progressive du cristallin débutant à un âge plus tardif et retentissant sur la vision (cataracte).



**Coupe d'un oeil normal**

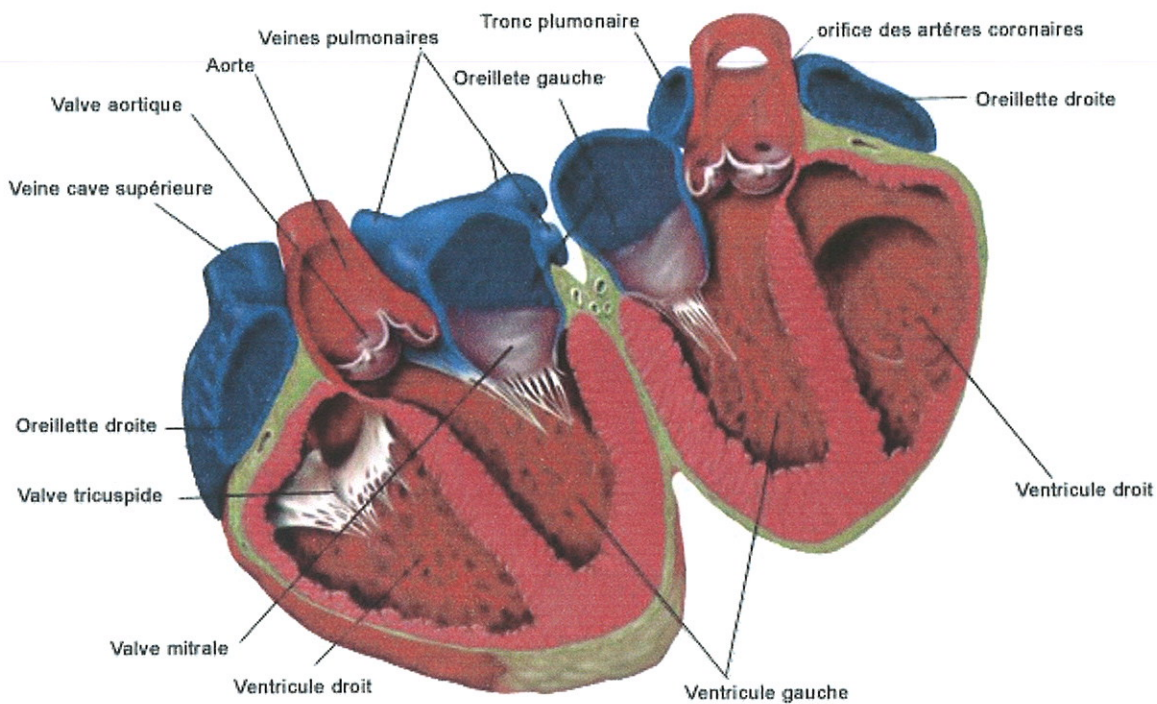
Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire s'accompagne d'une perte progressive de l'audition principalement des sons aigus, à l'origine de la presbycusie.

### **2-4- Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire**

Le débit cardiaque au repos est stable et peu diminué à l'effort. Toutefois, le vieillissement cardiaque s'accompagne de modifications anatomiques : augmentation de la masse

cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche à l'origine du moins bon remplissage ventriculaire par défaut de la relaxation ventriculaire. Cette altération de la fonction diastolique est habituellement compensée par la contraction des oreillettes et la préservation de la fonction systolique ventriculaire qui contribue au maintien du débit cardiaque.

Le vieillissement de la paroi artérielle se caractérise par des modifications structurelles de l'élastine, la rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle. La diminution de la compliance artérielle (capacité de distention) en résultant rend compte de l'augmentation de la pression artérielle systolique avec l'âge.



Coupe du coeur

## **2-5-Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire**

La diminution de la compliance pulmonaire, de la compliance thoracique et la réduction de volume des muscles respiratoires rendent compte de la réduction de la capacité ventilatoire au cours du vieillissement. On constate une augmentation du volume aérien non mobilisable en fin d'expiration et une réduction du calibre des bronches qui diminue les débits expiratoires.

Par ailleurs, la capacité de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang artériel diminue progressivement avec l'âge.

## **2-6- Effets du vieillissement sur l'appareil digestif**

Le vieillissement s'accompagne de modifications de l'appareil bucco-dentaire, d'une diminution du flux salivaire, d'une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et d'une hypochlorhydrie gastrique.

Par ailleurs, le temps de transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme. Le vieillissement est aussi associé à une diminution de la masse et du débit sanguin hépatiques.

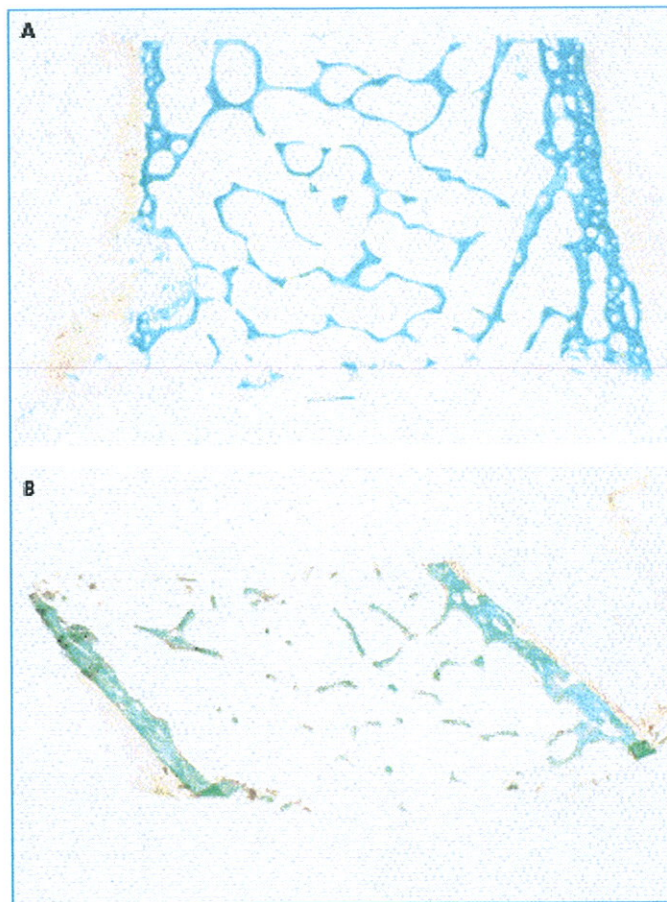
## **2-7-Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur**

Le vieillissement du muscle squelettique se traduit au plan histologique par une diminution de la densité en fibres musculaires, au plan anatomique par une réduction de la masse musculaire et au plan fonctionnel par une diminution de la force.

Le vieillissement osseux se caractérise par la réduction de la densité minérale osseuse dûe principalement chez la femme à la privation estrogénique de la ménopause et par la réduction de la résistance mécanique de l'os.



Le vieillissement du cartilage se caractérise essentiellement par la diminution de son contenu en eau, la réduction du nombre de chondrocytes (cellules du cartilage ayant atteint leur maturité) et la modification de sa composition en glycosaminoglycanes. Ces modifications génèrent un amincissement du cartilage et une altération de ses propriétés mécaniques à l'origine d'une fragilité, accentuée par l'existence d'ostéophytes marginaux (productions osseuses exubérantes).



A : tissu osseux normal

B : tissu osseux ostéoporotique présentant des travées fines.

## **2-8-Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire**

A partir d'une quarantaine d'années, il se produit une perte de néphrons fonctionnels, induisant une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein. La clairance de la créatinine des personnes âgées de 80 ans est d'environ la moitié de celle des sujets de 20 ans ayant le même poids, cette diminution s'opère sur plusieurs dizaines d'années mais passe inaperçue jusqu'à des stades très avancés. La fonction tubulaire est aussi modifiée au cours du vieillissement. Les capacités de concentration et de dilution des urines diminuent progressivement avec l'avance en âge.

## **2-9-Effets du vieillissement sur les organes sexuels**

Chez la femme, la ménopause s'accompagne de l'arrêt de la sécrétion ovarienne d'estrogènes, de la disparition des cycles menstruels, de l'involution de l'utérus et des glandes mammaires. Chez l'homme, il se produit une diminution progressive de la sécrétion de testostérone qui est variable d'un individu à l'autre. Une proportion importante d'hommes âgés conserve une spermatogénèse suffisante pour procréer. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation du volume de la prostate. Le retentissement du vieillissement sur la fonction sexuelle est variable d'un individu à l'autre, et est influencé par le statut hormonal, mais aussi par des facteurs sociaux, psychologiques et physiologiques.

## **2-10-Effets du vieillissement sur la peau et les phanères**

Le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un épaissement du derme, un aplanissement de la jonction dermo-épidermique et une production anarchique de mélanine par les mélanocytes. Ces modifications sont plus prononcées sur les

zones découvertes exposées au rayonnement UV, notamment aux UVA (vieillessement extrinsèque). La peau du sujet âgé prend un aspect plus pâle, marquée par des rides et des ridules. La vitesse de croissance des cheveux et des ongles diminue avec l'âge. L'activité des glandes sébacées, sudorifiques, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une certaine sécheresse cutanée.

### **2-11-Effets du vieillissement sur le système immunitaire**

La réponse immunitaire humorale est globalement préservée. En revanche, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, notamment celles impliquant les lymphocytes T. La mise en jeu de certaines interleukines (IL), qui interviennent dans la coopération des cellules immunitaires est modifiée : diminution de la production d'IL-2 et d'IL-4 et augmentation de l'IL-6. L'immunisation conférée par la vaccination n'est pas altérée chez les personnes âgées en bonne santé, même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez les sujets plus jeunes.

## **LA DHEA DANS L'ORGANISME**

## I-BIOSYNTHESE ET STRUCTURE DE LA D.H.E.A.

### 1-1-Biosynthèse

La Déhydroépiandrostérone est le principal androgène produit, dans les deux sexes, par la zone réticulée de la cortico-surrénale, partie externe de la glande surrénale. Elle est le stéroïde dont la concentration plasmatique est la plus élevée. Le squelette carboné à 18 atomes de carbone, appelé cyclopentanoperhydrophénanthrène ou stérane, est le squelette de base de toutes les hormones stéroïdiques (1).

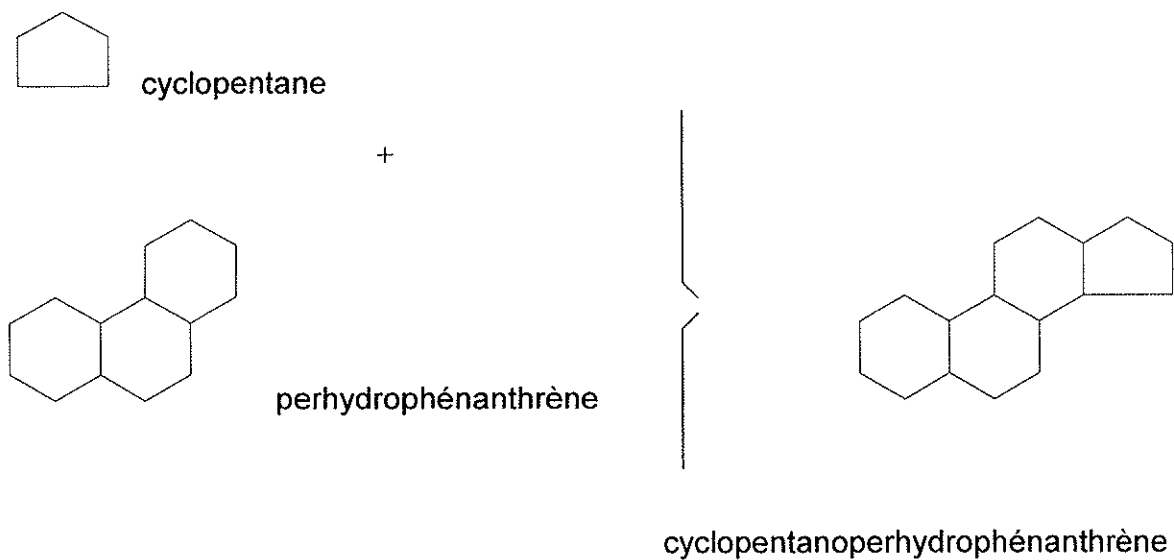


Figure 1 : Structure chimique du stérane.

L'estrane est le résultat de la substitution d'un atome de carbone. Par substitutions successives sont formés le cholestane, puis le cholestérol.

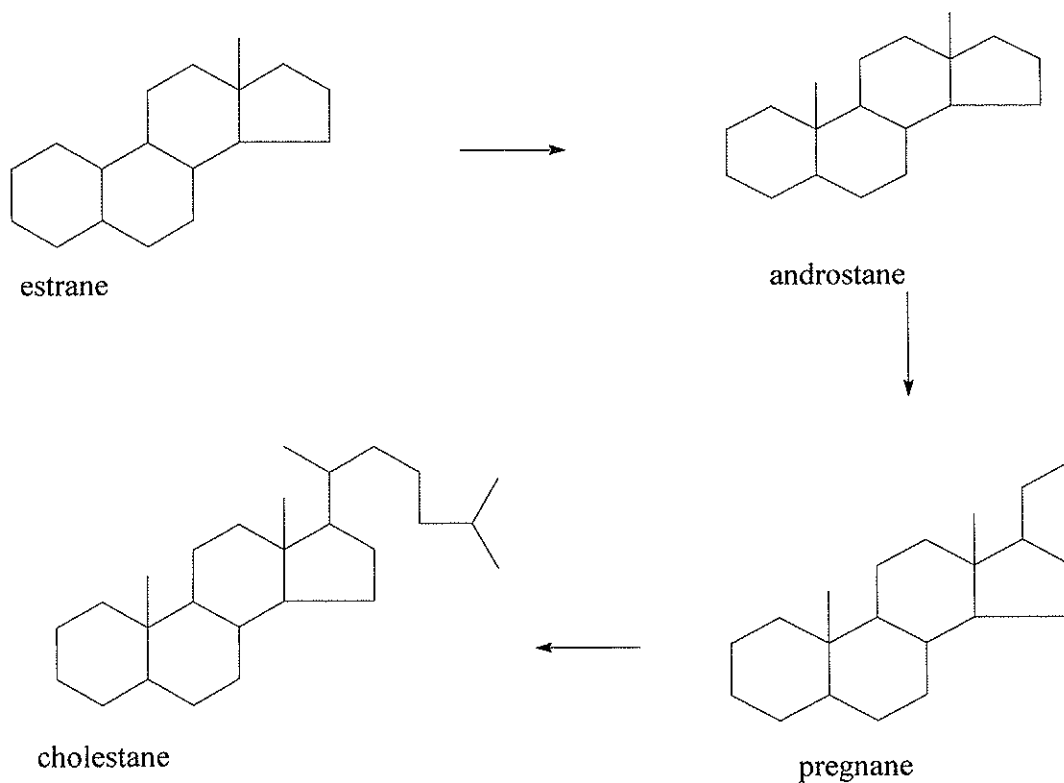


Figure 2 : Synthèse du cholestane.

