HAL open science

DHEA : bénéfices éventuels et modalités de prescription, enquête réalisée auprès de 38 patients

Thibault Cholvy

To cite this version:

Thibault Cholvy. DHEA : bénéfices éventuels et modalités de prescription, enquête réalisée auprès de 38 patients. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01277188

HAL Id: dumas-01277188

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01277188

Submitted on 22 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

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

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

B.U.M GRENOBLE
D 115 073982 5

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2004

N° 7047

DHEA :

Bénéfices éventuels et modalités de prescription.

Enquête réalisée auprès de 38 patients.

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

CHOLVY Thibault

Né le 18 mai 1978, à Echirolles (38)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble
Le 15 décembre 2004

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur C. Ribuot

Membres :

Madame D. Godin-Ribuot, PhD, Directeur de thèse

Madame C. Lujan, Pharmacien d'officine

Monsieur J-L. Bottin, Docteur en médecine

BIBLIOTHEQUE MEDECINE-PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
BURMEISTER	Wilhelm	Biophysique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie / Biotechnologie
GOULON	Chantal	Biophysique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique

Mise à jour du 06/10/2004

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques / Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

Je dédie cette thèse,

A mes grands parents, Paul et Huguette,

Votre accueil, votre soutien, votre amour et toutes ces petites attentions resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

A mes parents, Jean-Louis et Joëlle,

Un grand merci pour votre soutien et votre encouragement tout au long de ces années.

Que cette thèse soit l'expression de ma très grande reconnaissance et un témoignage de ma profonde affection.

A ma sœur et mon frère, Malvina et Pierre-Arnaud,

A tous les bons moments passés, présents et à venir. Merci.

A Chris,

Merci pour toutes ces belles choses que tu m'as fait découvrir, apprécier et aimer.

Je t'en serais à jamais reconnaissant.

En mémoire de Robert et Yvette,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT,

J'ai pu apprécier vos qualités d'enseignant et vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Trouvez ici l'expression de mon profond respect.

A Madame Diane GODIN-RIBUOT,

Pour votre aide, votre compétence et votre disponibilité et pour m'avoir soutenu dans ce travail.

Je suis honoré que vous ayez accepté de superviser cette thèse en tant que directeur.

Soyez assuré de mon entière reconnaissance.

A Madame Christiane LUJAN,

Sans qui cette thèse n'aurait pas eu lieu, je la remercie pour m'avoir guidé tout au long de son élaboration et pour m'avoir sacrifié beaucoup de temps.

De part vos compétences et l'amour de votre travail, vous avez avivé mon admiration pour ce merveilleux métier avec sa si belle croix verte.

A Monsieur le Docteur Jean-Luc BOTTIN,

Vous m'avez fait l'honneur de siéger à la soutenance de cette thèse, je vous exprime mes plus sincères remerciements.

Table des matières

Introduction 7

Partie A :La DHEA aujourd'hui 8

I. DHEA et généralités 9

1.1. Historique 10
1.2. Structure chimique 12
1.3. Caractéristiques physico-chimiques 15

II. DHEA et physiologie 16
2.1. Rappels anatomiques 17
2.2. Biosynthèse et régulation 18
2.3. DHEA plasmatique 21
2.4. Métabolisme, catabolisme et élimination 29

III. DHEA et activité pharmacologique : les différents effets 33

3.1. Effets sur les métabolismes : glucidique, lipidique et osseux 34
3.2. Effets sur le système cardiovasculaire 36
3.3. Effets sur: la mémoire, l'énergie, le bien-être, l'humeur et l'activité sexuelle 36
3.4. Effets sur la peau [9, 15] 37
3.5. Effets sur les cancers 38
3.6. Effets sur le système immunitaire et le VIH 38
3.7. Effets sur le Lupus Erythémateux Disséminé (LED) 38
3.8. Effets sur l'insuffisance surrénalienne 39
3.9. Effets sur la ménopause 39

IV DHEA et supplémentation à visée thérapeutique 40
4.1. Intérêt et public concerné [73] 41
4.2. Posologie et voie d'administration 42
4.3. Effets secondaires, interactions médicamenteuses / précautions d'emploi, contre-indications, et suivi médical 42
4.4. Aspect législatif : à l'étranger et en France 45
4.5. Rôles du pharmacien et du médecin en vertu de la position de leurs conseils de l'Ordre 46

Partie B : Enquête auprès de patients 47

I. Contexte de l'étude 49

II. Matériel et méthode 51

2.1. Objectif de l'étude 52

2.2. Situation des différentes officines 52

2.3. Le mode de recrutement 53

2.4. Recueil des données 53

2.5. Exploitation des données 55

III. Résultats 56

3.1. Caractéristiques de notre population 57
3.1.1. Répartition selon le sexe 57
3.1.2. Répartition selon l'âge 58
3.1.3. Répartition selon la catégorie socioprofessionnelle 59
3.1.4. Antécédents des patients 62
3.1.5. Traitement post-ménopausique 63
3.1.6. Niveau de connaissance et d'information des patients 64

3.2. Le traitement et son suivi 66
3.2.1. Les instigateurs du traitement 66
3.2.2. La durée de traitement 67
3.2.3. Le prescripteur 68
3.2.4. Suivi médical 69
3.2.5. Bilan et suivi biologique 70
3.2.6. Posologies 73

3.3. Effets avant et après traitement 75
3.3.1. Le ressenti du patient avant traitement 75
3.3.2. Présence ou absence d'effets bénéfiques consécutifs à la prise de DHEA 76
3.3.3. Durée de latence des effets 77
3.3.4. Améliorations liées à la prise de DHEA 78
3.3.5. Effets secondaires 87

IV. Discussion 88
4.1. Les limites de l'étude 89
4.2. Analyse des résultats généraux 90
4.2.1. Etude de la population 90
4.2.2. Le traitement 92

Conclusion 97

Bibliographie 100

Annexes 112

Serment des apothicaires 129

« L'essentiel n'est pas de vivre mais de bien vivre. »

Platon

« Chaque âge a sa beauté et cette beauté doit toujours être une liberté. »

Plon

En démontrant le rôle ubiquitaire des hormones et leur implication dans tous les processus cellulaires, on peut penser que plus que jamais, l'homme du XXIe siècle est hormonal.

Les fonctions hormonales sont multiples et capitales car elles permettent la différenciation hommes/femmes et sont à l'origine des troubles observés chez les individus.

On leur doit : la possibilité de croître, de se développer, de se reproduire et de lutter contre le stress.

Pourquoi ne contribueraient-elles pas à notre longévité ?

La déhydroépiandrostérone ou DHEA, stéroïde sexuel produit par les glandes surrénales, est une des hormones capables de se convertir, via un système enzymatique spécifique, en hormone mâle (testostérone) ou femelle (œstrogène).

Du fait de la décroissance incontestable de son taux sanguin avec l'âge, la rumeur prête à la DHEA une réputation de potion de jouvence, de pilule miracle, d'antidote de l'âge ou encore de philtre antivieillissement suscitant un intérêt croissant de la part du grand public et des médecins **[67]**.

La question est de savoir si cette chute de sécrétion avec l'âge correspond à une véritable déficience hormonale délétère ou au contraire à une adaptation hormonale bénéfique au vieillissement.

Aujourd'hui en 2004, quelles sont les informations et données scientifiques disponibles sur ce sujet ?

Partie A :

La DHEA aujourd'hui

I. DHEA et généralités

La DHEA, dénomination abrégée de DéHydroEpiAndrostérone ou encore prastérone, et son sulfate, le DHEA-S, sont des hormones stéroïdes, synthétisées principalement par les glandes surrénales à partir du cholestérol sous le contrôle de l'« hormone corticotrope hypophysaire » ou « adrenocorticotrophin hormone » (ACTH) produite par l'hypophyse.

La DHEA est l'hormone stéroïde la plus abondante de l'organisme **[68]**.

Elle est le précurseur des androgènes et des oestrogènes, d'où l'appellation « mother hormone » ou « hormone mère ».

Elle serait impliquée dans les mécanismes du vieillissement **[68]**.

1.1. Historique

Bien qu'ayant connu un succès médiatique ces dernières années, l'histoire de la DHEA a commencé dans les années 1930.

Dès 1931, l'Allemand Adolf Butenandt, prix Nobel de chimie en 1939, isole dans les urines humaines la DHEA, sous sa forme libre. **[14]**

En 1944, les docteurs Munson, Gallagher et Koch isolent le sulfate de DHEA. **[25]**

En 1954, la DHEA est isolée dans le sang humain après traitement du plasma en pH acide par les docteurs Migeon et Plager. **[45]**

Symington et al. découvrent en 1956 que la DHEA est produite par la partie interne du cortex surrénalien. **[59]**

En 1958, le français Max Fernand Jayle, Professeur de biochimie à la faculté de Médecine de Paris, arrive à doser précisément la décroissance quasi linéaire de la DHEA sanguine chez l'homme et la femme au fur et à mesure du vieillissement. **[72]**

En 1960, le Professeur Etienne-Emile Baulieu, ancien élève du Professeur Jayle, démontre que la DHEA est synthétisée par les surrénales sous forme de sulfate de DHEA.

Dans les années 70, de nombreuses études internationales révèlent des effets bénéfiques de la DHEA sur les animaux. **[72]**

Kalimi et Regelson en 1990 **[32],** Bellino et al. **[11]** en 1995 et Thijssen et Nieuwenhuyse **[60]** en 1999 montrent que la DHEA à haute dose peut prolonger la durée de vie des animaux, traiter certaines obésités d'origine génétique, protéger de l'athérosclérose et prévenir certains cancers et maladies virales.

En 1994, le Professeur Yen, de l'université de San Diego (Californie) confirme l'action anti-vieillissement de la DHEA (changements biologiques, physiques et psychologiques) par la publication des premiers résultats des essais positifs chez l'homme. **[25]**

En 1995, l'Académie des Sciences de New-York organise la première conférence internationale sur la DHEA. Vermeulen déclare : *« la DHEA a un effet positif sur le bien-être, la réponse à la vaccination, la mémoire, et est très active contre l'athérosclérose ».* **[72]**
La même année, la Food and Drug Administration (FDA) autorise la commercialisation de la DHEA comme complément alimentaire aux Etats-Unis. **[72]**

En 1996, Fernand Labrie, de l'Hôpital Laval de Québec, démontre que la prise de DHEA permet une augmentation sensible de la densité osseuse et par conséquent l'importance d'une supplémentation dans la lutte contre l'ostéoporose. **[25]**

En 2000, l'étude DHEAge des Professeurs Baulieu et Forette est publiée, elle montre des effets positifs sur la peau, les os et la libido. **[9]**

La DHEA est inscrite à la Pharmacopée dès janvier 2003. **[70]**

1.2. Structure chimique

Comme tous les stéroïdes surrénaliens, la DHEA présente le cycle pentano-perhydrophénanthrène comme structure de base.

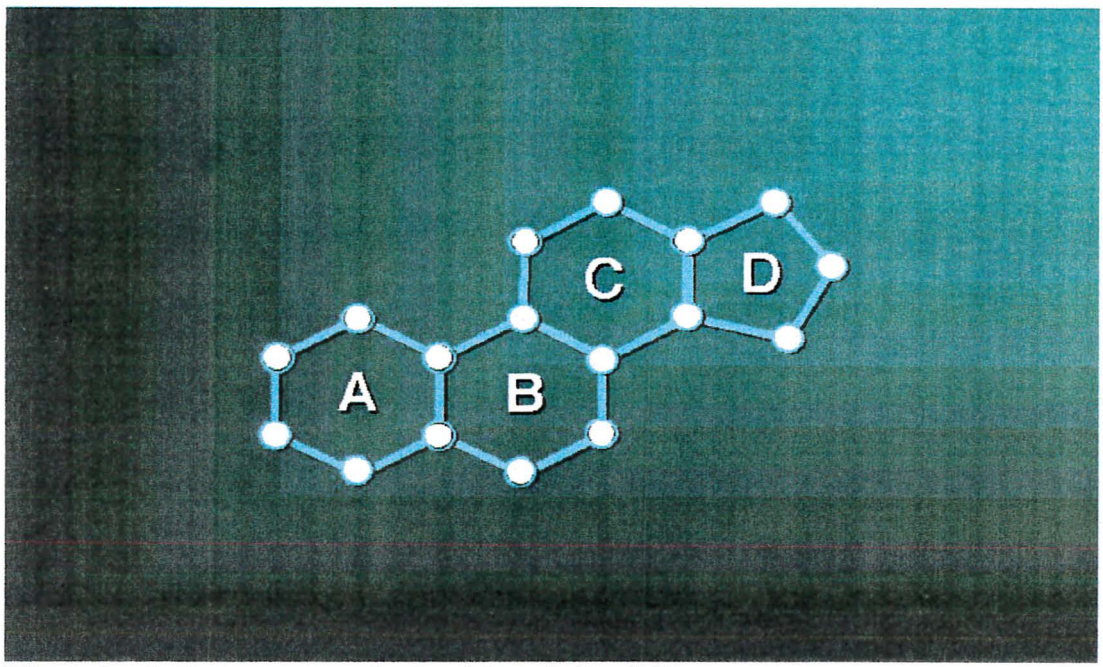


Figure 1. Cycle pentano-perhydrophénanthrène **[73]**

Cette structure comporte un cycle pentagonal (cyclopentane) et trois cycles hexagonaux (comme le cyclohexane).

La DHEA dérive du plus connu des stérols : le cholestérol.

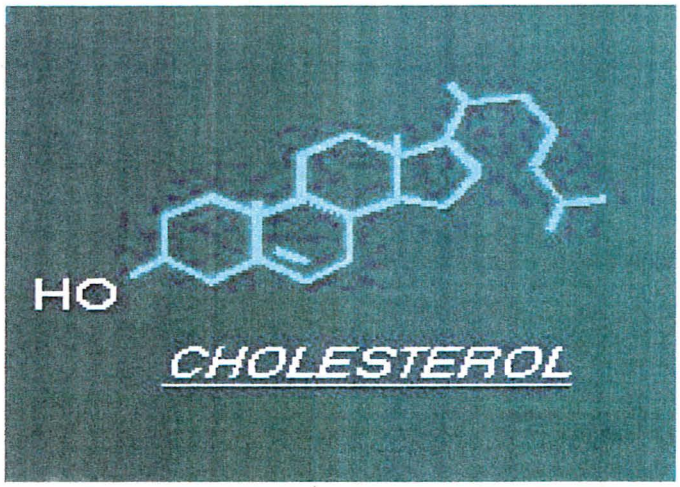


Figure 2. Structure du cholestérol **[73]**

Du sigle DHEA ou déhydroépiandrostérone découle le fait qu'on a affaire à un dérivé de l'androstane (noyau stéroïde à 19 atomes de carbone).

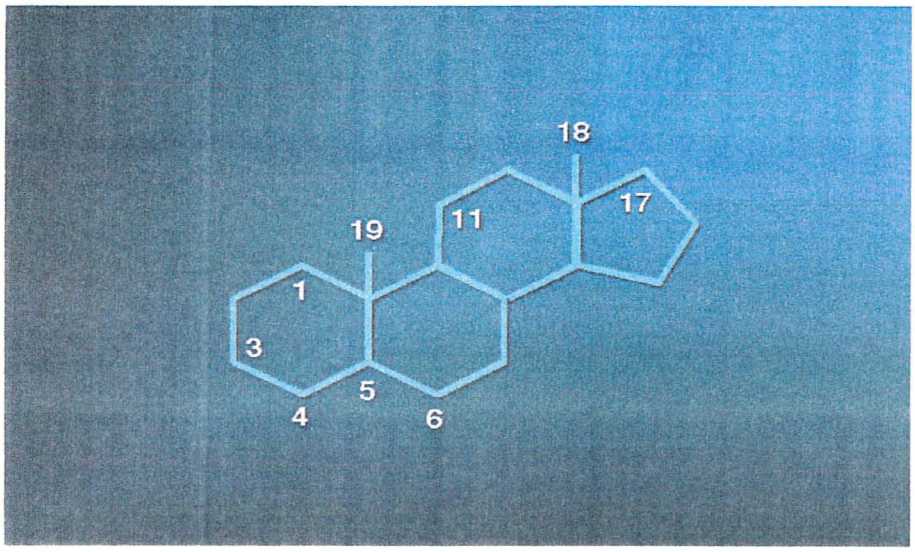
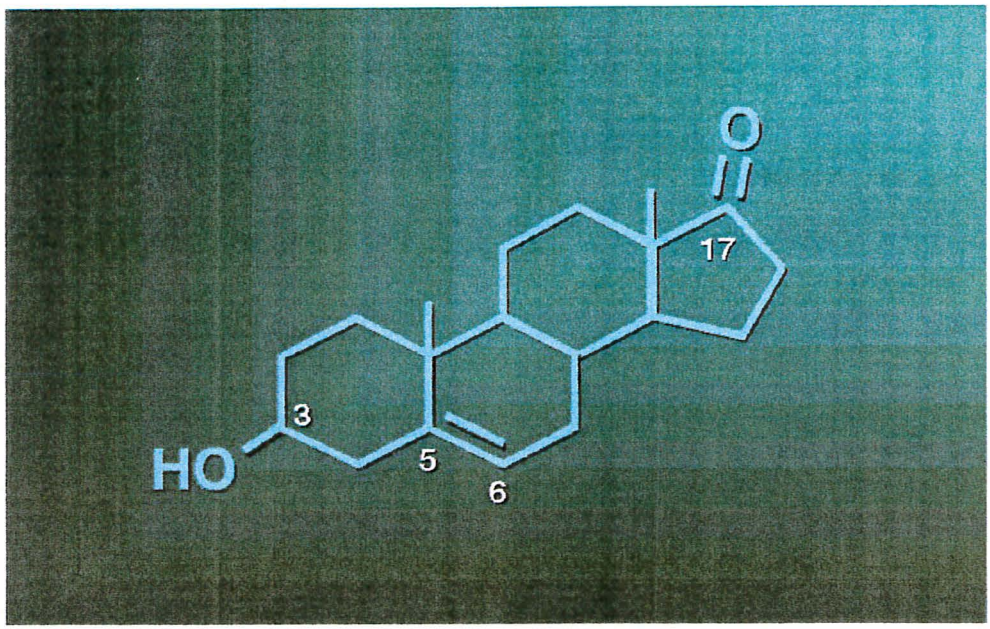
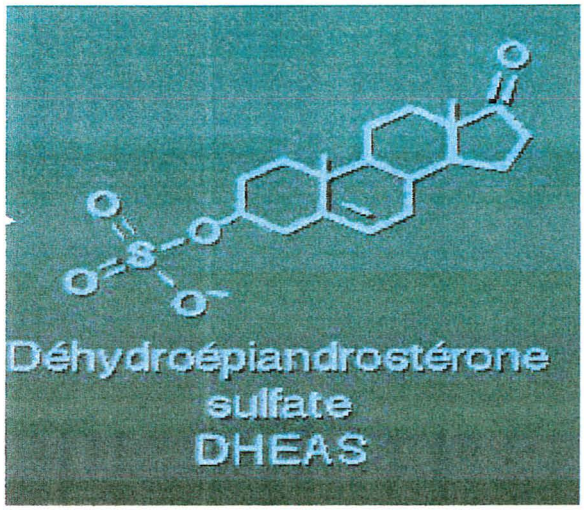


Figure 3. Structure de l'androstane **[73]**

On obtient ainsi, les formules de la DHEA (C19 H28 02) et de son sulfate, le DHEA-S (C19 H28 O5 S).



DHEA



DHEA-S

Figure 4. Structures de la DHEA et de son sulfate, le DHEA-S **[73]**

Le nom chimique de la DHEA est le 3ß-hydroxyandrost-5-ène-17-one et sa dénomination commune internationale (DCI) : la prastérone.

On remarque la présence d'une double liaison en position Δ5-6 (comme le cholestérol), d'où la dénomination « déhydro ».

En C3, le groupement hydroxyle estérifiable se trouve en configuration 3ß ou « épi », c'est à dire en dessus du plan général de la molécule.

De plus, la fonction cétone en 17 justifie son appellation de dérivé de l'androstérone, d'où le préfixe « -one ».

La structure du sulfate de DHEA, le DHEA-S, implique une estérification de l'hydroxyle, catalysée par une sulfotransférase ou sulfokinase, par l'acide sulfurique au niveau du carbone C3.

1.3. Caractéristiques physico-chimiques

La formule brute et le poids moléculaire de la DHEA sont respectivement : C19 H28 O2 et 288,4.

Organoleptiquement, il s'agit d'une poudre fine cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'alcool et le chlorure de méthylène mais pratiquement insoluble dans l'eau.

Le point de fusion de la DHEA se situe entre 146°C et 151°C.

La spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge et la chromatographie sur couche mince sont les deux principales méthodes d'identification. **[70]**

II. DHEA et physiologie

2.1. Rappels anatomiques

Les glandes surrénales sont de petites glandes situées sur les reins.

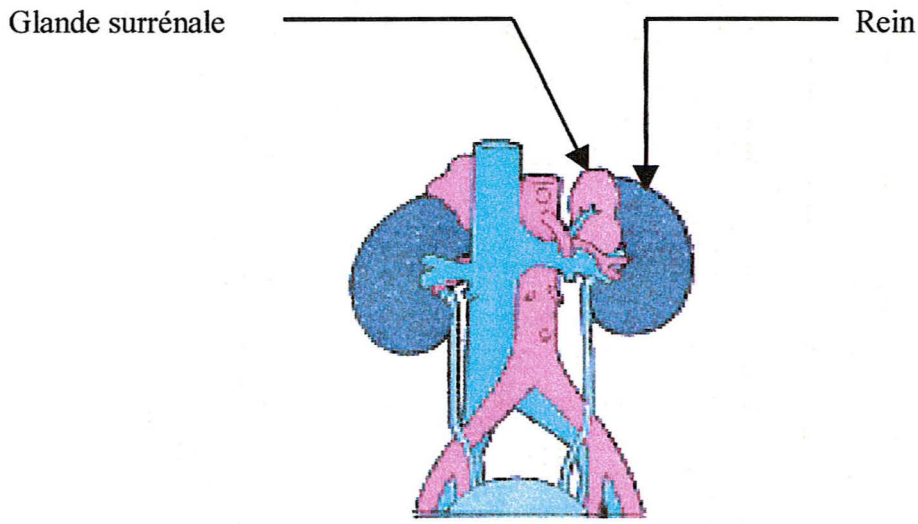


Figure 5. Rein et surrénale

On leur dénombre deux entités anatomiques qui sécrètent différents type d'hormones :

✓ la médullosurrénale, lieu de synthèse des catécholamines (adrénaline et noradrénaline), hormones du stress.

✓ la corticosurrénale (partie périphérique de la glande), sécrète trois grands types d'hormones **[23]** :

→ la zone réticulée, lieu de synthèse des androgènes dits mineurs: DHEA (DHEA-S majoritairement) **[67]** et androstènedione.

→ les glucocorticoïdes sont synthétisés au niveau de la zone fasciculée

→ la zone glomérulée synthétise l'aldostérone (minéralocorticoïde ayant un rôle dans la régulation de la pression artérielle).

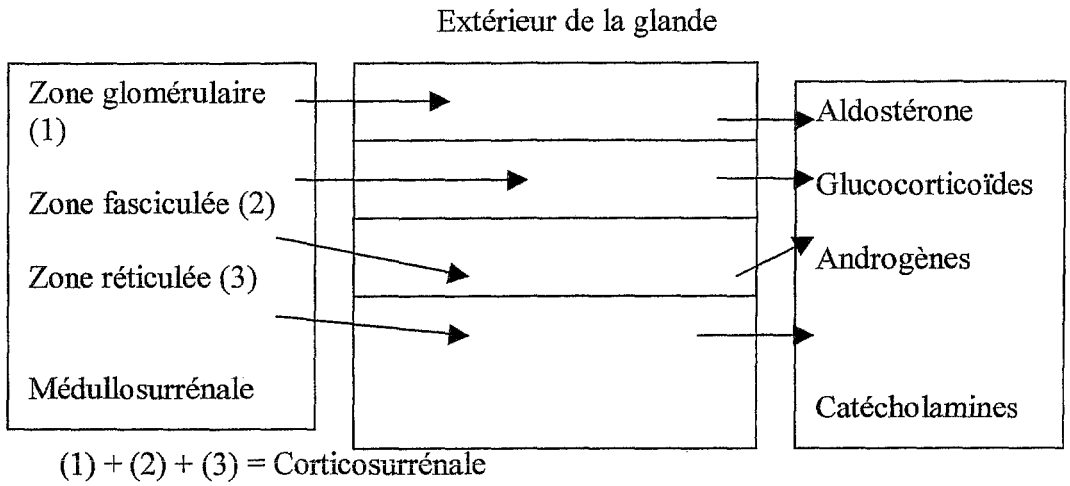


Figure 6. Produits sécrétés par la médullosurrénale et la corticosurrénale **[26]**

2.2. Biosynthèse et régulation

La DHEA est produite sous le contrôle de l'ACTH (comme toutes les hormones stéroïdes) à partir du cholestérol principalement au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale chez l'homme et la femme.

Il semblerait que la DHEA possède des propriétés neurotrophiques et excitatrices du fait d'une faible production au sein même du cerveau et du système nerveux, d'où le concept de neurostéroïdes (stéroïdes fabriqués par le système nerveux central). **[7,8,17]**

Au niveau des ovaires et des testicules, on retrouve également une faible production de DHEA, qui jouerait le rôle de produit intermédiaire de la synthèse des hormones sexuelles testostérone et œstrogène. **[20,6]**

Suite à une stimulation par l'"hormone de libération de la corticotropine" ou "Corticotrophin Releasing Factor" (CRF) libéré par l'hypothalamus, l'hypophyse sécréte l'ACTH.

L'ACTH va ainsi pouvoir stimuler les récepteurs de la corticosurrénale et donc déclencher la chaîne de synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol (précurseur) à court terme. A long terme, elle provoque la croissance du tissu surrénalien.

