

ANNEE 2003

N°

**THESE**  
  
**pour le**  
  
**DIPLÔME D'ETAT**  
  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Samia MEZZOUR**

**Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2003**

**DHEA : étude particulière de ses effets sur la peau**

**Président :** **Mme F.PEIGNE, Maître de Conférences de  
Cosmétologie**

**Membres du jury :** **Mme L.COIFFARD, Maître de Conférences de  
Cosmétologie**  
**Mlle P.CHATELLIER, Pharmacien**

# TABLE DES MATIERES

	<b>pages</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
<b>I) GENERALITES</b>	
<b>I.1) Petite histoire de la DHEA</b>	<b>6</b>
<b>I.2) Structure de la DHEA</b>	<b>7</b>
<b>I.3) Le sulfate de DHEA , le DHEA-S</b>	<b>8</b>
<b>I.4) Caractères physicochimiques</b>	<b>9</b>
<b>I.5) Sources industrielles de DHEA</b>	<b>9</b>
<b>II) METABOLISME DE LA DHEA</b>	
<b>II.1) Lieux de synthèse de la DHEA</b>	<b>10</b>
<b>II.1.1) Synthèse par la zone réticulée de la corticosurrénale</b>	<b>10</b>
<b>II.1.2) Synthèse par les testicules et les ovaires</b>	<b>11</b>
<b>II.1.3) Synthèse par le cerveau et le système nerveux</b>	<b>11</b>
<b>II.2) Biosynthèse de la DHEA</b>	<b>12</b>
<b>II.3) Métabolisme de la DHEA</b>	<b>14</b>
<b>II.4) Mode de transport de la DHEA dans le sang</b>	<b>16</b>
<b>II.5) Catabolisme de la DHEA</b>	<b>16</b>
<b>III) CARACTERISTIQUES DE LA DHEA</b>	
<b>III.1) Unité de mesure</b>	<b>17</b>
<b>III.2) Variations en fonction de l'âge et du sexe</b>	<b>17</b>

<b>III.3) Variations interindividuelles</b>	<b>19</b>
<b>III.4) Variations nycthémérales</b>	<b>20</b>
<b>III.5) Différences caractéristiques entre DHEA et DHEA-S</b>	<b>21</b>
<b>III.6) Conséquence sur le dosage de DHEA</b>	<b>21</b>
<b>III.7) Hypothèse découlant de la corrélation négative entre l'âge et le taux de DHEA-S</b>	<b>22</b>
<b>III.8) Mécanisme du déclin lié à l'âge</b>	<b>22</b>
<b>III.9) Facteurs influençant le taux de DHEA</b>	<b>22</b>
<b>III.10) DHEA et traitement glucocorticoïde</b>	<b>23</b>

## **IV) ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE**

<b>IV.1) La DHEA, une hormone ?</b>	<b>24</b>
<b>IV.2) La DHEA : un neurostéroïde neuroactif</b>	<b>24</b>
<b>IV.2.1) Des effets neurotrophiques</b>	<b>24</b>
<b>IV.2.2) Des effets excitateurs</b>	<b>24</b>
IV.2.2.1) Action sur le récepteur GABA-A	24
IV.2.2.2) Action sur le récepteur NMDA	25
<b>IV.3) Action sur l'IGF1</b>	<b>26</b>
<b>IV.4) Action sur le système immunitaire</b>	<b>27</b>
<b>IV.5) Action sur la G6PD</b>	<b>27</b>
<b>IV.6) Relation entre DHEA et cortisol au niveau du cerveau</b>	<b>28</b>
<b>IV.6.1) Niveau d'action de la DHEA et du cortisol</b>	<b>28</b>
<b>IV.6.2) Ratio cortisol/DHEA-S dans le plasma et le Liquide Céphalo-Rachidien</b>	<b>28</b>
<b>IV.6.3) Effets inverses du cortisol et de la DHEA</b>	<b>28</b>