Dans la couche réticulée du cortex surrénalien, la conversion du cholestérol en DHEA implique tout d'abord le cytochrome P450<sub>sc</sub> qui convertit le cholestérol en pregnénolone après pénétration de ce composé dans les mitochondries grâce à la protéine StAR. Cette synthèse de pregnénolone se déroule en trois étapes successives : une 20- $\alpha$ -hydroxylation et une 22-hydroxylation qui fragilisent la liaison carbone 17-20 permettant la scission de la chaîne latérale du cholestérol et donc la génération de pregnénolone d'une part, et d'acide isocaproïque d'autre part.

La protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) est une phosphoprotéine mitochondriale récemment purifiée et clonée, responsable, sous l'effet de l'ACTH, de la translocation du cholestérol, du cytoplasme vers la membrane interne de la mitochondrie. (1)

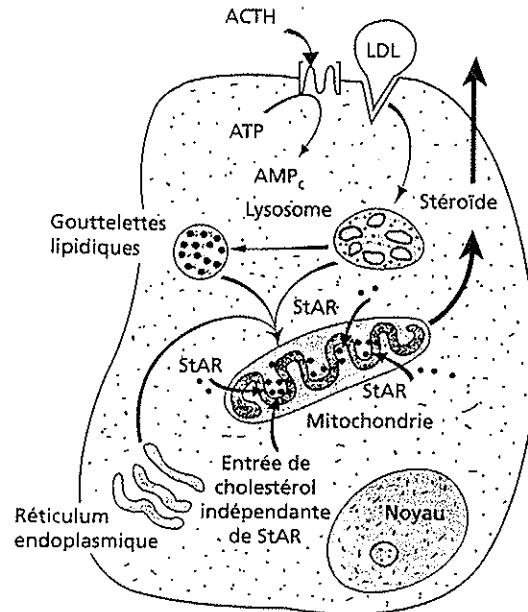


Figure 3 : Schéma de la protéine StAR (1).

Puis la pregnénolone subit une  $17\alpha$ -hydroxylation pour donner la  $17\alpha$ -hydroxypregnenolone. Ce stéroïde fait alors l'objet d'une scission de la liaison carbone C17-20 qui aboutit à la biosynthèse de la DHEA. Ces deux réactions enzymatiques sont quant à elles catalysées par la même protéine, le cytochrome P450C17.

#### Remarques (2):

-Chez l'homme, un seul gène code pour la protéine P450sc. Ce gène, appelé

CYP11A, long de 20 kilobases, est divisé en 9 exons et localisé dans la région q23 ou q24 du bras long du chromosome 15. Il est exprimé dans tous les tissus stéroïdogènes (cortex surrénalien, testicules, ovaires et placenta).

-Le gène codant pour le cytochrome P450C17 est situé sur le bras long du chromosome 10, dans les régions q24-q25. Des anomalies de ce gène sont à l'origine des déficits combinés en 17-hydroxylase, 17-20lyase ou isolés en 17-20 lyase.

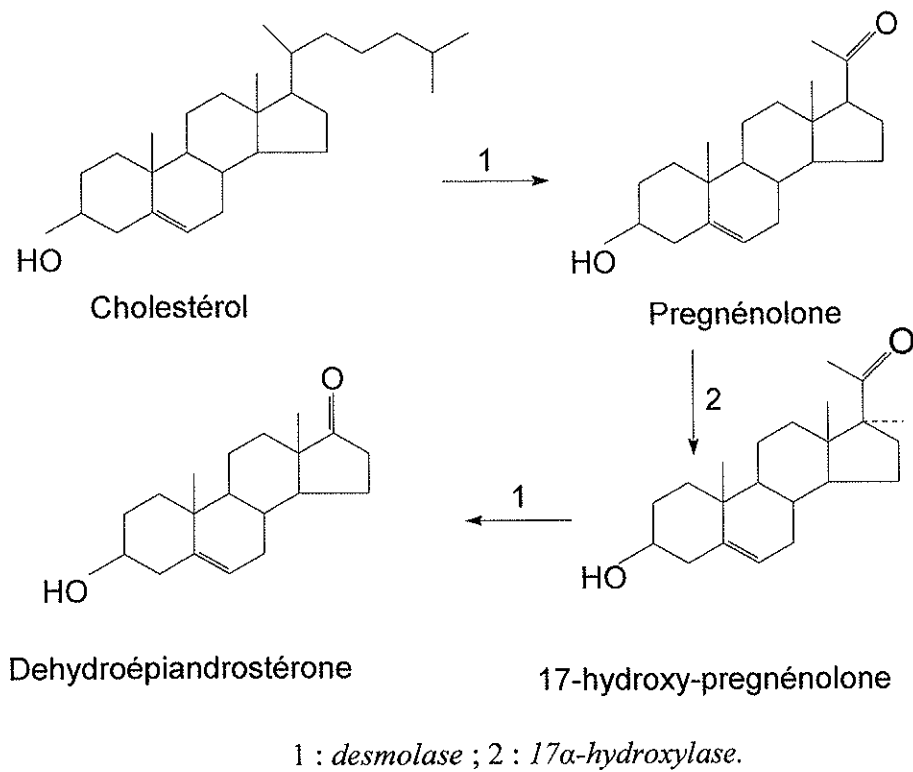


Figure 4 : Synthèse de la DHEA à partir du cholestérol (1).

### 1-2- Structure et conversion enzymatique

La DHEA existe sous deux formes qui sont en interconversion permanente : la forme libre de la DHEA et la forme sulfoconjuguée DHEA-S.

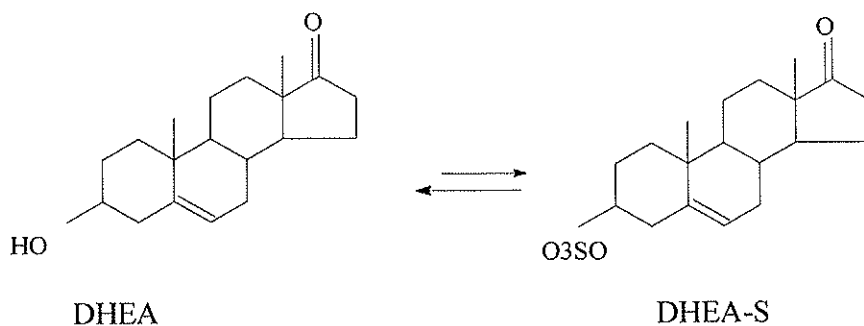


Figure 5 : Structure de la déhydroépiandrostérone et de son ester sulfate (1).

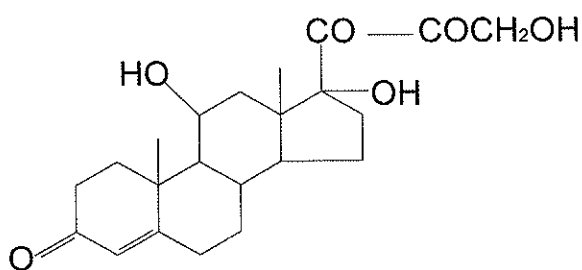


La conversion enzymatique de la DHEA en DHEA-S implique le transfert d'un groupe sulfate à partir du 3'-phosphoadénosine5'-phosphosulfate(PAPS) vers un composé accepteur, qui dans le cas présent, est la fonction 3 $\beta$ -OH de la DHEA. Le transfert du groupe est catalysé par une famille d'enzymes appelées sulfotransférases. La présence d'un groupe sulfate chargé augmente la solubilité mais aussi la demi-vie de la DHEA.

### 1-3- Les hormones stéroïdes

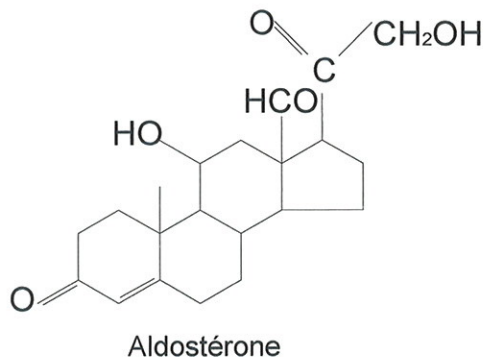
Sur le plan physiologique, les hormones stéroïdes se classent en quatre catégories :

- Les glucocorticoïdes, synthétisés au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale, représentés par le cortisol intervenant sur le métabolisme des glucides (hyperglycémiants), des lipides (répartition facio-tronculaire dans l'organisme), des protéines (synthèse des protéines des muscles et des os), de l'eau et des minéraux.

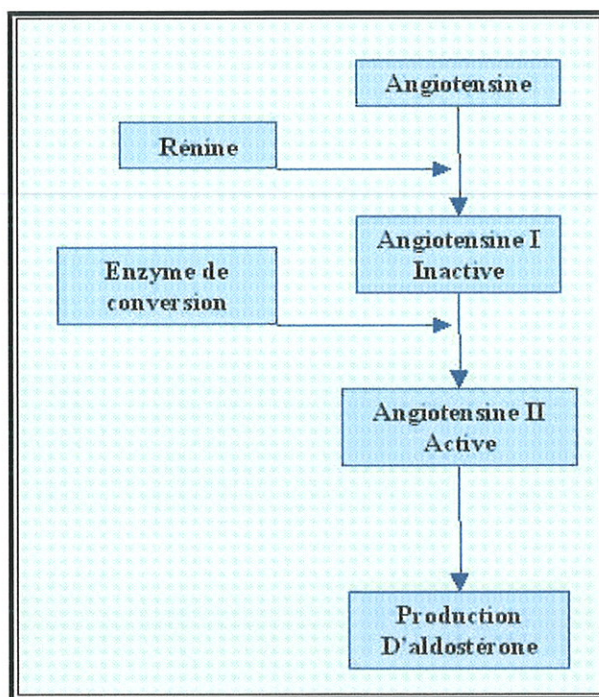


Cortisol

- Les minéralocorticoïdes, synthétisés au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale, dont le principal représentant est l'aldostérone.



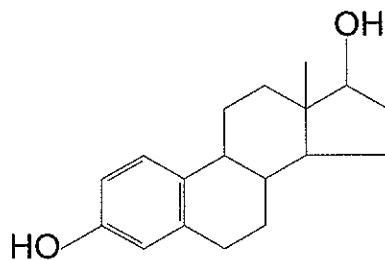
Sa synthèse est régulée par le système rénine-angiotensine :



L'aldostérone exerce son activité dans le rein où elle stimule la réabsorption du sodium et la sécrétion de potassium. Elle contrôle de façon précise le taux de sodium et de potassium dans le sang ainsi que la volémie. C'est, par excellence, l'hormone normokaliémiante. Elle contrôle

aussi la réabsorption des ions chlore : elle a ainsi sa part à jouer dans le maintien de l'équilibre acido-basique.

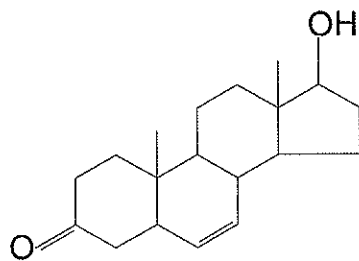
- Les estrogènes, représentés par l'estradiol, sont responsables du développement pubertaire et du maintien ultérieur des caractères physiques féminins (organes génitaux internes et externes et seins). Ils assurent la prolifération d'une nouvelle muqueuse utérine pendant la première moitié du cycle. En outre, ils ont une action générale sur l'organisme en y retenant le sodium et l'eau et en favorisant la synthèse protéique et osseuse.



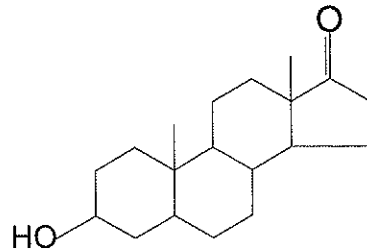
Estradiol

- Les androgènes dont la testostérone est le plus actif sont présents à un taux 100 fois plus élevé chez l'homme que chez la femme. La sécrétion masculine de testostérone débute in utero, s'interrompt à la naissance pour recommencer à la puberté. Elle mérite son nom d'hormone mâle car son activité physiologique s'exerce sur le développement et sur le maintien des caractères sexuels secondaires mâles (développement des vésicules séminales, du pénis, de la prostate, sécrétion de fructose pour les vésicules séminales servant de nourriture aux spermatozoïdes, modification du système pileux...) (2). Chez la femme, elle est sécrétée par les ovaires et les surrénales et sert de précurseur aux

estrogènes. Autre androgène, l'androstérone, première hormone mâle isolée dans les urines, est huit fois moins active que la testostérone.



Testostérone



Androstérone

## II- REGULATION PAR LE SYSTEME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE ET TAUX PLASMATIQUES

### 2-1-Axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire a été étudié en détail : sous contrôle du système nerveux central, l'hypothalamus sécrète la CRH (Corticotropin Releasing Hormon) qui induit la libération d'ACTH (Adrénocorticotrophic Hormone). Cette ACTH est synthétisée au niveau de la cellule corticotrope antéhypophysaire, il s'agit d'un peptide de 39 acides aminés, dérivé par protéolyse d'un précurseur appelé la pro-opiomélanocortine (POMC). (2)

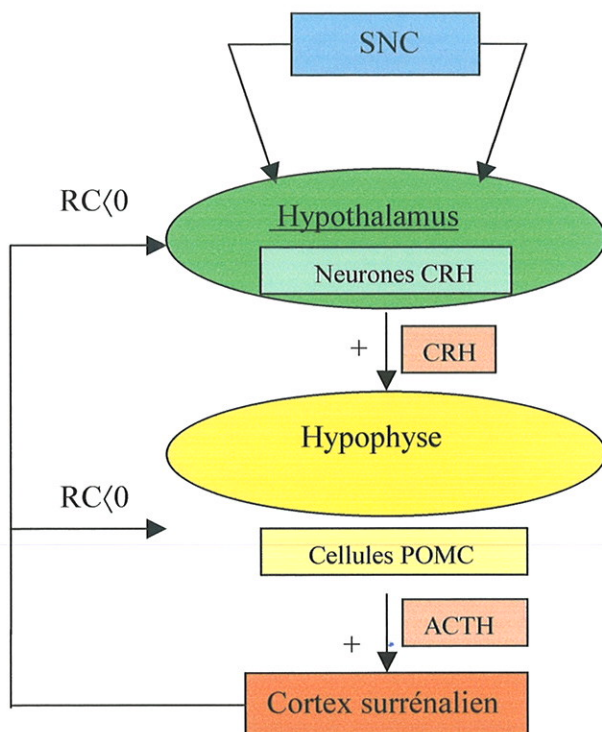
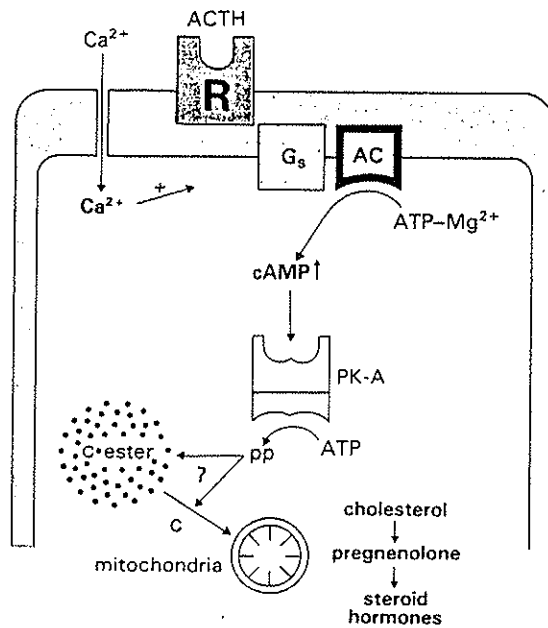


Figure 6 : Boucle de régulation hypothalamo-hypophyso-surrénalienne.

