

DHEA et maladies systémiques

Skander MRAD & Lilia ROKBANI

Services de Médecine Interne, Hôpital Mongi Slim La Marsa &
Hôpital Habib Thameur Tunis

La déhydroépiandrostérone (DHEA) est une hormone naturelle produite par les glandes surrénales à partir du cholestérol. Isolée des urines en 1934 (Butenandt), puis du plasma en 1954 (Migeon), elle a longtemps été délaissée au profit d'autres hormones aux effets beaucoup mieux définies. Circulant à des taux particulièrement élevés, on ne lui connaissait pas de fonction biologique significative. Depuis des décennies elle est en quête d'un rôle physiologique.

Récemment, il y a eu un regain d'intérêt aussi bien dans la communauté scientifique qu'auprès du public et des médias. Une multitude de vertus lui sont prêtées, en particulier un effet anti-vieillesse faisant d'elle une véritable potion de jeunesse.

Désormais « célèbre » mais encore « méconnue » (1), sa place dans les maladies systémiques est incertaine mais mérite d'être précisée pour au moins 3 raisons :

- pouvoir répondre aux attentes et aux interrogations des malades dont la curiosité et l'espoir sont largement stimulés et suscités par les médias et l'Internet
- mais aussi en raison d'une hormonomodulation potentielle qui a déjà fait sa preuve pour d'autres hormones.
- et enfin à cause de propriétés anabolisantes pouvant limiter même partiellement la iatrogénie des glucocorticoïdes (si largement utilisés au cours des maladies systémiques).

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Hormone propre aux primates, la DHEA est sécrétée dans la zone réticulée de la surrénale. Elle constitue un important précurseur à l'origine de la synthèse intra cellulaire de composés androgéniques et oestrogéniques. On estime que 30 % des androgènes chez l'homme et plus de 90 % des œstrogènes chez la femme ménopausée proviennent de la conversion tissulaire de la DHEA (2).

Elle circule liée à l'albumine essentiellement sous forme d'ester sulfaté (DHEAS) à des taux de loin beaucoup plus élevés que les autres stéroïdes. Sa concentration plasmatique est 20 fois plus élevée que n'importe quel autre stéroïde. Les taux de la DHEAS sont 200 à 500 fois plus élevés que ceux de la DHEA (3).

Sa régulation est mal connue. Elle est potentiellement sous la dépendance de l'ACTH. Elle apparaît comme le plus sensible des stéroïdes surrénaux aux variations de l'ACTH sans toutefois de rétro contrôle négatif (1,2).

Produite dès la vie intra utérine en grande quantité par les surrénales du fœtus elle constitue la source principale des œstrogènes placentaires. A la naissance les taux circulants chutent pour s'élever de nouveau vers l'âge de 5 – 8 ans (dans les 2 sexes) définissant « l'adrénarchie ». Ils atteignent leur niveau maximal entre l'âge de 20 – 30 ans (aussi bien chez l'homme que chez la femme avec des taux supérieurs chez l'homme), puis décroissent progressivement et linéairement avec l'âge (« andrénopause ») (4).

La chute de la DHEA est plus marquée chez la femme 3,9 % / an alors qu'elle est 2,3 % / an chez l'homme. Il y a d'importantes variations inter individuelles rendant difficile la définition de valeurs normales (5).

C'est cette dégression avec l'âge qui contrastent avec la stabilité des taux des autres hormones stéroïdiennes comme le cortisol ou l'aldostérone qui a fait pour certain de la DHEA un marqueur du vieillissement, la sénescence ne serait plus qu'un syndrome de « déficit en DHEA » (4).

L'importante étude **PAQUID** (effectuée sur une cohorte de personnes âgées au sud est de la France) a permis récemment de mieux préciser l'évolution des taux de la DHEA avec l'âge (5). Ainsi sur les 290 personnes (65 – 69 ans) qui ont pu avoir des dosages itératifs de DHEA à 1 et 8 ans, s'il y a bien diminution des taux de DHEA avec l'âge celle-ci n'est pas constante puisque dans 30% des cas augmente avec l'âge, ce qui a d'ailleurs été retrouvé par des études antérieures (6).