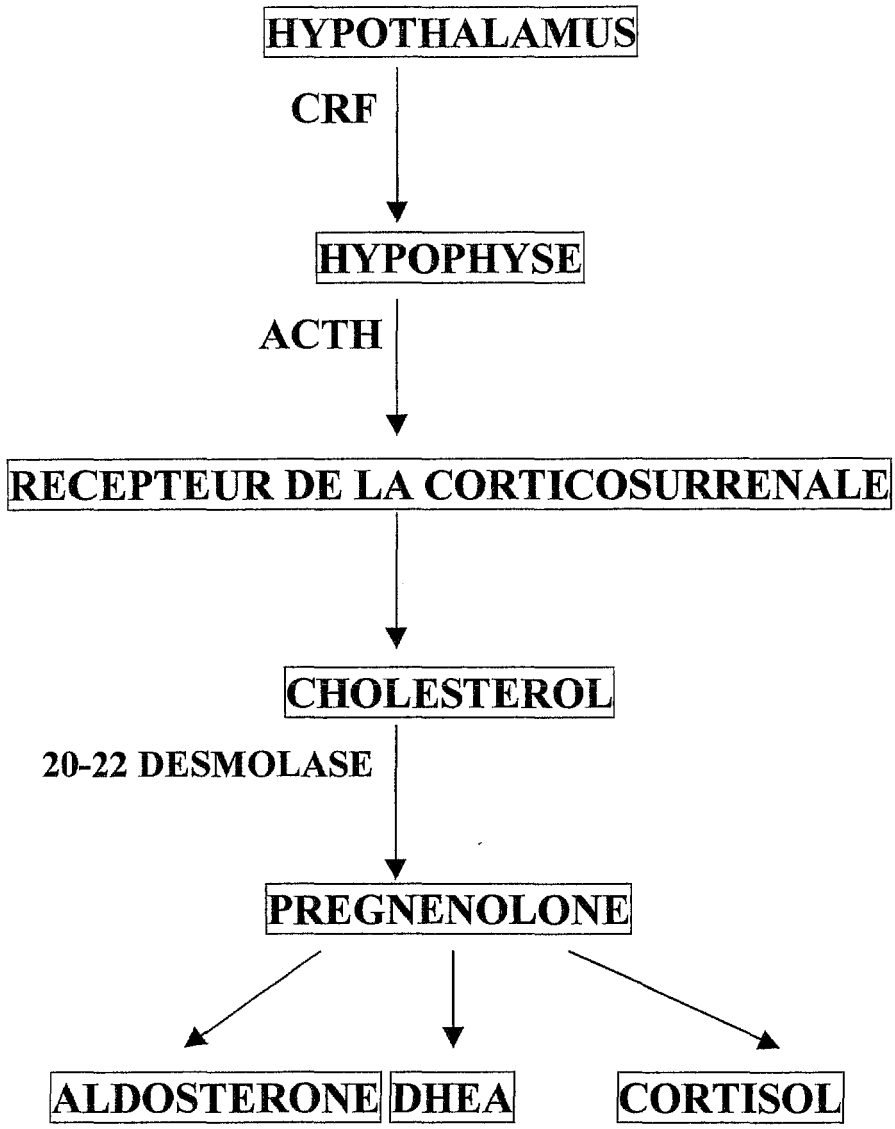


Figure 7. Biosynthèse des hormones stéroïdes

Les surrénales peuvent être stimulées par de très faibles doses d'ACTH. La DHEA semble être la plus sensible à cette médiation. **[25]**

Outre cette influence hypophysaire, la régulation de la DHEA semble être également sous la dépendance de facteurs extrasurrénaliens tels que l'insulinémie. **[57]**

Sous l'influence d'une enzyme de coupure, la 20-22 desmolase, le cholestérol est transformé en prégnénolone (stéroïde intermédiaire), précurseur de toutes les hormones synthétisées dans les trois zones de la corticosurrénale, les ovaires et les testicules. Cette première étape est l'étape limitante de cette chaîne.**[13]**

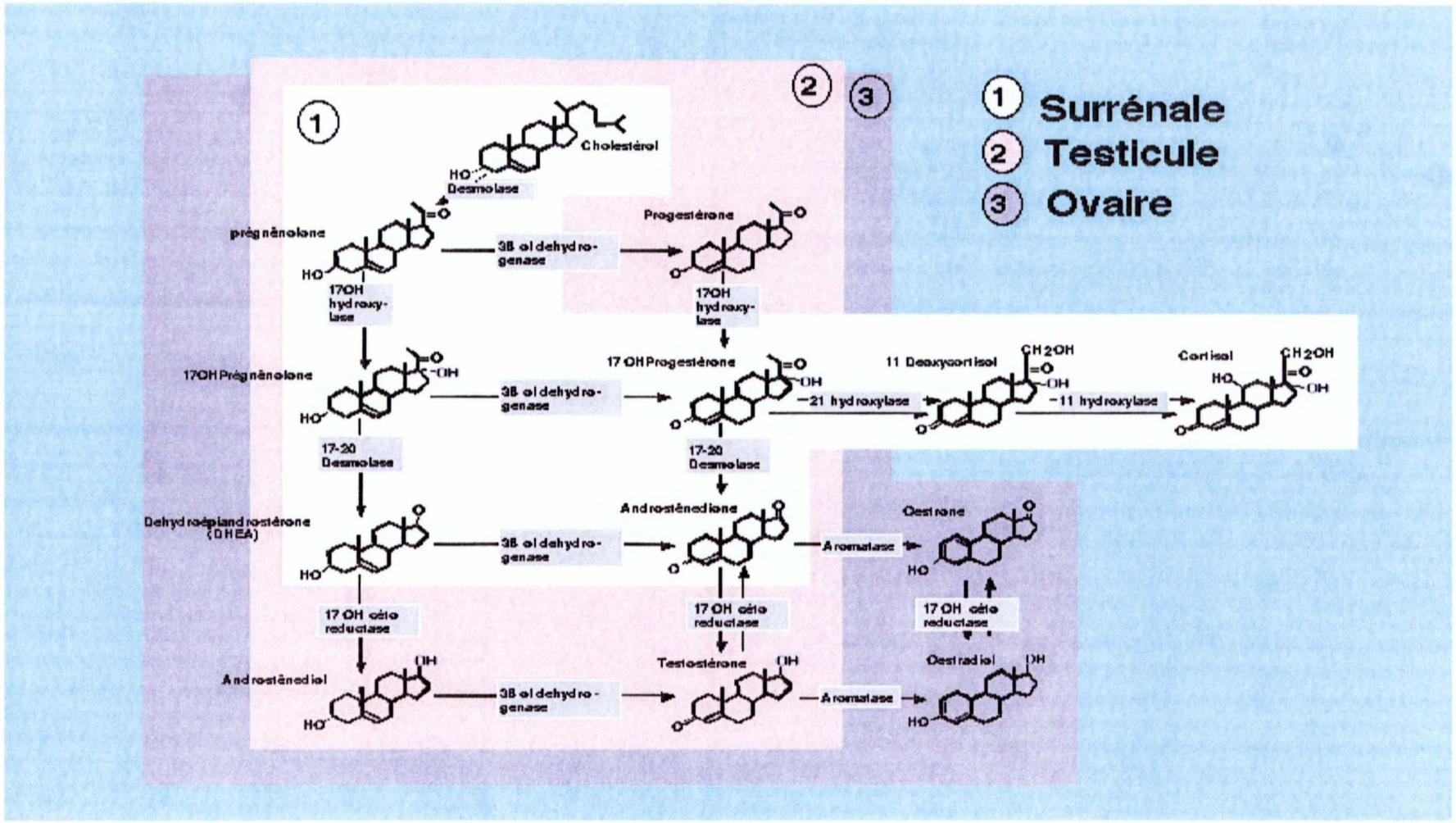


Figure 8. Synthèse de la DHEA, de l'androstènedione, des androgènes et des oestrogènes **[76]**

Sous l'action de deux enzymes: la 17αhydroxylase puis la 17-20 desmolase, on obtient la DHEA à partir de la pregnénolone.

La DHEA issue de la prégnénolone sera convertie en oestrogènes (par l'intermédiaire du système enzymatique nommé "aromatase" retrouvé au niveau du foie, du tissu adipeux et du cerveau) et en testostérone, intervenants dans le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires selon le schéma simplifié suivant:

Indirectement, la DHEA peut donc avoir une action féminisante.

De plus, du fait qu'elle permet la formation d'autres hormones (testostérone et oestrogènes), la DHEA est une pro-hormone.

En résumé, au niveau des cellules endocrines, le cholestérol est transformé en stéroïdes intermédiaires (prégnénolone et DHEA), qui permettent à leur tour la fabrication d'hormones stéroïdes sexuelles gonadiques (testicules et ovaires) et surrénaliennes (corticosurrénale), sécrétées dans la circulation sanguine.

DHEA et prégnénolone ont leur propres activités biologiques au niveau des cellules cibles.

La régulation de la synthèse des hormones corticosurrénaliennes se fait à l'aide d'un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que sous l'influence d'un rythme circadien (variation de la synthèse en fonction de l'heure de la journée). **[25]**

2.3. DHEA plasmatique

2.3.1. Les différentes formes plasmatiques

Chez l'être humain, la DHEA existe sous deux formes dans la circulation sanguine: la forme libre DHEA et la forme sulfatée DHEA-S.

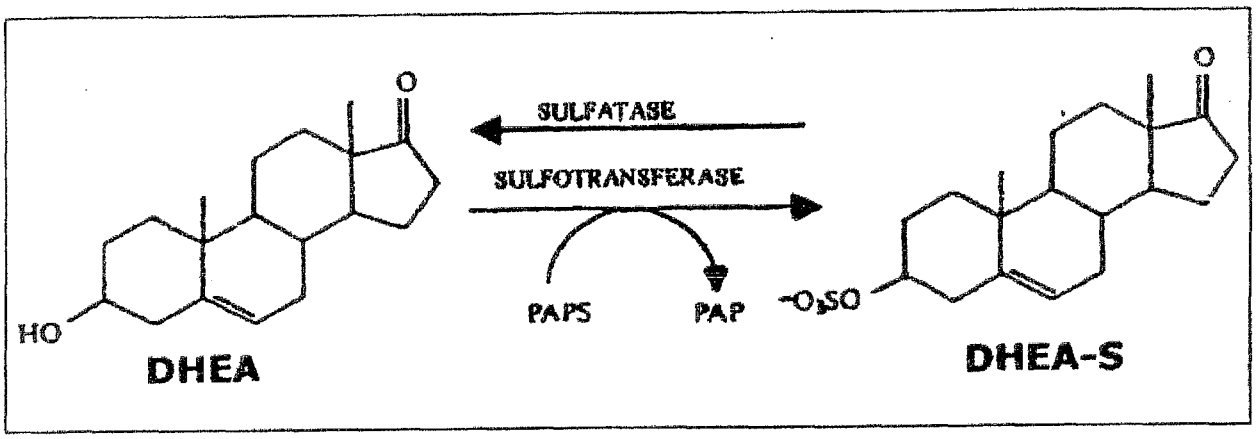


Figure 9. Interconversion entre DHEA et DHEA-S

Ces deux formes sont en interconversion permanente dans l'organisme **[73]**, mais le DHEA-S, principale forme circulante, représente ainsi un réservoir hormonal **[22,15]**.

Grâce au transfert d'un groupe sulfate (sulfatation) provenant du 3'phosphoadénosine-5'phosphosulfate (PAPS) sur la fonction 3β OH, la DHEA synthétisée est alors transformée en DHEA-S dans les surrénales et les tissus périphériques (foie, intestin par effet de premier passage).

Au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale ainsi qu'au niveau du foie, de l'intestin, des muscles et du système nerveux central, l'immunohistochimie et la microscopie électronique ont permis la mise en évidence d'une sulfotransférase, enzyme responsable de la conversion de la DHEA en DHEA-S. **[16,33]**

L'hydrolyse de la fonction ester par une sulfatase présente au niveau tissulaire permet le retour à la forme DHEA libre. **[68]**

A noter que la solubilité et la demi vie du stéroïde sont augmentées par la présence du groupe sulfate chargé.

2.3.2. Concentrations plasmatiques

Avec des concentrations de l'ordre du ng/mL pour la DHEA et du µg/mL pour le DHEA-S (100 fois supérieures à celle de la DHEA **[67]**), le DHEA-S est le stéroïde le plus abondant de l'organisme **[6,50]**. Sa valeur correspond à 10 fois celle du cortisol et environ 400 fois celle de la testostérone **[30]**.

La forme de stockage de la DHEA semble être le DHEA-S, dont le taux plasmatique reste stable tout au long de la journée alors que celui de la forme libre DHEA varie en fonction du rythme circadien dont nous reparlerons plus loin.

D'un individu à l'autre, le taux de DHEA-S est très variable.

L'âge, le sexe, le stress, la maladie ainsi que des facteurs individuels sont responsables de ces variations.

	Maladies	**Médicaments**	**Divers**
Facteurs diminuant le DHEA-S	- Insuffisance surrénalienne - Déficit en 17αhydroxylase - Anorexie mentale - Lupus érythémateux - Insuffisance rénale - Polyarthrite rhumatoïde - Carence en antioxydants (vitamine C et E, sélénium, magnésium)	- Glucocorticoïdes - Dopamine - Insuline - Œstrogènes - Diurétiques	
Facteurs augmentant le DHEA-S	- Cancers de la surrénale - Déficit en 11β hydroxylase - Déficit en 21β hydroxylase	- Alprazolam / Xanax® - Administration aigue d'ACTH	Tabac

Tableau 1. Facteurs modifiant le taux de DHEA-S **[25]**

En effet, le stress ainsi qu'une susceptibilité accrue aux maladies sont les deux facteurs essentiels du déclin de fabrication de la DHEA dès l'âge de 30 ans.

De plus, le taux sanguin de DHEA-S dépendrait également de facteurs héréditaires.**[56]**

Un taux sanguin de DHEA-S bas est un marqueur non spécifique d'un mauvais état de santé.

2.3.3. Variations au cours du nycthémère

Du fait de la stimulation dose-dépendante de l'ACTH libérée par l'hypophyse de façon cyclique sur les sécrétions de DHEA et de cortisol, la DHEA a également un rythme circadien **[55]** responsable de la synthèse variable selon l'heure de la journée.

La nuit la sécrétion de DHEA est supérieure à celle de la journée mais plus précisément vers 8 heures du matin, on retrouve un pic donc la quantité la plus importante de DHEA.

Chez le sujet âgé, ce rythme nycthéméral disparaît.

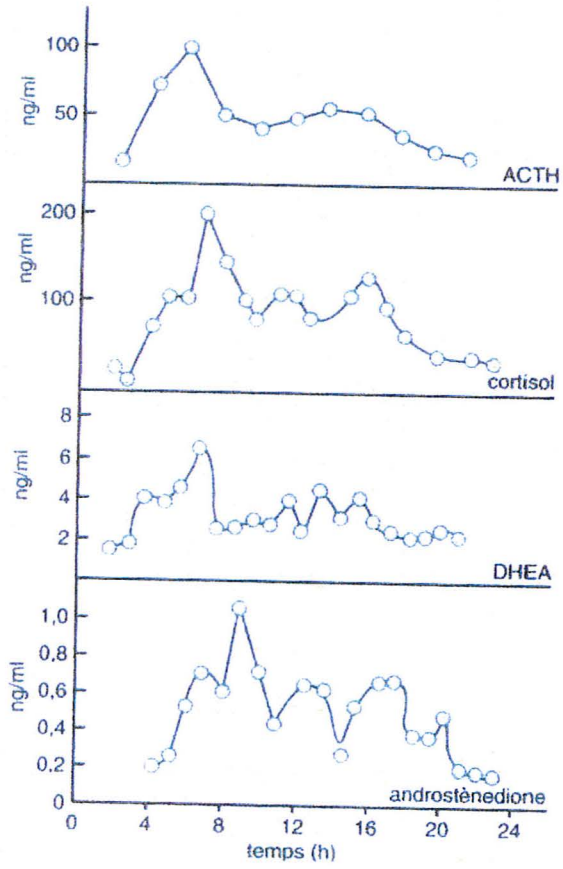
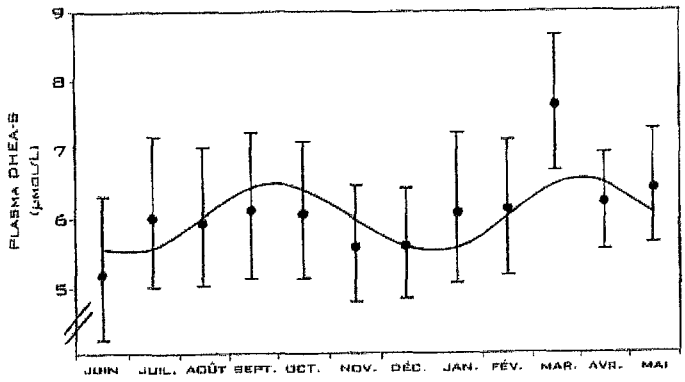


Figure 10. Synthèse variable selon l'heure des hormones corticosurrénaliennes **[26]**

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe précédent, le taux plasmatique du DHEA-S reste à des concentrations relativement stables au cours du temps du fait de sa faible clairance (5-20L/24h contre 2000L/24h pour la DHEA **[6]**) et de sa longue demi-vie (20h contre 15-30 min pour la DHEA **[40,71]**).

Ainsi, tout prélèvement sanguin ayant pour but un dosage du DHEA-S peut-être réalisé à n'importe quel moment de la journée alors que le dosage de la DHEA ne peut se faire que vers 8h du matin lorsque la concentration plasmatique est la plus élevée.

Toutefois, les taux plasmatiques de DHEA-S varient en fonction de la saisonnalité. Entre août et octobre, la concentration en DHEA-S est supérieure et est maximale entre février et avril. **[50]**



Source : Clinical Chemistry 46 : 4 ; 551-559 (2000).
Seasonal and biological variation of blood concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate (o) in healthy women.

Figure 11. : Variation saisonnière des taux plasmatiques de DHEA-S **[21]**

2.3.4. Evolution en fonction de l'âge, du sexe, et de l'individu

Tout au long de la vie, la concentration plasmatique en DHEA évolue. **[50,51]**

L'âge et le sexe du sujet étudié influencent les valeurs de DHEA. **[12]**

La diminution de l'activité de l'enzyme 17-20 desmolase (enzyme permettant la transformation de la 17 hydroxypregnenolone en DHEA) explique en partie le mécanisme de la chute de DHEA avec l'âge. **[41]**

Chez le fœtus, les glandes surrénales produisent juste avant la naissance de très fortes quantités de DHEA (et de DHEA-S) dont une partie est transformée en œstrogènes par le placenta, permettant ainsi les contractions et la parturition. Le taux élevé de DHEA-S retrouvé le premier jour de vie (environ 1400 ng/mL) s'explique par cette synthèse accrue. **[20]**

Le niveau de DHEA chute de manière très importante le premier mois de vie, il continue ensuite de baisser pour atteindre son niveau le plus bas vers l'âge de un an.

Jusqu'à l'âge de 6-8 ans, les surrénales se mettent en veille (production faible de DHEA).

A partir de sept ans, le taux plasmatique de DHEA remonte progressivement et corrélativement avec l'âge (adrénarche) jusqu'à l'obtention d'un pic vers l'âge de 25-35 ans. **[50,3]**

Au cours du vieillissement, passé ce pic, on observe une diminution de la concentration plasmatique de DHEA (lien avec l'adrénopause, diminution des cellules réticulées du cortex surénalien) proportionnellement à l'âge **[50,29]** (2,3% par an pour les hommes et 3,9% par an chez les femmes **[44,42]**). C'est pour cette raison que Forette pense que la DHEA est un marqueur du vieillissement, avis non partagé par l'AFSSAPS du fait de la grande variabilité interindividuelle (variation d'un facteur 1 à 20 dans une même tranche d'âge **[71]**).

Des facteurs héréditaires semblent influencer la concentration de DHEA. **[56]**

Chez les femmes, la ménopause ne modifie en rien la chute de DHEA avec l'âge. **[44,69]**

A 70 ans, nous ne fabriquons pratiquement plus de DHEA, il ne reste plus que 1/7 des valeurs maximales pour les hommes contre 1/5 pour les femmes. **[50]**

A 90 ans, les taux de DHEA-S ne représentent plus que 5% des taux retrouvés à 25 ans.

Même si la différence diminue avec l'âge, les concentrations plasmatiques de DHEA sont 10 à 20% plus élevées chez les hommes que celles des femmes **[50,49]** (avant l'âge de 15 ans, pas de variation significative entre les deux sexes **[20]**).

Age (ans)	Femmes (ng / mL)	Hommes (ng / mL)
15-20	500- 4000	750 - 5300
21-30	700 – 4250	1240 - 5500
31-40	650 – 4200	1000 - 5100
41-50	500 – 3750	750 - 4750
51-60	350 – 3000	700 - 3850
61-70	200 – 2150	500 - 2800
71-80	125 – 1500	400 - 1900

Tableau 2. Evolution du taux plasmatique du DHEA-S en fonction de l'âge et du sexe **[54]**

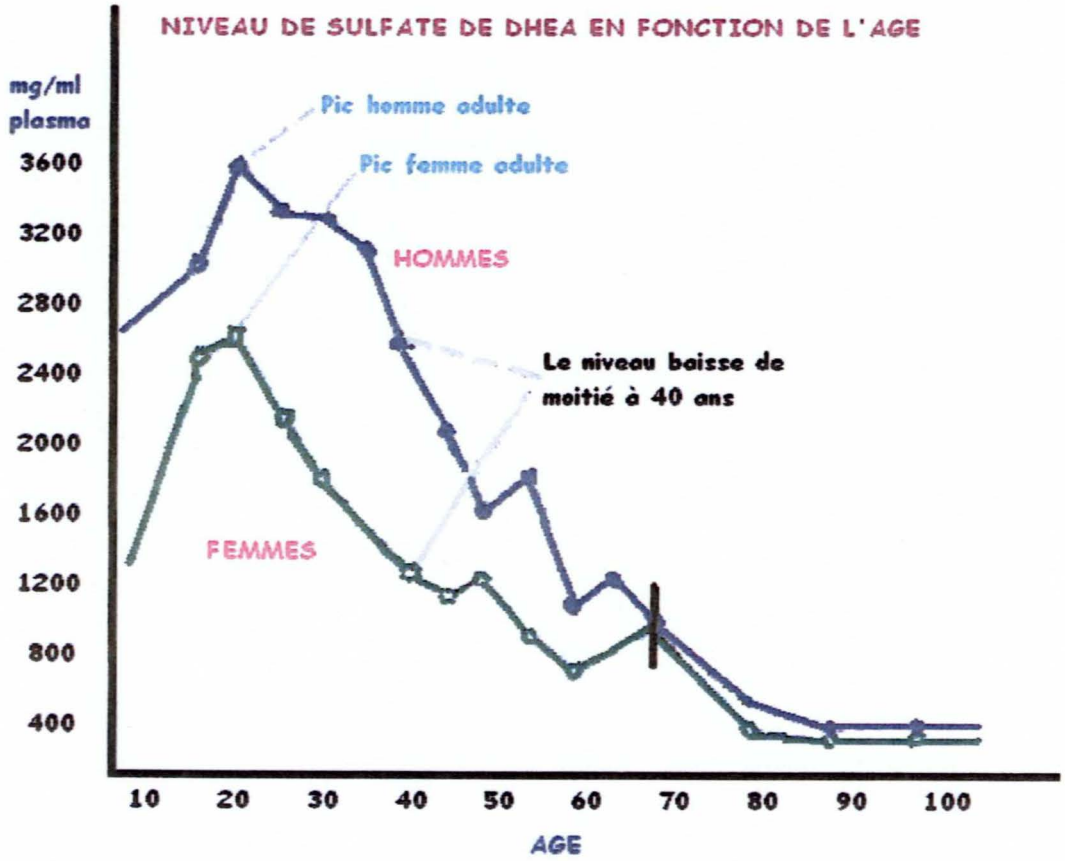


Figure 12. Evolution du taux sanguin du DHEA-S en fonction de l'âge **[21]**

De plus, il existe des variations interindividuelles, pour une même tranche d'âge chez des sujets différents (facteur de 1 à 20), d'où la difficulté d'établir des valeurs normales.

Finalement 20% des individus connaissent au contraire une augmentation de leur taux de DHEA au lieu d'une diminution. **[51]**

En résumé, le vieillissement est donc une des étapes de la vie associée à une diminution du DHEA-S. Les processus impliqués dans ces modifications de la composition du corps sont en partie liés à des modifications hormonales.**[15]** Une prévention serait donc possible par l'administration de ce stéroïde, à doses substitutives, aux personnes âgées **[68]**.

2.3.5. Transport

Le DHEA-S est fortement lié aux protéines de transport, ce qui lui apporte une certaine stabilité. **[19]**

La Sex Hormone Binding Protein (SHBG) (haute affinité et faible capacité) et l'albumine (faible affinité et forte capacité) sont des protéines de transport permettant aux hormones stéroïdes de circuler dans le sang de façon liées. Ces liaisons ont pour effet d'inactiver temporairement l'hormone et de la protéger de la métabolisation (seule la fraction libre est active). **[19]**

La DHEA est liée à 90% à l'albumine, 3-8% à la SHBG et 4% sous forme libre tandis que le DHEA-S, forme de stockage de la DHEA, est lié à 97-99% à l'albumine (d'où sa faible voie d'élimination métabolique). **[71,22]**

2.4. Métabolisme, catabolisme et élimination

Comme nous l'avons déjà abordé précédemment, la DHEA est le précurseur de nombreuses hormones stéroïdes sexuelles.

Elle est à l'origine de 30% des androgènes et de 90% des œstrogènes synthétisés chez la femme post-ménopausée. **[37]**

Cette synthèse de stéroïdes sexuels à partir du métabolisme de la DHEA ne se fait qu'au niveau des cellules contenant des récepteurs androgèniques et œstrogèniques (tissu adipeux, os, muscles, seins, prostate, peau, cerveau, foie...) avec formation d'un pool plasmatique.