Au niveau du cortex surrénalien, l'ACTH stimule la biosynthèse et la libération des stéroïdes après interaction avec un récepteur membranaire couplé à une adénylate cyclase. C'est l'augmentation de l'AMP cyclique qui stimule, de façon aiguë et chronique, la stéroïdogénèse.



D'autre part, l'ACTH exerce un effet à long terme sur la croissance du tissu surrénalien : elle est responsable d'une hypertrophie surrénalienne et d'une augmentation de la transcription des gènes codant pour les enzymes et les facteurs participant à la stéroïdogénèse. Un excès d'ACTH est responsable d'un hypercortisolisme.

L'ACTH permet aussi une augmentation de la captation de cholestérol lié aux lipoprotéines LDL, grâce à une augmentation de la synthèse de leur récepteur.

Lorsque les concentrations d'ACTH baissent de façon chronique (insuffisance corticotrope) ou lorsqu'elles sont inhibées par l'exposition chronique à une corticothérapie, la corticosurrénale s'atrophie et on observe une diminution de la stéroïdogénèse.

Les situations de stress, provoquant une sécrétion accrue de CRH, peuvent fortement perturber le système régulateur : la sécrétion d'ACTH s'élèvera de façon à provoquer une hypersécrétion de stéroïdes.

En retour, les stéroïdes synthétisés par la surrénale exercent un rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse. C'est-à-dire qu'une augmentation de la concentration en stéroïdes

diminue la production de CRH et d'ACTH par l'axe hypothalamo-hypophysaire et ainsi, freine la stimulation de la surrénale qui produit moins de stéroïdes.

## **2-2-Evolution de la concentration**

### **2-2-1-en fonction de l'âge**

Pendant la vie fœtale, la surrénale sécrète des quantités importantes de DHEA et de DHEA-S. Cette sécrétion est essentielle à la synthèse des oestrogènes par le placenta. Après la naissance se produit une involution de la surrénale fœtale, avec apparition d'une corticale adulte. Ces surrénales produisent essentiellement du cortisol et peu d'androgènes. A cet âge, seule l'activité 17 $\alpha$ -hydroxylase est exprimée.

A partir de 7 ans, début de l'adrénarchie, les surrénales commencent à produire de la DHEA et cette biosynthèse est associée à une augmentation de l'activité 17-20 lyase, indépendante de toute modification de la sécrétion de cortisol et d'ACTH. Ainsi le cytochrome P450C17 exprimé par la surrénale à tous les âges modifie son activité catalytique au cours du développement.

Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA. Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire (2').

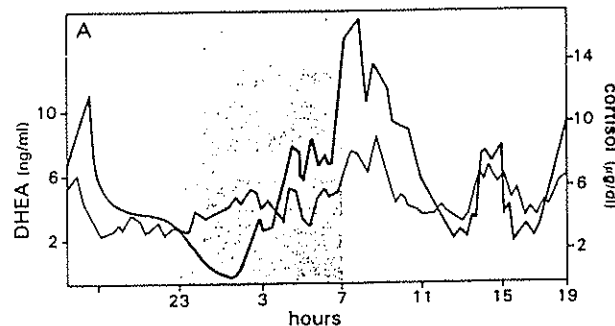
Valeurs de références des taux sanguins de sulfate de DHEA en fonction de l'âge:

<i>moins de 1an</i>	<i>: jusqu'à 3300 ng/mL</i>
<i>1an - 9ans</i>	<i>: jusqu'à 850 ng/mL</i>
<i>9ans - 11ans</i>	<i>: jusqu'à 980 ng/mL</i>
<i>11ans - 15ans</i>	<i>: jusqu'à 2300 ng/mL</i>
<i>adulte avant ménopause</i>	<i>: jusqu'à 5200 ng/mL</i>
<i>adulte après ménopause</i>	<i>: jusqu'à 2000 ng/mL</i>

Il faut noter que les taux de DHEA et de DHEA-S plasmatiques varient considérablement, d'un facteur de 1 à 20, dans une même tranche d'âge.

2-2-2-rythme circadien

La sécrétion de la D.H.E.A. est irrégulière et soumise à un rythme nyctéméral identique à celui de l'ACTH qui est responsable de cette rythmicité. Classiquement la production est maximale le matin au réveil et décroît dans la deuxième partie de la journée. Toutefois chez le sujet âgé, ce rythme nyctéméral peut disparaître. Le taux de DHEA-S est, quant à lui, extrêmement stable au fil de la journée.(3)





### **III-METABOLISME**

#### **3-1-Concept d'intracrinologie**

Les concentrations plasmatiques de D.H.E.A. sont comprises entre 1800 et 9000 nmol soit 100 à 500 fois plus élevées que les valeurs normales de la concentration plasmatique de testostérone chez l'homme.

Dans plusieurs tissus, tout particulièrement la prostate, la D.H.E.A. d'origine surrénalienne peut être transformée en androgènes actifs et exerce son action à l'intérieur même de la cellule qui les produit. Cette activité hormonale, dite intracrine, constitue un mode d'action différent du type endocrine où l'hormone transportée par la circulation sanguine va agir sur une cellule située à distance de son site de formation. Elle est également différente des activités autocrines, où l'hormone sécrétée par une cellule exerce son action sur la même cellule, et du mode paracrine où l'hormone exerce son action sur une cellule voisine. (2, 11)

#### **3-2-Biosynthèse tissulaire des androgènes et estrogènes actifs à partir de la D.H.E.A**

La DHEA permet l'obtention, après plusieurs substitutions successives, des stéroïdes sexuels : la testostérone, l'androstérone et l'estradiol lui-même en interconversion permanente avec l'estrone.

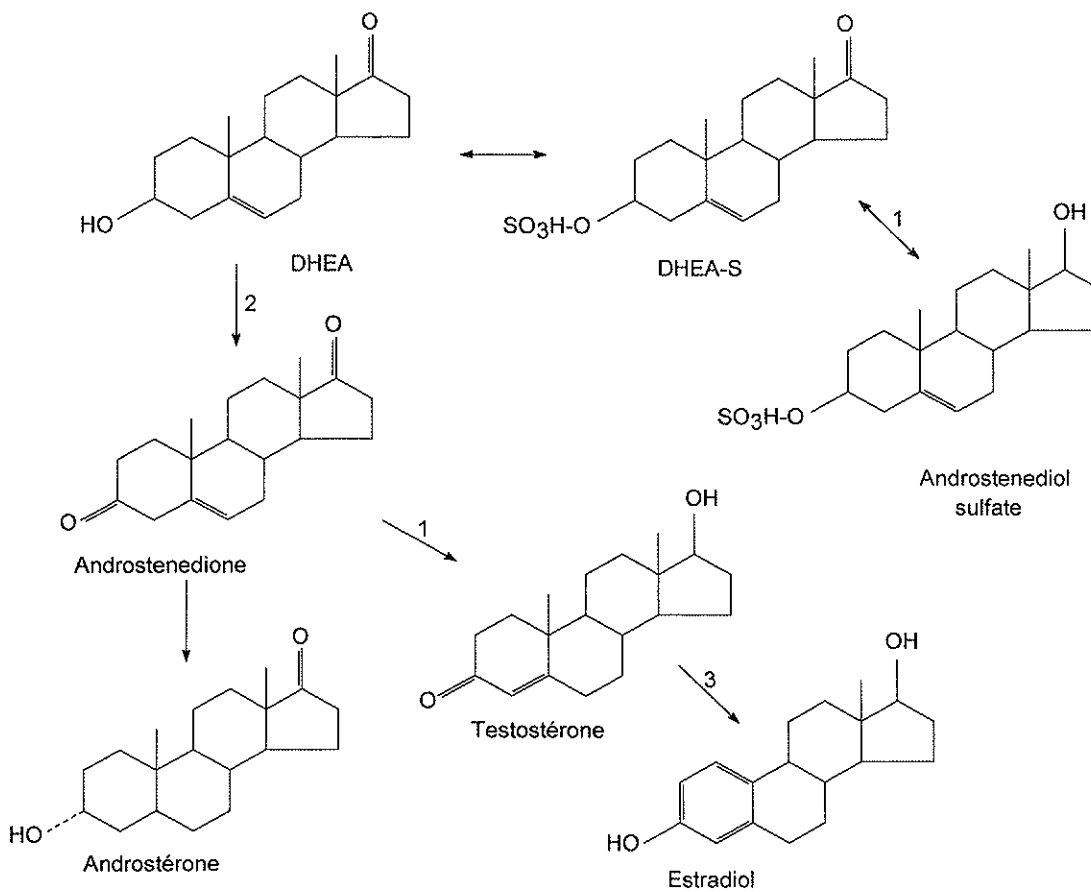


Figure 7 : Biosynthèse des principaux androgènes et estrogènes.(3)

Les deux enzymes clés intervenant au cours de la biosynthèse des stéroïdes sexuels sont la 17β-hydroxystéroïde-déshydrogénase<sup>1</sup> (17β-HSD) et la 3β-hydroxystéroïde-déshydrogénase<sup>2</sup> (3β-HSD). L'aromatase<sup>3</sup>, responsable de la conversion de la testostérone en estradiol, est aussi largement exprimée dans de nombreux tissus.

## **LA DHEA D'ORIGINE EXOGENE**

## **I-HISTORIQUE**

1931 : Le Dr Adolf Buternandt découvre dans les urines humaines la DHEA sous forme libre. Il reçoit le Prix nobel de chimie en 1939.

1944 : la forme sulfatée est à son tour isolée.

1954 : la DHEA est isolée dans le sang humain par Migeon et Plager. Les études histologiques indiquent la production par le cortex surrénalien.

1958 : Max Fernand Jayle, professeur de chimie à la faculté de médecine de Paris, dose la décroissance de la DHEA au fur et à mesure du vieillissement.

1960 : L'étude du Pr Beaulieu sur un cas de tumeur surrénalienne apporte la preuve que la DHEA est synthétisée par la glande surrénalienne sous forme de sulfate.

1998 : Etude DHEAge menée par les Prs Etienne Emile Baulieu et Françoise Forette

2003 : Monographie à la pharmacopée française.

## **II-ENSEMBLES DES DENOMINATIONS**

-Enantate de déhydroépiandrostérone

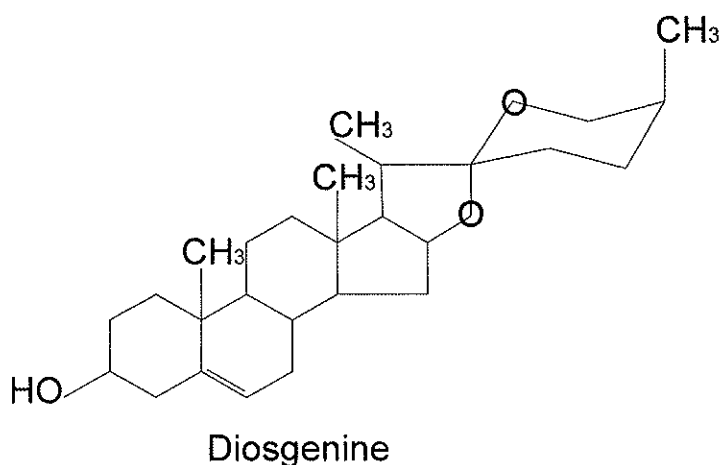
-Enantate de DHEA

-Heptanoate de prastérone

## **III-HEMISYNTHESE INDUSTRIELLE**

Dans l'industrie pharmaceutique, la DHEA est synthétisée à partir des racines et tubercules de l'igname sauvage ou dioscorée chevelue (*Dioscorea villosa*). Cette plante est originaire d'Amérique septentrionale et centrale. Les aztèques et les indigènes d'Amérique du

Nord utilisaient l'igname sauvage pour soulager les douleurs et faciliter l'accouchement. Les chinois s'en servaient pour traiter les affections de l'estomac et de la rate. En 1930, des chercheurs japonais ont identifié le principal constituant de l'igname sauvage, la diosgénine. De nos jours, la diosgénine est employée dans la fabrication de la cortisone, de la progestérone et autres stéroïdes et également de la DHEA synthétique.(4)



#### IV-PHARMACOCINETIQUE

##### 4-1-Méthodes de dosage

Deux grands types de méthode sont utilisés : immunologie ou chromatographie en phase gazeuse avec détection en spectrophotométrie de masse (CPG/SM). La CPG/SM est théoriquement la méthode de choix. Cependant, en pratique, les méthodes immunologiques sont utilisées en grande majorité, parce que plus faciles à mettre en œuvre. Le problème des méthodes immunologiques est leur spécificité : le sulfate de DHEA se trouve à des concentrations

plasmatiques jusqu'à 1000 fois supérieures à celles de la DHEA. Dans ces conditions, il faudrait s'assurer que les concentrations de DHEA ne sont pas mesurées en excès, ce qui n'est pas fait dans la plupart des études.(5)

#### **4-2-Biodisponibilité**

La DHEA est très peu soluble dans l'eau et il semble que l'absorption après administration orale dépend de la taille des particules (cet aspect reste aussi un problème de qualité pharmaceutique). La DHEA est sulfoconjuguée en DHEA-S par effet de premier passage dans la paroi intestinale et dans le foie.(5)

#### **4-3-Distribution**

La DHEA est liée à 90% à l'albumine (sur le -OH en position 3), et à la Sex Hormon Binding Protein (SHBP).

La DHEA-S est plus fortement liée : 97 à 99 % à l'albumine.

#### **4-4-Métabolisme**

La sulfatation de la DHEA (sur la fonction -OH en position 3) en DHEA-S est réversible avec interconversion entre les deux produits. La DHEA-S semble constituer une forme de stockage de la DHEA.

Le métabolisme de la DHEA est le même, que son origine soit endogène ou exogène, et conduit à la testostérone et aux estrogènes.

#### **4-5-Elimination**

La demi-vie de la DHEA serait de 15 à 30 minutes. Après interconversion entre DHEA et DHEA-S, en administration répétée, à l'état d'équilibre, la demi-vie observée est identique pour la DHEA et la DHEA-S, d'environ une vingtaine d'heures, reflétant ainsi que la formation de DHEA à partir de la DHEA-S est l'étape limitante vis à vis de l'élimination de la DHEA.