La même étude suggère que la DHEAS est un marqueur fiable de la mortalité chez les hommes tabagiques de moins de 70 ans, des taux abaissés sont corrélés avec un risque accru de mortalité (RR 6,5 chez les moins de 70 ans).

Place de la DHEA dans le traitement des maladies systémiques ?

C'est principalement au cours du lupus systémique (et à moindre degré au cours de la polyarthrite rhumatoïde) que le rôle potentiel de la DHEA a été étudié.

DHEA et Lupus systémique : Bases Rationnelles de l'utilisation de la DHEA au cours du lupus systémique :

Les effets bénéfiques des androgènes au cours du lupus sont connus depuis longtemps (7) comme le suggère :

- la prédominance féminine du lupus (85 – 90 %) avec une prévalence maximale entre 15 – 45 ans soit en pleine période d'activité génitale
 - le rôle aggravant ou déclenchant possible de la grossesse ainsi que des traitements inducteurs de l'ovulation
 - les effets cliniques de l'hormonomodulation : traitement androgènes, les anti œstrogènes, agoniste de la LHRH, bromocriptine
 - Anomalie du métabolisme des œstrogènes et des androgènes avec en particulier une inactivation anormalement exagérée de la testostérone chez les lupiques
 - le rôle protecteur des androgènes et les effets bénéfiques des anti œstrogènes dans les modèles animaux.
- les taux sériques de la DHEA et de la DHEAS sont bas chez les lupiques, même en dehors des poussées et de toute corticothérapie(8). La restauration de taux physiologiques ne pourrait - elle pas améliorer l'évolution de la maladie ?
 - la DHEA a des propriétés immunomodulatrices (8) comme le suggère l'augmentation de la production in vitro de l'IL 2 par les T lymphocytes (aussi bien dans les modèles murins que chez l'homme).

Or, au cours du lupus la production in vitro de l'IL2 est diminuée , même en en dehors des poussées ce qui pourrait suggérer qu'il s'agit d'un trait fondamental dans la cascade immunologique qui caractérise le lupus.

L'adjonction in vitro de DHEA aux cellules T a permis une restauration partielle de la sécrétion de l'IL2 (3, 8).

- l'administration de DHEA chez les souris NZB / NZW entraînent une diminution de la production d'anti - ADN, une augmentation production IL2 ainsi qu'une amélioration de la survie (3,8).

Qu'en est – il en clinique ?

Les effets potentiels théoriquement attendus, les résultats obtenus lors d'essais ouverts ont justifié la mise en route de quelques essais randomisés (tableau 1).

En pratique on pourrait avec Van Vollenhoven(9) faire les recommandations suivantes sur l'utilisation de la DHEA au cours du lupus :

- le traitement peut être envisagé chez la femme ayant une forme modérée à légère chez laquelle : la corticothérapie n'a pu être arrêtée ou qui a développé des effets iatrogènes importants ou dont les signes fonctionnels ont persisté.

Doses recommandées :

50 – 200 mg : débiter à 50 et augmenter s'il y a lieu par palier mensuel. 6 mois sont nécessaires pour juger définitivement de l'efficacité.

La durée habituelle du traitement est de 12 mois (des durées prolongées, de 3 ans sont en cours d'évaluation).

Surveillance :

La surveillance des taux sériques de la DHEA ou de leur métabolites ne paraît pas utile en pratique .Si les taux sériques augmentent avec la dose prescrite il y a de très larges variations individuelles. Les taux de 1000 microgrammes / dl seraient les taux optimum à atteindre . En fait l'efficacité serait plus liée aux concentrations tissulaires (in situ) que sériques. La réponse clinique n'est pas dose dépendante (10).

Contre indications :

- les cancers hormono dépendants (comme les androgènes ou les oestrogènes) : sein, utérus, prostate . Elle est déconseillé en cas hypertrophie bénigne de la prostate.
- les dyslipémies (9)?
- hypercoagulabilité (9)?

Effets secondaires :

Effets androgènes indésirables en particulier acné chez 20 à 57 % des femmes (1, 12,13).

Questions en suspens :

- Aucune donnée sur les effets de la DHEA sur la fertilité et les grossesses ultérieures
- Quels effets sur les maladies cardio – vasculaires et l’athérosclérose qui constituent une préoccupation majeure à long terme chez le lupiques ? Les relation entre la DHEA et les maladies cardio vasculaires ne sont pas univoques , des effets protecteurs ou aggravants dépendraient de l’âge et du sexe (1,3).
- Quel intérêt au cours des formes masculines ?