## **V) EFFETS DE LA DHEA**

<b>V.1) Effets sur la peau</b>	<b>29</b>
<b>V.1.1) Résultats de l'étude DHEAge</b>	<b>29</b>
V.1.1.1) DHEA et production de sébum	30
V.1.1.2) DHEA et hydratation cutanée	30
V.1.1.3) DHEA et pigmentation cutanée	30
V.1.1.4) DHEA et épaisseur de l'épiderme	30
<b>V.1.2) Une action androgénique sur la peau</b>	<b>30</b>
<b>V.1.3) Action de la DHEA sur la synthèse de collagène</b>	<b>31</b>
<b>V.1.4) Les crèmes à la DHEA</b>	<b>31</b>
<b>V.2) Effets sur l'os</b>	<b>32</b>
<b>V.2.1) Action de la DHEA sur la formation osseuse</b>	<b>32</b>
<b>V.2.2) Action de la DHEA sur la résorption osseuse</b>	<b>32</b>
<b>V.2.3) Cas de l'étude DHEAge</b>	<b>32</b>
<b>V.2.4) La DHEA dans le traitement de l'ostéoporose ?</b>	<b>33</b>
<b>V.3) Effet sur le bien-être, l'humeur et la libido</b>	<b>33</b>
<b>V.3.1) Effet de la DHEA sur le bien-être et l'humeur</b>	<b>33</b>
<b>V.3.2) DHEA et traitement de la dépression</b>	<b>34</b>
<b>V.3.3) Effet de la DHEA sur la libido</b>	<b>34</b>
<b>V.4) Effet sur les lipides</b>	<b>35</b>
<b>V.5) Effets cardiovasculaires</b>	<b>35</b>

## **VI) POTENTIALITES THERAPEUTIQUES**

<b>VI.1) La DHEA dans le traitement du LED</b>	<b>36</b>
<b>VI.1.1) Généralités concernant le LED</b>	<b>36</b>
<b>VI.1.2) Traitement actuel du LED</b>	<b>36</b>
<b>VI.1.3) Rapport du LED avec la DHEA</b>	<b>36</b>
<b>VI.1.4) Résultats d'administration de la DHEA</b>	<b>36</b>
<b>VI.2) Intérêt de la DHEA dans l'insuffisance de la surrénale</b>	<b>37</b>
<b>VI.2.1) Effet sur le bien-être</b>	<b>39</b>
<b>VI.2.2) Effet sur la sexualité</b>	<b>39</b>

VI.2.3) Dose préconisée	39
<b>VII) DONNEES THERAPEUTIQUES</b>	
VII.1) Posologie	40
VII.2) Effets indésirables	40
VII.3) Précautions d'emploi	41
VII.4) Contre-indications	41
<b>VIII) LEGISLATION DE LA DHEA</b>	
VIII.1) Aux Etats Unis	42
VIII.1.1) Réglementation américaine	42
VIII.1.2) Qualité des produits américains	42
VIII.2) En France	43
VIII.2.1) Le gynodian® dans les années 70	43
VIII.2.2) La DHEA : médicament ou pas aujourd'hui ?	43
VIII.2.3) Une AMM pour la DHEA ?	44
VIII.2.4) Rôle du médecin	44
VIII.2.5) Rôle du pharmacien	45
VIII.2.6) Position des Douanes	45
VIII.2.7) Position du Ministère de la Jeunesse et des Sports	46
<b>CONCLUSION</b>	<b>47</b>

# INTRODUCTION

Fontaine de jouvence, pilule miracle, antidote de l'âge, les slogans n'ont pas manqué dans les médias pour qualifier la déhydroépiandrosterone plus connue sous le nom de DHEA. Cette molécule est le stéroïde le plus abondant de l'organisme mais en même temps on ne lui connaît aucun rôle biologique. Sa concentration plasmatique connaît un pic entre la deuxième et troisième décennie pour ensuite diminuer inexorablement avec l'âge. De cette particularité est née l'hypothèse que le rétablissement de taux « jeunes » de DHEA pourrait aider à lutter contre le vieillissement et les maux qui l'accompagnent.

Qu'en est-il réellement ?

Qu'est-ce que la DHEA et quels sont ses effets ?

C'est ce que nous allons voir dans cette étude.

# I) GENERALITES

## I.1) Petite histoire de la DHEA

La DéHydroEpiAndrostérone (DHEA ou DHA) encore appelée PRASTERONE a une histoire beaucoup plus ancienne que ne le laisse supposer son actuel succès médiatique.

**En 1934**, la DHEA est isolée sous sa forme libre dans les urines humaines par Adolf Buternandt. Ce dernier obtiendra le prix Nobel de chimie en 1939 pour l'ensemble de ses travaux sur les hormones sexuelles.