50 à 70% de la dose de DHEA administrée sont éliminés en 24 heures dans les urines, sous forme en majorité de DHEA-S, de dérivés glucuro-conjugués et d'androstérone.(5)

### **V-PROPRIETES**

#### **5-1-Effets sur le vieillissement**

##### **5-1-1-L'étude DHEAge**

L'étude DHEAge, menée par le Professeur Etienne-Emile BAULIEU et le Professeur Françoise FORETTE, est un essai en double aveugle contre placebo menée chez 280 patients volontaires et sains : 70 hommes et 70 femmes de 60 à 69 ans et 70 hommes et 70 femmes de 70 à 79 ans, une partie des patients recevaient 50 mg de DHEA quotidiennement et une autre partie recevait le placebo. Cette étude visait à mettre en évidence les effets globaux de

la DHEA sur le bien-être du sujet âgé et d'autres critères liés au vieillissement. D'après cette étude : la DHEA exerce des propriétés androgéniques et anabolisantes et son mécanisme d'action est probablement identique à celui de la testostérone. Par ces propriétés, on pense que la DHEA pourrait améliorer la sensation de bien-être, la libido, l'état cutané, la mémoire, le métabolisme osseux, freiner le vieillissement et stimuler l'appétit. Elle tendrait à éliminer les graisses et le diabète de type 2.

D'après cette étude, dans au moins trois domaines (la peau, la libido et le métabolisme osseux chez les femmes de plus de 70 ans ) les résultats sont statistiquement significatifs.

#### 5-1-2-Effets de la DHEA chez la femme en périménopause

Une étude a été conduite au centre médical universitaire de Pennsylvanie de juillet 1996 à juillet 1997, sur des femmes en périménopause, âgées de 45 à 55 ans, présentant différents symptômes tels que fatigue, perte d'énergie, anxiété, tension, irritabilité, dépression, insomnie, difficulté de concentration, perte de la libido, ainsi que tout autre signe de mal être. Cette étude a été menée en double aveugle : certaines femmes recevant une capsule de 50 mg de DHEA par jour, les autres la même capsule contenant un placebo. L'étude a porté sur la mesure, avant et après traitement, des concentrations plasmatiques (Cp) en DHEA, DHEA-S, testostérone, cortisol, HDL, cholestérol total, LDL et sur l'évolution des facteurs HRQOL (connaissance, mémoire, qualité de vie, libido, humeur) et des symptômes de la ménopause (fatigue, mal de tête, anxiété, irritabilité, dépression, insomnie, bouffées de chaleur, difficultés urinaires...). Après 3 mois d'essai, les analyses ont montré des changements plus importants dans le groupe prenant de la DHEA que dans le groupe sous placebo :



	<i>Femme sous DHEA</i>	<i>Femme sous PLACEBO</i>
<i>Cp en DHEA</i>	<i>Augmentation de 20.5%</i>	<i>Diminution de 0.3%</i>
<i>Cp en DHEA-S</i>	<i>Augmentation de 242%</i>	<i>Diminution de 5%</i>
<i>Cp en testostérone</i>	<i>Augmentation de 94.8%</i>	<i>Augmentation de 24.1%</i>
<i>Cp en cortisol</i>	<i>Diminution de 13.2%</i>	<i>Augmentation de 7.4%</i>
<i>Cp en HDL</i>	<i>Diminution de 10.1%</i>	<i>Diminution de 3%</i>
<i>Cp cholestérol total et en LDL</i>	<i>Pas de modifications</i>	<i>Pas de modifications</i>
<i>HRQOL</i>	<i>Amélioration</i>	<i>Pas de changement</i>
<i>Symptômes de la ménopause</i>	<i>Diminution du score</i>	<i>Diminution du score</i>

Conclusion : l'impact endocrinologique de la supplémentation en DHEA dans cette étude est confirmé par l'augmentation dans le sérum humain de la concentration en androgène avec 50 mg de DHEA chez la femme ménopausée. Cette étude est la première à démontrer une diminution significative de la concentration plasmatique en cortisol mettant ainsi en évidence le rétro-contrôle négatif exercé par la DHEA exogène sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Elle démontre la diminution de la concentration plasmatique en HDL favorisant ainsi l'augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires, contrairement aux hypothèses avancées. En effet, la DHEA étant un précurseur hormonal notamment des estrogènes, elle aurait pu avoir un rôle préventif vis à vis des accidents cardio-vasculaires en particulier chez l'homme.

#### 5-1-3-Le rapport de l'Afssaps (5)

Suite à la demande de Bernard KOUCHNER, Ministre délégué à la santé, l'Afssaps a

réuni un groupe d'experts, sous la présidence du Professeur Charles CAULIN, pour évaluer les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques actuellement disponibles sur la DHEA.

D'après ce groupe d'experts, concernant le critère principal de jugement (échelle de sensation de bien-être), aucun effet positif n'a été mis en évidence ni dans la population globale ni dans aucun des sous-groupes étudiés. Des effets positifs ont été mis en évidence pour des critères secondaires, dans des sous-groupes particuliers, avec des résultats parfois discordants (densité osseuse, libido, peau). Selon eux, on ne peut éliminer que ces effets soient liés au hasard, compte tenu de la multiplicité des paramètres étudiés et comparaisons effectuées. Par exemple :

-concernant les effets sur la densitométrie osseuse, aucun effet n'est observé chez les hommes quel que soit leur âge. Il existe un effet bénéfique chez les femmes âgées de moins de 70 ans, et seulement à 2 sites : le col du fémur et le triangle de Ward. Cependant aucune conclusion positive ne peut être retenue pour les raisons suivantes :

- 9 sites osseux ont été examinés dans 8 groupes, et le simple hasard peut expliquer la constatation de différences, lors de comparaisons multiples.
- Le triangle de Ward n'est plus utilisé comme critère d'évaluation osseuse car il s'agit d'une zone de faible densité, donc la reproductibilité est très mauvaise.
- Le seul résultat positif est donc une augmentation de la densité transcervicale. Toutefois ce résultat n'est observé que dans un seul sous-groupe.

-Il en est de même pour les effets cutanés qui sont modestes et discordants selon les groupes, donc de pertinence discutable.

## **5-2-DHEA et cancers**

### **5-2-1-Cancer de la prostate**

Aucun argument convaincant ne permet d'estimer que la prise quotidienne de DHEA augmente le risque de développer un cancer de la prostate. Le taux de DHEA est élevé dans la prostate, surtout chez les jeunes hommes non porteurs de cancer. Dans le sang des hommes qui ont une prostate saine, il est en général supérieur et parfois semblable aux taux relevés chez des hommes atteints de cancer. Autrement dit, si l'on tient compte des données de la littérature scientifique actuelle, aucun argument valable n'existe pour priver un homme pauvre en DHEA et porteur d'une prostate saine d'une prise de DHEA correctement dosée si elle est souhaitée. Par contre la prudence s'impose chez les patients atteints d'un cancer de la prostate.

Un cas a été rapporté (6) d'un patient atteint d'un adénocarcinome de la prostate avec métastases osseuses et d'une anémie importante dont les chances de survie ne dépassaient guère 2 ans. Après plusieurs traitements tels que du cartilage de requin ou du strontium 89, un traitement par DHEA est envisagé à la posologie de 400 mg/jour au cours duquel l'anémie régresse visiblement et la taille des cellules cancéreuses diminue. Mais la DHEA ne s'avère pas un traitement efficace à long terme puisque l'on observe une augmentation de la concentration plasmatique en testostérone accompagnée de l'apparition d'un obstacle au niveau prostatique et d'une hausse du PSA (Prostate Specific Antigen) caractéristique d'une aggravation du cancer, justifiant un arrêt immédiat de l'administration de la DHEA.

Le mécanisme envisagé est une inhibition de la G6PDH (Glucose-6Phosphate DésHydrogénase), enzyme essentielle à la croissance des cellules cancéreuses. Malheureusement,

il a été démontré que l'augmentation des concentrations en androgènes, liée à la supplémentation en DHEA, favorise la prolifération de cellules tumorales.

La DHEA étant un précurseur hormonal des androgènes, elle peut provoquer une aggravation du cancer de la prostate qui est un cancer hormono-dépendant. Toutefois une molécule analogue non convertible en androgènes pourrait offrir une application chez l'homme car comme il l'a été décrit la DHEA a le potentiel de diminuer la taille des cellules tumorales.

Henry LARDY, de l'institut de recherche enzymologique de l'université du Wisconsin, a développé la 7-OH DHEA non convertie en androgènes. Il l'a testé sur le modèle animal et a démontré que cette molécule n'entraînait pas une augmentation du poids des vésicules séminales du rat. Les analogues de la 7-OH DHEA pourraient offrir une opportunité puisqu'ils conservent une activité antinéoplasique tout en évitant les effets androgéniques de la molécule mère : la DHEA .(6)

#### 5-2-2-Autres cancers hormono-dépendants

L'effet direct de la DHEA sur ces cancers n'est pas connu. On sait toutefois que les estrogènes, produits du métabolisme de la DHEA, stimulent la croissance de cancers du sein et de l'endomètre.

Dans tous les cas de cancers hormono-dépendants (seins, ovaires, testicules), les taux de DHEA relevés étaient bien inférieurs à ceux de la population du même âge. Rien ne prouve que ces taux étaient les mêmes avant le déclenchement du cancer ou s'ils ont diminué au fur et à mesure de la progression de ce cancer.

### 5-2-3-Cancer du pancréas

La DHEA, ajoutée à la culture de cellules de cancer du pancréas, a pu contrecarrer la prolifération des cellules malignes. En laboratoire, l'administration de DHEA mêlée à la nourriture de 40 souris nues, sur lesquelles on a pu implanter des cellules cancéreuses de pancréas humain, a permis d'atténuer le développement du cancer. Le mécanisme envisagé là encore est l'inhibition de la G6PDH. (7)

### 5-2-4-Cancer de la thyroïde

Aucun lien significatif n'a été établi jusqu'ici entre le cancer de la thyroïde et le taux de sulfate de DHEA. Par contre, comme pour le cancer du pancréas, la DHEA inhibe la synthèse protéique et la croissance de cellules de cancer (folliculo-papillaire sclérosant) de la thyroïde cultivées en laboratoire. (8)

### 5-2-5-Cancer du foie

Malgré les essais encourageants menés chez l'animal sur l'effet protecteur de la DHEA sur divers cancers, il convient de rester prudent. En effet, des expériences menées chez la truite et consistant à administrer de la DHEA à doses très élevées dans un bain d'eau ont montré le développement d'un cancer du foie ou ont favorisé son apparition causée par un cancerigène comme l'aflatoxine B1. Les doses excessives de DHEA pourraient être moins nocives pour le foie si l'administration ne se faisait pas par la bouche : avant d'arriver dans le sang la DHEA doit d'abord passer par le foie où elle s'accumule provoquant peut-être ces cancers. (9)

### **5-3-Stéroïde neuroactif**

Chez le rongeur, la D.H.E.A. passerait la barrière hématoencéphalique et aurait un effet neurotrophique et excitant pour le système nerveux central. La DHEA serait donc intéressante en tant que stéroïde neuroactif capable de bloquer les récepteurs GABA de type A et de potentialiser l'activité des récepteurs à l'acide glutamique de type NDMA et des récepteurs sigma. Extrapolés chez l'homme, ces résultats pourraient suggérer la potentialité thérapeutique de la DHEA dans certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer. Ce point est cependant controversé. Aucune preuve clinique, à ce jour, n'a été apportée de l'existence d'un récepteur spécifique de la DHEA ou de son sulfate, au niveau périphérique ou central, condition nécessaire à tout effet biologique direct. De plus le système GABAergique joue le rôle de frein de l'activité cérébrale et, en quelque sorte, va contribuer à l'élévation du seuil épileptogène. Si ce système est bloqué, l'activité cérébrale va augmenter et ainsi majorer le risque de convulsions.(10)

### **5-4-Potentiel immunomodulateur**

La DHEA stimule les deux grands systèmes de défense immunitaire : cellulaire et humorale. Elle active la multiplication et la réactivité des cellules de l'immunité cellulaire qui s'attaquent directement aux microbes dans le foyer de l'infection. Elle pourrait protéger les cellules du thymus ( un des organes lymphoïdes où naissent, mûrissent et se transforment les lymphocytes) contre l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée, ainsi que le thymus lui-même contre l'atrophie causée par un excès de cortisol, ce qui peut survenir lors d'un stress oxydatif.

Chez les rongeurs, la DHEA tend à augmenter la production d'anticorps aussi bien des IgM que des IgG. Elle minimiserait la production d'autoanticorps responsables de certaines maladies auto-immunes.(11)

Une large part du travail de Ray DANES a été de montrer que la DHEA peut modifier le profil d'élaboration des cytokines par les lymphocytes T activés. En effet, ceux exposés à la DHEA produisent une quantité plus importante d'interferon  $\gamma$  et d'interleukine-2 (IL-2) et des taux moindres des autres interkeukines telles l'interleukine-4 (IL-4).(12)

#### 5-4-1-Utilisation dans le traitement du lupus systémique érythémateux

Trois principales raisons permettent de suggérer le potentiel de la DHEA dans le traitement du LSE :

- Les bénéfices d'une thérapie par les androgènes sont mis en évidence par la prédominance du LSE chez les femmes, par un métabolisme anormal des stéroïdes sexuels chez les patientes souffrant de cette maladie, ce qui se caractérise par un taux anormalement élevé d'estrogènes et anormalement faible d'androgènes, et par les bénéfices d'une telle thérapie sur le modèle animal.(13)
- Les taux de DHEA et de DHEA-S sont particulièrement faibles chez les malades.
- Les effets immunomodulateurs de la DHEA incluent une augmentation in vitro de la production d'IL-2 par les lymphocytes T alors que cette production est diminuée chez les patients avec un LSE.(14)

Un premier essai clinique mené en 1997 a démontré une légère réduction de l'ensemble des index d'activité de la maladie (SLEDAI) chez des patientes recevant 200 mg de DHEA par jour par rapport à des patientes recevant un placebo (15).

Un second essai, datant de 1999, a mis en évidence une réduction des doses de corticoïdes couramment utilisés dans le traitement du SLE chez des patientes ayant reçu pendant 7 à 9 mois 200mg par jour de DHEA (16).

Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée à la Food and Drug Administration et refusée car ces deux essais n'ont pas mis en évidence de différences statistiquement significatives sur le critère de jugement principal, à savoir une stabilisation ou une amélioration des divers scores dans le premier essai, et une diminution des doses de prednisone dans le second.

#### 5-4-2-Utilisation d'un analogue de la DHEA dans le traitement du SIDA

Le taux de sulfate de DHEA est bas dans la plupart des études réalisées sur des patients atteints du sida, d'autant plus bas que le mal est critique et que la perte de poids est importante (11). Il chute à moins de 50 % de la normale chez les femmes qui ont perdu 20 % au moins de leur poids.

	<i>Patientes non sidéennes</i>	<i>Patientes sidéennes Perte &lt; 10%</i>	<i>Patientes sidéennes 10% &lt; Perte &lt; 20%</i>	<i>Patientes sidéennes Perte &gt; 20%</i>
<i>Taux de sulfate de DHEA (ng/mL)</i>	1320	980	1020	550

Récemment, la DHEA et un analogue, l'Immunor 28, ont été testés sur des patients sidéens et ont démontré une capacité à faire diminuer la charge virale de 62.29 % après 4 mois de prise (17). De même, les essais cliniques ont démontré une augmentation du nombre de



lymphocytes T qui est un signe de la réactivation du système immunitaire. La DHEA et l'Immunor 28 diminuent la perméabilité des cellules à l'entrée du virus, protégeant probablement les cellules saines de l'invasion par le virus. Toutefois aucun résultat tangible n'offre une possibilité sérieuse de traitement.