Tableau 1 : Lupus et DHEA : résultats des essais cliniques :

Essais contrôlés

	Forme clinique	Doses DHEA	Résultats
Petri M.(GL701 Lupus Study Group) 1997 (11) et 2002 (12)	n = 191 femmes SLE modéré CT :10 – 30 mg/j	100 - 200 mg 7 à 9 mois	CT < 7, 5 mg / j dans 29 , 38 , 51 % (p 0,03 placebo vs 200 mg) selon placebo, 100 ou 200 mg
Van Vollenhoven RF 1995 (13)	n = 28 femmes LES modéré	200 mg 3 mois	Amélioration des indices d’activité (SLEDAI) réduction des doses de CT, Modification DNA, C’ : NS
Van Vollenhoven RF 1999 (14)	n = 19 femmes Lupus sévère CT fortes doses et IS	200 mg 6 mois	Indices d’activité : NS un certain effet ostéo protecteur

Essais ouverts

Van Vollenhoven RF 1998 (15)	n = 50 femmes LES modéré	50 - 200 mg /j	Amélioration SLEDAI (p < 0,01) , Doses CT moindres (p < 0, 05)
-------------------------------------	-----------------------------	----------------	--

CT : Corticothérapie, IS : Immunosupresseur, LES : Lupus Erythémateux Systémique, NS : non significatif,

DHEA et Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

Des taux bas de DHEAS ont été constatés chez la femme (et à moindre degré chez l’homme) avec une PR évoluant depuis plusieurs années (plus de > 9 ans) . Ces taux ont pu être corrélés avec l’activité de la maladie(16). Ils pourraient même avoir une valeur prédictive : ils peuvent être diminués plusieurs années avant les manifestations cliniques de la PR (17).

L’intérêt potentiel des stéroïdes sexuelles au cours de la PR (18) est suggéré par :

- La nette prédominance féminine de la maladie
- les taux sériques plus bas de testostérone et de DHEAS chez les hommes avec PR
- les taux plus bas en DHEA et DHEAS chez femme ménopausée avec PR
- les propriétés immunomodulatrices in vitro de la DHEA (voir chapitre précédent)

En clinique , un essai ouvert incluant 11 personnes âgées 6 femmes ménopausées et 5 hommes (72 ans en moyenne) ayant une PR active et ancienne (évoluant depuis 4 – 38 ans , 13 ans en moyenne)

utilisant 200 mg DHEA pendant 4 mois en plus du traitement antérieur n'est pas bénéfique sur l'activité de la maladie(18)

Les nombreuses limites de ce travail (essai ouvert, effectif réduit, traitements concomitants) ne permettent pas de tirer de conclusions définitives.

DHEA et corticothérapie :

Une corticothérapie prolongée par l'inhibition de l'ACTH qu'elle entraîne est responsable de l'effondrement des taux de la DHEA dont les conséquences n'ont pas été suffisamment évalués.

Un traitement corticoïde au long cours pourrait constituer une indication potentielle de supplémentation en DHEA (19) d'autant plus que l'intérêt d'une telle supplémentation chez la femme ayant une insuffisance surrénale a été souligné par des essais thérapeutiques contrôlés(1,20).

Modalités d'administration :

La prescription de la DHEA soulève de nombreux problèmes en pratique. Elle n'est pas commercialisée en Tunisie. Elle est accessible sans ordonnance dans plusieurs pays, ou sur Internet.

En France, ne possédant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), elle est quand même prescrite légalement grâce à une subtilité de la législation sur les médicaments. En effet, ne figurant pas sur la liste des produits interdits, la DHEA peut entrer dans la composition d'une préparation magistrale prescrite par un médecin.

Le fait que la DHEA ne bénéficie pas de statut de médicament, et que sa production n'est pas soumise aux normes pharmaceutiques actuelles pose le problème de la qualité des produits commercialisés.