**En 1944**, le sulfate de DHEA (DHEA-S) est à son tour isolé dans les urines par les docteurs Munson, Gallagher et Koch.

**En 1954**, les docteurs Migeon et Plager isolent la DHEA dans le plasma humain après traitement de celui-ci à pH acide.

**En 1958**, Max Fernand Jayle, Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine de Paris met en évidence la diminution avec l'âge du taux de DHEA chez l'homme.

**En 1960**, Etienne Emile Baulieu, ancien élève de M.F. Jayle démontre que la DHEA est synthétisée par les surrénales mais sous forme de sulfate, le DHEA-S. A l'époque, l'étonnement venait du fait que la sulfoconjugaison était connue comme un processus de détoxification permettant d'inactiver et de rendre hydrosoluble de nombreux composés organiques, en particulier hormonaux et médicamenteux pour en faciliter l'excrétion urinaire. La découverte de son implication dans un processus de synthèse et de sécrétion au niveau d'une glande endocrine produisant des composés actifs était donc surprenante [91].

**Des années 70 aux années 90**, on assiste à la publication de nombreuses études chez l'animal, révélant plusieurs propriétés de la DHEA : diminution du poids, protection contre certains cancers, protection contre l'athérosclérose, augmentation de la longévité.

**En 1994**, Yen et Morales, de l'Université de San Diego en Californie publient les premiers résultats importants d'une étude chez l'homme : l'administration de DHEA semble entraîner une amélioration physique et psychologique.

**En 1995** a lieu la première conférence internationale sur la DHEA organisée à l'Académie des Sciences de New York : Vermeulen

déclare que « les études en cours montrent une action positive de la DHEA sur le bien être, sur la réponse à la vaccination, sur la mémoire et contre l'athérosclérose ».

**En 1996**, Fernand Labrie, de l'Université de Laval au Québec montre l'intérêt de la DHEA dans l'ostéoporose.

**L'année 2000** voit la publication de l'étude DHEAge [8] par les professeurs E.E Baulieu et F.Forette. La DHEA a montré des effets sur la peau, l'os et la libido. Cette étude a coûté près de 10 millions de francs et a été très médiatisée.

**Depuis Janvier 2003**, la DHEA est inscrite à la Pharmacopée.

## I.2) Structure de la DHEA

La DHEA ou **DÉ**Hydro**Epi**Androstérone appartient à la famille des stéroïdes (figure 1)

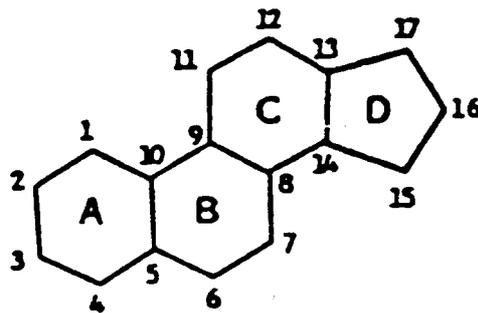


Figure 1 : Structure commune aux stéroïdes [28]

La DHEA dérive du plus connu des stérols : le cholestérol (figure 2).

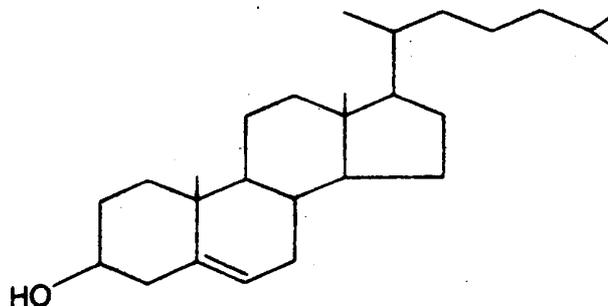


Figure 2 : Structure du cholestérol [33]

La DHEA conserve du cholestérol:

1) sa double liaison  $\Delta 5-6$  d'où le DéHydro

2) le groupe hydroxyl estérifiable en position 3 $\beta$  d'où le « Epi » de DHEA qui veut dire bêta.

Elle possède une fonction cétone sur le carbone 17 (figure 3).