#### 5-4-3-La DHEA renforcerait l'action des vaccins antigrippe

Un taux élevé en DHEA dans le sang laisse prévoir qu'une personne âgée, en moyenne 78,6 ans, va bien répondre à un vaccin antigrippal, avec un taux d'anticorps contre les antigènes viraux multiplié par 4.

L'influence de la DHEA sur d'autres vaccins, tels que le vaccin antitétanique chez la personne âgée et le vaccin contre l'hépatite B chez le nouveau-né, a été évaluée : la prise de DHEA n'influence en rien la réaction immunitaire (11, 18).

#### 5-4-4-En laboratoire, la DHEA combat la mononucléose

La DHEA et un de ses analogues, la 16-alpha-bromo-épiandrostérone, inhibent en laboratoire la multiplication pathologique de monocytes infectés par le virus d'Epstein-Barr (19), celui de la mononucléose infectieuse qui est une affection fébrile survenant chez les jeunes gens dont les symptômes essentiels, apparaissant après 4 à 7 semaines d'incubation, sont : une angine parfois ulcéreuse, une tuméfaction ganglionnaire, une splénomégalie sévère, une formule sanguine caractéristique : leucocytose légère dont une forte proportion de mononucléaires à protoplasme très basophile. Aucune étude n'a été pratiquée à l'heure actuelle chez l'homme ou chez l'animal.

### **5-5-La DHEA et le diabète**

Le diabète de type 2 est une maladie fréquente de la personne âgée. Elle se caractérise par un taux de sucre dans le sang supérieur à la normale ( $N=1.26g/L$ ) et une résistance périphérique à l'insuline. Les patients diabétiques et prédiabétiques présentent en général des taux bas de DHEA et de son sulfate, même après stimulation de la sécrétion par injection d'ACTH. Ce taux est encore plus bas chez les patients dont le diabète s'aggrave.

Chez des femmes âgées de 60 à 70 ans ménopausées, un traitement de 12 mois par une crème à base de DHEA (à 10 %) a diminué la glycémie à jeun de 11 % et le taux d'insuline de 17%. Cette baisse bénéfique de la résistance à l'insuline résulte en partie d'une augmentation modérée de la musculature et d'une perte plus importante de graisse par la DHEA (diminution du pli cutané de presque 10 %). La DHEA n'est pas directement hypoglycémiant mais en améliorant la résistance périphérique, elle peut induire une diminution des glycémies. C'est une propriété qui est d'ailleurs utilisée dans le traitement du diabète de type 2 avec les antidiabétiques oraux non insulinosécréteurs dont les principaux sont la metformine et les glitazones.

Chez l'homme, le traitement à base de DHEA ne semble pas en soi avoir d'effet significatif. Cependant, un traitement à petites doses substitutives de testostérone, l'hormone mâle dérivée de la DHEA, améliore l'action de l'insuline. En revanche, de fortes doses de testostérone peuvent diminuer l'action de l'insuline.(20, 21, 22, 23)

## VI-INDICATIONS

Elle serait indiquée pour certains:

-dans l'insuffisance antéhypophysaire globale (24) où il ne se produit plus de sécrétion spontanée de DHEA, l'administration de 50 mg par jour permet d'observer des taux de DHEA-S circulante dans la gamme des concentrations physiologiques et provoque une augmentation significative des taux d'androgènes et d'œstrogènes plasmatiques.

-dans les troubles de la ménopause. Il est à noter que, depuis peu, l'association avec un traitement hormonal substitutif est contre-indiquée car il majore les risques de surdosage en estrogènes.

-dans le SIDA: où par son effet immuno-modulateur, elle pourrait entraîner une amélioration clinique.

**Remarque:** Les études sur l'utilisation de la D.H.E.A. chez les patients "sidéens" et chez d'autres souffrant de sclérose en plaque ou de lupus ont été non contrôlées ou ouvertes, et bien que l'on évoque à leur propos des améliorations, celles-ci restent en majeure partie cantonnées dans le domaine de la subjectivité.

-dans l'insuffisance surrénalienne : actuellement, les patients insuffisants surrénaux reçoivent des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes en substitution, selon les besoins, mais ne reçoivent pas de DHEA. Pourtant ce sont souvent des patients jeunes et leurs concentrations plasmatiques en sulfate de DHEA sont effondrées (25).

Un essai clinique a récemment évalué les effets d'un apport de DHEA : chez 39 patients atteints de la maladie d'Addison, on a comparé l'apport de 50 mg de DHEA à la prise d'un placebo. Les concentrations plasmatiques de DHEA et de son sulfate ont atteint pendant le traitement les concentrations physiologiques attendues pour l'âge des patients. Les concentrations

en testostérone ont augmenté chez les 24 femmes pour atteindre des concentrations normales pour leur âge. Chez les hommes, la concentration de testostérone, qui est essentiellement d'origine testiculaire, n'a pas été modifiée. De plus, sont apparues modifiées l'estime de soi, l'humeur et la sensation de fatigue, améliorées pendant les semaines de traitement par la DHEA par rapport de placebo.

En somme, les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer les bénéfices et les risques de compléter la substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde des insuffisants surrénaliens par la DHEA. Mais les résultats disponibles devraient conduire à initier d'autres essais comparatifs.

-elle augmenterait peut-être la réponse immunitaire au vaccin antigrippal chez la personne âgée mais la confirmation de cette hypothèse nécessite des études plus approfondies.

-certaines études suggèrent que, chez l'homme plutôt que chez la femme, les propriétés estrogéniques de la D.H.E.A. pourraient avoir un rôle protecteur préventif vis à vis de l'apparition de maladies cardio-vasculaires.

-la D.H.E.A. a été testée sur des modèles animaux comme un possible traitement de l'adénocarcinome du sein et de la prostate et il a été démontré une diminution de la croissance des cellules cancéreuses in vitro.

## **VII-ASSOCIATIONS ENTRE LES TAUX DE DHEA ET CERTAINS INDICATEURS DE SANTE**

Une étude longitudinale très récemment publiée a étudié l'évolution des taux de DHEA-S à un an chez 595 sujets âgés et à 8 ans chez 290, et son association avec certains indicateurs de santé (26). Les résultats ont montré les points suivants :

- l'évolution des taux de DHEA n'a pas toujours été celle attendue : 40% des sujets ont augmenté leur concentration plasmatique de DHEA au cours du temps,
- une corrélation entre mortalité et taux de DHEA n'a été établie que dans certains sous-groupes : uniquement les hommes âgés de 65-69 ans et fumeurs,
- absence d'association entre la mesure du taux de DHEA et la sensation subjective de santé ou le statut cognitif exploré par le score MMSE.

Les résultats sont, par ailleurs, d'interprétation malaisée en raison d'une absence de cohérence inter-groupes. Aussi ce type d'étude ne peut être pris en compte pour discuter l'intérêt potentiel de la DHEA en « supplémentation ».

## **VIII-PRECAUTIONS D'EMPLOI**

- Insuffisance cardiaque: risque de décompensation lié à la rétention hydrosodée et à la déplétion potasique,
- Hypertension artérielle: en raison du risque de rétention hydrosodée,
- Antécédents hépatiques,

-Syndrome néphrotique,

-Sportifs: substance interdite (27).

De plus, elle ne doit pas être utilisée, ou en tout cas pas sans surveillance clinique et biologique comportant, au minimum, la vérification régulière:

-de l'état de la prostate et des testicules chez l'homme, des seins et des ovaires chez la femme,

-de l'hémogramme,

-de la fonction rénale et hépatique,

-des taux sanguins de cholestérol, de stéroïdes et de calcium,

-de la tolérance au glucose.

## **IX-EFFETS INDESIRABLES**

Les effets indésirables de la D.H.E.A. sont nombreux et relatifs aux propriétés pharmacologiques de la molécule; ils consistent avant tout en des effets androgéniques (28) et anabolisants : acné, alopecie, hirsutisme, raucité de la voix, trouble de la puberté et de la libido, retard de croissance, arrêt des menstruations, métrorragie, gynécomastie, hypertrophie clitoridienne, priapisme, agitation et irritabilité, prise de poids, oedème, polyglobulie, hypercalcémie, risque de virilisation chez la femme, augmentation du volume de la prostate, excitation psychomotrice, développement d'un cancer hormono-dépendant, hépatite (1 cas répertorié chez une femme de 54 ans), asthénie, diminution du taux de cholestérol-HDL.

Il peut également exister un risque cardiovasculaire lors de la prise de D.H.E.A. En effet, il a été rapporté un cas d'extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires survenu deux

semaines après le début d'un traitement à 50mg de D.H.E.A par jour et un cas d'infarctus du myocarde d'évolution favorable chez un patient de 82 ans ayant de lourds antécédents cardio-vasculaires (6).

La prise d'anabolisants au long cours peut être, de plus, responsable au niveau cardiaque:

- de lésions congestives,
- d'ischémie myocardique,
- de complications thromboemboliques.

### **X-CONTRE-INDICATIONS**

Il existe certaines contre-indications à l'emploi de la D.H.E.A:

- les cancers hormono-dépendants (sein, ovaire, testicule et prostate),
- l'adénome de prostate,
- l'hypercalcémie,
- la polyglobulie,
- l'insuffisance rénale sévère,
- l'insuffisance hépatocellulaire,
- l'enfant de moins de 15ans,
- la grossesse (virilisation du fœtus), l'allaitement,
- l'agressivité,
- l'hypersensibilité à la D.H.E.A..

## **LEGISLATION**



## **I- DHEA, spécialité pharmaceutique : non**

Si la DHEA est commercialisée comme spécialité pharmaceutique, elle doit répondre à la définition de médicament par fonction selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé

Publique : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques.* »

Les spécialités pharmaceutiques composées de DHEA sont donc soumises à la réglementation applicable au médicament et doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Afssaps. A ce jour, aucune AMM concernant ces produits n'a été accordée.

Conclusion : les spécialités à base de DHEA ne peuvent être commercialisées ou distribuées en France.

## **II- DHEA, matière première : oui**

Cependant, s'agissant de la commercialisation de la DHEA en tant que matière première à usage pharmaceutique, non administrée dans l'état, mais nécessitant une opération pharmaceutique (préparation magistrale), tel un conditionnement en gélules, il convient de souligner que cette substance ne figure pas dans la liste des matières premières interdites. Elle n'est inscrite à la Pharmacopée que depuis Janvier 2003, auparavant elle ne bénéficiait pas d'une monographie permettant son identification alors qu'elle était déjà commercialisée depuis plusieurs années.

Depuis le 11 janvier 2003 ce vide juridique est réglé puisque la DHEA bénéficie d'une monographie à la pharmacopée française.

Le rôle de la Pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. Ces normes font autorité pour toute substance figurant dans la Pharmacopée; celle-ci constitue un référentiel scientifique régulièrement mis à jour.

La Pharmacopée est indispensable à tous les utilisateurs de matières premières pharmaceutiques, aux laboratoires (publics ou privés) chargés des contrôles de qualité et aux services d'enregistrement des médicaments.

L'Afssaps affirme qu'aucune demande d'AMM n'a été, à ce jour, déposée. En effet, il n'est pas évident que la DHEA intéresse les laboratoires. Un frein majeur vient entraver leurs ardeurs : la DHEA est un produit naturel, découvert dans les années trente, et donc impossible à breveter.

*« Investir pour une molécule non brevetable reviendrait à payer pour ses concurrents, puisqu'ils pourraient tranquillement vous copier » .*

### **III-Le statut de la DHEA**

La DHEA n'a le statut de médicament ni dans l'Union Européenne ni en Amérique du Nord. Bannie des ventes « over-the-counter » par la Food and Drug Administration en 1985 (pour absence de preuves d'efficacité dans les indications proposées), la DHEA est légalement commercialisée comme supplément alimentaire depuis 1994 aux USA. En France, sa prescription et sa délivrance comme préparation magistrale sont autorisées. Toutefois, un communiqué de presse récent de l'Afssaps rappelle que la prescription et la délivrance de la DHEA engagent la responsabilité du médecin et du pharmacien.

Il incombe alors au pharmacien de contrôler la qualité de la matière première et sa provenance, ce qu'il peut maintenant faire puisque la DHEA bénéficie dorénavant d'une monographie.

Jusqu'en janvier 2003, pour assurer aux pharmaciens la qualité de la DHEA fournie, les laboratoires qui la distribuaient (Distri B3 à Marseille, ADP à Vienne en Isère et Cooper à Melun), assuraient avoir choisi avec soin des fabricants dans le monde. Les laboratoires Cooper ont référencé une DHEA provenant d'Inde. Les laboratoires Distri B3 ont sélectionné, parmi la dizaine de fabricants dans le monde, trois fournisseurs (Mexique, Inde et Chine) qui leur semblaient des plus sérieux et qui proposaient des poudres micronisées. La matière première est sévèrement contrôlée suivant des « monographies » mises au point par ces laboratoires. De plus, pour permettre aux pharmaciens de vérifier à l'officine la matière première, les fournisseurs accompagnaient la livraison de ce stéroïde d'un bulletin d'analyse et d'une méthode d'identification à l'officine. Elle donne au pharmacien les éléments pour réaliser trois tests : le point de fusion, une réaction colorée la différenciant du cholestérol et une chromatographie sur couche mince ressemblant en plus simple à celle de la monographie.

#### **IV-La monographie**

La monographie de janvier 2003 règle ce problème de contrôle approximatif puisqu'elle apporte des tests de référence :

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 28 novembre 2002 :

Article 1 : Il est porté addition à la Pharmacopée française (10e édition) de la monographie suivante :

- PRASTÉRONNE (DHEA) ;

**PRASTÉRONNE**

*La dénomination usuelle de la Prastéronne est : DHEA (déhydroépiandrosterone).*

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Mr 288,4

DÉFINITION : 3 à -hydroxyandrost-5-én-17-one.

*Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte de solvants).*

PRODUCTION :

Dans les cas appropriés, la prastéronne est conforme à la monographie de la Pharmacopée européenne

« PRODUITS COMPORTANT UN RISQUE DE TRANSMISSION D'AGENTS D'ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES (1483) ».

CARACTÈRES :

*Aspect* : poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

*Solubilité* : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

La prastéronne présente le phénomène du polymorphisme.

IDENTIFICATION :

*Première identification* : B.

*Seconde identification* : A, C.

A. Point de fusion (2.2.14) : 146 °C à 151 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

*Préparation* : pastilles

*Comparaison* : prastéronne SCR fr.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans du méthanol R, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

*Solution à examiner* : dissolvez 10 mg de prastéronne dans 2 ml d'acétone R.

*Solution témoin (a)* : dissolvez 10 mg de prastéronne SCR fr dans 2 ml d'acétone R.

*Solution témoin (b)* : dissolvez 10 mg de cholestérol R et 10 mg de prastéronne SCR fr dans 2 ml d'acétone R.

*Plaque* : silice 60F254.

*Phase mobile* : acétate d'éthyle R, toluène R (20:80 V/V).

*Dépôt* : 5 µl.

*Développement* : sur un parcours de 10 cm.

*Séchage* : à l'air.