- L'évaluation de la teneur réelle en principe actif par rapport à celle annoncée trouve des ratios variant de 0 à 150 % (21)! Ainsi sur 16 présentations récemment testées aux Etats Unis par Parasrampur J (21) trouve que 7 contenaient effectivement la dose annoncée, l'un ne contenait aucun produit actif, 2 contenaient de la DHEA à l'état de traces (0,5et 0,6 mg), 2 produits n'ont pas précisé le dosage et un contenait 10 % de la teneur annoncée.
- Les risques d'impuretés contaminant les produits commercialisés et non contrôlés devrait être pris en considération. L'exemple du L Tryptophane (utilisé lui aussi comme supplément nutritionnel) et responsable de syndrome myalgie – éosinophilie rattaché à une contamination de cet acide aminé par des impuretés au cours de sa fabrication) ne devrait pas être oublié (22).

Références :

- 1- Schlienger JL, Perrin AE, Goichot B. DHEA : célèbre et méconnue Rev Med Interne 2002 23 : 436
- 2 - Yen SSC. DHEA Sulfate : newclues for an old friend PNAS 200198 8167
- 3 - Derksen RH. DHEA and systemic lupus erythematosus Semin Arthritis Rheum 1998 27 : 335
- 4 – Hinson JP, Raven PW : DHEA deficiency syndrome : a new term for old age?
- 5 - Mazat L, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, Baulieu E prospective measurements of DHEAS in a cohort of elderly subject : relationship to gender, subjective health, smoking habits and 10-year mortality. PNAS 2001, 98 8145.
- 6 - Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH Age change and sex differences in serum DHEA S concentration throughout adulthood. J Clin Endocrinol Metab 1984 : 59 : 551
- 7 – Meyer O, Khan MF. Lupus érythémateux systémique, in Maladies et syndromes systémiques. Flammarion 2000.
- 8 - Van Vollenhoven RF. DHEA in systemic lupus erythematosus Rheum Dis Clinics North Am 2000 26 349
- 9- Van Vollenhoven RF, Mc Guire JL Studies of DHEA as a therapeutic agent in SLE? Ann Med Interne, 19996, 147 : 290
- 10 - Barry NN, Mc Guire JL, Van Vollenhoven RF DHEA in systemic lupus erythematosus : relationship between dosage, serum levels and clinical response J Rheumatol 1998, 25 : 12
- 11 - Petri M, Van Vollenhoven RF (GL701 Lupus Study Group) Arthritis Rheum 1997, 40 : S327
- 12 - Petri M, Lahita RG, Van Vollenhoven RF for the GL 701 Lupus Syudy group. Arthritis Rheum 2002, 46 1820

- 13 - Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire GL. DHEA in SLE : results of a double-blinded placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1995, 38 : 1826
- 14 - Van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC. A double blind placebo-controlled clinical trial of DHEA in severe SLE. *Lupus* 1999 , 8 : 181
- 15 - Van Vollenhoven RF, Marabito LM, Engleman EG, McGuire JL. Treatment of SLE with DHEA : 50 patients treated up to 12 months. *J Rheumatol* 1998 , 25 : 285
- 16 - Gitaly EJ, Van Vollenhoven RF, Van Schaardenburg D., Poop-Snijders C, Boers M, Gooren JLG , Dukmans BAC serum DHEAS levels in patients with early rheumatoid – arthritis : *Rheumatology* 1999, 37 : 1254
- 17 – Masi AT, Chatteron RT, Lu YC. Low serum DHEAS levels, rheumatoid factor, and elevated serum TNF alfa without cytokin receptor elevations predict long term onset RA in women : a controlled prospective study. *Arthritis Rheum* 1995, 38 : : S214
- 18 - Gitaly EJ, Van Schaardenburg D., Gooren JLG , Von Blomberg BME, Fonk JCM, Touw DJ, Dukmans BAC Effect of DHEA administration on disease activity in patient with rheumatoid arthritis : *Rheumatology* 1999, 37 : 705
- 19 - Robinson B, Cutolo M. Should DHEA replacement therapy be provided with glucocorticoids? *Rheumatology* 1999, 38 : 488
- 20 - Arlt W, Callies F, Van Vlijmen JC, Koeler I, Reincke M, *NEJM* 1999 341 : 1013
- 21 - Parasrampur J., Schwarytz K, Oetesch R. Quality control of DHEA dietary supplement products *JAMA* 1998 280 : 1565
- 22 – Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophane use. *N Engl J Med* 1990, 323 : 357