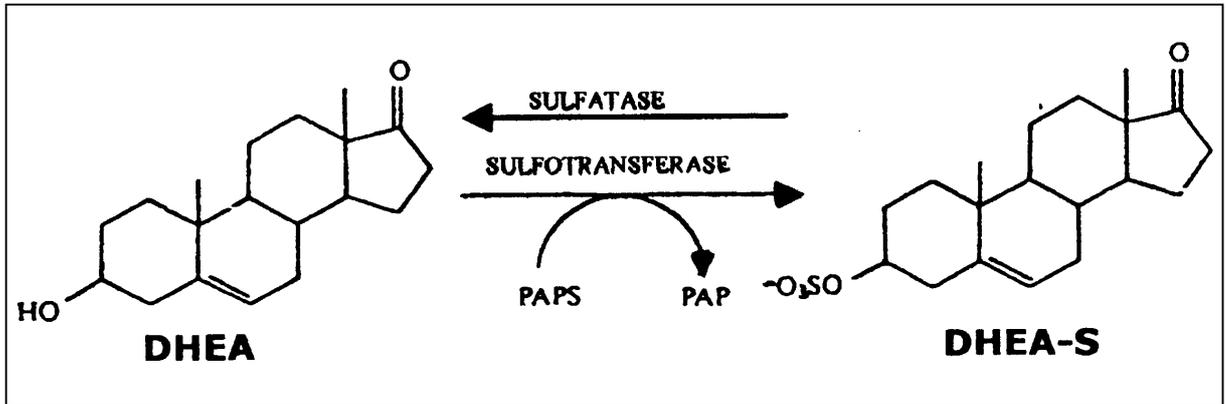


Figure 3 : Structure de la DHEA et de son sulfate, le DHEA-S [21]

### I.3) Le sulfate de DHEA , le DHEA-S

La DHEA synthétisée est convertie en DHEA-S grâce au transfert d'un groupe sulfate provenant du (PAPS) 3'phosphoadénosine-5'phosphosulfate sur la fonction 3  $\beta$  OH de la DHEA (figure 3).

L'enzyme responsable de la conversion de la DHEA en DHEA-S est une sulfotransférase qui a été mise en évidence par immunohistochimie et microscopie électronique dans la zone réticulée de la corticosurrénale et dans le foie où la conversion est également importante [17,39].

La présence du groupe sulfate chargé augmente la solubilité du stéroïde et sa demi-vie.

La DHEA et le DHEA-S se transforment en permanence l'une en l'autre dans l'organisme mais le DHEA-S est largement prépondérant dans le sang.

## **I.4) Caractères physicochimiques de la DHEA**

La DHEA est un stéroïde à 19 atomes de carbone de formule  $C_{19}H_{28}O_2$  et de poids moléculaire 288,4.

D'un point de vue organoleptique, c'est une poudre fine cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

Son point de fusion est compris entre 146°C et 151°C.

L'identification se fait par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ou par chromatographie sur couche mince [61].

## **I.5) Sources industrielles de DHEA**

Il existe deux procédés de fabrication de la DHEA : un procédé par hémisynthèse (le plus utilisé) et un autre par synthèse totale.

- L'hémisynthèse consiste à extraire à partir d'une source végétale, dioscorea villosa ou yam (plante de la famille des ignames ou « patate douce ») de la diosgénine, molécule de la famille des sapogénines stéroïdes. La diosgénine subit ensuite des transformations enzymatiques pour donner naissance à la DHEA.
- La synthèse totale consiste à obtenir la DHEA à partir d'acide acétique.

Il est important de savoir que les enzymes capables d'effectuer la transformation de la diosgénine en DHEA n'existent pas dans le corps humain. Une ingestion de yam ne correspond donc absolument pas à une prise de DHEA. Il faut par conséquent se méfier des appellations « précurseur de DHEA » ou « DHEA naturelle » ; de tels produits sont tout simplement une tromperie.

## II) METABOLISME DE LA DHEA

### II.1) Lieux de synthèse de la DHEA

#### II.1.1) Synthèse par la zone réticulée de la corticosurrénale

la DHEA est synthétisée principalement par les glandes surrénales, petites glandes situées sur les reins (figure 4).