*Détection* : pulvérisez une *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à l'apparition des taches et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

*Conformité du système* : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

*Résultats* : la tache du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI :

**Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7)** : + 11,0 à + 14,0. (substance anhydre et exempte de solvants).

Dissolvez 0,500 g de prastérone dans l'*éthanol R* et complétez à 25,0 ml avec le même solvant.

**Substances apparentées**. Chromatographie liquide (2.2.29).

*Les solutions sont à préparer extemporanément.*

*Solution à examiner*. Dissolvez 50,0 mg de prastérone dans 10 ml d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 ml avec de l'*eau R*.

*Solution témoin (a)*. Prélevez 1,0 ml de solution à examiner, ajoutez 45 ml d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 ml avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

*Solution témoin (b)*. Dissolvez 25 mg de *diosgénine R* (Impureté D) dans 50,0 ml de *méthanol R*.

*Solution témoin (c)*. Dissolvez 10 mg d'*acétate de 16-déhydropregnénolone R* (Impureté B) dans 50,0 ml de *méthanol R*.

*Solution témoin (d)*. Prélevez 10,0 ml de solution témoin (b) et 5,0 ml de solution témoin (c) et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile.

*Solution témoin (e)*. Dissolvez 10,0 mg d'*androst-4-ène-3,17-dione R* (Impureté E) dans 10,0 ml de *méthanol R*. Prélevez 5,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec du *méthanol R*.

*Solution témoin (f)*. Dissolvez 50,0 mg de *prastérone SCR fr* dans 10,0 ml d'*acétonitrile R*, ajoutez 1,0 ml de solution témoin (e) et complétez à 25,0 ml avec de l'*eau R*.

*Colonne* :

- *Dimensions* : l = 0,25 m ; Ø = 4,6 mm

- *Phase stationnaire* : gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R (5 µm), post-greffé, présentant un taux de carbone de 7,5 pour cent

- *Température* : 30 °C

*Phase mobile* : *Acétonitrile R, eau R* (45:55 V/V).

*Débit* : 1 ml/min.

*Détection* : spectrophotomètre à 210 nm.

*Injection* : 50 µl. Injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a), (b), (c), (d) et (f).

*Enregistrement* : 7 fois le temps de rétention de la prastérone.

*Rétention relative* par rapport à la prastérone (temps de rétention = environ 8 min) :

impureté E = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,7 ; impureté A = environ 2,7 ; impureté B = environ 4,6 ; impureté D = environ 4,9 ; impureté C = environ 5,8.

**Conformité du système :**

- *rétenion* : environ 8 min pour le pic de prastérone obtenu avec la *solution à examiner* et pas plus de 5 fois le temps de rétenion de la prastérone pour le pic dû à l'impureté D obtenu avec la *solution témoin* (b). Ajustez la teneur en *acétonitrile R* de la phase mobile si nécessaire.
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (d).
- *rapport pic/vallée* : au minimum 2 pour le pic dû à l'impureté E dans le chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (f).

**Limites :**

- *Facteur de correction* : pour le calcul de la teneur en impureté C, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,40.
- *Impureté A, B, D ou E (éluant sur la traînée du pic principal)* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,1 pour cent).
- *Impureté C* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,02 pour cent).
- *Impureté F* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,08 pour cent).
- *Toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,1 pour cent).
- *Total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,5 pour cent).
- *Limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,025 pour cent). Ne tenez pas compte des pics dus au solvant.

**Hydroxylamine (2.2.25) : 5 ppm.**

*Solution à examiner* : dans une fiole jaugée de 20 ml, introduisez 500 mg de prastérone, ajoutez 1 ml d'*acide chlorhydrique dilué R1* et 10 ml d'*eau R*. Agitez. Complétez à 20,0 ml avec de l'*eau R*.

Filtrez.

*Solution témoin* : dissolvez 130 mg de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec le même

solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 50,0 ml avec le même solvant.

Dans un tube à essai introduisez 4,0 ml de solution à examiner, ajoutez 0,8 ml d'une *solution d'acide sulfanilique R3*, puis ajoutez 0,5 ml d'une *solution d'iode R5*, agitez et laissez reposer 5 min. Ajoutez 0,4 ml de solution d'*acétate de sodium R* à 164 g/l, 0,3 ml de solution de *thiosulfate de sodium R3* à

15,8 g/l et 0,5 ml d'une solution de *naphtylamine R* à 2 pour cent dans l'*acide acétique R*.

Préparez le témoin dans les mêmes conditions à partir de 2,0 ml de solution à examiner et 2,0 ml de solution témoin.

Préparez le blanc dans les mêmes conditions à partir de 4,0 ml d'*eau R*.

Après 20 min, mesurez les absorbances en cuves de 5 cm à 520 nm par rapport au blanc.

L'absorbance obtenue avec la solution à examiner est au maximum égale à l'absorbance obtenue avec le témoin.

**Solvants résiduels (2.4.24)** : la prastérone satisfait à l'essai limite des solvants résiduels (5.4).

**Métaux lourds (2.4.8)** : au maximum 10 ppm.

2,0 g de prastérone satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 ml de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

**Teneur en eau (2.5.12)** : au maximum 1,0 pour cent déterminé sur 1,000 g de prastérone.

**Cendres sulfuriques (2.4.14)** : au maximum 0,1 pour cent déterminé sur 1,0 g de prastérone.

## DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

*Les solutions sont à préparer extemporanément.*

*Solution témoin.* Dissolvez 20,0 mg de *prastérone SCR fr* dans 45 ml d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 ml avec de l'*eau R*.

*Solution à examiner.* Dissolvez 20,0 mg de prastérone dans 45 ml d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 ml avec de l'*eau R*.

*Injection* : 20 µl ; injectez la solution témoin et la solution à examiner.

*Enregistrement* : 1,5 fois le temps de rétention de la prastérone.

Calculez la teneur pour cent en prastérone.

## CONSERVATION

A l'abri de la lumière, de l'humidité et à température ne dépassant pas 25 °C.

## IMPURETÉS

A. Acétate de 17-oxoandrost-5-én-3 à -yle

(Acétate de 3 à -déhydroépiandrosténone)

B. R = O : Acétate de 20-oxoprégn-5,16-dién-3 à -yle

(Acétate de 16-déhydropregnenolone)

C. R = N-OH : Acétate de 20-(hydroxyimino)prégn-5,16-dién-3 à -yle

(Oxime d'acétate de 16-déhydropregnenolone)

D. (25R)-spirost-5-én-3 à -ol

(Diosgénine)

E. Androst-4-ène-3,17-dione

F. 17 à -(chloroamino)androst-5-én-3 à -ol

G. NH<sub>2</sub>-OH : hydroxylamine

## RÉACTIFS

**Solution d'acide sulfanilique R3.**

Dispersez 0,5 g d'*acide sulfanilique R* dans 30 ml d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 120 ml d'*eau R*.

Chauffez doucement jusqu'à dissolution et filtrez.

**Solution d'iode R5.**

Dissolvez 25.4 mg d'*iode R* dans 100 ml d'*acide acétique R*.

Conservez à l'abri de la lumière.

**Diosgénine R.** C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>. (Mr 414,6). [512-04-9]

Poudre blanche ou légèrement jaune.

F : 204 °C à 207 °C.

**Acétate de 16-déhydropregnénolone R.** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>. (Mr 356,5). [979-02-2]

Poudre jaune.

F : 176 °C.

**Androst-4-ène-3,17-dione R.** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. (Mr 286,4). [63-05-8]

Poudre blanche à sensiblement blanche.

F : 173 °C à 174 °C.

Cette monographie ne règle pas le problème du médecin ou du pharmacien : ils ne savent toujours pas les propriétés exactes du produit qu'ils prescrivent et qu'ils délivrent, ni ses effets indésirables à court et à long termes. N'importe qui pourra se retourner contre eux dans quelques années si il souffre d'effets indésirables.

## V-Modalités d'obtention de la DHEA

### 5-1-L'ordonnance

Après consultation, la DHEA doit être prescrite par un médecin sur une ordonnance, à la posologie de 25 à 50 mg par jour. Le prescripteur peut en refuser la prescription. Pour bien prescrire la DHEA, il faudrait doser préalablement la concentration plasmatique de sulfate de DHEA de façon à s'assurer que son taux est plus bas que la normale, ce qui pourrait justifier une supplémentation .

Mais en l'absence de recommandations officielles, ces dosages sont rarement exécutés. De plus, il faut exécuter un bilan général du sujet car la DHEA est contre-indiquée dans certains cas, notamment dans les antécédents de cancers hormono-dépendants . De même, l'association à un



traitement hormonal substitutif n'est pas recommandée voire même contre-indiquée. Les médecins doivent donc rester prudents dans leur prescription.

### **5-2-La dispensation : la préparation**

Le pharmacien a tout à fait le droit de délivrer des préparations magistrales de DHEA sur présentation d'une ordonnance, à condition, toutefois, d'effectuer les contrôles nécessaires. Il faut avoir en mémoire que ces préparations engagent pleinement les responsabilités conjointes du prescripteur et du pharmacien qui les exécute et qui les délivre. La DHEA, à laquelle est ajoutée un excipient inerte type lactose, est conditionnée sous forme de gélules. Sont apposées sur le conditionnement secondaire les étiquettes correspondant à un produit listé et administré par voie orale : étiquette blanche portant les nom et adresse de la pharmacie, le numéro d'ordonnancier et la posologie + contre-étiquette rouge « *respecter les doses prescrites* ».

Pharmacie 87 000 LIMOGES  préparation n° XXXXX  prendre 1 gélule par jour
--

<i>Respecter les doses prescrites</i>
---------------------------------------

Le pharmacien doit accompagner sa délivrance de quelques conseils tels que :

- Bien respecter la prescription, même si cela paraît évident, les patients ne respectent pas toujours la quantité prescrite et prennent deux gélules par jour pensant augmenter les effets. Il faut leur rappeler qu'en augmentant les doses, ils augmentent aussi les risques d'effets indésirables.

- Faire doser le sulfate de DHEA pour ne pas être en surdosage.

### 5-3-Moyens illégaux

Il suffit d'aller en acheter sur internet. Mais ces produits -essentiellement d'origine américaine- n'ont pas subi les contrôles de la FDA et des études publiées indiquent que les marques qui prétendent vendre de la DHEA proposent des produits qui n'en contiennent parfois pas ou pire qui en contiennent beaucoup que ce qui est mentionné sur le conditionnement. 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. Les résultats des analyses pratiquées ont même décelé dans certains cas des associations à des produits dont l'administration peut être contre-indiquée, comme l'éphédrine. De plus, le produit 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 .(14)

Exemple de site de vente : *myvitaminet.com*



DHEA 5 mg Sublingual  
100 Tablets

Regular price: \$6.00  
Sale price: **\$4.25**



DHEA 25 mg Sublingual  
60 Tablets

Regular price: \$9.00  
Sale price: **\$6.25**



DHEA 25 mg Sublingual  
120 tablets. Douglas  
Labs

Regular price: \$18.00  
Sale price: **\$12.25**

## QUESTIONNAIRE

Une soixantaine de questionnaires a été distribuée au public utilisateur de DHEA ou non et aux pharmaciens. Seuls étaient exploitables ceux des utilisateurs de DHEA.

**Questionnaire distribué aux personnes prenant de la DHEA :**

-Sexe et âge des utilisateurs

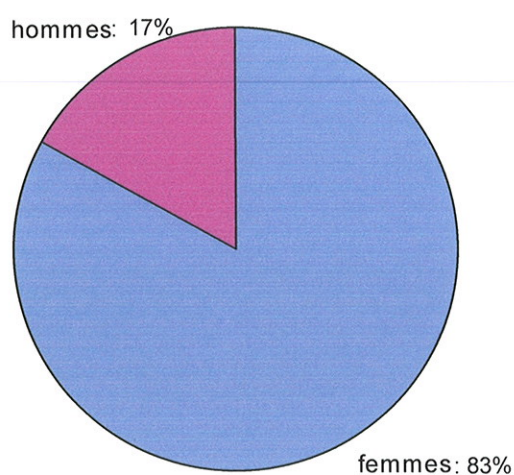
- 1-En quelques mots que savez-vous de la DHEA ? Peut-elle avoir un effet sur le vieillissement ?
- 2-La DHEA est-elle un espoir ou un mirage dans le traitement du vieillissement, notamment celui de la peau ?
- 3-En avez-vous parlé à votre médecin ou votre pharmacien ? A-t-il su répondre à vos questions ?
- 4-Dans quel but, depuis combien de temps et à quelle dose prenez-vous de la DHEA ?
- 5-Vous fournissez-vous en France ou à l'étranger ?
- 6-Avant son autorisation de vente en France, en achetiez-vous à l'étranger ?
- 7-Avez-vous fait doser votre taux de DHEA avant d'entamer la prise,
- 8-Y a-t-il des antécédents de cancers hormono-dépendants dans votre entourage ?
- 9-Avez-vous ressenti une amélioration depuis que vous prenez de la DHEA ?
- 10-Le conseillerez-vous à votre entourage ?
- 11-Avez-vous remarqué des effets indésirables depuis que vous êtes sous DHEA ?

Ce questionnaire ne se veut pas la réponse à toutes les questions soulevées mais n'est qu'un aperçu à un moment donné de : qui prend de la DHEA, comment et ce que ces personnes ressentent.

36 personnes ont accepté de répondre à ce questionnaire, ce qui ne permet pas d'élargir les résultats à la population globale mais qui permet tout de même de se faire une idée des connaissances sur ce sujet notamment dans une région comme le Limousin considérée, à la fois comme urbaine avec une ville telle que Limoges et rurale avec une population vivant en campagne et ayant un niveau de vie sûrement inférieur à celui de la population urbaine.

## Sexe et âge des utilisateurs de DHEA

### Répartition hommes/femmes



D'après ces données, les femmes, soit 83 % des utilisateurs, semblent être plus attentives que les hommes au vieillissement et à ses possibles traitements. Il est évident que dans la société occidentale qui est la nôtre, les femmes font attention à leur apparence physique beaucoup plus que les hommes, elles sont plus à l'écoute de leur organisme. Ce sont les plus grandes

consommatrices de produits cosmétiques et elles ont plus souvent que les hommes recours à la chirurgie esthétique.

Il existe en France pour les femmes des traitements substitutifs permettant de contrecarrer la privation hormonale de la ménopause, traitements d'ailleurs remis en cause actuellement par l'Afssaps. Ces produits n'existent pas pour les hommes bien que l'on parle pourtant d'andropause. N'oublions pas que chez l'homme la production de spermatozoïdes sous contrôle hormonal se poursuit jusqu'à la fin de la vie. Et le problème de la reproduction se pose plus pour les hommes que celui de l'apparence.

Le milieu socio-culturel de ces femmes prenant de la DHEA est souvent considéré comme plutôt élevé, ce sont effectivement ces femmes qui font, plus que les autres, attention aux signes physiques du vieillissement. Comme il l'a été vu précédemment, elles sont les plus grandes consommatrices de cosmétiques luttant contre le vieillissement, elles considèrent d'ailleurs souvent la DHEA comme un produit cosmétique de plus et non comme un médicament.