Cholestérol → DHEA(S) → Testostérone → Oestradiol

Corticosurrénales

Testicules

Ovaires

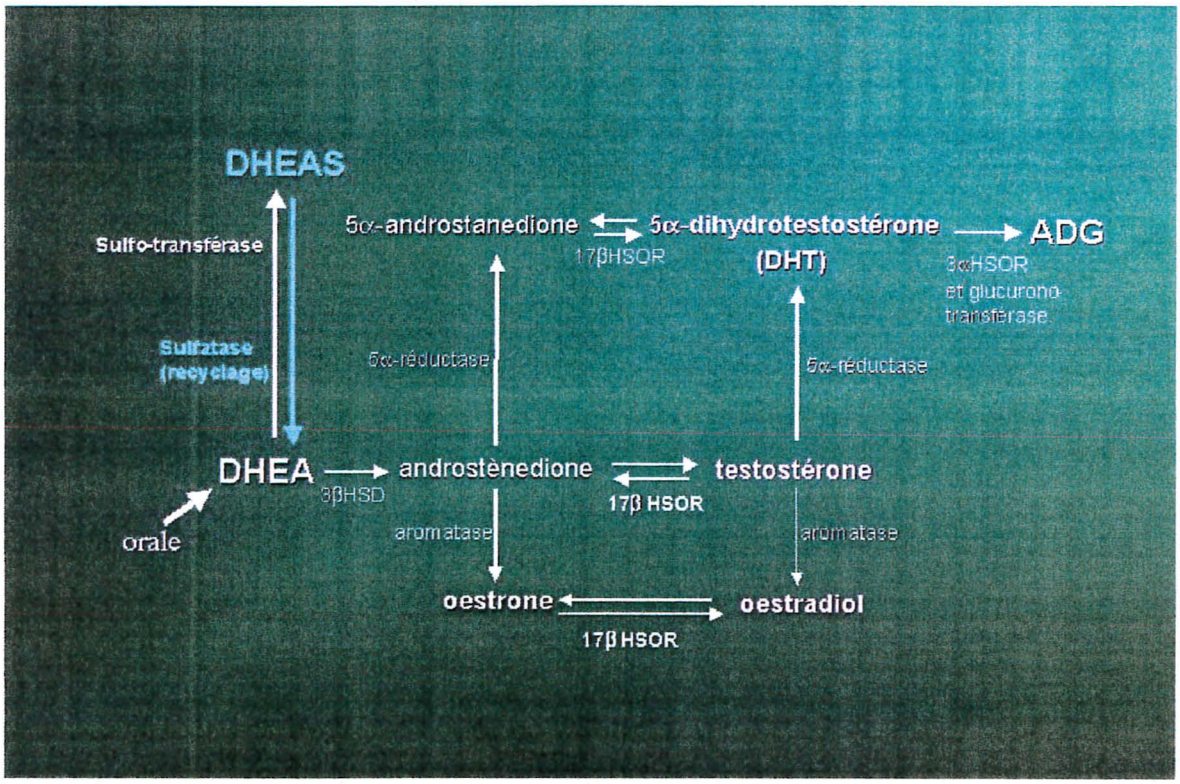


Figure 13. Métabolisme de la DHEA **[73]**

La testostérone, obtenue à partir du métabolisme de la DHEA en androstènedione (précurseur) par la 3ß HSD et la 17ß HSD sera transformée en son métabolite actif (la dihydrotestostérone) grâce à la 5α réductase (très important au niveau de la prostate **[68]**).

Les œstrogènes : œstradiol et œstrone, sont obtenus à partir de la testostérone et de l'androstènedione, grâce à une aromatase.

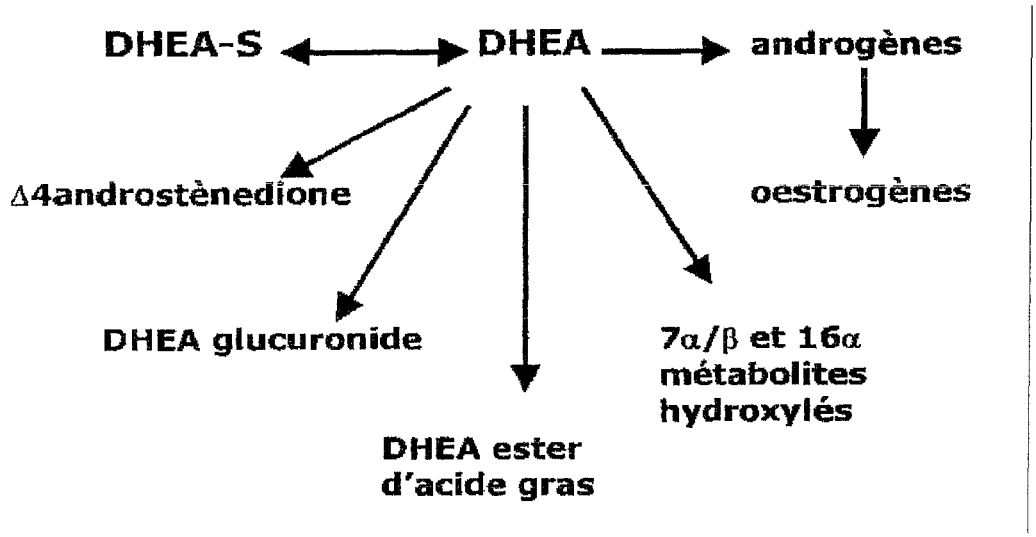


Figure 14. Métabolisme et catabolisme de la DHEA **[6]**

A noter également l'existence d'un œstrogène faible : le Δ5androstène3ß17ßdiol, issu de la transformation de la DHEA sous l'action de la 17ß HSD.

Les métabolites hydroxylés 7α, 7ß et 16α de la DHEA ont des fonctions encore inconnues.

Par voie orale, la DHEA est largement absorbée et convertie au niveau du foie en DHEA-S. Elle permet une augmentation du taux des hormones stéroïdes **[10]** sans modifier la cinétique et la sécrétion physiologique de DHEA.

Il est inutile d'administrer per os du DHEA-S dont la liaison sulfate serait hydrolysée dans l'estomac.

En ce qui concerne son catabolisme, la DHEA est principalement éliminée dans les urines (50 à 70% en 24h) sous forme de dérivés glucuronoconjugués et DHEA-S avec un taux de clairance métabolique de 1600L/jour pour la DHEA et de 15L/jour pour le DHEA-S. **[71]**

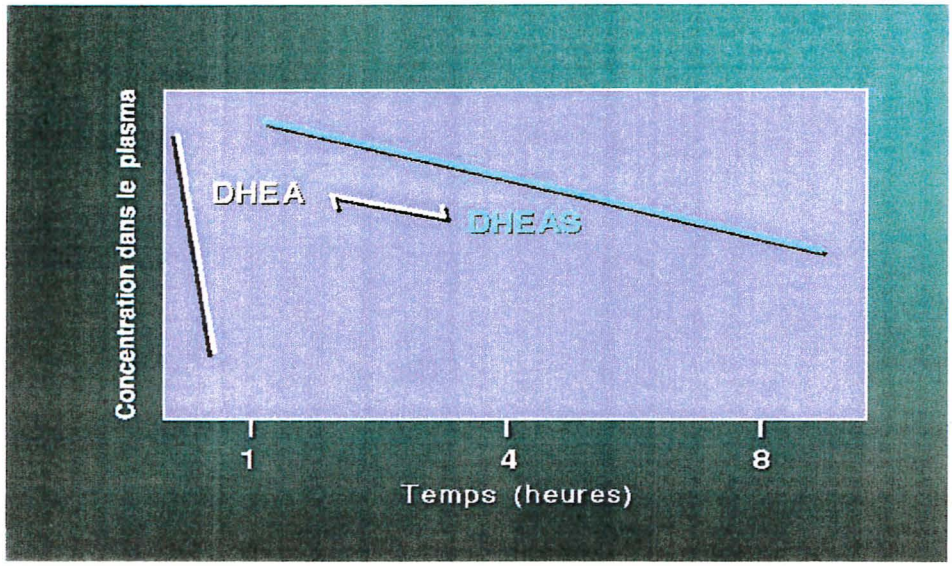


Figure 15. Demi-vies de la DHEA et de son sulfate **[73]**

III. DHEA et activité pharmacologique : les différents effets

Effets andogéniques	Effets œstrogèniques
↑ Libido et sexualité	↑ Minéralisation osseuse
↑ Bien être (physique-psychique) *	↑ Marqueur d'ostéoformation (ostéocalcine)
↑ Sebum, acné, hirsutisme, virilisation (forte dose)	↓ Marqueurs d'ostéorésorption (phosphatases alcalines, hydroxyproline)
↑ Epaisseur cutanée	Maturation de l'épithélium vaginal
↑ IGF 1 dans le plasma *	↑ Epaisseur cutanée
↓ HDL-cholestérol (à forte dose)	Hyperplasie de l'endomètre (augmentation du risque de cancer à long terme ?)
↑ Masse musculaire *	↑ Risque de cancer du sein

Tableau 3. Activité pharmacologique de la DHEA **[68]**
HDL : Lipoprotéines de haute densité ou High Density Lipoproteins
IGF : Facteur de croissance analogue à l'insuline ou Insulin-like Growth Factor
* non retrouvés par tous les auteurs

3.1. Effets sur les métabolismes : glucidique, lipidique et osseux

Considérée comme un complément alimentaire dans les années 80, la DHEA était utilisée pour ses propriétés amaigrissantes permettant la perte de masse graisseuse en intensifiant la sensibilité des cellules à l'insuline.

L'administration de DHEA a montré des propriétés intéressantes chez les rongeurs ayant un taux très faible pour prévenir de l'obésité, du diabète sucré et des maladies cardiaques.**[30,37]** Mais la transposition de ces résultats à l'homme n'est pas aussi claire, car les résultats des différentes études consacrées au sujet sont souvent contradictoires. **[15]**
D'autres études ont démontré que les sujets atteints de diabète de type II présentaient une diminution des taux endogènes de DHEA-S.**[63,48]**

Ceci explique l'hypothèse du traitement de l'intolérance au glucose et de la résistance à l'insuline par un apport exogène en DHEA.**[47,5]** Les résultats montrent une augmentation de 50 % de la réponse à l'insuline sans modification de la glycémie à jeun.
En conclusion, les résultats obtenus font supposer que la diminution de la DHEA endogène est liée au diabète de type II. Malgré leur positivité, les modalités des différentes études réalisées restent très critiquables (courte durée des essais, nombre de patient réduit…), d'où l'intérêt de garder certaines réserve quant à leurs fondements.

A ceci s'ajoute l'hypothèse que la DHEA semble avoir tendance à faire diminuer le taux de cholestérol total **[2,24]**, en particulier le LDL cholestérol (néfaste) mais aussi le HDL cholestérol (bénéfique). **[2,24,4]**
Cette diminution prépondérante du HDL cholestérol, dûe à l'effet androgénique de la DHEA **[58]**, peut accroître le risque cardiovasculaire long terme.

Au niveau du métabolisme osseux, la DHEA semble agir au niveau de la formation et de la résorption osseuse (effet très modeste **[68]**).
Elle stimule la prolifération des ostéoclastes (augmentation de la densité osseuse chez la femme ménopausée **[38]**) et améliore l'absorption du calcium par action sur le métabolisme de la vitamine D. On note également l'augmentation des facteurs de la formation osseuse : phosphatase alcaline, ocytocine et IGF1 **[28]**.
Elle diminue la résorption osseuse par inhibition des ostéoclastes (diminution des facteurs de la résorption osseuse : N télopeptide urinaire et interleukine 6 (IL6) **[28]**).
L'étude DHEAge du Professeur Baulieu montre une augmentation de la densité osseuse sans accroissement des marqueurs biologiques du métabolisme osseux chez les femmes âgées de plus de 70 ans, mais aucun effet réel n'est observé chez les hommes indépendamment de l'âge et chez les femmes avant l'âge de 70 ans **[73]**.
En résumé, l'apport de DHEA semble augmenter la densité osseuse **[15]** ce qui laisse supposer une réelle efficacité dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique mais ceci reste à confirmer. Par conséquent, le traitement de référence de l'ostéoporose reste le Traitement Hormonal Substitutif (THS) selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) auquel le traitement par DHEA ne peut être le substitut ni le complément. **[71]**

L'augmentation de la masse musculaire sous DHEA semble s'expliquer indirectement via l'augmentation des concentrations sanguines de testostérone et / ou IGF-1. **[24]**

3.2. Effets sur le système cardiovasculaire

Le risque de développer une maladie cardiovasculaire chez l'homme est augmenté si le taux de DHEA-S est bas (relation inverse).
La DHEA exercerait un effet antiathérogène via des augmentations en œstradiol et en oxyde nitrique (NO) **[43]** ainsi que par des diminutions d'adhésion plaquettaire et de formation de plaques coronariennes. **[27]**
A long terme, aucune étude ne montre clairement l'effet bénéfique d'un apport en DHEA. La prudence est de mise également du fait de l'accroissement du risque cardiovasculaire par la baisse du taux d'HDL cholestérol (HDL).

3.3. Effets sur: la mémoire, l'énergie, le bien-être, l'humeur et l'activité sexuelle

Grâce à son effet anti-glucocorticoïde (neuroprotecteur), la DHEA semblerait contrebalancer les déficits cognitifs ainsi que les troubles de mémoire (propriétés intéressantes dans le traitement des démences séniles des sujets âgés en particulier ceux atteints de la maladie d'Alzheimer). **[36]** A l'heure actuelle, rien ne prouve que la DHEA permet d'atténuer ou de prévenir le déclin cognitif lié à l'âge ou de retarder l'apparition d'une démence. **[53]**

Avec une diminution de la fatigue, de l'anxiété, une amélioration de l'estime de soi et de la capacité à faire face au stress, les études montrent une amélioration du bien-être physique sous DHEA avec augmentation de la vitalité, du tonus et du niveau d'énergie.**[46,64]**
Cependant, d'autres études donnent des résultats contradictoires **[31]**, donc prudence.

Des effets antidépresseurs sont attribués à la DHEA d'après Wolkowitz **[65]** (traitement des états dépressifs liés à un dérèglement hormonal) mais ceci reste encore à confirmer.

Des modifications significatives de l'intérêt et de la satisfaction en matière de sexualité (améliorations très modérées **[67,9,1]**) sont observées chez la femme âgée de plus de 70 ans sous DHEA dès les 6 premiers mois **[9]**, accompagnées d'un effet positif sur la sécheresse et l'atrophie vaginale (maturation de l'épithélium **[15]**).
Chez l'homme, la fonction érectile est améliorée sans modification du volume de la prostate et d'un marqueur spécifique, l'« Antigène Spécifique de la Prostate » ou le « Prostate Specific Antigen » (PSA).**[52]**
Toutefois, d'autres études démontrent une absence d'effets de la DHEA sur la libido **[9,24,4]**.

3.4. Effets sur la peau [9, 15]

Au niveau cutané, l'étude DHEAge du Professeur Baulieu montre que la prise de DHEA procure une nette amélioration de la peau : plus souple, plus épaisse et plus hydratée. Cette amélioration est constatée dès le 12ème mois de prise. On observe également une diminution considérable de l'atrophie et de la pigmentation cutanée avec régression des rougeurs diffuses et une augmentation de la production de sébum. Ces observations sont plus sensibles chez les femmes que chez les hommes. Enfin, la DHEA jouerait un rôle dans le vieillissement cutané par inhibition de la dégradation de la matrice extracellulaire et activation des mécanismes de production du collagène.**[39]**
A noter que certains pensent qu'une amélioration de la perception de sa propre image et de l'estime de soi sont en bonne partie responsables des effets favorables de la prise de DHEA au niveau de la peau (effet placebo ?).**[15]**

3.5. Effets sur les cancers

En matière de cancer, la DHEA semble agir comme :

✓ un inhibiteur enzymatique anti-prolifératif (inhibition de la glucose-6-phosphatase deshydrogénase et de la prolifération des cellules cancéreuses),

✓ un facteur aggravant des cancers hormonaux dépendants,

✓ un inhibiteur de la croissance des tumeurs malignes non hormono-dépendantes par activation du système immunitaire. **[53]**

Les effets de la DHEA sur les cancers sont complexes et encore bien mal connus.

3.6. Effets sur le système immunitaire et le VIH

La DHEA stimulerait les défenses immunitaires de l'organisme par l'augmentation de l'interleukine-2 (IL-2) et du taux du Facteur nécrosant des tumeurs ou Tumor Necrosis Factor (TNF) ainsi qu'une diminution de l'interleukine-6 (IL-6), renforçant alors la résistance aux maladies. **[35]**

Dans le traitement du sida, la DHEA semblerait apporter un effet bénéfique par ses actions immunostimulatrice et antistress. **[25]**

D'autres études semblent encore nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

3.7. Effets sur le Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

Le LED est une maladie auto-immune ayant des répercutions essentiellement cutanées et articulaires.

Chez les femmes atteintes, l'administration de DHEA (200 mg / jour – 7/12 mois) permettrait de diminuer les doses de corticoïdes nécessaires (traitement de référence) nécessaires via une diminution de l'IL-6 et une augmentation de l'IL-2. **[61,62]** Ceci reste tout de même à confirmer.

3.8. Effets sur l'insuffisance surrénalienne

Le traitement de référence de l'insuffisance surrénalienne, qu'elle soit primaire (maladie d'Addison) ou secondaire (origine hypophysaire ou hypotalamique), associe un glucocorticoïde et un minéralocorticoïde.
Le patient insuffisant surrénalien présente des taux abaissés de nombreuses hormones.
Les études montrent que l'administration de DHEA permet de ramener à des valeurs normales les taux de différentes hormones (dihydrotestostérone, testostérone, androsténedione et DHEA). **[2]**

3.9. Effets sur la ménopause

A l'heure actuelle, le THS vise à apporter les hormones déficientes de la ménopause corrigeant ainsi les phénomènes bien connus que sont les bouffées de chaleur, la prise de poids, l'ostéoporose…
Du fait de ses propriétés de « précurseur hormonal », la DHEA semble avoir un potentiel intéressant dans le traitement de ces troubles.
Des études complémentaires sont encore nécessaires afin de prouver l'effet adjuvant de la DHEA sur le THS. **[25]** Pour l'AFSSAPS, le traitement de référence de la ménopause reste le THS. **[71]**

En conclusion, la DHEA a de nombreux effets potentiels qui sont vraisemblablement le reflet de la transformation de la DHEA en œstrogènes et androgènes mais dont bien peu sont prouvés. **[35,15]**

IV DHEA et supplémentation à visée thérapeutique

4.1. Intérêt et public concerné [73]

Outre les emplois abusifs comme anorexigène dans les régimes amaigrissant, la DHEA semble posséder de nombreuses actions bienfaisantes :

- ✓ cerveau : augmentation de la cognition (capacités intellectuelles), du bien-être, de la qualité du sommeil, de la stabilité de l'humeur
- ✓ Os : augmentation de la densité osseuse, diminution des douleurs articulaires
- ✓ Peau : souplesse et épaisseur sont augmentées
- ✓ Système immunitaire : augmentation des défenses immunitaires
- ✓ Système vasculaire : prévention de l'athérosclérose
- ✓ Muscles : augmentation de la masse musculaire

Actuellement, pour la plupart de ces effets, rien n'a vraiment été démontré et les résultats des différentes études sont souvent contradictoires.

Selon le Professeur Baulieu *« il n'y a pas d'âge particulier pour une première prise de DHEA »*.
En général, entre 30 et 45 ans, la supplémentation en DHEA peut commencer pour des patients fatigués, stressés, déprimés ou immunodéprimés.
Du fait du déclin de 80 à 90 % du taux de DHEA chez les plus de 70 ans, ils forment la plus grosse part du public concerné. Ainsi, qu'au-delà de 70 ans le rapport bénéfice / risque semble en revanche être très en faveur de la supplémentation en DHEA.
A l'inverse, les individus de moins de 30 ans ne devraient prendre de la DHEA que si leurs bilans biologiques révèlent une insuffisance.
En conclusion, c'est le dosage sanguin du taux de DHEA qui doit autoriser ou non la prise et non l'âge.

4.2. Posologie et voie d'administration

La prise de DHEA ne doit se faire qu'après avis médical (prise en compte de l'âge, du sexe, du métabolisme, des traitements administrés, recherche de néoplasie hormono-dépendante cachée) et après contrôle du taux de DHEA-S sanguin.
Tous ces éléments permettent de définir la dose la plus adaptée pour le patient.
A titre indicatif, pour la lutte contre le vieillissement, la posologie habituellement préconisée est de 25 à 50 mg de DHEA per os par jour chez la femme et de 50 à 75 mg chez l'homme en cure de 6 à 12 mois (3ème mois = début des effets **[15]**) et en 2 à 4 prises quotidiennes (si la dose prescrite est importante).
De façon à augmenter l'absorption de la molécule, la prise de DHEA doit être effectuée le matin au milieu du repas. **[19]**
Ceci permet de retrouver, chez des sujets âgés, sans phénomènes d'accumulation, une concentration de DHEA circulante identique à celle des sujets jeunes et en bonne santé.
Les doses administrées seront adaptées en fonction de la survenue d'effets secondaires, de l'évolution clinique et des taux circulants de DHEA-S. Après 3-4 mois, en l'absence de résultats positifs, le maintien de la thérapeutique ou l'augmentation des doses se posera dans les même termes que pour tout autre traitement s'avère inefficace.**[15]**

4.3. Effets secondaires, interactions médicamenteuses / précautions d'emploi, contre-indications, et suivi médical

Les effets indésirables observés pour des doses inférieures ou égales à 50 mg par jour consistent avant tout en des effets androgéniques et anabolisants (réversibles à l'arrêt du traitement **[15]**).
Parmi ces effets on retrouve **[72,19]**:

- ✓ Acné faciale (modérée dans 30 à 80 % des cas **[15]**) et hirsutisme (effets les plus fréquents, régressant après diminution des doses)
- ✓ Diminution du HDL cholestérol avec augmentation du risque cardiovasculaire
- ✓ Œdème, prise de poids
- ✓ Excitabilité psychomotrice faite d'irritabilité voire d'agitation
- ✓ Polyglobulie

- ✓ Hypercalcémie
- ✓ Asthénie
- ✓ Augmentation de la transpiration
- ✓ Augmentation de la sécrétion de sébum
- ✓ Apparition de vertiges
- ✓ Augmentation de la résistance à l'insuline
- ✓ Risque de souffrance myocardique d'origine ischémique, de troubles du rythme cardiaque (accélération du rythme) et de décompensation à cause de la rétention hydro-sodée, donc prudence chez les hypertendus **[74]**
- ✓ Hépatite aiguë (augmentation des transaminases) **[74]**
- ✓ Alopécie, raucité de la voix, arrêt des règles, métrorragies, hypertrophie clitoridienne (chez la femme)
- ✓ Priapisme, gynécomastie, augmentation de volume de la prostate (chez l'homme)
- ✓ Effets anabolisants (interdiction de la DHEA chez les sportifs)
- ✓ Possibilité de favoriser ou aggraver les cancers hormono-dépendants (sein, utérus, prostate) du fait de la transformation androgénique et œstrogènique de la DHEA

La DHEA est clairement une substance active dont la prise inconsidérée et non contrôlée est susceptible d'entraîner des effets secondaires potentiellement graves.**[15]**

En termes de précaution d'emploi, la prise d'un traitement médicamenteux en concomitance de la supplémentation en DHEA nécessite un avis médical.
En raison de la rétention hydrosodée, l'utilisation de la DHEA doit être prudente en cas d'hypertension.

Une seule interaction médicamenteuse est actuellement connue avec les traitement anti-vitamine K (diminution de leur activité). **[25]**

Les principales contre-indications de la DHEA sont **[51]**:

✓ Cancers hormono-dépendants (sein, prostate, ovaires, testicules…) : déclarés ou individus ayant des antécédents familiaux

✓ Adénome prostatique

✓ Insuffisances rénale et hépatique sévères (diminution de l'élimination et risque d'accumulation)

✓ Sujets de moins de 35 ans sauf situation thérapeutique particulière

✓ Grossesse et allaitement (manque de recul et d'études à long terme)

✓ Femmes souhaitant encore procréer (principe de précaution par rapport à la descendance)

✓ Antécédents de thrombose ou de phlébite (risque thromboembolique veineux)

✓ Epilepsie

✓ Insuffisance cardiaque

✓ THS

✓ Polyglobulie

✓ Hypercalcémie

✓ Allergie à la DHEA

La prise de DHEA nécessite un avis médical avec un contrôle minutieux de l'état de santé du patient et évaluation :

✓ Des antécédents familiaux

✓ Des pathologies antérieures

✓ Des risques de cancers hormonaux dépendants

✓ Des traitements suivis

✓ Des maladies métaboliques éventuelles

✓ Des autres risques encourus par la supplémentation.

Un prélèvement sanguin est indispensable pour l'éxécution du dosage sérique du DHEA-S (plus fiable que le dosage de la forme libre de la DHEA **[67]**. Il détermine si oui ou non la prise de DHEA est nécessaire.

La plupart des laboratoires n'ont toutefois pas encore défini de normes par tranches d'âge et en fonction du sexe, ce qui rend aléatoire l'affirmation d'un taux « bas » ou élevé. Ceci pose problème. **[18]**

En plus du taux de DHEA, on contrôle le taux de stéroïdes et de cholestérol, l'état de la prostate, des seins (mammographie) **[15]** et des ovaires, la tolérance au glucose et des examens gynécologiques.
En plus, le suivi médical est une étape indispensable au bon déroulement du traitement d'où l'intérêt de l'élaboration régulière de ces différents bilans.

4.4. Aspect législatif : à l'étranger et en France

Aux Etats-Unis, la DHEA était dispensée en officine dans les années 80 sous forme de préparation magistrale per os.
Depuis 1994, elle est considérée comme un complément alimentaire (aucune normes pharmaceutiques de qualité exigées) se retrouvant par conséquent en vente libre en parapharmacies, magasins de diététique et grandes surfaces.
Dans ce type de circuit de commercialisation, le consommateur n'a aucune garantie quant à la qualité et l'exactitude de la composition affichée sur l'emballage.

En France, depuis la publication du communiqué de l'AFSSAPS du 10 juillet 2001, il s'avère que « l'utilisation de la DHEA doit être assujettie à la réglementation du médicament » afin de mieux contrôler sa commercialisation et son utilisation. **[71]**
Actuellement, la vente de DHEA n'est officiellement ni autorisée, ni interdite.
En effet, la DHEA n'est pas reconnue comme un médicament par l'AFSSAPS, tout en étant vendue exclusivement sur prescription médicale en pharmacie, mais entre largement dans la définition du médicament de l'article L511 du code de la santé publique du fait qu'elle « restaure, corrige et modifie » la fonction endocrinienne.
En l'absence de spécialité pharmaceutique ayant une AMM, la délivrance sous forme de préparation magistrale reste possible mais uniquement sur ordonnance.

<u>Article L511 du code la santé publique :</u>
« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions organiques ».