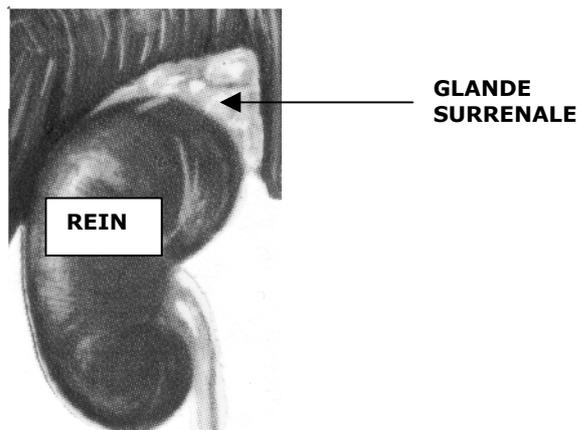


Figure 4 : Rein et surrénale [9]

Les glandes surrénales sont composées de deux entités :

- La médullosurrénale où s'effectue la synthèse des catecholamines (adrénaline et noradrénaline).
- La corticosurrénale, elle même sous-divisée en :
  - ◆ *zone réticulée* qui synthétise les androgènes dits mineurs : DHEA et androstènedione.
  - ◆ *zone fasciculée* qui synthétise les glucocorticoïdes
  - ◆ *zone glomérulée* qui synthétise l'aldostérone (figure5) [25,33].

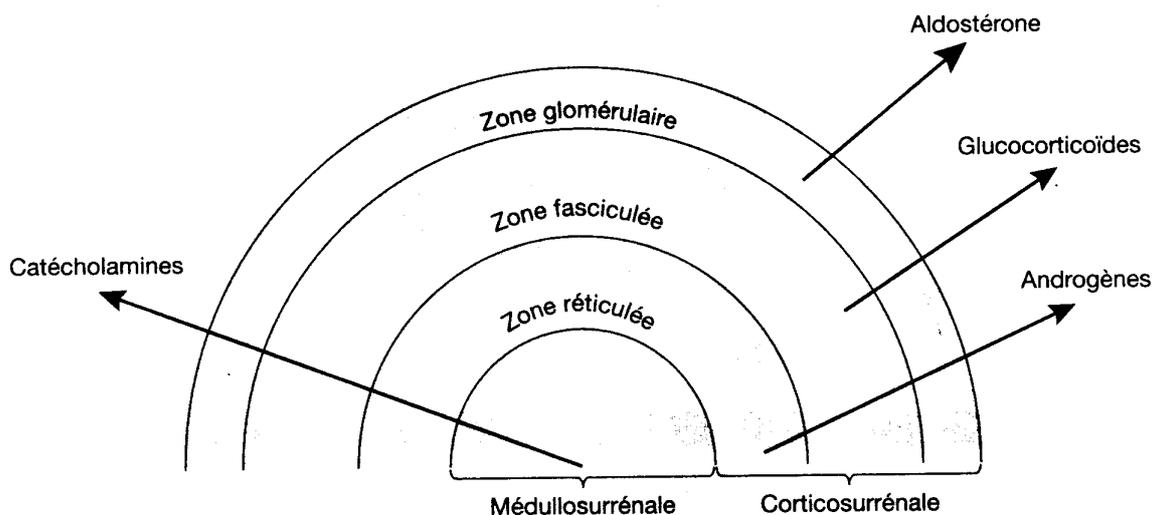


Figure 5 : Produits sécrétés par la médullosurrénale et la corticosurrénale [33]

### **II.1.2) Synthèse par les testicules et les ovaires**

Une très faible quantité de DHEA-S plasmatique semble d'origine testiculaire ou ovarienne. La DHEA est surtout sur place le produit intermédiaire de la synthèse des hormones sexuelles testostérone et œstrogène [4,22].

### **II.1.3) Synthèse par le cerveau et le système nerveux**

En 1981, le professeur Baulieu démontre la présence de DHEA et de son sulfate dans le cerveau de rats [19]. Cette découverte est absolument extraordinaire car la DHEA est pratiquement absente du sang des rongeurs, d'où le concept de neurostéroïdes, stéroïdes fabriqués par le SNC (système nerveux central) [5] doués d'une activité au niveau du SNC [6] dont nous reparlerons plus loin.

## II.2) Biosynthèse de la DHEA

L'hypothalamus libère le CRH (Corticotropin Releasing Hormone) qui va à l'hypophyse et déclenche la libération de l'ACTH (AdrenoCorticoTropinHormone). L'ACTH va stimuler les récepteurs de la corticosurrénale et donc déclencher la synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol. La première étape est la transformation du cholestérol en pregnénolone sous l'effet d'une enzyme de coupure la 20-22 desmolase. Cette première étape, régulée par l'ACTH, est l'étape limitante [12]. La pregnénolone est le précurseur de toutes les hormones stéroïdes synthétisées dans les trois zones de la corticosurrénale (figure 6).