Sans surprise, les personnes sous DHEA ont pour les trois-quarts entre 50 et 69 ans. C'est en effet à cet âge-là que les effets du vieillissement commencent à se faire sentir chez la plupart. Les plus jeunes n'ont aucun intérêt à prendre de la DHEA puisque leur taux de sulfate de DHEA, le seul stable tout au long de la journée, est encore suffisamment élevé (jusqu'à 5200 ng/mL), les plus âgés (plus de 70 ans) n'en ressentent peut être plus le besoin, ils sont peut être déjà sous Traitement Hormonal Substitutif THS ou sont peut être habitués à entendre parler régulièrement d'une nouvelle pilule de jeunesse qui finalement ne s'avèrera jamais miraculeuse (telle la procaine considérée comme miraculeuse en 1987).

## **En quelques mots que savez-vous de la DHEA ?**

Ils paraissent assez renseignés sur ses effets potentiels tout au moins sur ceux diffusés par les médias. La plupart savent qu'il s'agit d'un précurseur hormonal dont la concentration diminue avec l'âge surtout à partir de la soixantaine. Et ils en déduisent, comme la plupart des médias, que cette diminution est responsable du vieillissement et surtout des effets visibles du vieillissement sur la peau, la libido, les rhumatismes et la mémoire (ce sont les principaux sites).

## **Peut-elle avoir un effet sur le vieillissement cutané ?**

*Oui : 58%*

*Non : 0%*

*Ne sait pas : 42%*

Une forte moitié pensent que la DHEA peut effectivement avoir des effets bénéfiques sur la peau vieillissante se traduisant par une diminution des tâches brunes dues à une synthèse anarchique de mélanine. Les autres et notamment tous les hommes disent ne pas savoir.

## **La DHEA est-elle un espoir ou un mirage dans le traitement du vieillissement ?**

Pour 92% des interrogés la DHEA est un réel espoir d'amélioration.

Il reste que 8% de ces personnes pensent que la DHEA ne représente pas un espoir. Peut-être prennent-ils alors ce produit pour d'autres raisons... sans pour autant les mentionner.

## **En avez-vous parlé avec votre médecin ou votre pharmacien ?**

17% des personnes interrogées n'ont pas fait de démarches auprès de professionnels pour s'informer de la conséquence de la prise de DHEA. Les 83% restants l'ont fait et seuls 20% d'entre eux n'ont pas obtenu les réponses à leurs interrogations.

Ces résultats mettent en évidence que les patients ont conscience que la prise de DHEA n'est pas anodine et que seuls les professionnels de santé sont aptes à répondre à leurs questions. Malgré tout le tapage médiatique et les nombreux articles de revues médicales consacrés à ce sujet, certains n'ont pas été capables d'informer suffisamment les patients d'où le risque de croire tout ce que l'on peut lire dans la « littérature non spécialisée ». il va de soi que le milieu médical devrait être parfaitement informé de ce qu'il peut prescrire ou délivrer.

La petite proportion de personnes qui ne s'est pas souciée d'interroger un professionnel de santé se procure de la DHEA à l'étranger, aucun ne passe par le système réglementaire français : visite chez le médecin, dosage du sulfate de DHEA, ordonnance et préparation magistrale. Ils encourrent donc beaucoup plus de risques que les autres puisqu'ils ne peuvent pas savoir ce qu'ils avalent.

## **Dans quel but, à quelle dose et depuis combien de temps prenez-vous de la DHEA ?**

Par ordre de fréquence les principales raisons de la prise de DHEA sont les suivantes :

- Dynamisme
- Arthrose



- Ostéoporose
- Qualité du sommeil
- Mémoire

Il est intéressant ici de comparer les raisons de la prise de DHEA et les connaissances qu'ont ces patients concernant les effets potentiels de la DHEA : en effet, l'amélioration de la qualité de la peau, citée par tous les médias et les personnes interrogées dans le cadre de ce questionnaire et considérée comme le premier signe du vieillissement, n'a pas été mentionnée. Les raisons sont plus en rapport avec le bien-être général (dynamisme, qualité du sommeil) et la santé (arthrose, ostéoporose) qu'avec le physique.

17 % des personnes interrogées prennent 25 mg de DHEA quotidiennement, les 83 % autres en prennent 50.

66 % en prennent depuis moins d'un an ce qui correspond à la date de médiatisation de l'étude DHEAge des Professeurs BAULIEU et FORETTE. Les 34 % autres en prennent depuis plus d'un an jusqu'à 4 ans auparavant (date à laquelle la DHEA n'était pas commercialisée en France).

Les 34% qui prennent de la DHEA depuis plus d'un an se fournissent à l'étranger essentiellement aux Etats-Unis par internet mais aussi en Suisse. Les 66 % restants se fournissent logiquement en France.

### **Avez-vous fait doser votre taux de DHEA ?**

Seuls 58 % des personnes interrogées ont fait doser leur taux de sulfate de DHEA. Comme il l'a été expliqué précédemment aucune preuve n'a été faite de l'intérêt d'une

supplémentation en DHEA quand le taux est abaissé, par contre il y a des risques à se supplémenter quand le taux n'est pas significativement diminué. Il faut absolument conseiller un dosage du sulfate de DHEA aux personnes tenant à prendre de la DHEA.

### **Y a-t-il des antécédents de cancers hormonodépendants dans votre famille ?**

Chez 25 % des personnes interrogées, il existe des antécédents de cancers hormonodépendants dans leur famille (sein et utérus chez la femme, testicules et prostate chez l'homme). Comme il a été vu, la DHEA étant un précurseur hormonal, elle peut être mise en cause dans l'apparition de ces cancers. Elle est donc contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de ce type de cancers et elle est déconseillée s'il existe des cancers de ce type dans l'entourage familial.

### **Avez-vous ressenti une amélioration depuis que vous prenez de la DHEA ?**

Les principales améliorations citées sont une augmentation de tonus, un meilleur état cutané et une libido réveillée. Ces résultats ne sont pas sans rappeler ceux obtenus lors de l'étude DHEAge, au cours de laquelle dans au moins trois domaines les résultats sont statistiquement significatifs : la peau, la libido et le métabolisme osseux. Concernant le tonus, rien ne prouve que la DHEA est responsable de son augmentation : tout la question est de savoir si ces personnes font plus d'exercice parce la DHEA le leur permet ou parce que depuis qu'ils sont sous DHEA ils se disent qu'ils peuvent tout faire, c'est ce que l'on appelle l'effet placebo.

A priori tout ce qui touche à une aggravation de l'état de santé, c'est-à-dire les troubles du sommeil, la perte de mémoire et les douleurs articulaires, n'est pas autant amélioré. Les raisons pour lesquelles ces personnes prennent de la DHEA et les effets qu'ils ressentent sont différents mais doivent les contenter puisqu'aucun n'a interrompu la prise.

### **Avez-vous remarqué des effets indésirables ?**

Aucun effet indésirable notable n'a été cité. Seule une légère prise de poids a pu être notée chez une personne qui n'a pas décidé pour autant d'interrompre la prise de DHEA.

### **Le conseillerez-vous à votre entourage ?**

100% des personnes interrogées disent volontiers conseiller la DHEA. Ils sont tous apparemment convaincus des bénéfices de la prise quotidienne de DHEA, même si aucun ne peut affirmer qu'il ne s'agit pas d'un effet placebo.

### **Conclusion :**

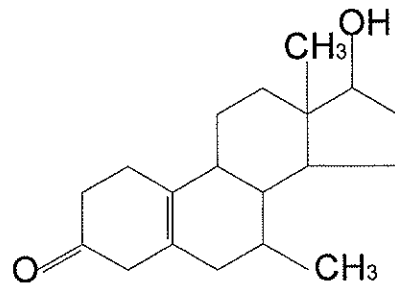
La DHEA est un produit qui a été très médiatisé, mais qui l'est moins. La plupart des personnes qui en prennent à l'heure actuelle le font car elles ont été influencées par ces médias ou par l'engouement outre-atlantique dont l'écho est arrivé jusqu'à chez nous. On pourrait croire que ces personnes sont inconscientes des risques encourus lorsqu'elles prennent un produit pas encore assez connu pour affirmer qu'il est sans danger. En effet on ne sait pour le moment rien de ses effets directs et de sa tolérance à long terme, même si on peut supposer certaines hypothèses

comme l'apparition de cancers hormono-dépendants. L'Afssaps recommande d'ailleurs depuis peu une grande vigilance quant à la prescription des traitements hormono-substitutifs, molécules proches de la DHEA, sur le long terme.

On peut d'ailleurs affirmer que la prise de DHEA n'est nullement anodine et qu'elle doit se faire sous contrôle médical lorsque la personne veut absolument en prendre. Malgré des apprioris, ce questionnaire permet de se rendre compte que les personnes qui prennent de la DHEA se sont renseignées sur ce produit et ne se sont pas contentés d'écouter les médias souvent trop superficiels. Pourtant il en reste toujours qui prennent des risques, notamment ceux ayant des antécédents de cancers hormono-dépendants, ceux qui sont trop « jeunes » et dont le taux de sulfate de DHEA, s'il était contrôlé, serait sûrement suffisamment élevé et ceux qui se fournissent à l'étranger, en particulier aux Etats-Unis où la DHEA n'est ni testée sur le plan de sa qualité, ni dosée une fois conditionnée, mais qui peuvent le faire car rien ne les en empêche.

Une alternative à la DHEA proposée par certains médecins gynécologues n'est autre que la tibolone (DCI) commercialisée en France sous le nom de *LIVIAL 2,5 mg*<sup>®</sup> sous forme de comprimés dosés à 2.5 mg. Cette spécialité est inscrite sur la liste 1 des spécialités c'est-à-dire ne pouvant être obtenue que sur ordonnance et non renouvelable sauf mention contraire, de plus elle n'est pas remboursable (la DHEA non plus).

La Tibolone est un stéroïde de synthèse dont la structure chimique est proche des progestatifs mais dont les divers métabolites paraissent moduler l'action hormonale.



Tibolone

Deux métabolites se lient aux récepteurs oestrogènes. Un métabolite se lie aux récepteurs de la progestérone et des androgènes. Il semblerait également que suivant l'équipement enzymatique des tissus cibles, les activités soient différentes.

**Schématiquement :**

- L'effet estrogénique de la tibolone existe au niveau du cerveau, de vaisseaux, des os mais pas au niveau du sein ou de l'endomètre.
- L'action progestative apparait au niveau de l'endomètre
- L'action androgénique domine sur le cervau ( amélioration de la libido) avec quelques risques cutanés

La tibolone correspondrait donc à un médicament ayant un effet oestrogénique sur l'ensemble des organes, à l'exclusion du sein et de l'utérus, ce qui serait une nette avancée thérapeutique.

Il existe toutefois des inconnues sur le risque cardiovasculaire (diminution du HDL cholestérol), comme avec la DHEA. Le risque thrombo-embolique paraît similaire à celui du THS traditionnel

ou des SERM (Modulateurs Spécifiques des Récepteurs aux Estrogènes).

## **POSOLOGIE**

1 comprimé par jour, sans interruption, à heure régulière.

## **CONTRE-INDICATIONS (Source MEDIQUICK 5.0 )**

- Antécédents d'hypersensibilité à un des composants.
- Tumeurs malignes hormono-dépendantes (cancer du sein et de l'endomètre)
- Thrombose veineuse profonde en évolution.
- Maladie thrombo-embolique
- Antécédent personnel thrombo-embolique veineux récent et documenté.
- Accident thrombo-embolique artériel en évolution (coronarien ou cérébral).
- Troubles hépatiques sévères
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.

A déconseiller fortement en cas de cardiopathie emboligène.

## **EFFETS INDESIRABLES**

### **\* Sévères:**

- Survenue possible mais très rare d'accident cardio-vasculaire et thromboembolique, d'ictère cholestatique, nécessitant l'arrêt du traitement.

### **\* Symptomatiques:**

- Occasionnels: saignements, spottings, écoulements vaginaux, mastodynies, douleurs abdominales, principalement durant les premiers mois du traitement.

- Rares: céphalées, migraines, troubles visuels, troubles gastro-intestinaux, cholestase, oedèmes, vertiges, prurit, prise de poids, nausées, rash, hirsutisme, acné, chute des cheveux, troubles de la libido.

## ANNEXES



## **LE SIDA**

Le SIDA ou Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis est la conséquence grave de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

### **1-Epidemiologie, transmission**

L'infection à VIH atteint aujourd'hui, à des degrés variables, l'ensemble des pays du monde (pandémie). L'élément déterminant de la transmission est représenté par la quantité de virus VIH présente dans le milieu contaminant. Le sang, le sperme et les sécrétions cervicovaginales sont les trois liquides biologiques contenant ce virus en quantité importante. Les trois voies de transmission sont donc sanguine, sexuelle et maternofoetale.

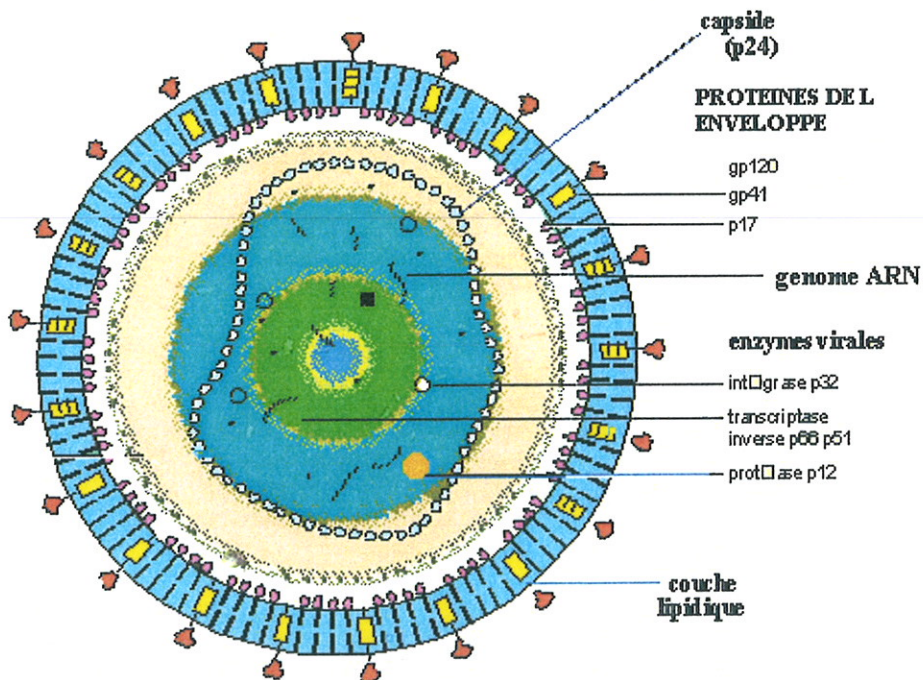
### **2-Aspects virologiques**

Le VIH est un rétrovirus (virus à ARN) appartenant au sous-groupe des lentivirus. Il est constitué par une coque de protéines qui entourent la molécule d'ARN qui est le code génétique du virus, l'ensemble de ce noyau est recouvert par une enveloppe composée de protéines et de lipides. Les cellules cibles sont surtout celles qui portent à leur surface la molécule CD4, c'est-à-dire principalement les lymphocytes T CD4+ (LT4) mais aussi les monocytes-macrophages, les cellules folliculaires dendritiques, les cellules de Langherans cutanées et les cellules microgliales cérébrales.