4.5. Rôles du pharmacien et du médecin en vertu de la position de leurs conseils de l'Ordre

Le communiqué du Conseil de l'ordre des médecins du 26 juillet 2001 recommande « aux consommateurs de DHEA d'être prudents et aux médecins de ne pas répondre favorablement aux sollicitations des demandeurs » du fait des incertitudes scientifiques et matérielles déjà évoquées dans le communiqué d'avril 2001.**[75]** L'ordre conseille alors à tous les médecins de se référer d'abord au principe de précaution. **[68,75]**. Ils devront néanmoins sensibiliser le patient au risque potentiel de cancer du sein et de la prostate. **[15]** En pratique, s'il assure le suivi du patient et déclare la survenue d'effets indésirables (pharmacovigilance), le médecin est en droit de prescrire une préparation magistrale en y engageant sa responsabilité car ni la qualité, ni l'innocuité de la substance ne sont connues.

Pour les pharmaciens, le Conseil de l'ordre désapprouve la dispensation de la DHEA en officine.
Malgré cela, à partir de la poudre de DHEA, le pharmacien peut élaborer une préparation magistrale sous forme de gélules. Cela sous-entend qu'il engage sa responsabilité en matière de teneur, de qualité, de pureté et des désagréments pouvant arriver au patient.
Il devra contrôler la qualité et la provenance de la matière première (même si le laboratoire fournisseur du produit remet une fiche analytique complète) : réalisation d'une chromatographie sur couche mince ainsi que la vérification du point de fusion.
Certains prétendront que la dispensation de la DHEA est discutable du fait de l'impossibilité de garantir la stabilité de la préparation réalisée et la non démonstration de son innocuité à long terme.

Partie B :

Enquête auprès de patients

Dans le deuxième volet de cette thèse, nous avons réalisé une étude prospective auprès de patients.

Cette étude se voulait à la fois un état des lieux de la consommation de DHEA en 2004 (public concerné, ressenti patient…), mais aussi et surtout une évaluation de la qualité de la prescription et de son suivi.

Le but de cette étude est de mettre l'accent sur les points faibles de cette consommation, et de sensibiliser les prescripteurs et les patients au respect des bonnes pratiques de prescription et d'utilisation.

I. Contexte de l'étude

Depuis 1994, aux Etats-Unis, la DHEA est autorisée et commercialisée comme complément alimentaire : produit non soumis aux normes pharmaceutiques au plan de la qualité, sans précision de dose ou de population cible.

En France, sous la pression des médias, le public français semble fasciné et attiré par cette poudre mystérieuse qui promet « une jeunesse éternelle », au point de l'obtenir par tous les moyens (Internet ou préparation magistrale).

En effet, en l'absence de qualification, rien ne s'oppose à la mise à disposition sous la responsabilité exclusive du médecin et du pharmacien de la DHEA sous forme de préparation magistrale.

En raison du fait que la société actuelle manque de données et de recul sur le sujet, le suivi médical du médecin devient indispensable afin d'évaluer au mieux le rapport bénéfice / risque. Quant au pharmacien, il est chargé de s'assurer de la qualité du produit.

Cet effort qualitatif de prescription et de délivrance exige ainsi une démarche positive en matière d'assurance qualité et d'accréditation de l'acte médical.

Dans ce contexte, le pharmacien est particulièrement bien placé, au centre du circuit du médicament (dispensation, clinique, législation, économie), et a donc un rôle important à jouer dans les progrès à apporter au suivi médical des patients sous DHEA, en particulier en travaillant en collaboration étroite avec son confrère médecin .

II. Matériel et méthode

Nous avons réalisé cette étude prospective auprès de pharmacies d'officine des agglomérations de Romans-sur-Isère et de Valence dans la Drôme (26), sur une période de 4 semaines allant du 15 septembre au 15 octobre 2004.
Elle a porté sur environ 25 officines acceptant et délivrant régulièrement de la DHEA.

2.1. Objectif de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient :

- de faire une description, une photographie de la consommation de DHEA sur une période de 4 semaines (délivrance de un mois à la fois) afin de cibler le maximum de patients.
- d'analyser l'adéquation de la prescription et de la délivrance de DHEA aux recommandations de l'AFFSSAPS et aux positions des différents Ordres (Pharmaciens et Médecins).

2.2. Situation des différentes officines

Les situations socio-économique et géographique des 25 officines ayant participé à l'enquête sont très diversifiées.
On retrouve 4 grands types d'officines :

- urbaine, centre ville
- quartier
- centre commercial
- banlieue, semi-rural

2.3. Le mode de recrutement

Nous avons retenu pour notre étude tous les patients se présentant, dans les 25 pharmacies d'officine sélectionnées, avec une ordonnance de DHEA (que ce soit une première délivrance ou un renouvellement de traitement), acceptant de se soumettre à l'enquête.

Cette étude a porté sur quatre semaines afin d'obtenir le plus grand nombre possible de questionnaires et donc d'avoir des résultats plus lisibles.

2.4. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé par les pharmaciens et préparateurs des pharmacies d'officine sélectionnées au moyen d'un questionnaire comportant 25 items à remplir au niveau du comptoir par le patient consommateur de DHEA.

QUESTIONNAIRE (annexe 1.):

1/ Première partie : le traitement et son suivi :

Cette partie est constituée d'informations concernant la prescription :

- Durée de traitement
- Prescripteur
- Régularité du suivi médical
- Bilan et suivi biologique
- Posologie

2/ Effets avant et après traitement

Il s'agit de savoir :

- le ressenti du patient avant traitement
- la présence ou l'absence d'effets bénéfiques consécutifs à la prise de DHEA
- la durée de latence des effets
- la quantification de ces effets
- la présence d'effets secondaires

3/ Le patient

Cette partie décrit :

- les antécédents,
- les traitements,
- le niveau d'information, la culture (connaissances et sources),
- les motivations,
- et données civiles (sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle) du patient.

2.5. Exploitation des données

L'ensemble des données a été transféré sur EXCEL afin de réaliser les tableaux et figures qui illustrent cette thèse.

III. Résultats

Sur l'ensemble des quatre semaines, nous avons enregistré 38 questionnaires de patients consommateurs de DHEA dans les 25 pharmacies sélectionnées.

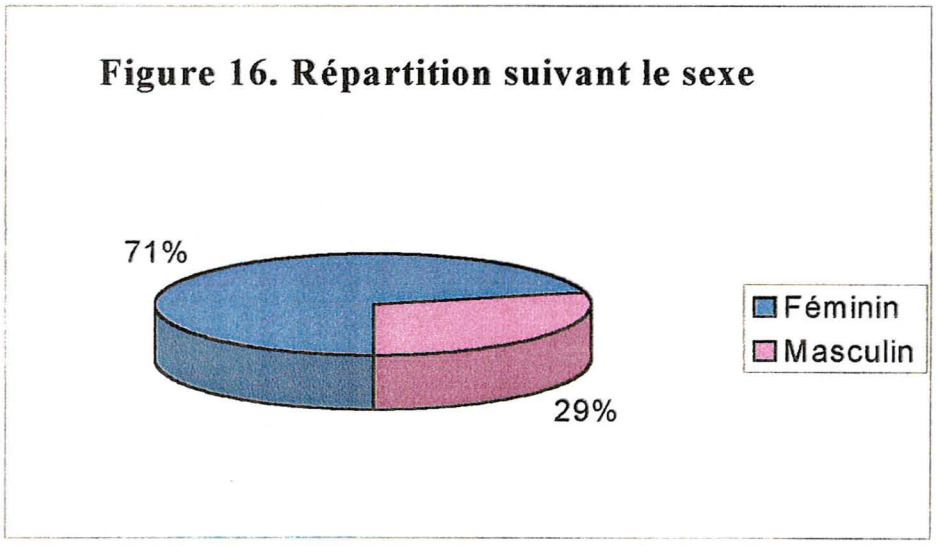
3.1. Caractéristiques de notre population

Voici quelques chiffres concernant la population de notre étude.

3.1.1. Répartition selon le sexe

Sexe	Observations	Pourcentages (%)
Féminin	27	71 %
Masculin	11	29 %
Total	38	100 %

Tableau 1. Répartition de la population selon le sexe



Le tableau et le graphique ci-dessus montrent que la répartition de notre population selon le sexe est très hétérogène.

En effet, les femmes représentent une grosse majorité des consommateurs de DHEA (71 %).

3.1.2. Répartition selon l'âge

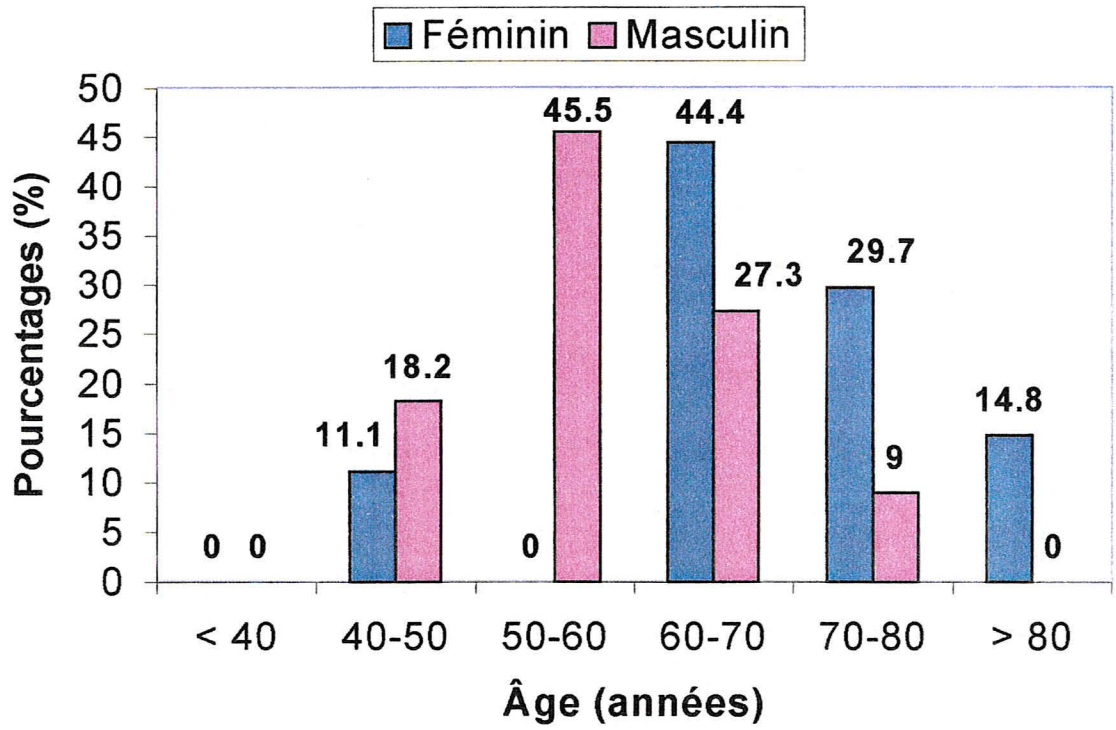
Age / Sexe	Féminin	Masculin
< 40 ans	0	0
40-50 ans	11,1	18,2
50-60 ans	0	45,5
60-70 ans	44,4	27,3
70-80 ans	29,7	9
> 80 ans	14,8	0
Total	100	100

Tableau 4. Répartition en fonction de l'âge et du sexe

Nous avons constaté que le patient le plus jeune avait entre 40 et 50 ans, le plus vieux plus de 80 ans, et que la moyenne d'âge était de 57,7 ans chez les hommes contre 68,7 ans chez les femmes.

La répartition des patients selon l'âge et le sexe, par tranche de 10 ans est représentée sur la figure 17.

Figure 17. Répartition suivant l'âge et le sexe



On se rend compte que la majorité des patients inclus dans cette étude : 88,9 % ont un âge supérieur ou égal à 60 ans chez les femmes contre 81,8 % avec un âge supérieur ou égal à 50 ans chez les hommes.

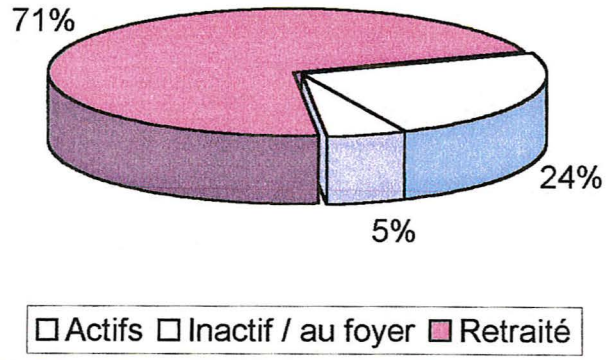
3.1.3. Répartition selon l'activité professionnelle et la catégorie socioprofessionnelle

Comme le montre le tableau 5. , on observe une écrasante majorité de retraités (71 %).

Activité professionnelle actuelle	Observations	Pourcentages (%)
Actif	9	23,7
Recherche d'emploi	0	0
Inactif / au foyer	2	5,3
Retraite	27	71
Total	38	100

Tableau 5. Répartition de la population étudiée selon leur activité professionnelle actuelle.

Figure 18. Répartition en fonction de l'activité professionnelle actuelle



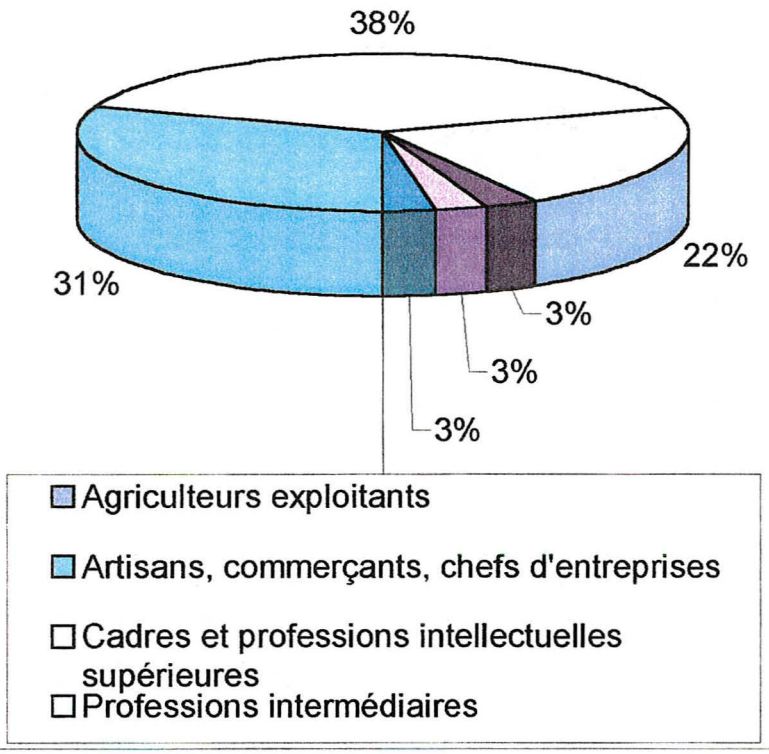
De façon à affiner cette analyse, le tableau 6. montre la répartition de l'ensemble des individus de cette population selon leurs catégories socioprofessionnelles passées ou actuelles.

Activités SocioProfessionnelles	Observations	Pourcentages (%)
Agriculteurs exploitants	0	0
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	11	29
Cadres et professions intellectuelles supérieures	14	36,9
Professions intermédiaires	8	21
Employés	3	7,9
Ouvriers	1	2,6
Pas de réponse	1	2,6
Total	38	100

Tableau 6. Répartition de la population selon leurs Catégories SocioProfessionnelles

On constate donc que la plupart des consommateurs de DHEA font partie des classes sociales les plus favorisées. Nous en reparlerons plus loin.

Figure 19. Répartition selon la catégorie socioprofessionnelle



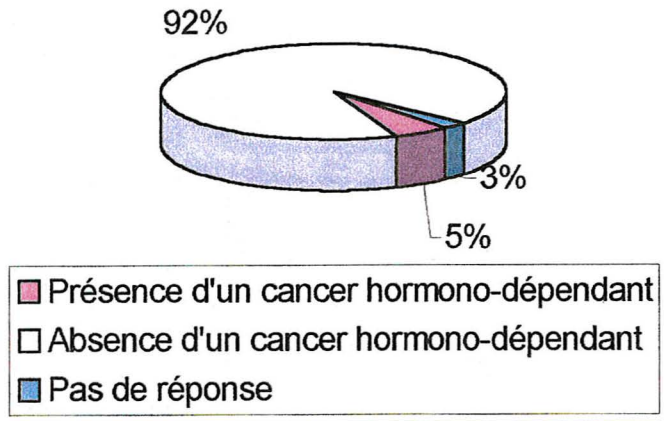
3.1.4. Antécédents des patients

Comme nous l'avons abordé dans la partie A de cette thèse, le « principe de précaution » fait que la prise de DHEA est contre-indiquée chez les individus présentant des antécédents de cancers hormono-dépendants (sein, prostate, ovaire…).

Antécédents de cancers hormonaux	Observations	Pourcentages (%)
Oui	2	5,3
Non	35	92,1
Pas de réponse	1	2,6
Total	38	100

Tableau 7. Cancers hormono-dependants

Figure 20. Présence ou absence de cancers hormono-dépendants



En ce qui concerne notre échantillon de patients, seuls 2 patients présentent des risques d'aggravation de leur pathologie cancéreuse sous-jacente, donc prudence.

3.1.5. Traitement post-ménopausique

Même si aux yeux de certains, la DHEA pourrait prétendre à un rôle adjuvant au THS dans le traitement de la ménopause, l'association DHEA / THS est une contre-indication.

Prise de THS avec la DHEA	Observations	Pourcentages (%)
Oui	0	0
Non	27	71
Pas de réponse	11	29
Total	38	100

Tableau 8. THS et DHEA

D'après notre étude, les résultats obtenus semblent positifs. En effet, on constate qu'aucun patient traité par DHEA est sous THS.

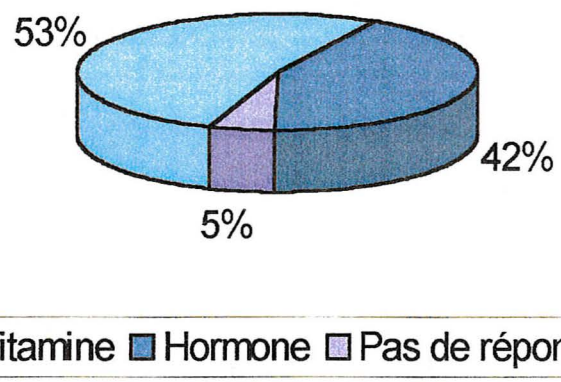
Les 11 « pas de réponse » correspondent aux questionnaires des hommes.

3.1.6. Niveau de connaissances et d'information des patients

Niveau de connaissances des patients : « Pour vous la DHEA c'est ? »	**Observations**	**Pourcentages (%)**
Vitamine	20	52,6
Hormone	16	42,1
Pas de réponse	2	5,3
Total	38	100

Tableau 9. « Pour vous la DHEA, c'est ? »

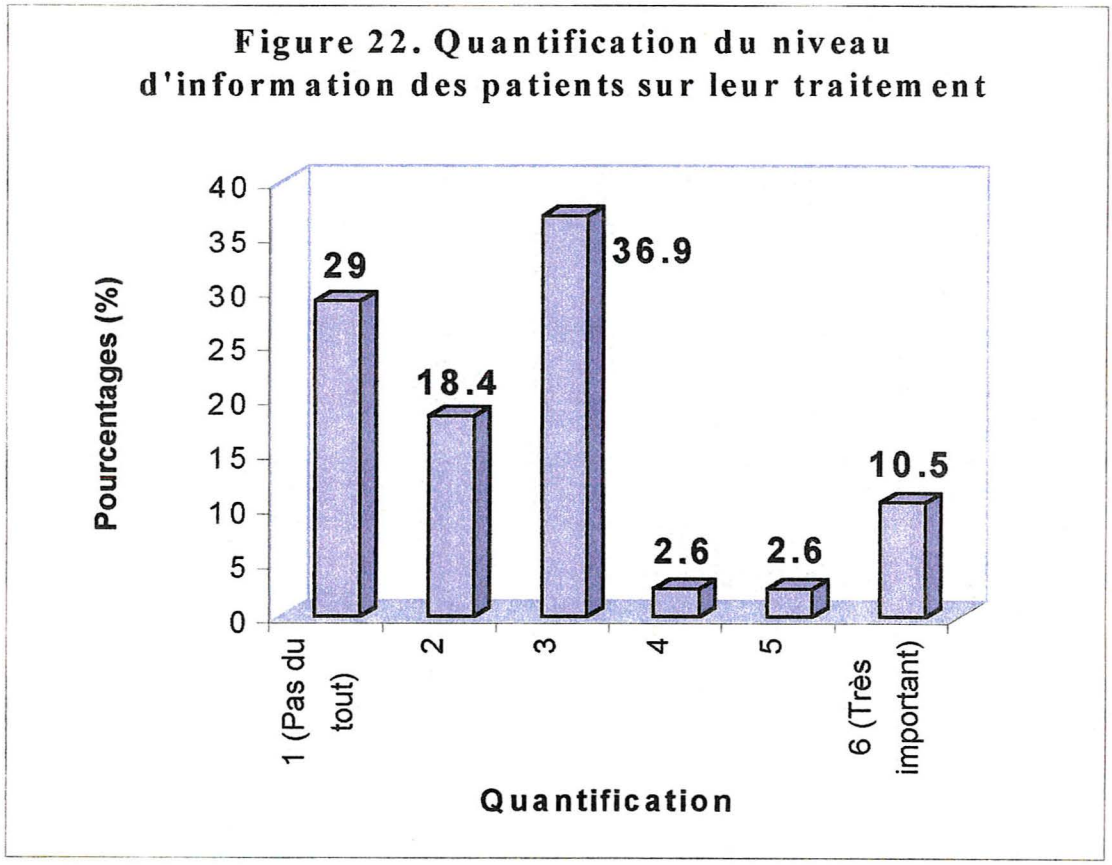
Figure 21. "Pour vous la DHEA, c'est?"



Notre étude montre que 57,9 % des personnes interrogées ne savent pas que la DHEA est une hormone. Nous en reparlerons plus loin.

Niveau d'information	Observations	Pourcentages (%)
1 (Pas du tout)	11	29
2	7	18,4
3	14	36,9
4	1	2,6
5	1	2,6
6 (Très important)	4	10,5
Total	38	100

Tableau 9. Quantification du niveau d'information des patient sur leur traitement



Le graphique 22. montre que une majorité écrasante (84,3 %) des patients traités par DHEA se sentent sous - voire non - informés sur leur traitement.

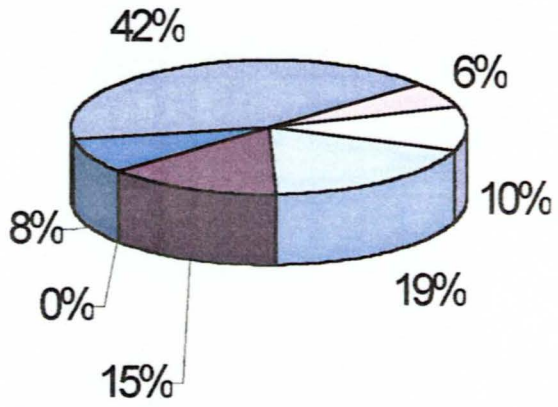
3.2. Le traitement et son suivi

3.2.1 Les instigateurs du traitement

Instigateurs du traitement	Observations	Pourcentages (%)
Médecin	20	41,7
Pharmacien	3	6,2
Proche	5	10,4
Presse papier	9	18,8
TV - Radio	7	14,6
Internet	0	0
Autre	4	8,3

Tableau 10. Les instigateurs du traitement

Figure 23. Instigateurs du traitement par DHEA



On observe qu'Internet n'a eu aucun effet instigateur sur nos patients. L'influence des médias est notable (34%) mais dans la majorité des cas (42 %), c'est le médecin qui a recommandé au patient de prendre de la DHEA.

Dans le cas où l'instigateur n'est pas le médecin bien évidemment, 21,1% des patients ayant répondu à la question ont eu des difficultés à trouver un prescripteur qui veuille bien leur en donner (respect du principe de précaution).

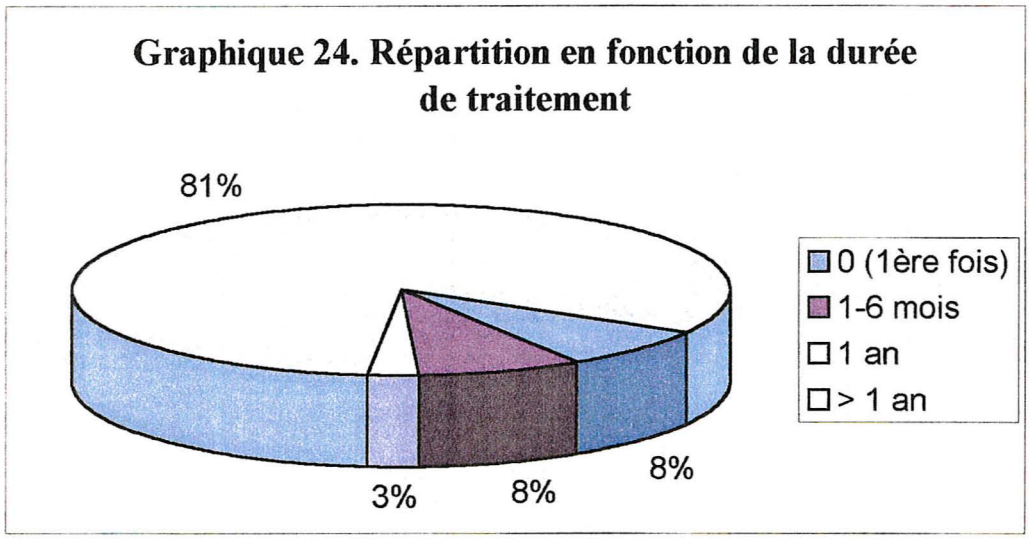
Par contre, aucun des patients ne parlent de difficultés à trouver un pharmacien qui veuille bien leur en délivrer.

3.2.2. La durée de traitement

Lors de notre étude, comme le montre le tableau 10. et le graphique 9, la durée de traitement a varié de « 0 (1ère fois) » à « >1 an » avec une majorité de traitements longs (81,6%).

Durée de traitement	**Observations**	**Pourcentages (%)**
0 (1ère fois)	3	7,9
1-6 mois	3	7,9
1 an	1	2,6
> 1 an	31	81,6
Total	38	100

Tableau 11. Durée de traitement

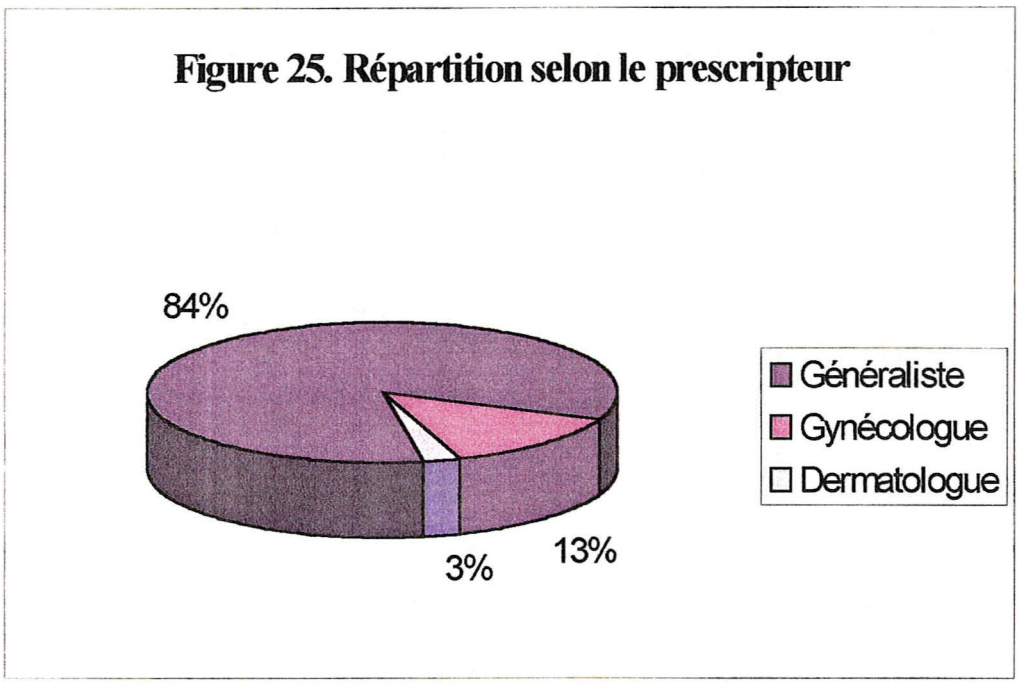


3.2.3. Le prescripteur

Comme le montre le tableau 12, la plupart voir la totalité des prescription de DHEA sont élaborées par le médecin généraliste (84,2 %).

Prescripteurs	Observations	Pourcentages (%)
Généraliste	32	84,2
Gynécologue	5	13,2
Neurologue	0	0
Psychiatre	0	0
Rhumatologue	0	0
Dermatologue	1	2,6
Total	38	100

Tableau 12. Répartition des prescriptions de DHEA selon leur prescripteur



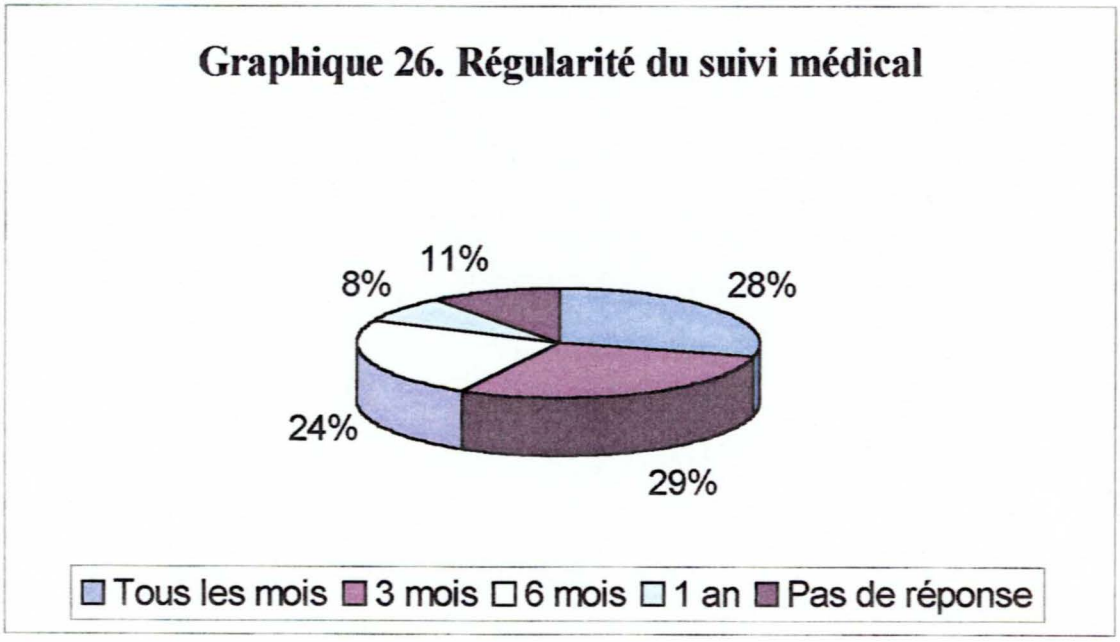
3.2.4. Suivi médical

Ces résultats sont regroupés dans le tableau 13 et la figure 26, et ils établissent la fréquence du suivi médical.

La plupart des patients sont suivi médicalement tous les mois voire tous les 3 mois (fréquence courte).

Régularité du suivi médical	Observations	Pourcentages (%)
Tous les mois	11	29
3 mois	11	29
6 mois	9	23,6
1 an	3	7,9
Pas de réponse	4	10,5
Total	38	100

Tableau 13. Régularité du suivi médical



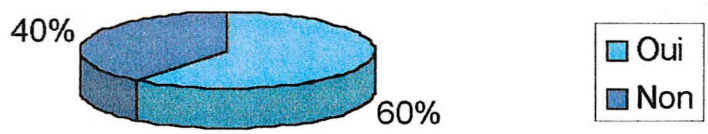
3.2.5. Bilan et suivi biologique

On peut remarquer que seulement 60,5 % des patients interrogés ont réalisé un dosage de leur « taux de DHEA » au préalable avant traitement.

Dosage du « taux de DHEA » au préalable avant traitement	Observations	Pourcentages (%)
Oui	23	60,5
Non	15	39,5
Total	38	100

Tableau 14. Présence d'un bilan biologique avant traitement

Figure 27. Dosage du "taux de DHEA" au préalable avant traitement



Quand celui-ci est fait, il est toujours de type sanguin (100 %).

Type de dosage	Observations	Pourcentages (%)
Sanguin	23	100
Urinaire	0	0
Salivaire	0	0
Total	23	100

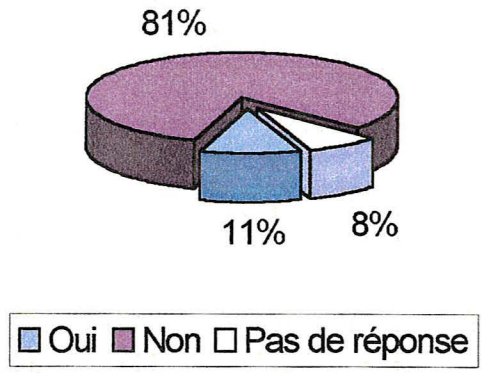
Tableau 15. Type de dosage

On constate que la plupart des patients (81,6 %) ne sont pas suivis biologiquement au cours de leur traitement.

Dosage du « taux de DHEA » régulier au cours du traitement	Observations	Pourcentages (%)
Oui	4	10,5
Non	31	81,6
Pas de réponse	3	7,9
Total	38	100

Tableau 16. Dosage régulier du « taux de DHEA » au cours du traitement

Figure 28. Présence ou absence de dosage du "taux de DHEA" régulier



La figure 28. montre qu'une écrasante majorité de patients (81%) n'est pas suivi biologiquement au cours de leur traitement.

Régularité du suivi biologique au cours du traitement	**Observations**	**Pourcentages (%)**
Tous les mois	0	0
3 mois	0	0
6 mois	1	25
1 an	1	25
> 1 an	2	50
Totaux	4	100

Tableau 17. Régularité du suivi biologique au cours du traitement

Parmi ceux qui sont suivis régulièrement biologiquement, le dosage dans la plupart des cas se fait tous les ans voir plus (75%).

3.2.6. Posologies

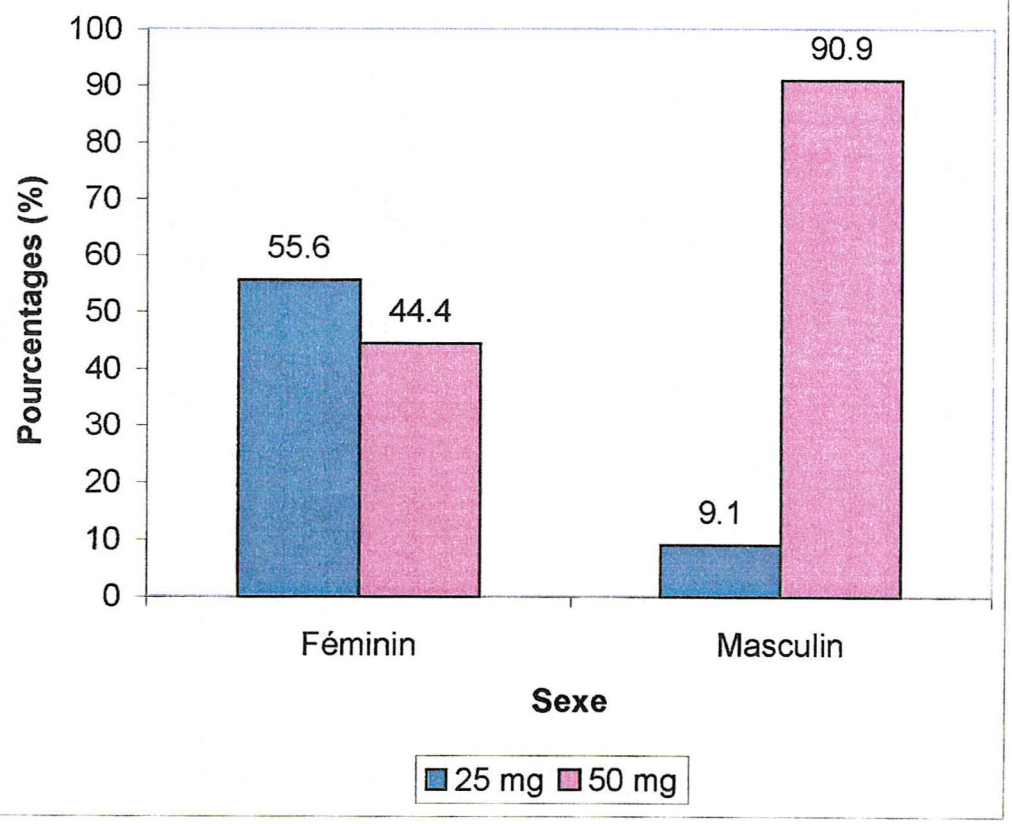
Lors de notre étude, 55,6 % des femmes consomment 25 mg de DHEA quotidiennement.

Parallèlement, la majorité des hommes (90,9 %) prennent une dose journalière de DHEA de 50 mg.

« Dose quotidienne de DHEA » consommée selon le sexe	Féminin (%)	Masculin (%)
25 mg	55,6	9,1
50 mg	44,4	90,9
75 mg	0	0
100 mg	0	0
> 100 mg	0	0
Total	100	100

Tableau 18. « Dose quotidienne de DHEA » consommée selon le sexe

Figure 29. Posologie quotidienne de DHEA en fonction du sexe



3.3. Effets avant et après traitement

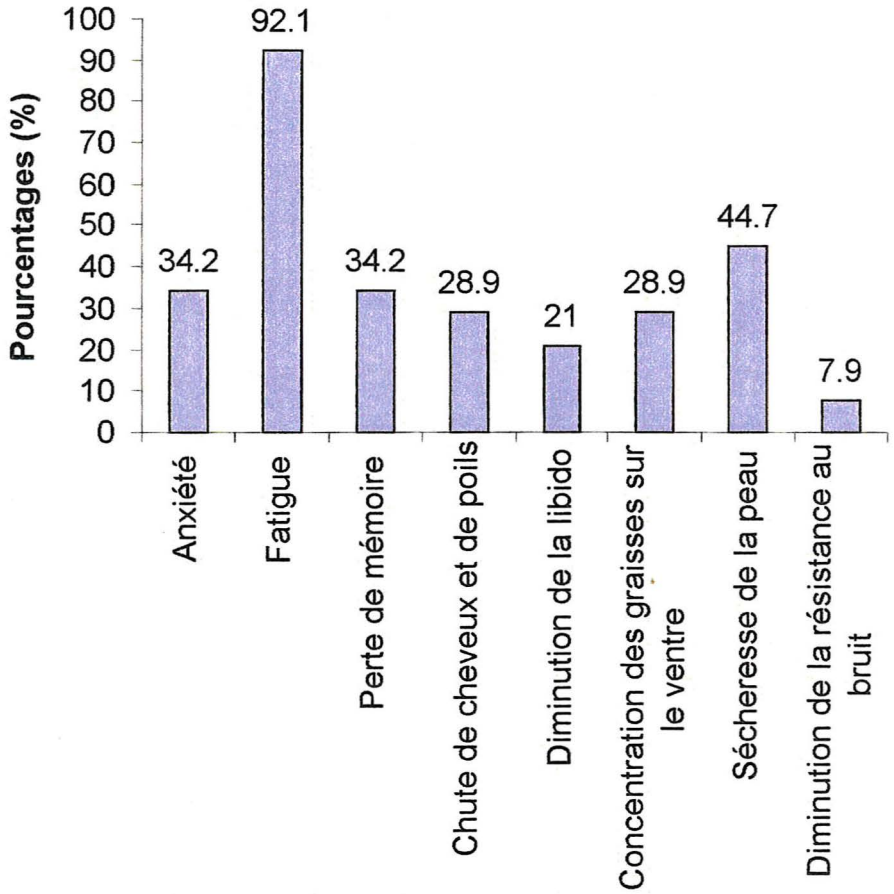
3.3.1. Le ressenti du patient avant traitement

Ressenti du patient avant traitement	Observations	Pourcentages (%)
Anxiété	13	34,2
Fatigue	35	92,1
Perte de mémoire	13	34,2
Chute de cheveux et de poils	11	28,9
Diminution de la libido (activité sexuelle)	8	21
Concentration des graisses sur le ventre	11	28,9
Sécheresse de la peau	17	44,7
Diminution de la résistance au bruit	3	7,9

Tableau 19. Répartition du ressenti patient avant traitement

On constate que la plupart des patients ont ressenti divers symptômes avant le traitement avec une forte proportion citant la fatigue (92,1 %) suivie de la sécheresse de la peau (44,7 %).

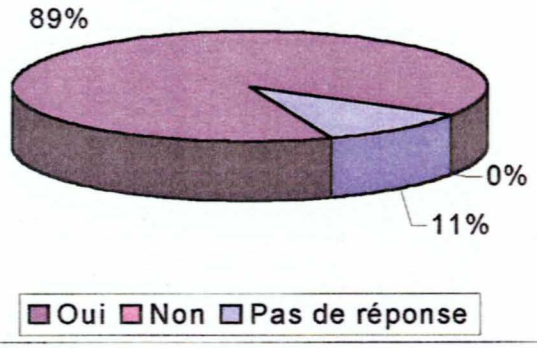
Figure 30. Ressenti des patients avant traitement



3.3.2. Présence ou absence d'effets bénéfiques consécutifs à la prise de DHEA

Sans aucun doute, l'écrasante majorité voir l'intégralité des patients (89,5 %) affirme qu'ils ont ressenti des effets bénéfiques consécutifs à la prise de DHEA.

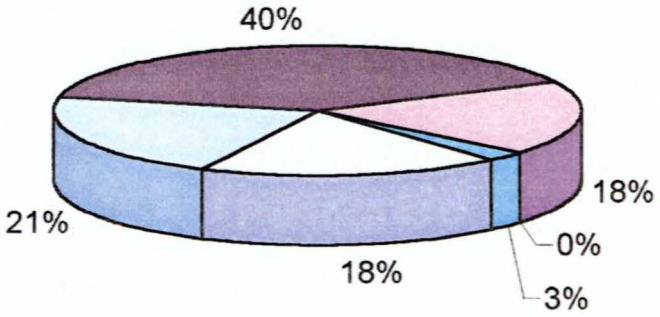
Figure 31. Présence d'un effet bénéfique consécutif à la prise de DHEA



3.3.3. Durée de latence des effets

Pour la plupart des patients interrogés, le délai d'apparition des effets bénéfiques consécutifs à la prise de DHEA est relativement long, de l'ordre de 3-6 mois (60,6 %).

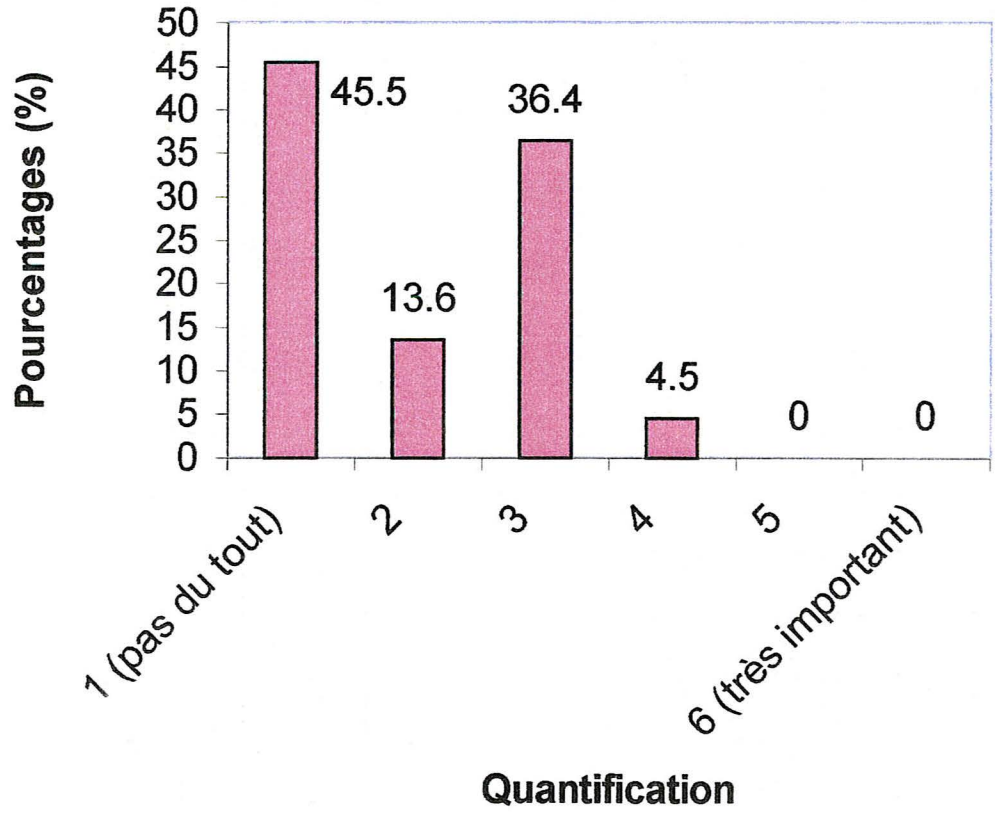
Figure 32. Délai de latence des effets



3.3.4 Améliorations liées à la prise de DHEA

Au niveau de la masse musculaire :

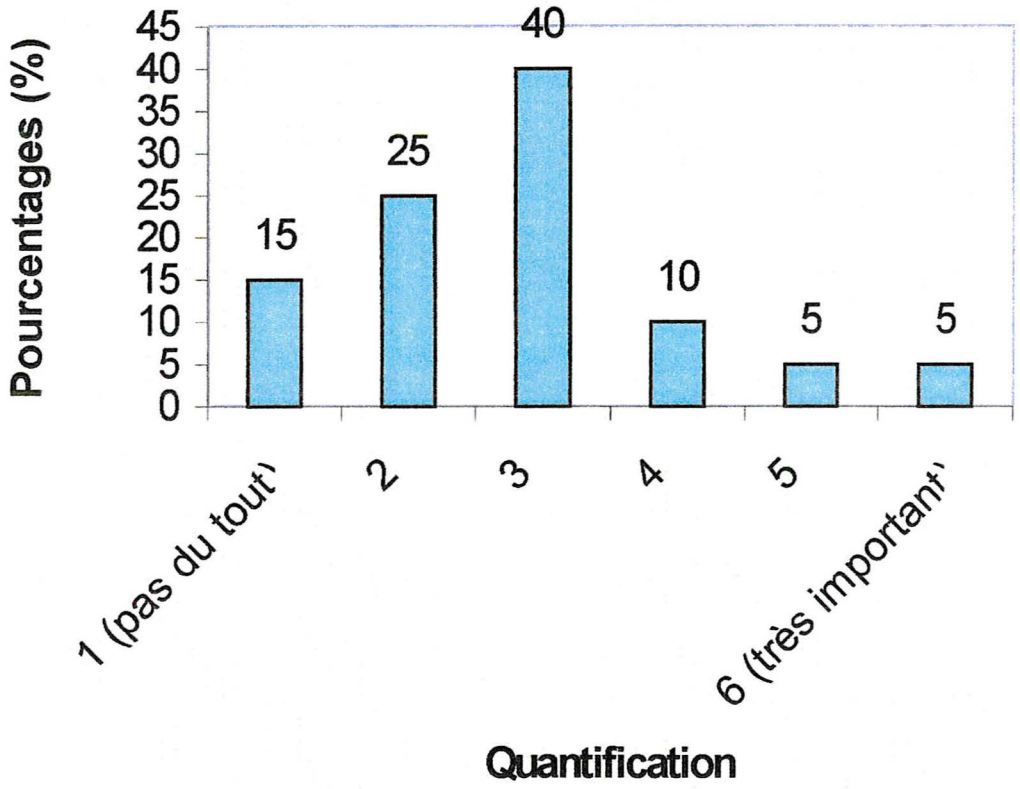
Figure 33. Amélioration au niveau de la masse musculaire



Selon les patients ayant participé, 59,1 % estiment que les effets de la DHEA sur la masse musculaire sont absents ou insuffisants.

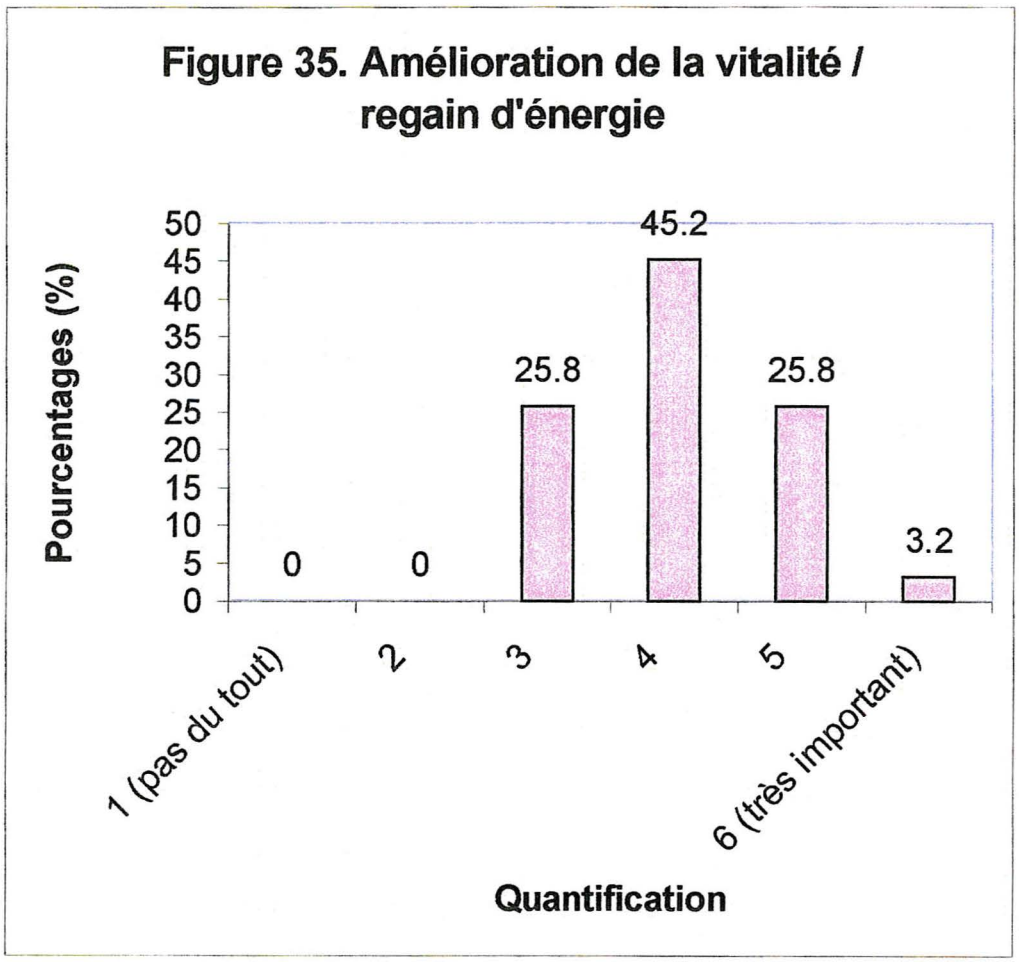
<u>Au niveau des capacités intellectuelles</u> :

Figure 34. Amélioration au niveau des capacités intellectuelles



D'après le graphique ci-dessus, 60 % des individus qualifient l'amélioration de la prise de DHEA sur les capacités intellectuelles comme modérée voir très importante.

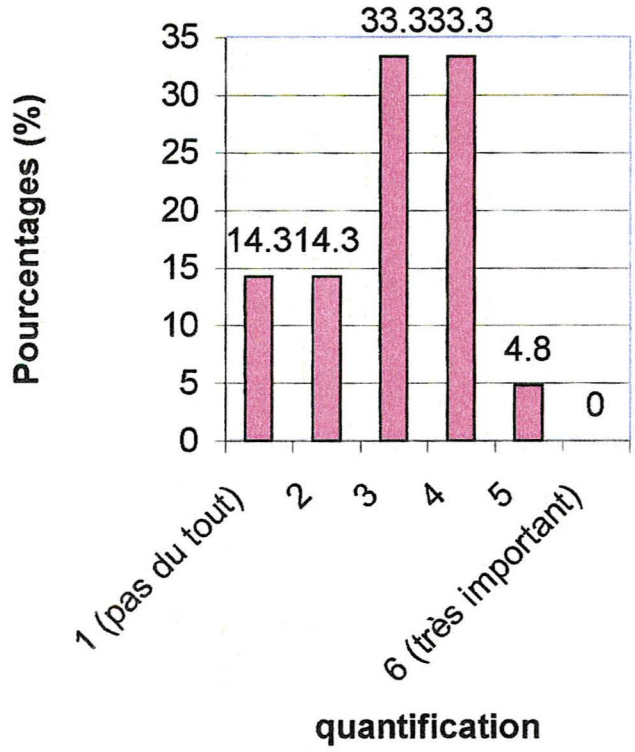
Au niveau de la vitalité et du regain d'énergie :



D'après notre étude, 74,2 % des personnes interrogées estiment que l'amélioration liée à la prise de DHEA sur la vitalité et le regain d'énergie est notable voir très importante.