### **3-Physiopathologie**

L'infection à VIH est une infection chronique à réplication persistante. La conséquence de

la présence virale est la destruction cellulaire des cellules cibles qui sont surtout les cellules centrales du système immunitaire. Ce qui entraîne une diminution progressive des défenses immunitaires. Cette diminution progressive des performances immunitaires s'accroît régulièrement en même temps qu'augmente la charge virale circulante. La survenue des infections opportunistes caractérise la maladie.



## **L'INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE OU PANHYPOPITUITARISME**

L'antéhypophyse, lobe antérieur de l'hypophyse, a un double rôle glandulaire : d'une part, elle fabrique l'hormone de croissance ou GH (Growth Hormon) et la prolactine ; d'autre part, elle sécrète des stimulines qui ont pour rôle d'agir sur des glandes dites périphériques : thyroïde, gonades, surrénales. L'insuffisance antéhypophysaire due à une lésion de l'antéhypophyse traduit la triple insuffisance thyroïdienne, surrénale et gonadique et comporte cinq signes cliniques majeurs :

- L'asthénie : elle est importante, progressive et de caractère organique (augmentée par l'effort, plus marquée en fin de journée).
- Les lipothymies : ce sont des malaises généraux avec sensation de dérobement des jambes et perte de connaissance.
- Les signes cutanés : pâleur, dépigmentation des mamelons et des muqueuses génitales, dépilation, atrophie cutanée caractérisée par une peau fine légèrement plissée. Ces signes témoignent du déficit en hormone de croissance et en corticotrophine.
- L'hypotension artérielle
- Les troubles sexuels : amenorrhée sans bouffées de chaleur chez la femme, impuissance chez l'homme.

# **LUPUS SYSTEMIQUE ERYTHEMATEUX**

## **1-symptomatologie et anatomopathologie**

Affection caractérisée par une éruption de placards érythémateux, violacés, finement squameux siégeant au visage et aux mains, par des symptômes articulaires allant des simples arthralgies transitoires à une polyarthrite aigue, par une fièvre, une asthénie et un amaigrissement. Il existe une photosensibilité chez 40% des patients. Une pleurite récidivante, avec ou sans épanchement, est fréquente. Les localisations viscérales peuvent être multiples : rénales à type de glomérulonéphrites, cardiaques, nerveuses (céphalées, modification de personnalité, épilepsie ou état psychotique). Le sérum contient des anticorps antinucléaires, anti-ADN natif, antileucocytaires, antiplaquettaires, antiphospholipides et antitissulaires et l'on classe cette affection parmi les maladies autoimmunes.

## **2-pronostic**

Il varie considérablement selon les organes atteints et l'intensité de la réaction inflammatoire. Il est bon à long terme à condition que la phase aigue initiale soit contrôlée

## **3-traitement**

Pour les formes modérées, les arthralgies sont habituellement contrôlées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les antimalariques sont une thérapeutique intéressante mais présentent une certaine toxicité oculaire exigeant un examen ophtalmique tous les six mois. Les formes sévères nécessitent d'emblée une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur aux effets indésirables lourds.

## CONCLUSION

DHEA, fontaine de jouvence, qui maintiendrait le corps jeune, l'esprit alerte et entretiendrait la libido, superhormone qui protégerait contre les principales causes de mortalité : pathologies cardiovasculaires, cancers, défaillance du système immunitaire, pathologies dégénératives. En réalité, pas un seul de ces bienfaits hypothétiques n'est réellement démontré par des essais cliniques, qui bien que nombreux n'ont pas apporté de différence significative avec le placebo.

Par contre ses effets indésirables sont bien réels : des effets androgéniques et des éléments en faveur d'un risque de cancers hormono-dépendants.

L'engouement pour la DHEA ne repose sur aucune donnée scientifique concrète mais sur une influence sûrement trop grande des médias, qui semblent d'ailleurs, après s'être fait l'écho d'un nouveau miracle, être revenus quelque peu sur leur position initiale, en ne parlant plus jamais de cette superhormone depuis plusieurs mois. Du même coup, cette mystification excessive est retombée comme un soufflet dans la population.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) CHANSON P., YOUNG J. – Endocrinologie - Doin, 2000. - 535 p.
- (2) POLONOVSKI Michel - Biochimie médicale, fascicule 1 - Masson et Cie - 255 p.
- (2') KROBOTH PD et al.- DHEA and DHEA-S: a review  
J Clin Pharmacol, 1999 ; 39 : 327-348.
- (3) BAULIEU EE., KELLY PA. – Hormones – Paris : Hermann, 1990. - 697 p.
- (4) SWERLOW JOHNSON - Nature et médecine: Les plantes qui guérissent - National geographic Society, 2000. - 400 p.
- (5) CAULIN C. et al.  
Rapport sur la DHEA. Groupe ad hoc du 3 Juillet 2001. - 10 p.
- (6) JONES J.A. et al.  
Use of DHEA in a patient with advanced prostate cancer : a case report and review.  
Urology 1997, 50, 784-8.
- (7) MUSCARELLA P. Et al.  
Oral dehydroepiandrosterone inhibits the growth of human pancreatic cancer in nude mice”  
J. Surg. Res., 1998 ; 79 (2) : 154-157.
- (8) BERG JP. Et al.  
“serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and thyroid cancer risk”  
Thyroid, 1999; 9 (3): 285-8.
- (9) ORNER GA. Et al.  
Carcinogenesis, 1998 ;19.
- (10) BAULIEU EE.  
« Neuroactive neurosteroids : dehydroepiandrosterone and DHEA sulfate »  
Acta Pediatr Suppl 1999 ;88(433) :78-80
- (11) Dr Thierry HERTOGHE, Dr Jules-Jacques NABET  
DHEA l'hormone du mieux-vivre.  
Presses du châtelet, 2002. 205 pages.
- (12) Anonyme  
Science et avenir, 2001, 46.

- (13) LAHITA, BRADLOW, KUNKLE  
« Alterations of estrogens metabolism in systemic lupus erythematosus »  
Arthritis Rheum 1979 ; 22 : 1195
- (14) LAHITA, BRALOW, GINZLER et al.  
low plasma androgens in women with systemic lupus eruthematosus.  
Arthritis Rheum, 1987 ; 30 : 241.
- (15) VAN VOLLENHOVEN  
Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus.  
Arthritis Rheum, 1995;38:1826.
- (16) VAN VOLLENHOVEN  
A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroandrosterone in severe systemic lupus erythematosus.  
Lupus, 1999;8:181.
- (17) DIALLOK, LOEMBA, OLIVIERA  
Inhibition of human immunodeficiency virus type-1.  
Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2000; 19: 2019-24.
- (18) FULOP T Jr et al.  
Relationship between the response to influenza vaccination and the nutritional status in institutionalized elderly subjects.  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1999; 54 (2): M59-64.
- (19) HENDERSON E et al.,  
Dehydroepiandrosterone and 16 alpha-bromo-epiandrosterone : inhibitors of Epstein-Barr virus-induced transformation of human lymphocytes.  
Carcinogenesis, 1981; 2 (7): 683-6
- (20) BATES GW Jr et al.  
Dehydroepiandrosterone attenuates study-induced declines in insulin sensitivity in post-menopausal women.  
Ann NY Academ. Sci, 1995; 774: 291-3.
- (21) LADRIERE L, et al.  
Effecets of dehydroepiandrosterone in hereditarily diabetic rats.  
Cell Biochem Funct, 1997; 15 (4) : 287-92.
- (22) THOMAS L et al.  
Relationships between age, dehydroepiandrosterone sulphate and plasma glucose in healthy men.

Age ageing, 1999; 28 (2): 217-20.

(23) RIZZA RA

Androgen effects on insulin action and glucose metabolism  
Mayo Clin Proc, 2000; 75 Suppl: S61-4.

(24) YOUNG J. et al.

J. Clin. Endocrino. Metab., 1997.

(25) ACHERMANN JC. et SILVERMANN BL.

Dehydroepiandrosterone replacement for patients with adrenal insufficiency.  
Lancet, 2001; 357: 1381-1382

(26) MAZAL L. et al.

PNAS, 2001

(27) Arrêté ministériel du 2 juillet 2000 (paru au Journal Officiel le 7 mars 2000).

(28) SCHMIDT JB et al.

The levels of androgen in serum in female acne patients.  
Endocrinol Exp, 1985; 19 (1):17-23.

GARD P.

Melatonine et DHEA : état des connaissances.

Thèse d'exercice : Pharmacie : Limoges : 2001 ; 318.

Prescrire rédaction

DHEA la nouvelle esbroufe.

Revue prescrire 2002 ; 4 (381) :283-90

GHESTEM Anne

Déhydroépiandrostérone : une thériaque ?

Thèse d'exercice : Pharmacie : Limoges : 1998 ; 312.



## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....p.7

### CHAPITRE 1 : LE VIEILLISSEMENT

I- Définition.....p.9

II- Effets du vieillissement.....p.9

    2-1- Effets du vieillissement sur les métabolismes.....p.10

    2-2- Effets du vieillissement sur le système nerveux.....p.10

    2-3- Effets du vieillissement sur les organes des sens.....p.11

    2-4- Effets du vieillissements sur le système cardiovasculaire.....p.11

    2-5- Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire.....p.13

    2-6- Effets du vieillissement sur l'appareil digestif.....p.13

    2-7- Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur.....p.13

    2-8- Effets du vieillissements sur l'appareil urinaire.....p.15

    2-9- Effets du vieillissement sur les organes sexuels.....p.15

    2-10- Effets du vieillissement sur la peau et les phanères.....p.15

    2-11- Effets du vieillissement sur le système immunitaire.....p.16

### CHAPITRE 2 : LA DHEA DANS L'ORGANISME

I- Biosynthèse et structure de la DHEA.....p.18

    1-1-Biosynthèse.....p.18

    1-2- Structure et conversion enzymatique.....p.21

    1-3- Les hormones stéroïdes.....p.22

II- Régulation par le système hypothalamo-hypophysaire et taux plasmatique.....p.25

    2-1- Axe hypothalamo- hypophysaire.....p.25

    2-2- Evolution de la concentration.....p.28

2-2-1- En fonction de l'âge.....	p.28
2-2-2- Rythme circadien.....	p.29
III- Métabolisme.....	p.30
3-1- Concept d'intracrinologie.....	p.30
3-2- Biosynthèse tissulaire des androgènes et estrogènes actifs à partir de la DHEA.....	p.30

### **CHAPITRE 3 : LA DHEA D'ORIGINE EXOGENE**

I- Historique.....	p.33
II- Ensemble des dénominations.....	p.33
III- Hemisynthèse industrielle.....	p.33
IV- Pharmacocinétique.....	p.34
4-1- Méthodes de dosage.....	p.34
4-2- Biodisponibilité.....	p.35
4-3- Distribution.....	p.35
4-4- Métabolisme.....	p.35
4-5- Elimination.....	p.36
V- Propriétés.....	p.36
5-1- Effets sur le vieillissement.....	p.36
5-1-1- Etude DHEAge.....	p.36
5-1-2- Effets de la DHEA chez la femme en périménopause.....	p.37
5-1-3- Rapport de l'Afssaps.....	p.38
5-2- DHEA et cancers.....	p.40
5-2-1- cancer de la prostate.....	p.40
5-2-2- Autres cancers hormono-dépendants.....	p.41
5-2-3- Cancers du pancréas.....	p.42
5-2-4- Cancer de la thyroïde.....	p.42
5-2-5- Cancer du foie.....	p.42
5-3- Stéroïde neuroactif.....	p.43
5-4- Potentiel immunomodulateur.....	p.43

5-4-1 Utilisation dans le traitement du lupus systémique érythémateux.....	p.44
5-4-2- Utilisation d'un analogue de la DHEA dans le traitement du SIDA.....	
5-4-3- La DHEA renforcerait l'action des vaccins antigrippe.....	p.46
5-4-4- En laboratoire, la DHEA combat la mononucléose.....	p.46
5-5- La DHEA et le diabète.....	p.47
VI- Indications.....	p.48
VII- Association entre les taux de DHEA et certains indicateurs de santé.....	p.50
VIII- Précautions d'emploi.....	p.50
IX- Effets indésirables.....	p.51
X-Contre-indications.....	p.52

#### **CHAPITRE 4 : LA LEGISLATION**

I- Spécialité pharmaceutique : non.....	p.54
II- Matière première : oui.....	p.54
III- Le statut de la DHEA.....	p.55
IV- La monographie.....	p.56
V- Les modalités d'obtention.....	p.61
5-1- L'ordonnance.....	p.61
5-2- La dispensation et la préparation.....	p.62
5-3- Les moyens illégaux.....	p.63

#### **CHAPITRE 5 : LE QUESTIONNAIRE**..... p.64

ANNEXES.....	p.77
Le SIDA.....	p.78
L'insuffisance antéhypophysaire ou panhypopituitarisme.....	p.80
Le lupus systémique érythémateux.....	p.81
CONCLUSION.....	p.82
BIBLIOGRAPHIE.....	p.83
TABLE DES MATIERES.....	p.86

## *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :*

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

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

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

BON A IMPRIMER N° 306

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Le vieillissement, ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme, est devenu un véritable problème de société.

Chaque époque a donc sa pilule de jeunesse. Aujourd'hui ce serait la DHEA ou déhydroépiandrostérone : un précurseur d'hormones stéroïdiennes, d'origine surrénalienne, dont la concentration plasmatique décroît avec l'âge. Ses effets réels sur les symptômes du vieillissement, sur les cancers, notamment hormono-dépendants, son potentiel neuroactif intéressant dans les pathologies dégénératives ou immunomodulateur intéressant sur des pathologies infectieuses ou auto-immunes. Toutes ses pistes ont été empruntées et rien, à l'heure actuelle, n'a été prouvé ou réfuté. Même si elle est intéressante, elle n'est d'ailleurs même pas utilisée dans les insuffisances surrénaliennes. Par contre, on connaît ses effets indésirables sur le plan cardiovasculaire et ses effets androgéniques et on suppose de ses effets oestrogéniques sur les cancers hormono-dépendants.

De plus, la législation concernant ce produit reste elle aussi assez floue, car même si elle bénéficie depuis peu d'une monographie à la Pharmacopée française, sa prescription et sa dispensation restent sous la responsabilité des professionnels de santé qui peuvent refuser ces actes car rien n'a réellement été démontré.

Qui mieux que les utilisateurs de DHEA peuvent parler de ses effets sur le vieillissement ? Ils ont donc accepté de répondre à quelques questions qui mettent en avant leurs connaissances et les améliorations ressenties, ainsi que le flou juridique qui permet de se fournir en DHEA par des moyens totalement illégaux.

## MOTS CLES

- Vieillessement
- DHEA
- Hormone surrénalienne
- Cancer
- Monographie
- Enquête

**AUVERT Kathia** - DHEA : mythe et réalité, les recommandations et les perspectives de traitement avec cette molécule mal connue, enquête auprès du public – 88 pages, Thèse de Pharmacie, 2003.