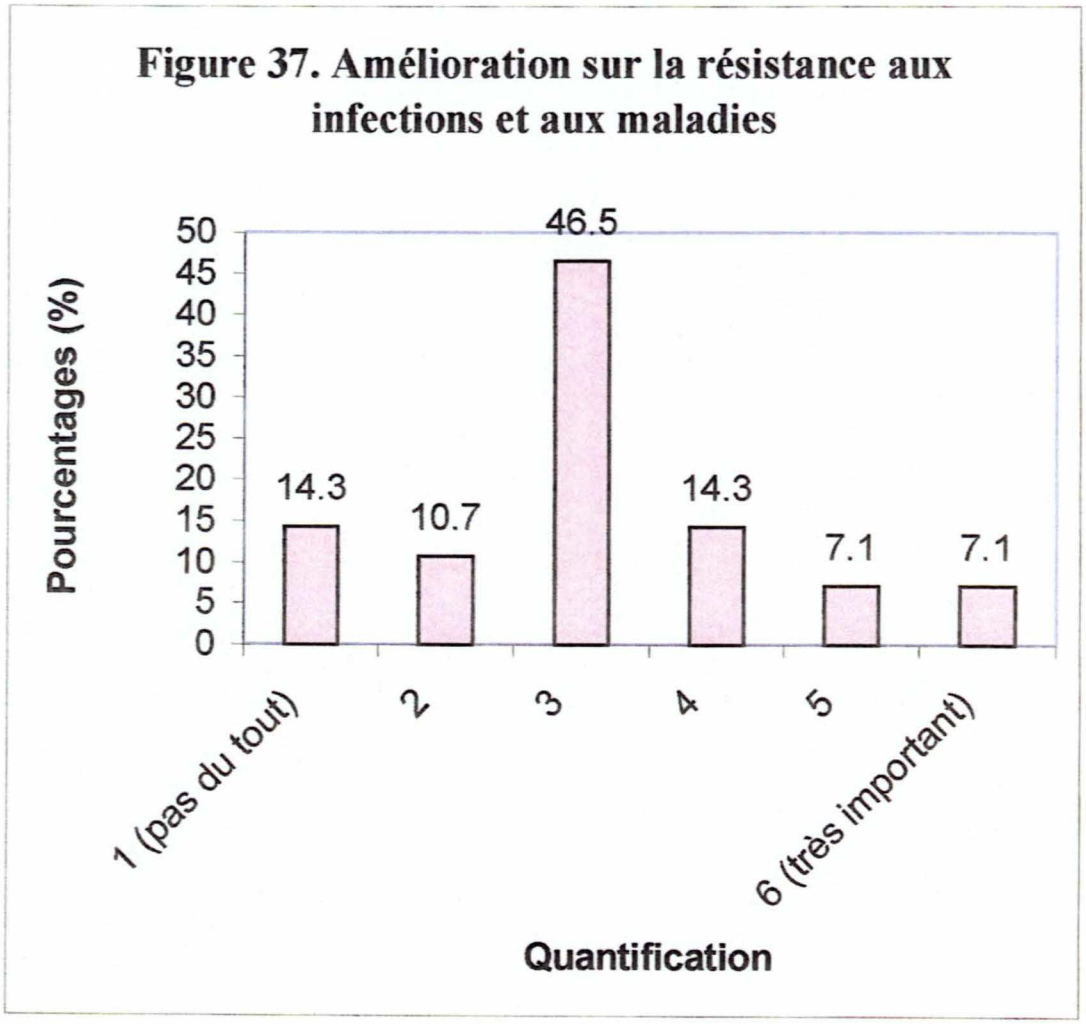
Au niveau de la résistance au stress :

Figure 36. Amélioration de la résistance au stress



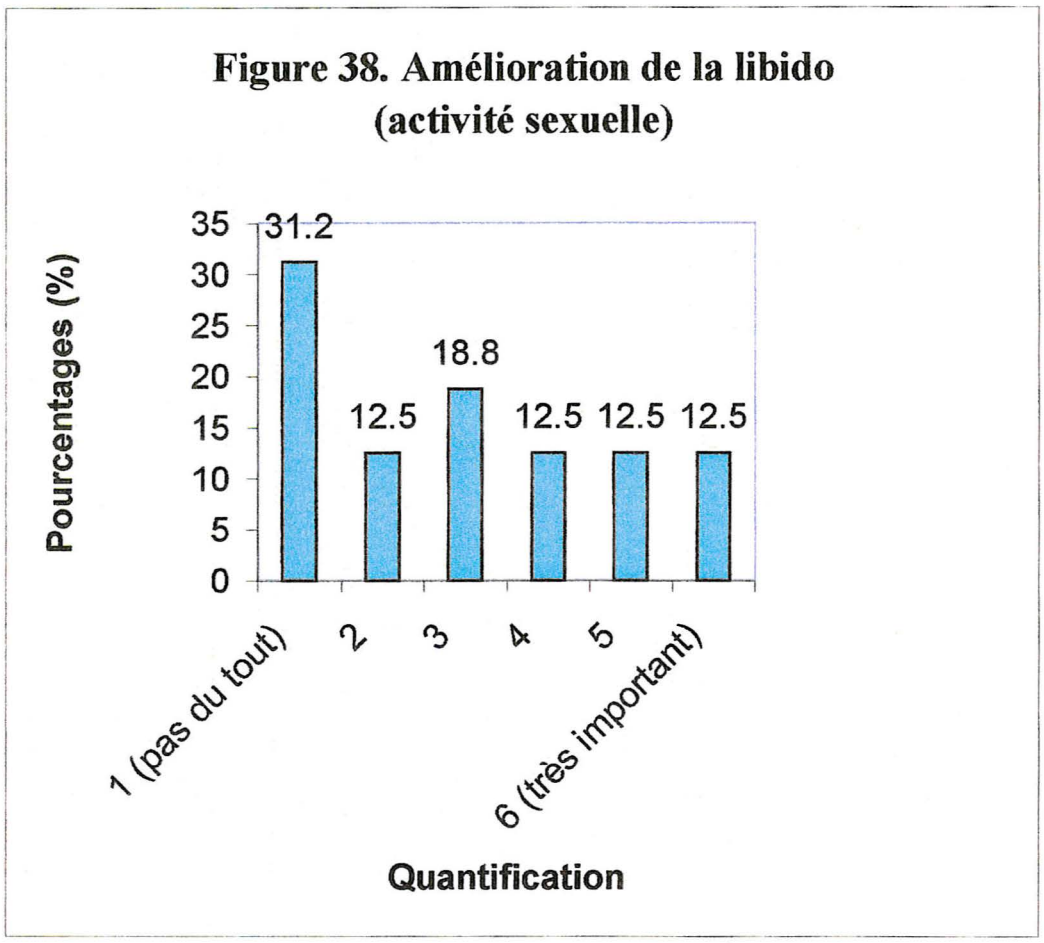
D'après le graphique ci-dessus, on peut penser que la prise de DHEA améliore la résistance au stress de façon modérée dans 71,4 % des cas.

Au niveau de la résistance aux infections et aux maladies :



Les effets de la DHEA sur la résistance aux infections et aux maladies ne sont pas très clairs. Les résultats ne sont pas concluants.

Amélioration de la libido :

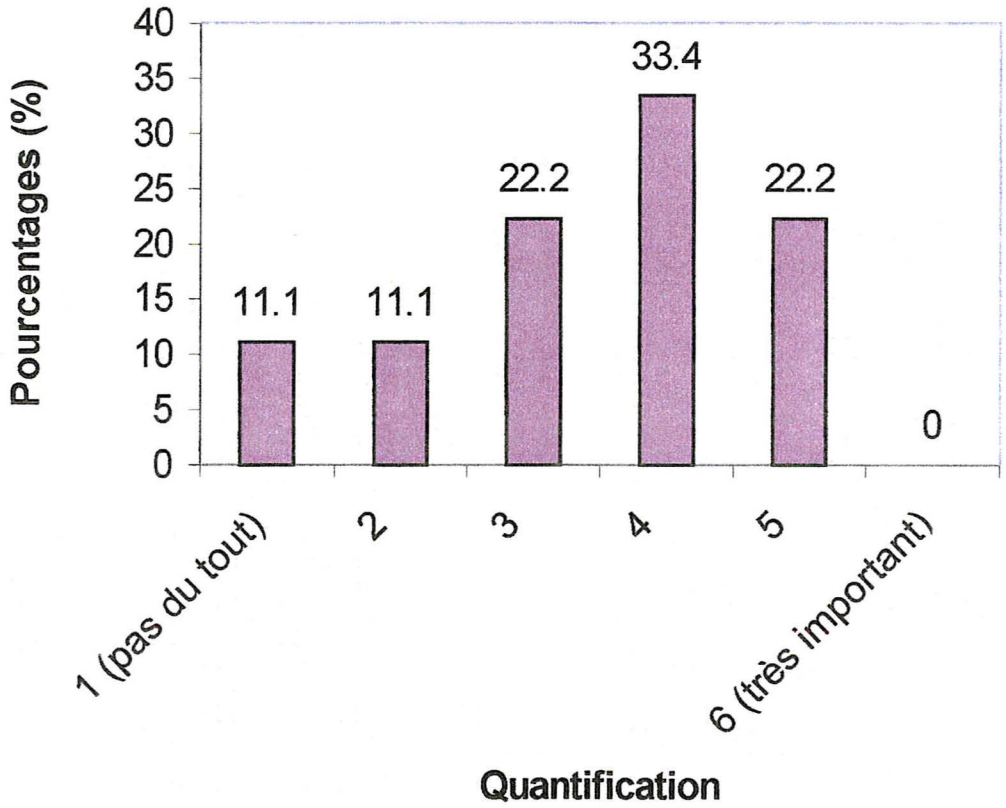


Les résultats sur la libido ne sont pas probants. En effet, d'une part souvent la question est restée sans réponse : 57,9 % d'abstention, d'autre part, les patients qui se sont exprimés oralement ou par écrit sur le questionnaire ont souligné qu'à cet âge, il n'y avait plus rien .

Amélioration sur les troubles de la ménopause

(bouffées de chaleur par exemple) :

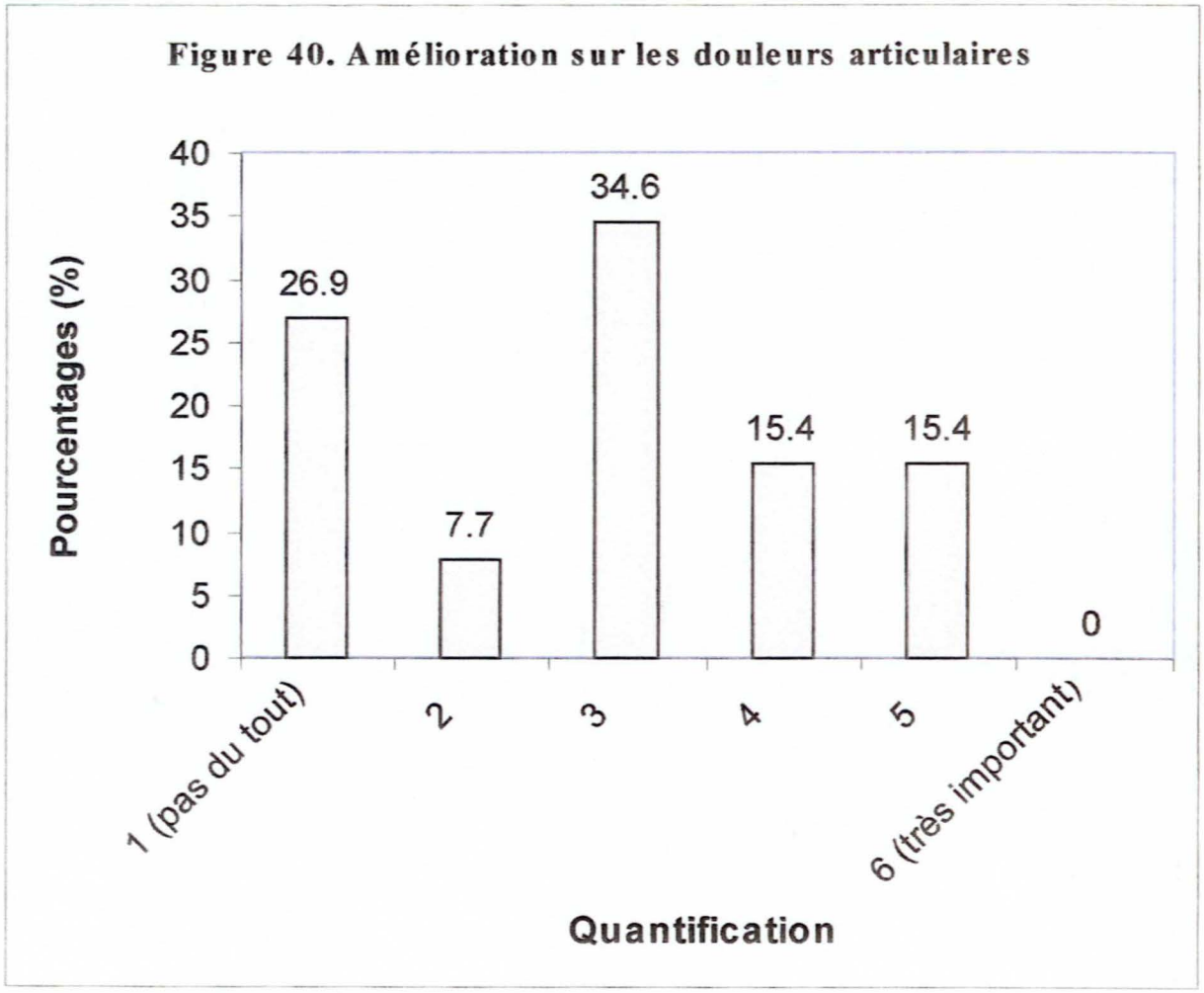
Figure 39. Amélioration sur les troubles liés à la ménopause (bouffées de chaleur…)



Une grande majorité de patients (55,6 %) trouvent des effets bénéfiques de la prise de DHEA sur les troubles de la ménopause.

A noter, que certains ont mentionné en remplissant le questionnaire que la plupart de ces phénomènes avaient disparus depuis longtemps vu l' « avancement de leur âge ».

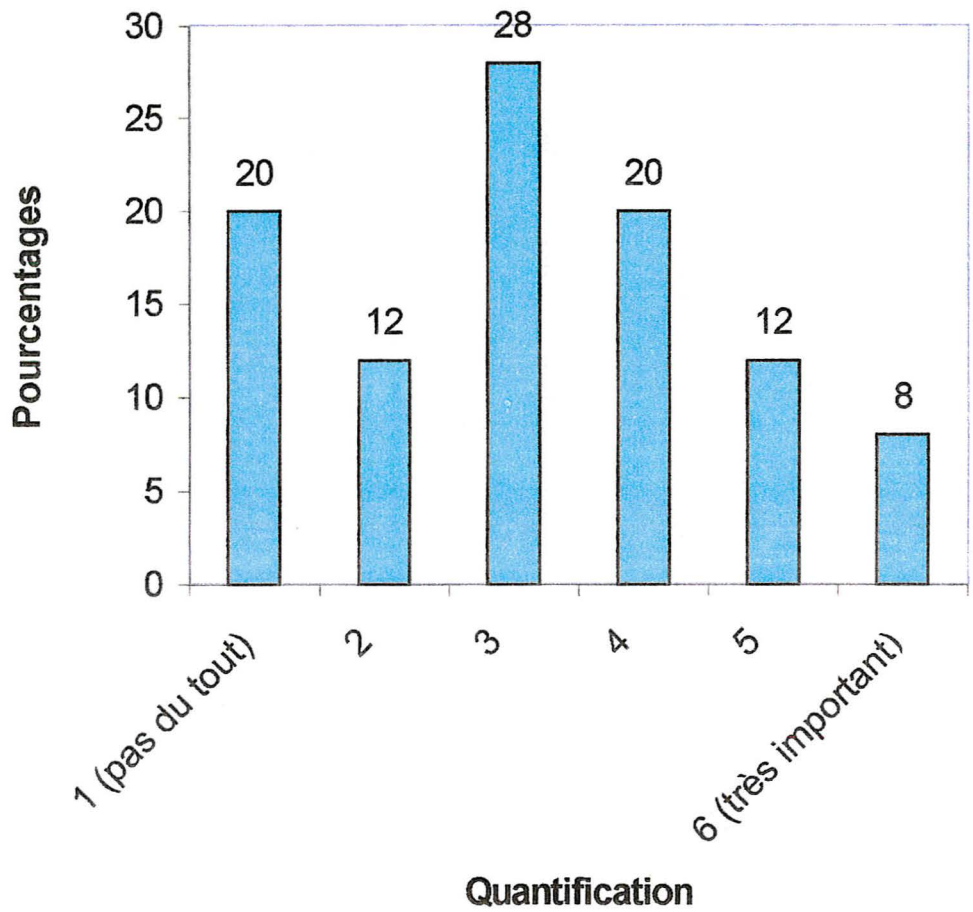
Amélioration sur les douleurs articulaires :



Les résultats de notre étude démontrent que 64,5 % des patients qualifient les effets bénéfiques de la DHEA sur les douleurs articulaires de moyen à important.

Amélioration de l'hydratation cutanée :

Figure 41. Amélioration de l'hydratation cutanée



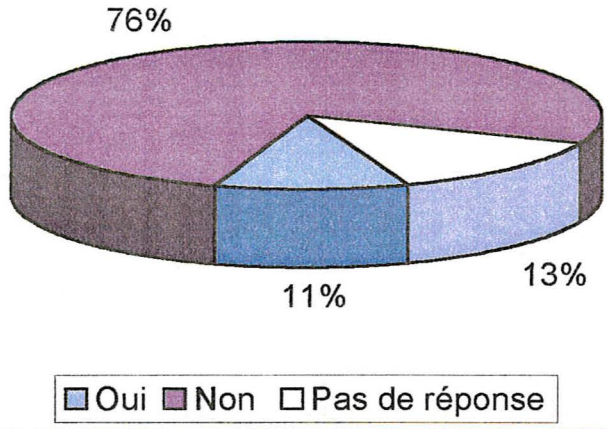
Notre étude montre que 68 % des patients ressentent une amélioration modérée à importante de leur hydratation cutanée contre 32 % prétendant avoir eu peu ou pas d'amélioration dans ce domaine.

3.3.5. Effets secondaires

Dans la plupart des cas la prise de DHEA est bien tolérée sans effets secondaires : seulement 10,5 % des patients en ont ressentis.

Parmi les 4 patients en question, l'effet principal était l'augmentation de la pilosité dans 80 % des cas et un cas de cheveux gras.

Figure 42. Apparition d'effets secondaires



IV. Discussion

4.1. Les limites de l'étude

Notre étude s'est déroulée sur 4 semaines choisies arbitrairement du 15 septembre au 15 octobre 2004 afin d'obtenir un nombre suffisant de dossiers exploitables (délivrance de 4 semaines).
Une période plus longue aurait donné des résultats plus exhaustifs.
Ce choix étant volontaire afin d'éviter que l'enquête tombe en désuétude chez les confrères pharmaciens d'officine ayant participé.
On introduit ainsi un biais.

Il s'avère que le nombre de patients traités par DHEA en 2004 est relativement limité.
Il nous a donc été difficile de réunir d'avantage de questionnaires.

On peut noter le peu d'homogénéité sur la provenance des dossiers entre les différentes officines participant à l'étude. En effet, certains n'ont pas joué le jeu ou ont laissé partir les questionnaires dans la nature (chez les patients).
Ceci introduit un biais supplémentaire, car suivant la provenance des questionnaires, les prescripteurs varient et le suivi biologique et médical également.

4.2. Analyse des résultats généraux

4.2.1. Etude de la population

Répartition suivant le sexe :

Schématiquement, d'après les résultats obtenus, on peut dire qu'il y a deux fois plus de femmes que d'hommes qui sont traités sous DHEA. Cette information est intéressante puisque ce paramètre n'est pas évalué dans la littérature.
Une telle différence peut s'expliquer en partie par le fait que les femmes sont plus sensibles psychiquement au phénomène de vieillissement que les hommes.
Tout le monde sait parfaitement que le sexe féminin a toujours été en quête de la dernière innovation anti-âge en matière de cosmétologie.

Répartition suivant l'âge :

On peut remarquer dans notre étude que les résultats sont un peu différents suivant le sexe de l'individu.
Chez l'homme, la moyenne d'âge du patient traité par DHEA est de 57,7 ans, avec un minimum de 40-50 ans et un maximum de 70-80 ans.
Chez la femme, cette moyenne est de 68,7 ans , avec un minimum de 40-50 ans et un maximum supérieur à 80 ans.
Or d'après la littérature, les plus de 70 ans forment la grande majorité du public concerné du fait de leur déclin de 80 à 90 % du taux de DHEA.**[50]** Le rapport bénéfice risque au-delà de 70 ans est en faveur d'une supplémentation en DHEA. **[25]**

Ainsi, l'âge des hommes traités par DHEA est inférieur à celui des femmes.
Dans les deux cas, l'âge moyen de prescription est inférieur à 70 ans.
Les patients sans cesse à la recherche d'un bien-être physique et psychique, anticipent le déclin de la vie, de l'âge, ce qui explique en partie la faible moyenne d'âge observée dans les deux sexes.

Répartition suivant l'activité professionnelle actuelle :

Notre étude révèle que les trois quarts des personnes interrogées sont à la retraite ou inactives.
Ceci est parfaitement représentatif de la pyramide des âges de la population étudiée.

Répartition suivant la catégorie socioprofessionnelle :

Comme le montre nos résultats, 86,9 % de nos patients sont issus de classes sociales relativement privilégiées (artisans, commerçants, chefs d'entreprise, professions intermédiaires cadres et professions intellectuelles supérieures).
La DHEA est une substance non prise en charge par les organismes sociaux. Il paraît donc logique, au vu des résultats, que la DHEA attire un public avide d'informations (presse papier, TV, radio, Internet...) ayant les moyens de s'en procurer.
Ces deux paramètres : niveau d'information et pouvoir d'achat sont très importants.
En effet, nous avons eu l'expérience de remarquer que les officines des quartiers populaires ou défavorisés ne délivraient pas de DHEA faute de demandes (critère pécuniaire).
De la même façon, on peut penser que la population rurale, parfois moins ouverte à la communication, consomme très peu voire jamais de DHEA.
La population urbaine, de part son mode de vie différent et stressant, reste demandeuse de bien être et vitalité, d'où l'intérêt pour la DHEA, molécule prometteuse à ce niveau.

Répartition suivant le niveau des connaissances et d'informations :

Ce qui frappe dans les résultats de notre étude, c'est le fort pourcentage de patients qui considèrent la DHEA comme une vitamine (52,6 %).
Ceci montre une éventuelle ignorance des individus sur le sujet et une fausse perception des gens du fait du statut de complément alimentaire aux Etats-Unis.
Mais encore, de part son action sur le regain d'énergie et le bien être, la DHEA pourrait avoir aux yeux de la population l'action d'une vitamine, puisque les vitamines sont souvent associées à des agents qui augmentent le tonus et l'énergie.

L'opinion grand public sur la DHEA reste omniprésente. Dans notre population, les patients ont été surtout informés par leur médecin (41,7 %) et par les médias (33,4 %). Toutefois, les informations proposées semblent insuffisantes puisque 84,3 % des personnes interrogées s'estiment sous informées.

4.2.2. Le traitement

Instauration du traitement :

Nous avons pu noter que 84,2 % des personnes de notre étude sont traitées sous DHEA depuis au moins un an.
On peut présumer que ce pourcentage touche en grande partie des patients ayant commencé leur traitement lors des grandes vagues de médiatisation de la DHEA dans les années 2000-2001.
En 2004, le nombre de prescriptions initiales semble avoir diminué, ce qui explique pourquoi peu d'individus débutent un nouveau traitement à ce jour (7,9 %).

Le prescripteur :

Le médecin généraliste reste le principal interlocuteur et prescripteur de DHEA (84,2 %). En temps que professionnel de santé et de proximité, c'est vers lui que le patient se dirige en premier.

Régularité du suivi médical :

Dans la majorité des questionnaires, il apparaît que la fréquence du suivi médical est de l'ordre de un à trois mois (58 %).
Il n'y a pas de données à ce sujet dans la littérature mais cette régularité laisse présager un bon suivi médical du patient.

Suivi biologique :

Notre étude montre que seulement 60,5 % des personnes interrogées ont réalisé un dosage de leur taux de DHEA avant traitement.
L'AFFSSAPS préconise un dosage systématique avant toute instauration de traitement par DHEA. **[71]**
Nos résultats démontrent une des failles de la prescription. A notre grande surprise, certains des patients non suivis, faisaient parfois partie du corps médical (information orale ou manuscrite).
Le dosage sanguin demeure l'examen biologique le plus conforme et répandu (100 %). Cependant, un suivi biologique régulier n'est effectué que chez 10,5 % des individus interrogés. Ce qui est fort peu.
Les recommandations étant très strictes en la matière **[67]**, un suivi rigoureux est indispensable à chaque renouvellement de prescription et la dose devrait être réévaluée tous les 3-4 mois en fonction d'un dosage. **[15]**
A ce niveau, les praticiens prescripteurs semblent donc manquer de rigueur.

Le pharmacien ne pourrait-il pas jouer à ce niveau une prise en charge de façon à informer le patient sur son traitement et son suivi en collaboration avec le médecin ?

Posologies :

La majorité des femmes (55,6 %) consomme une dose quotidienne de 25 mg.
Quant aux hommes, 90,9 % d'entre eux utilisent une dose de 50 mg.
Ces résultats confirment les posologies préconisées dans les différentes publications chez la femme alors que chez l'homme ces doses pourraient être plus importantes. **[25]**

Ressenti patient avant traitement :

Avant traitement, à tout âge, les patients interrogés ressentent une majorité de symptômes liés au phénomène de vieillissement.
Les sujets sont surtout fatigués, stressés, leurs fonctions cognitives diminuées, et leur peau déshydratée.

Présence ou absence d'effets bénéfiques liés à la prise de DHEA :

Il convient de noter que 89,5 % des personnes interrogées ont ressenti des effets bénéfiques liés à cette prise.
Ces résultats confirment l'action biologique et pharmacologique de la DHEA.
Etant donné qu'il faut 6-12 mois de supplémentation pour retrouver les taux physiologiques de DHEA observés chez un individu jeune **[25]**, il paraît logique que le temps de latence des effets soit supérieur à 3 mois chez 60,6 % des patients.

Quantification des améliorations liées à la prise de DHEA :

Amélioration au niveau de la masse musculaire :

Les résultats de notre étude ne confirment pas l'amélioration de la prise de DHEA sur la masse musculaire **[24]**, 59,1 % des patients avouant n'avoir rien observé de précis à ce niveau.

Amélioration au niveau des capacités intellectuelles :

Les résultats obtenus laissent penser que la DHEA aurait des propriétés bénéfiques sur la cognition, 60 % des individus parlent d'une efficacité moyenne à très importante contrebalançant le manque de preuves de la littérature à ce sujet. **[53]**

Amélioration sur la vitalité et le regain d'énergie :

Dans tous les cas, la DHEA confirme bien son action d'effet stimulant sur l'organisme (effet connu). **[46,54]**

Amélioration sur la résistance au stress :

L'interprétation des résultats sur les effets de la DHEA sur le stress apparaît comme difficile.
Parallèlement, les différentes publications se contredisent sur la question. **[31]**
On peut supposer qu'il en est de même ici.

Amélioration sur la résistance aux infections et aux maladies :

Les résultats ne semblent pas montrer d'effet net de la DHEA sur le système immunitaire contrairement à la littérature. **[35]**

Toutefois, on peut citer le cas d'une patiente, souffrant de cystites à répétition attribuées à la sécheresse de la muqueuse vaginale, qui suite à la prise de DHEA n'a plus eu aucune crise.

Il aurait sans doute fallu une explication plus étayée du terme « résistance aux infections» de façon à ce que les réponses soient plus pertinentes.

Amélioration de la libido (activité sexuelle) :

La libido reste encore considérée comme un sujet « tabou » chez les sujets âgés. Ceci pourrait expliquer le fort taux d'abstention (plus de 50 %) concernant cette question. Les publications étant contradictoires entre elles à ce sujet **[1, 4,9,24,67]**, le contexte fait qu'il est difficile de conclure avec les résultats obtenus.

Amélioration des troubles liés à la ménopause (bouffées de chaleur par exemple) :

La DHEA semble avoir là un intérêt majeur dans le traitement des troubles de la ménopause. **[25]**

Les résultats de notre étude le confirment, 56,6 % des patientes manifestent une amélioration notable voir importante.

Amélioration sur les douleurs articulaires :

L'analyse des résultats semble là aussi montrer des effets prometteurs en matière de gestion de la douleur.

On observe que 65,4 % des personnes interrogées ont trouvé que leurs douleurs articulaires avaient été diminuées.

Cette observation est originale puisque non retrouvée dans la littérature.

Amélioration sur l'hydratation cutanée :

68 % des individus rapportent une amélioration sensible de l'hydratation cutanée.

Cet effet est connu. **[9,15]**

Effets secondaires :

Dans la plupart des cas (76,3 %), l'utilisation de la DHEA per os ne présente pas d'effets secondaires. Seulement 10,5 % des patients affirment avoir ressenti une augmentation de la pilosité ou une hyper séborrhée du cuir chevelu.

En résumé, la prise de DHEA, chez les patients de cette étude aux doses administrées, présente une relative innocuité.

Thèse soutenue par: Thibault CHOLVY

Titre: DHEA: Bénéfices éventuels et modalités de prescription. Enquête réalisée auprès de 38 patients.

CONCLUSION

Produite par les glandes surrénales à partir du cholestérol, la DHEA est présentée par les médias comme une « hormone miracle » bien que son activité pharmacologique exacte reste encore mystérieuse et inconnue.

La DHEA est préconisée actuellement dans l'insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire) ainsi que dans le traitement des dépressions sévères.
On suggère en plus, des effets bénéfiques dans l'ostéoporose post-ménopausique et le traitement prolongé par glucocorticoïdes.
Parmi les manifestations améliorables par la DHEA, on retrouve :

- les troubles sexuels (surtout chez les sujets âgés de sexe féminin)
- les troubles neuropsychiques (estime de soi, humeur, fatigue, agressivité, fonctions cognitives...)
- les troubles cutanés (sécheresse, déshydratation, pigmentation jaune du visage...)
- la faiblesse musculaire
- l'ostéopénie.

Dans le contexte où les études disponibles n'apportent aucune preuve sur d'éventuels effets bénéfiques, l'AFSSAPS dans son rapport de juillet 2001 considère qu'il n'est pas possible aujourd'hui de recommander la prise de DHEA du fait des risques cardiovasculaires (baisse du HDL) et d'aggravation des cancers hormono-dépendants.

Aujourd'hui, les médecins rencontrent de réelles difficultés face à ces substances qu'ils ne connaissent que vaguement et dont personne ne peut leur expliquer les impératifs de prescription.

Afin d'apporter une source d'information supplémentaire aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens d'officine, nous avons conduit une étude prospective basée sur 38 patients traités par DHEA se présentant avec une ordonnance dans les 25 pharmacies sélectionnées.

L'étude de ces 38 cas a été orientée vers trois axes : le patient (âge, sexe, antécédents...), la prescription (durée de traitement, dose administrée, suivi biologique et médical) et les effets bénéfiques et indésirables ressentis.

L'analyse des résultats a démontré que :

- 71 % des patients étaient des femmes
- la moyenne d'âge était de 57,7 ans chez les hommes contre 68,7 ans pour les femmes
- 84,2 % des personnes interrogées ont commencé leur traitement il y a un an au moins
- le médecin généraliste est le principal prescripteur et instigateur du traitement par DHEA
- 39,5 % des patients n'ont jamais été suivi biologiquement
- 89,5 % n'ont pas de bilan biologique régulier
- 89,5 % ont ressenti des effets bénéfiques liés à la prise de DHEA
- les patients parlent d'amélioration de plusieurs fonctions : 60% au niveau des capacités intellectuelles, 74,2 % pour la vitalité et le regain d'énergie, 71,4 % pour la résistance au stress, 65 % pour la résistance aux infections et aux maladies, 77,8 % pour les troubles liés à la ménopause, 65,4 % pour les douleurs articulaires et 68 % pour l'hydratation cutanée.

De plus, à des doses quotidiennes de 50 mg sous contrôle médical, son bénéfice et son innocuité semblent confirmés par nos résultats du point de vue de l'utilisation chez l'homme.

En résumé, notre étude montre que la DHEA semble alors posséder des propriétés particulièrement intéressantes devant être confirmées par des études cliniques d'envergure.

La pratique médicale du XXIème siècle doit intégrer de nouvelles dimensions : la pression des médias et des patients, l'obtention possible de médicaments en dehors du circuit médical, le recours à des médecines alternatives.

Face à cela, le professionnel de santé (pharmacien ou médecin) doit être capable d'analyser les données actuellement disponibles et, le cas échéant, d'informer le patient sur la nature non validée scientifiquement de sa démarche.

Si de nombreux efforts et progrès ont été réalisés en matière de prescription et de délivrance ces dernières années, les projets de mise en place du dossier patient et de l'opinion pharmaceutique ouvrent la porte à une collaboration sans failles entre médecins et pharmaciens permettant encore de faire progresser le critère qualité en termes de prescription et de délivrance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le

LE DOYEN

Pr. P. DEMENGE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R. DE PHARMACIE
GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DE THESE

Pr. C. RIBUOT

BIBLIOGRAPHIE

Publications - Ouvrages :

[1] Allolio B., Arlt W. – DHEA treatment : myth or reality ? – Trends Endocrinol. Metab. – 2002 ; 13 : 288-94

[2] Arlt W., Callies F., Van Vlijmen J.C. – DHEA replacement in women with adrenal deficiency – N. Eng. J. Med. – 1999 ; 341 : 1013-1020

[3] Balanger A., Carridas B., Dupont A. et al. – Changes in serum concentrations of conjugates and unconjugated steroids in 40 to 80-year old men – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994 ; 79 (4) : 1086-1090

[4] Barnhart K.T., Freeman E., Grisso J.A. – The effect of DHEA supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health related quality of life – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999 ; 84 : 3896-3902

[5] Bates G.W. Jr., Egerman R.S., Umstot E.S., Buster J.E., Casson P.R. – Dehydroepiandrosterone attenuates study-induced declines in insulin sensitivity in postmenopausal women – Ann. NY. Acad. Aci. – 1995 ; 774 : 291-293

[6] Baulieu E.E. – DHEA : a fontain of youth ? – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996 ; 81 (9) : 3147-3151

[7] Baulieu E.E. – Neurosteroids : of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system – Rec. Prog. Horm. – 1997 ; 52 :1-32

[8] Baulieu E.E. – Neuroactive neurosteroids : DHEA and DHEA-sulfate – Acta. Paediatr. – 1999 ; 433 : 78-80

[9] Baulieu E.E., Thomas G., Legrain S. et al. – Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : contribution of the DHEAage study to a sociobiomedical issue – Proc. Nat. Acad. Sci. – 2000 ; 97 (8) : 4279-4284

[10] Baulieu E.E., Forette F. – Etude de l'administration de déhydroépiandrostérone chez le sujet de 60 à 79 ans ou protocole DHEAge 2000 – www.dheage.com – mai 2004

[11] Bellino F.C. et al. – DHEA and Aging – Ann. NY. Acad. Sci. – 1995 ; 774

[12] Berr C., Laffont S. , Debuire B., Dartigues J.F., Baulieu E.E. – Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the ederly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality : a french community-based study – Proc. Natl. Acad. Sci. – 1996 ; 93 (23) : 13410-13415

[13] Bourguignon R., Uhoda I., Henry F. – DHEA et intracrinologie de jouvence pour la peau ? Entre raison et magie – Rev. Med. Liege – 2002 ; 57 (7) : 438-442

[14] Butenandt A., Tscherning K. – Uber androsten, einkystallisiertes männliches sexual hormon. - Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. – 1934 ; 229 : 167-84

[15] Cogan E. – DHEA : orthodoxie ou parallélisme – Rev. Med. Bruxelles – 2001 ; 22 (4) : A381-6

[16] Comer K.A., Falany C.N. – Immunological characterization of DHEA sulfotransferase from human liver and adrenals. – Mol. Pharmacol. – 1992 ; 41 : 645-651

[17] Corpechot C., Robel P., Axelson M., Baulieu E.E. – Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain – Proc. Natl. Acad. Sci. – 1981 ; 78 : 4704-4707

[18] Coupaye M., Chanson P., Brailly S., Schaison G., Young J. – DHEA-S as a maker of adrenal function – Endocrine Society Annual Meeting, San Francisco – 2002 ; Abstract 49-3

[19] De jaeger C. – La DHEA, mythe ou réalités – Ed. Albin Michel – 2001

[20] De Peretti E. , Forest MG. – Pattern of plasma DHEA-S levels in humans from birth to adulthood : evidence for testicular production – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1978 ; 47 (3) , 572-577

[21] Dufour A., Nys P. – DHEA : mode d'emploi – Ed. Marabout – 2001, 137 p.

[22] Ebeling P., Koivisto VA. - Physiological importance of dehydroepiandrosterone. – Lancet 1994 ; 343 (8911) : 1479-1481

[23] Endoh A., Kristiansen S.B., Casson P.R. – The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrostérone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3ß-hydroxysteroïd deshydrogenase – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996 ; 81 (10) : 3558-3565

[24] Flynn, Weaver Osterholtz, K.L. Sharpe Timms – Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999 ; 84 (5) 1527-1533

[25] Gard P. – Melatonine et DHEA – Elsevier Ed. – 2001 ; 37-64

[26] Guénard H. – Physiologie humaine – 2e Ed. – Pradel, Paris – 1996 ; 570 p.

[27] Gordon G.B. et al. – Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone – A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury – J. Clin. Invest. – 1998 ; 82 (2) : 712-720

[28] Gordon C.M., Grace E., Emans S.J. – Changes in bone turnover markers and menstrual function after short-term oral DHEA in young women with anorexia nervosa – J. Bone Miner. Res. – 1999 ; 14 : 136-145

[29] Haden S.T., Glowacki J., Hurwitz S. – Effect of age on serum dehydroandrosterone sulfate, IGF1, and IL6 levels in women – Calcif. Tissue Int. – 2000 ; 66 (6) : 414-8

[30] Herbert J. – The age of dehydroepiandrosterone – Lancet, 1995 – 13 : 1193-1194

[31] Huppert F.A ., Van Niekerk J.K., Herbert J. – Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well-being – Cochrane Database Syst. Rev. – 2000 ; 2 : 304

[32] Kalimi M. et Regelson W. – The biologic role of dehydroépiandrosterone (DHEA) – Walter de Gruyter – 1990

[33] Kennerson A.R., Mc Donald D.A., Adams J.B. – DHEA sulfotransferase localization in human adrenal glands : a light and electron microscopic study – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1983 ; 56 : 785-790

[34] Khorram O., Yen S.S., Morales A.J. – Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects – Ann. NY. Acad. Sci. – 1995 ; 774 : 128-142

[35] Khorram O. – DHEA : a hormone with multiple effects – Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1996 ; 8 : 351-4

[36] Kimonides V.G. et al. – DHEA antagonizes the neurotoxic effect of cortisterone and translocation of stress-actived protein kinase 3 in hippocampal primary cultures – Neuroscience – 1999 ; 89 : 429-436

[37] Labrie F., Belanger A., Simard J., Van Luu-The, Labrie C. – DHEA and peripheral androgen and estrogen formation : intracrinology – Ann. NY. Acad. Sci. – 1995 ; 774 : 16-28

[38] Labrie , Belanger A., et al. – DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues : its roles during aging – Steroids – 1998 ; 63 (5-6) : 332-328

[39] Lee K.S., Kim B.C. – Effects of dehydroepiandrosterone on collagene and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture – J. Dermatol. Sci.- 2000 ; 23 (2) :103-10

[40] Legrain S., Massien C., Lahlou N. et al. – Dehydroepiandrosterone replacement administration : pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000 ; 8(9) : 3208-17

[41] Liu C.H., Laughlin G.A., Fischer U.G. – Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of DHEA in postmenopausal women : evidence for reduced 17-20 desmolase enzymatic activity – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990 ; 71 (4) : 900-906

[42] Luu-The V., Labrie F., Labrie C., Simard J. – DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripherical target tissues : intracrinology – Front Neuroendocrinol. – 2001 ; 22 (3) : 185-212

[43] Martina V., Origlia C., Bruno G.A., Messina M., Ferri M., Pescarmona G.P. – Serum DHEA-S levels correlate with platelet cGMP in normal women – J. Endocrinol. Invest. – 2001 ; 24 (10) : 28-30

[44] Mazat L. et al. – Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects : relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10 years mortality – PNAS – 2001 ; 98 (14) : 8145-8150

[45] Migeon C.J. et Plager J.E. – Identification and isolation of dehydroepiandrosterone from peripheral plasma – J. Biol. Chem. – 1954 ; 209 : 767-72

[46] Morales A., Nolan J.J., Nelson J.C. – Effect of replacement dose of DHEA in men and women of advancing age – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994 ; 78 : 1360-1367

[47] Mortola J.F., Yen S.S ; – The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990 ; 71 (3) : 696-704

[48] Nestler J.E. – Regulation of human dehydroepiandrosterone metabolism by insulin – Ann. NY. Acad. Sci. – 1995 ; 774 : 73-81

[49] Nippoldt T.B., Sreekumaran K. – Is there a case for DHEA replacement ? – Clin. Endocrinol. Metab. – 1998 ; 12 (3) : 507-517

[50] Oreintreich N., Brind J., Ronald L. – Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1984 ; 59 (13) : 551-555

[51] Oreintreich N., Brind J.L., Vogelman J.H.A. – A long-term longitudinal measurement of plasma DHEA-S in normal men – J. Clin. Metab. – 1992 ; 75 (4) : 1002-1004

[52] Reiter W.J. et al. – Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction : a prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study – Urology – 1999 ; 53 : 590-590

[53] Rigaud A.S., Pellerin J. – Les effets neuropsychiques de la déhydropéiandrostérone – Ann. Med. Interne – 2001 – 152 , suppl. n°3, 1S43-1S49

[54] Rodat O., Sala M. – Conférence «Actualités DHEA » - Mars 2002

[55] Rosenfeld R.S., Hellman L. – DHEA is secreted episodically and synchronously with cortisol in normal men. – J. Clin. Endrocrinol. Metab. – 1971 ; 33:87

[56] Rotter J.I., Wong F.L., Lifrak E.T., Parker L.N. – A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. – Metabolism – 1985 ; 34 (8) : 731-736

[57] Schlienger J.L., Perrin A.E., Goichot B. – DHEA : célèbre et méconnue – Rev. Med. Int. – 2002 ; 23 (5) : 436-46

[58] Semmens J., Rouse J., Beiling L.J. – Relationship of HDL cholesterol to testosterone, estradiol and sex-hormone binding globulin levels in men and women – Metabolism – 1983 ; 32 : 428-32

[59] Symington T., Duguid W.P. et Davidson J.J. – Effect of exogenous corticotropin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1956 ; 16-580

[60] Thijssen J.H.H. and Nieuwenhuyse H. – DHEA, a comprehensive review. Neuroactive neurosteroids : DHEA and DHEA-S – Parthenon Publishing group – 1999 ; 35-68

[61] Van Vollenhoven R.F. – Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus – Rheum Dis. Clin. North Am. – 2000 ; 2 (2) :349-62

[62] Van Vollenhoven R.F. – Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus – Exp. Pharmacother. – 2002 ; 3 (1) : 23-31

[63] Wellman M., Shane-Mc-Whorter L., Orlando, Jennings J.P. – The role of dehydroepiandrosterone in diabetes mellitus – Pharmacotherapy – 1999 ; 19 (5) : 582-591

[64] Wolf O.T., Naumann E., Hellhammer D.H., Kischbaum C. – Effects of dehydroepiandrosterone replacement in ederly men : event-related potentials, memory, and well-being – J. Geront. Bio. Med. Sci. – 1998 ; 53 (5) : M385-390

[65] Wolkowitz O.M., Reus V.I., Keebler A., Nelson N. – Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone – Am. J. Psychiatry – 1999 ; 156 (4) : 646-649

[66] Yen S.S.C., Morales A.J., Nolan J.J., Nelson J.C. – Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994 ; 78 (6) : 1360-1367

[67] Young J., Chanson P., Scaison G. – DHEA : pilule de jouvence ou simple précurseur des stéroïdes sexuels – Med. Ther. Endocr. – 2001 ; 37 : 133-42

[68] Young J – Faut-il prescrire la DHEA ? – Rev. Praticien – 2003 ; 15 (10) : 1049-53

[69] Zumoff B., Bradlow H .L. – Sex difference in the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate – J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1980 ; 51 :334

Textes officiels :

[70] Pharmacopée – Additif n° 48 – Journal officiel n°9 du 11 janvier 2003

[71] Rapport sur la DHEA du 3 juillet 2001, réalisé par le groupe ad hoc et rédigé par l'AFSSAPS – Journal de pharmacie de Belgique 2001 56 (4) :81-87

Sites Internet :

[72] http://www.dhea.fr – avril 2004

[73] http://www.dheage.com – mai 2004

[74] www.agmed.sante.gouv.fr – février 2004

[75] www.conseil-national.medecin.fr – février 2004

[76] http:/edumed.unige.ch/apprentissage/module1/reproduction/apprentissage/cours /bischof

ANNEXE 1.

Université Joseph Fourier – Grenoble I
UFR de Pharmacie de Grenoble

Enquête sur la DHEA

Dans le cadre de ma thèse en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, je souhaite connaître l'opinion des consommateurs de DHEA.
Merci de faire remplir un seul questionnaire par personne.

1. Depuis combien de temps consommez-vous de la DHEA ?
☐ 0 (1ère fois) ☐ 1-6mois
☐ 1 an ☐ > 1 an

2. Qui vous l'a prescrit ?
☐ Généraliste ☐ Gynécologue
☐ Neurologue ☐ Psychiatre
☐ Dermatologue ☐ Rhumatologue
☐ Autre (Précisez) : .....

3. Régularité du suivi médical de ce traitement ?
☐ Tous les mois ☐ 3 mois
☐ 6 mois ☐ 1 an

4. Avez-vous réalisé un dosage de votre « taux de DHEA » au préalable avant traitement ?
☐ Oui ☐ Non

5. Si oui, de quel type ?
☐ Sanguin ☐ Urinaire ☐ Salivaire

6. Réalisez-vous un dosage de votre « taux de DHEA » régulièrement ?
☐ Oui ☐ Non

7. Si oui, tous les combien ?
☐ Tous les mois ☐ 3 mois
☐ 6 mois ☐ 1 an
☐ > 1 an

8. Quelle est la « dose quotidienne de DHEA » que vous consommez ?
☐ 25 mg ☐ 50 mg
☐ 75 mg ☐ 100 mg
☐ > 100 mg

9. Avant de commencer ce traitement, que ressentiez-vous ? (plusieurs réponses possibles)
☐ Anxiété
☐ Fatigue
☐ Perte de mémoire
☐ Chute de cheveux et de poils
☐ Diminution de la libido (activité sexuelle)
☐ Concentration des graisses sur le ventre
☐ Sécheresse de la peau
☐ Diminution de la résistance au bruit

10. Avez-vous ressenti des effets bénéfiques consécutifs à la prise de DHEA ?
☐ Oui ☐ Non

11. Si oui, au bout de combien de temps ?
☐ Dès le lendemain de la 1ère prise
☐ Au bout d'une semaine
☐ 1 mois
☐ 3-6 mois
☐ > 6 mois

12. Sur une échelle de 1 à 6, quantifiez ces améliorations (cochez la case qui vous correspond):

	1 (pas du tout)	2	3	4	5	6 (très important)
Masse musculaire						
Capacités intellectuelles						
Vitalité / Regain d'énergie						
Résistance au stress						
Résistance aux infections et aux maladies						
Libido (activité sexuelle)						
Troubles liés à la ménopause (bouffées de chaleur par exemple)						
Douleurs articulaires						
Hydratation cutanée						

13. Avez-vous ressenti des effets secondaires ?
☐ Oui ☐ Non

14. Si oui, lesquels ?
☐ Augmentation des pellicules
☐ Acné
☐ Cheveux gras
☐ Excès de pilosité
☐ Autre (précisez) :.....

15. Avez-vous des antécédents personnels de cancers hormonaux (sein, ovaire, prostate...) ?
☐ Oui ☐ Non

16. Prenez-vous un traitement pour votre ménopause (traitement hormonal substitutif) ?
☐ Oui ☐ Non

17. Pour vous la DHEA, c'est :
☐ une vitamine ☐ une hormone

18. Vous sentez-vous suffisamment informé sur la DHEA ? (quantifiez votre réponse)

1 (pas du tout)	2	3	4	5	6 (très important)

19. Qui vous a proposé d'en consommer ?

☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ Proche
☐ Presse papier ☐ TV - Radio ☐ Internet
☐ Autres

20. Avez-vous eu des difficultés à trouver un médecin qui veuille bien vous en prescrire ?

☐ Oui ☐ Non

21. Avez-vous eu des difficultés à trouver un pharmacien qui veuille bien vous en délivrer ?

☐ Oui ☐ Non

22. Vous êtes ?

☐ Homme ☐ Femme

23. Quel est votre age ?

☐ < 40 ans ☐ 40-50 ans
☐ 50-60 ans ☐ 60-70 ans
☐ 70-80 ans ☐ > 80 ans

24. Actuellement, vous :

☐ Avez un emploi ☐ Cherchez un emploi
☐ Êtes inactif / au foyer ☐ A la retraite

25. Quelle est ou était votre Catégorie SocioProfessionnelle ?

☐ Agriculteurs exploitants
☐ Artisans, commerçants, chefs d'entreprises
☐ Cadres et professions intellectuelles supérieures
☐ Professions intermédiaires
☐ Employés
☐ Ouvriers

Merci pour ces quelques minutes d'attention.

ANNEXE 2.

**DIRECTION DE L'ÉVALUATION
DES MÉDICAMENTS ET
DES PRODUITS BIOLOGIQUES**

Rapport sur la DHEA
Groupe *ad hoc* du 3 juillet 2001

Ce rapport a été rédigé par l'AFSSAPS à la suite de la réunion d'un groupe d'experts ad hoc le 3 juillet 2001, en présence de représentants de l'AFSSA et de la DGS.
Les experts consultés sont : Pr. C. CAULIN (Président), Pr. F. BERTHEZENE, Pr. E. BRUCKERT, Dr J. CARON, Pr P. CHANSON, Dr O. CHASSANY, Dr F. CLAVEL, Dr D. COSTAGLIOLA, Pr. M. DEBAERT, Dr. B. DIQUET, Pr. M. MARTY, Pr. D. MARZIN, Pr. G. MAZUE, Pr. F. PIETTE, Pr. J. REVUZ, Dr C. ROUX, Dr D. TREMBLAY, Dr J. YOUNG

1. Rappel du contexte

L'Afssaps a été chargée par Monsieur le Ministre délégué à la santé de conduire dans les meilleurs délais, une évaluation visant à rassembler les données disponibles concernant les effets bénéfiques allégués de la DHEA et les risques éventuellement associés à son utilisation. A cette fin, un groupe *ad hoc* a été réuni à l'Afssaps le mardi 3 juillet 2001, sous la présidence du Pr. Charles Caulin, président de la commission d'autorisation de mise sur le marché.
Le groupe a examiné les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques actuellement disponibles sur la DHEA. Au cours de la réunion, le Pr Baulieu a pu présenter les informations les plus récentes sur le sujet.
Aux Etats-Unis, depuis 1994, la DHEA a été autorisée comme complément alimentaire, entraînant la commercialisation d'un produit non soumis à des normes pharmaceutiques au plan de la qualité, sans précision de dose ou de population cible. L'engouement du public français pour la DHEA qui promet "une jeunesse éternelle", relayé par la pression des médias, a entraîné une utilisation qui semble désormais importante de ce produit obtenu par internet ou en préparation magistrale. En effet, en l'absence de qualification, rien ne s'oppose à la mise à disposition de la DHEA en France et notamment sous forme de préparations magistrales. Dans le cadre de l'utilisation en préparations magistrales, celles-ci sont prescrites et délivrées sous la responsabilité exclusive du médecin et du pharmacien, qui s'assurent respectivement du rapport bénéfice/risque et de la qualité du produit.

2. Physiopathologie de la DHEA

2.1 Physiopathologie

La dehydroépiandrostérone (DHEA ou prastérone) est le stéroï de dont la concentration plasmatique est la plus élevée. Il est produit, dans les deux sexes, par la zone réticulée de la cortico-surrénale, sous le contrôle de l'ACTH. C'est un précurseur androgénique et oestrogénique dont les fonctions propres n'ont pas été établies.

La DHEA existe dans le plasma sous deux formes : la forme libre DHEA et la forme sulfoconjuguée DHEA-S qui sont en interconversion métabolique permanente (cf. paragraphe 4.5 pharmacocinétique).
Sa concentration plasmatique évolue au cours de la vie : pendant la vie fœtale la surrénale sécrète des quantités importantes de DHEA et de DHEA-S. Cette sécrétion est essentielle à la synthèse des œstrogènes par le placenta. Après la naissance se produit une involution de la surrénale fœtale, avec apparition d'une corticale adulte et une diminution de la sécrétion de DHEA. Pendant l'enfance et jusqu'à 7-8 ans la production de DHEA par la cortico-surrénale est très faible. 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.
Il faut noter que les taux de DHEA et DHEA-S plasmatique varient considérablement, d'un facteur de 1 à20, dans une même tranche d'âge. Il existe une variation des taux au cours de la journée (rythme circadien) et des variations intra-individuelles spontanées parfois importantes (cf. paragraphe 4.1 et 4.7 pharmacocinétique).
La formation d'hormones stéroïdiennes à partir de la DHEA est bien étudiée, notamment par les études réalisées dans l'insuffisance antéhypophysaire globale [*Young J. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997*]. La DHEA-S sécrétée par la surrénale est métabolisée dans l'organisme par une sulfatase, enzyme responsable de l'hydrolyse de la liaison ester. La DHEA est transformée en delta 4-androstènedione puis en testostérone et en œstrogène actif dans les tissus périphériques.
La testostérone elle-même, en fonction du sexe et des tissus, est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) par l'action de la 5 alpha réductase, ou en oestradiol par l'action de l'aromatase. Ces deux enzymes sont largement exprimées dans de nombreux tissus.
Au total l'administration de DHEA exogène entraîne la formation d'androgènes et d'œstrogènes, avec un retentissement sur les taux circulants variables de ces stéroïdes selon le sexe et l'état hormonal de base des personnes traitées. A ce titre au plan pharmacologique la DHEA est essentiellement un précurseur androgénique et à un moindre degré oestrogénique.
Chez l'insuffisant antéhypophysaire, dépourvu 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. L'administration de 200 mg par jour conduit à des taux supra physiologiques de DHEA-S.
Chez l'homme, même âgé, il existe une imprégnation androgénique et œstrogénique d'origine testiculaire. Chez la femme âgée après la ménopause, on observe une diminution des concentrations plasmatiques des œstrogènes et des androgènes. Il est donc attendu que l'administration chronique de DHEA modifie les concentrations plasmatiques de testostérone et d'œstradiol dans des proportions moindres chez l'homme que chez la femme âgée.
La majorité des effets rapportés de l'administration de la DHEA peut donc être expliquée par la conversion de ce précurseur stéroïdien en stéroïdes sexuels. Mais on ne peut cependant complètement exclure que cette molécule puisse avoir des effets propres. Ainsi, le concept de neurostéroïde modulant la libération de certains neurotransmetteurs ou la fonction de

certains récepteurs (GABAa par exemple), a été proposé, notamment après l'identification de la présence de DHEA-S dans le cerveau de rongeurs. Ce point est cependant controversé. Aucune preuve 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.
Enfin un effet sur le système immunitaire a été évoqué, non retrouvé par l'ensemble des auteurs, et dont le mécanisme n'est pas élucidé.
Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration de base de DHEA en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif.

2.2 Association entre les taux de DHEA et certains indicateurs de santé

Une enquête longitudinale très récemment publiée a étudié l'évolution des taux de DHEA-S à un an chez 595 et à 8 ans chez 290 sujets âgés, et son association avec certains indicateurs de santé *[Mazat L. et al. PNAS, 2001]*
Les résultats ont montré en particulier 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 deuxième 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, et même de "tendances" en dehors de ces sous-groupes qui ne plaident pas en faveur de la pertinence des associations retrouvées.
Aussi, ce type d'étude ne peut pas être pris en compte pour discuter l'intérêt potentiel de la DHEA en "supplémentation", tout au plus permet-il de générer des hypothèses pour d'éventuels essais cliniques.

3. Qualité pharmaceutique

Au plan pharmaceutique les données transmises par les fournisseurs identifiés à ce jour restent insuffisantes notamment au regard des produits de dégradation ainsi que des impuretés potentielles. En effet, les informations fournies ne permettent pas d'exclure, selon la voie de synthèse, la formation de composés à haut potentiel toxique (amides, chloramine, chloroamides). La détection de ces impuretés nécessite la mise au point de méthodes d'identification spécifiques. Ainsi l'élaboration d'une monographie serait nécessaire pour fixer les spécifications requises, en fonction de la voie de synthèse, permettant d'assurer une qualité conforme aux standards habituellement requis, particulièrement dans un contexte d'utilisation au long cours.
Sur des prélèvements en provenance des fournisseurs répertoriés et analysés par la Direction des laboratoires et des contrôles de l'Afssaps, l'origine est végétale dans tous les cas, mais en l'absence de détails sur le mode d'extraction et la voie de synthèse il n'est pas possible d'exclure la présence d'impuretés ou substances apparentées. Les méthodes analytiques utilisées par les fabricants ne permettent d'ailleurs pas aujourd'hui de s'assurer de leur absence.

4. Pharmacocinétique

4-1 Méthodes de dosage

Deux grands types de méthode sont utilisés : immunologie ou chromatographie en phase gazeuse avec détection en spectrométrie de masse (GC/MS). La GC/MS 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 (il existe des procédures et automates dédiés). Le problème des méthodes immunologiques est leur spécificité, sachant que la DHEA-S 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 par excès, ce qui n'est pas fait dans la plupart des études.
En tout état de cause, la détermination des paramètres pharmacocinétiques demande une méthode spécifique et l'interprétation des données disponibles doit tenir compte de la méthode de dosage.

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 (cf. paragraphe 2.1 Physiopathologie de la DHEA).

4-3 Concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S, à l'état basal chez l'Homme, dépendent du sexe et de l'âge. A l'âge adulte, les concentrations circulantes de DHEA présentent un rythme nycthéméral avec un maximum le matin. Chez le sujet âgé, les concentrations représentent 20 % ou 30 % de celles observées à 20-30 ans, avec disparition du rythme nycthéméral. Les rapports des concentrations plasmatiques de DHEA et de DHEA-S sont dans un ordre de magnitude de 500 à 1000 (cf. paragraphe 2.1 Physiopathologie de la DHEA).
Chez l'Animal, le Rat a des concentrations négligeables en DHEA et DHEA-S. L'administration de DHEA provoque dans cette espèce l'augmentation du poids de la prostate et de l'utérus, démontrant ainsi une absorption orale, un passage systémique et la conversion en androgènes et oestrogènes.
Chez le chien, les concentrations de DHEA et DHEA-S sont beaucoup plus faibles que chez l'Homme. Après administration de DHEA, les concentrations de DHEA-S deviennent plus élevées que celles de DHEA, sans atteindre les proportions observées chez l'Homme.
Ce sont les primates non humains qui se rapprocheraient le plus de l'Homme.
Après administration orale de DHEA chez l'Homme, les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S augmentent, de même celles de testostérone et d'œstradiol. Les doses administrées dans les différents essais publiés vont de 50 mg à 2250 mg par jour. L'augmentation des concentrations n'est pas proportionnelle à la dose, elles augmentent moins vite que la dose.
Chez l'homme et la femme âgés, une dose de 50 mg par jour permet d'atteindre en moyenne des concentrations de DHEA circulantes identiques à celles observées chez les sujets jeunes, sans accumulation notable et avec un rythme nycthéméral si l'administration a lieu le matin.

4-4 Distribution

La DHEA est liée à 90 % à l'albumine, et à 3 à 8 % à la Sex Hormone Binding Protein (SHBG).
La DHEA-S est plus fortement liée : 97 à 99 % à l'albumine.

4-5 Métabolisme

La sulfatation de la DHEA (sur le OH en position 3) en DHEA-S est réversible avec interconversion entre les 2 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 à l'ostradiol. L'augmentation de l'ostradiol est négligeable chez la femme non ménopausée et modérée dans les autres circonstances. L'augmentation des androgènes est la plus importante chez la femme âgée.

4-6 Elimination

La demi-vie de la DHEA serait de 15 à 30 min. 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 d'une vingtaine d'heures, reflétant ainsi que la formation de DHEA à partir de DHEA-S est l'étape limitante vis à vis de l'élimination de 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 et de dérivés glucuro-conjugué, d'androstérone et d'étiocholanolone.

4-7 Dosage de la DHEA en pratique courante

Le dosage de la DHEA, s'il devait être envisagé doit prendre en considération les recommandations suivantes :

- dosage de la DHEA-S et non de la DHEA, compte tenu des concentrations sanguines mesurées (taux élevés de la DHEA-S) et des fluctuations rapides de la DHEA dans la journée et d'un jour à l'autre.
- dosage à partir du plasma ou du sérum, mais pas à partir de l'urine ou de la salive, compte tenu de la validité des méthodes actuelles
- les valeurs de concentrations circulantes rapportées sont extrêmement variables dans la population et doivent être interprétées, en fonction de la méthode et des caractéristiques du patient.

5. Toxicologie

Les données disponibles dans la littérature ont été examinées ainsi que les études déposées par le laboratoire pharmaceutique "Genelabs Technologies" dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis dans l'indication du lupus.
Dans une étude de toxicité chronique (chez le chien, 6 mois) il n'y a pas de signe toxique majeur en dehors de ceux attendus avec des dérivés stéroï des hormonaux, apparaissant à des doses de l'ordre de 1500 mg/kg/j.
Une dose sans effet toxique peut être évaluée à 100 mg/kg/j dans cette étude.
Des études complètes sur les fonctions de reproduction montrent des effets sur la fertilité (diminution de la spermatogenèse et un allongement du cycle oestral), sur le développement embryofoetal et la péri et post natalité, en rapport avec les propriétés pro-hormonales de la DHEA.

Aucun potentiel génotoxique n'est apparu sur une batterie de 3 tests, bien qu'une étude in vitro montre des résultats douteux, cependant àdes doses cytotoxiques.
Le potentiel tumoral et antitumoral est largement décrit :

- La DHEA induit des tumeurs en relation avec ses propriétés hormonales au niveau des glandes mammaires, de la prostate et des ovaires.
- La DHEA se comporte comme un promoteur de tumeurs (pancréas et rein) sur différents modèles.
- La DHEA est hépatocancérigène chez le Rat par un mécanisme de prolifération de peroxysomes. Ces constatations ne sont pas transposables àl'Homme, qui ne possède pas le récepteur PPAR•, responsable de cet effet chez le Rat. La constatation d'une cancérogenèse hépatique dans une étude chez la truite arc-en-ciel est difficilement interprétable et extrapolable àl'Homme.

Au total, bien que la batterie des tests toxicologiques ne soit pas complète, les données ne soulèvent pas d'inquiétude majeure. Concernant la cancérogenèse, faute de modèle animal pertinent, des études supplémentaires ne sont pas requises.

6 - Pharmacologie de sécurité

Aucune étude de pharmacologie de sécurité n'existe dans la littérature.
Du fait d'une légère diminution de la fréquence cardiaque dans l'étude de toxicité chronique chez le chien, l'intérêt d'études électrophysiologiques in vitro (HERG et fibres de Purkinje) est à discuter, notamment en fonction de l'interprétation qui pourrait être faite des ECG réalisés dans les études cliniques ou d'éventuelles notifications en faveur d'un effet proarythmogène.

7. Efficacité

7-1 Etude DHEAge

Parmi les études cliniques disponibles, l'étude DHEAge est la seule de grande envergure dont le protocole était conçu pour étudier et mettre en évidence des effets globaux de la DHEA sur le bien-être du sujet âgé et sur d'autres critères liés au vieillissement. Cette étude a en effet comparé, àun an et en double aveugle, les effets de l'administration de 50 mg/j de DHEA versus placebo, chez 280 sujets stratifiés selon le sexe et l'âge *[Baulieu EE. et al, PNAS, 2000]*.
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, peau, libido). On ne peut éliminer que ces effets bénéfiques soient liés au hasard, compte tenu de la multiplicité des paramètres étudiés et comparaisons effectuées (environ 30 critères, 4 strates soit 120 comparaisons initiales). 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 densitométrique chez les femmes, mais uniquement dans le groupe des femmes âgées de moins de 70 ans, et seulement à2 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, lors de comparaisons multiples, la constatation de différences.

- Le triangle de Ward n'est plus utilisé comme critère d'évaluation osseuse car il s'agit d'une zone de faible densité, dont la reproductibilité est très mauvaise.
- Le seul résultat positif est donc une augmentation statistiquement significative de la densité de la région transcervicale. Toutefois ce résultat n'est observé que dans un seul sous-groupe pour lequel la perte osseuse sous placebo est plus marquée que dans les autres groupes.
- Enfin les variations densitométriques sont extrêmement larges indiquant très probablement des problèmes techniques de mesure.

- Il en est de même pour les effets cutanés qui sont modestes et discordants selon les groupes, donc de pertinence discutable.
- Concernant les fonctions cognitives, il n'existe pas de données publiées actuellement dans l'étude DHEAge. Une revue récente des études publiées conclut à l'absence de données établissant une amélioration de la mémoire ou d'autres aspects des fonctions cognitives lors d'une supplémentation en DHEA [*Huppert FA. et al., Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001*].

Au total aucune preuve formelle d'efficacité dans les pathologies associées au vieillissement n'a été établie, même si des pistes peuvent mériter des études ultérieures.

7-2 Autres indications

- La DHEA a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes,
- La DHEA a fait l'objet un programme de développement clinique avancé dans l'indication lupus, pour laquelle une demande d'AMM pourrait être déposée prochainement en Europe. Des projets d'essais sont soumis à l'Afssaps dans d'autres indications (infection par le VIH et maladie de Steinert).

8. Sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi de la DHEA a été évalué à partir des données de l'essai clinique DHEAge, des données de notifications spontanées américaines et française, des données de la littérature, ainsi que des données transmises par les Laboratoires Genelabs Technologies dans le cadre de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, aux Etats-Unis, de la DHEA à la dose de 200 mg/jour dans l'indication du lupus et consultables sur le site internet de la "Food and Drug Administration" (http://www.fda.gov).

8-1 Etude DHEAge

Dans l'essai DHEAge 280 sujets (140 placebo *vs* 140 DHEA) ont été inclus dans la phase en double insu, 245 dans la phase d'extension en ouvert. Globalement, les données de sécurité à court terme paraissent satisfaisantes. Cependant, certains points méritent discussion.

- Pour l'ensemble des patients exposés à la DHEA la comparaison de l'évolution des taux de cholestérol-HDL entre M0 et M12 dans les deux bras, met en évidence une diminution du cholestérol-HDL dans le bras DHEA, significative par rapport au bras placebo. Ces résultats confortent l'observation les constatations d'un effet similaire rapportées dans deux autres études [*Barnhart KT et al, J. Clin. Endoc. Metab., 1999 - Casson PR et al, Fertil. Steril., 1998*] d'administration de la DHEA aux doses respectives de 50 et 25 mg par jour chez la femme en période péri ou post ménopausique.

- Ont aussi été notifiés quelques cas de cancers hormono-dépendants (cancer du sein n=3, adénocarcinome prostatique n=2). Par ailleurs, trois autres augmentations des PSA ont été enregistrées.
- Quelques atteintes cardiovasculaires ont été rapportées, à rapprocher de 3 décès de survenue brutale et de cause non élucidée.

8-2 Autres données

Aux Etats-Unis, la DHEA est utilisée comme complément alimentaire depuis 1994. 64 notifications spontanées ont été enregistrées par la FDA jusqu'en février 2001. Pour les cas rapportés, les doses utilisées étaient variables mais inférieures ou égales à 50 mg/j dans plus de deux tiers des cas. La plupart des cas sont mineurs et attendus (acné, bouffées de chaleur, etc.) et rapportés par les consommateurs. A noter que les cas publiés ont aussi été déclarés à la FDA, soit un cas d'aggravation de cancer de la prostate [*Jones JA. et al., Urology, 1997*], un cas d'extrasystolie auriculaire et ventriculaire [*Sahelian R., Borken S., Ann. Int. Med., 1998*] et deux cas d'agitation-confusion [*Kline MD., Jaggers ED., Am. J. Psych., 1999 – Markowitz JS. et al, Biol.Psychiatry, 1999*]. Au total, seuls quelques cas d'atteinte hépatique mal documentés, de syndrome confusionnel et de troubles du rythme bénins retiennent l'attention en raison de leur caractère inattendu.

En France, entre 1987 et avril 2001, 8 cas d'effets indésirables ont été rapportés au système national de pharmacovigilance, dont 2 effets graves : un cas d'infarctus du myocarde d'évolution favorable chez un patient de 83 ans ayant de lourds antécédents cardio-vasculaires et un cas d'hépatite d'évolution favorable chez une patiente de 54 ans.
Les autres effets sont soit bénins, d'évolution favorable à l'arrêt, soit difficiles à rattacher à la prise de DHEA. Cependant, la notification spontanée ne permet pas d'identifier des effets à long terme. Enfin, pour tous ces cas, on ne connaît pas ni la composition ni la qualité réelle de la DHEA.
Les données de tolérance de la DHEA (essentiellement extraites de deux études pivots menées dans l'indication lupus) confirment le risque d'hyperandrogénie (acné et hirsutisme, à l'origine de la majorité des arrêts de traitements) et la diminution du cholestérol-HDL. De même, le risque de cancer hormono-dépendant a paru suffisamment préoccupant pour mettre en place un suivi par mammographie et échographie utérine des patientes lupiques traitées. Enfin, dans cette étude, il est clairement montré une augmentation du taux de testostérone liée à la dose de DHEA, et une élévation plus modérée de l'œstradiol, y compris chez les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif.

En conclusion, toutes les données de tolérance analysées confirment que la DHEA diminue le cholestérol-HDL ; cet effet peut être expliqué par l'effet androgène du produit. Les conséquences cardio-vasculaires potentielles d'une telle baisse sont à évaluer et à prendre en compte pour une substance destinée à être utilisée au long cours.
Le risque d'induction et/ou d'aggravation de cancers hormono-dépendant (sein, endomètre et prostate) ne peut être exclu, notamment dans des situations d'utilisation à long terme. Ce risque justifierait un dépistage et une surveillance adaptée de tous sujets exposés à la DHEA.
Enfin, les symptômes cliniques associés à l'hyperandrogénie, et qui seraient dose-dépendants, paraissent modérés à la dose quotidienne de 50 mg.

Tous ces éléments et effets secondaires sont à prendre d'autant plus en compte que les doses et la durée d'exposition augmentent.

9. Conclusion

- Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration plasmatique de base de DHEA ou de DHEA-S en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif. De plus, s'il est reconnu que les concentrations de DHEA et de DHEA-S baissent en fonction de l'âge à partir de 30-40 ans, le niveau de ces concentrations reste extrêmement variable d'un sujet à l'autre, pour chaque tranche d'âge, avec un facteur de variation atteignant 20.
- La DHEA doit être considérée comme un stéroï de précurseur essentiellement androgénique, et à un moindre degré oestrogénique. Il n'a pas été établi à ce jour qu'existe une cible pharmacologique de la DHEA per se.
- Au plan toxicologique, bien que la batterie des tests toxicologiques ne soit pas complète, les données disponibles ne soulèvent pas d'inquiétude majeure. Concernant la cancérogenèse, faute de modèle animal pertinent, des études supplémentaires ne sont pas requises.
- Concernant l'étude clinique DHEAge il n'a pas été mis en évidence d'efficacité sur le critère principal (échelle de sensation de bien-être). Des effets positifs n'ont été mis en évidence que pour des critères secondaires, dans des sous groupes particuliers, avec des résultats parfois discordants (densité osseuse, peau, libido). Au total aucune preuve formelle d'efficacité n'a été établie, même si des pistes peuvent mériter des études ultérieures.
- La DHEA a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes. Elle a fait l'objet d'un programme de développement clinique avancé dans l'indication lupus, pour laquelle une demande d'AMM pourrait être déposée prochainement en Europe. Des essais cliniques sont prévus dans d'autres pathologies
- Au plan de la sécurité, aux doses inférieures ou égales à 50 mg par jour, et avec un suivi d'un an en double aveugle, il n'a pas été mis en évidence d'effets secondaires préoccupants. Cependant,
- une baisse significative du cholestérol-HDL observée dans l'étude DHEAge, pourrait traduire une augmentation du risque cardio-vasculaire. Un effet similaire de diminution du cholestérol-HDL est mis en évidence dans plusieurs autres études cliniques, et peut être expliqué par l'effet androgénique de la DHEA.
- Le risque de stimulation de la croissance de cancers hormono-dépendants, comme le cancer de la prostate, ne peut pas être exclu, notamment dans des situations d'utilisation à long terme. Ce risque nécessite, en cas d'exposition au produit, un dépistage et une surveillance systématique. De plus, l'association de la DHEA à un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées pourrait renforcer ce risque. Les bénéfices établis du traitement oestro-progestatif substitutif ne justifient en aucun cas son abandon en faveur de la DHEA.

Enfin, ces risques potentiels sont susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses et de la durée d'exposition.

Au vu des données actuellement disponibles, le groupe d'experts conclut que les effets potentiels défavorables d'une baisse du cholestérol-HDL ainsi que les risques potentiels de

cancers hormono-dépendants ne sont pas contre balancés par un effet clinique bénéfique actuellement démontré. Dans l'attente d'une telle démonstration il n'est pas possible de recommander l'utilisation proposée aujourd'hui de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement.
Enfin, la qualité pharmaceutique de la DHEA ne pourra être pleinement assurée qu'après la mise en place d'une monographie fixant des spécifications de qualité.

Références Bibliographiques

BARNHART K.T. et al.
"The Effect of Dehydroepiandrosterone Supplementation to Symptomatic Perimenopausal Women on Serum Endocrine Profiles, Lipid Parameters, and Health-Related Quality of Life."
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999 ; 64 : 3896-902

BAULIEU E.E. et al.
"Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue."
PNAS, 2000 ; 97 : 4279-84

CASSON P.R. et al.
"Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increase free insulin-like growth factor-I and decrease high-density lipoprotein : a six-month trial."
Fertil. Steril. 1998 ; 70 : 107-10

HUPPERT F.A. et al.
"Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well being."
Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Library, 2001

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

KLINE M.D., JAGGERS E.D.
"Mania onset while using dehydroepiandrosterone."
Am. J. Psych. 1999 ; 156 : 971

MARKOWITZ J.S. et al
"Possible dehydroepiandrosterone-induced mania."
Biol. Psychiatry 1999 ; 45 : 241-2

MAZAT L. et al.
"Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects : relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality."
PNAS, 2001 ; 98 : 8145-50

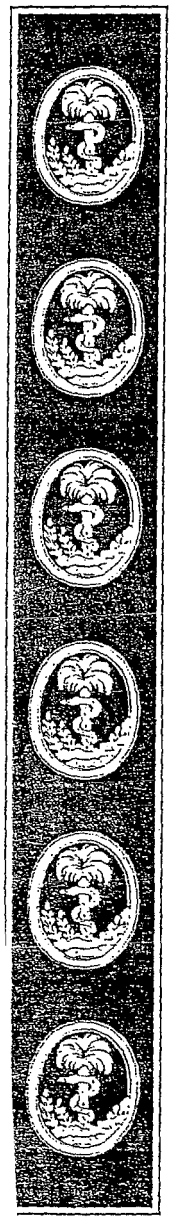
SAHELIAN R., BORKEN S.
"Dehydroepiandrosterone and cardiac arrythmia."
Ann. Int. Med. 1998 ; 129 : 588

YOUNG J. et al.
"Panhypopituitarism as a Model to Study the Metabolism of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Humans."
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997 ; 82 : 2578-85

B.U. MED. GRENOBLE

SERMENT DES APOTHICAIRES

Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des 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.

CHOLVY Thibault

DHEA : bénéfices éventuels et modalités de prescription. Enquête réalisée auprès de 38 patients.

Résumé :

La DHEA ou déhydroépiandrostérone, stéroïde le plus abondant de l'organisme dont le taux sanguin régresse avec l'âge, est présentée par les médias comme une « hormone miracle » bien que son activité pharmacologique exacte reste mystérieuse et inconnue. Elle serait impliquée dans le phénomène du vieillissement.

On suggère des effets sur les troubles sexuels, les troubles neuropsychiques, les troubles cutanés, l'ostéoporose…

Dans le contexte où les études disponibles n'apportent aucune preuve sur d'éventuels effets bénéfiques, l'AFSSAPS dans son rapport de juillet 2001, considère qu'il n'est pas possible de recommander la prise de DHEA.

Afin d'apporter une source d'information supplémentaire aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens d'officine, de plus en plus sollicités, nous avons conduit une étude prospective basée sur 38 patients traités par DHEA se présentant avec une ordonnance dans les 25 pharmacies sélectionnées.

Notre étude laisse supposer que la DHEA possède des propriétés particulièrement intéressantes devant être confirmées par des études d'envergure.

Dans ce contexte, quel doit être le rôle du professionnel de santé ?

Mots clés :

DHEA, déhydroépiandrostérone, glandes surrénales, vieillissement, enquête, prescription, dispensation, réglementation.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur C. RIBUOT

Membres du jury : Madame D. GODIN-RIBUOT, PhD, Directeur de thèse

Madame C. LUJAN

Monsieur le Docteur JL. BOTTIN

Date de soutenance : 15 décembre 2004

Adresse de l'auteur : *[Données personnelles retirées de la version diffusée]*