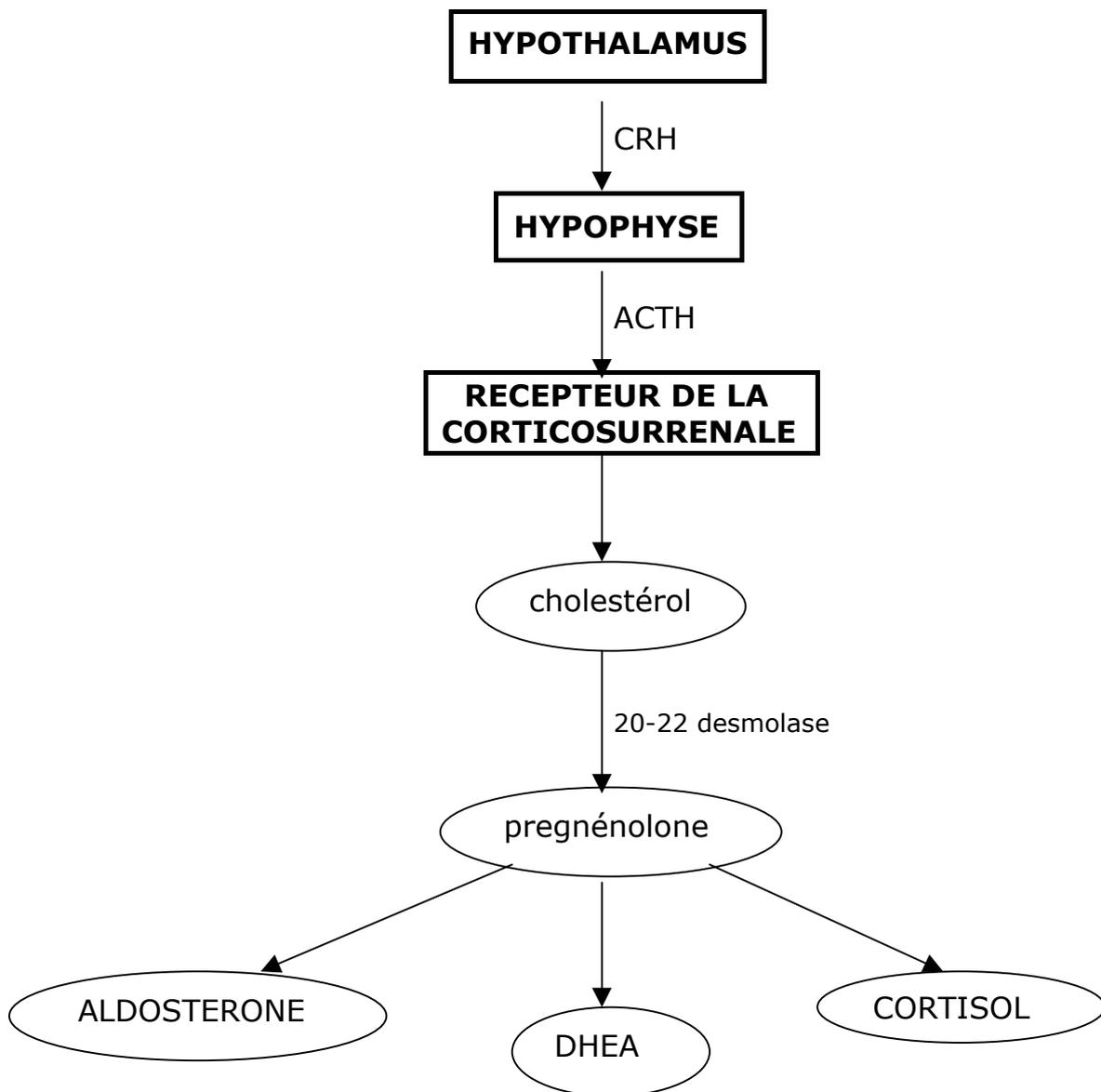


Figure 6: Processus déclenchant la synthèse des hormones stéroïdes

Pour la synthèse de la DHEA, la pregnénolone subit l'action de deux enzymes : la 17 $\alpha$ hydroxylase puis la 17-20 desmolase (figure 7).

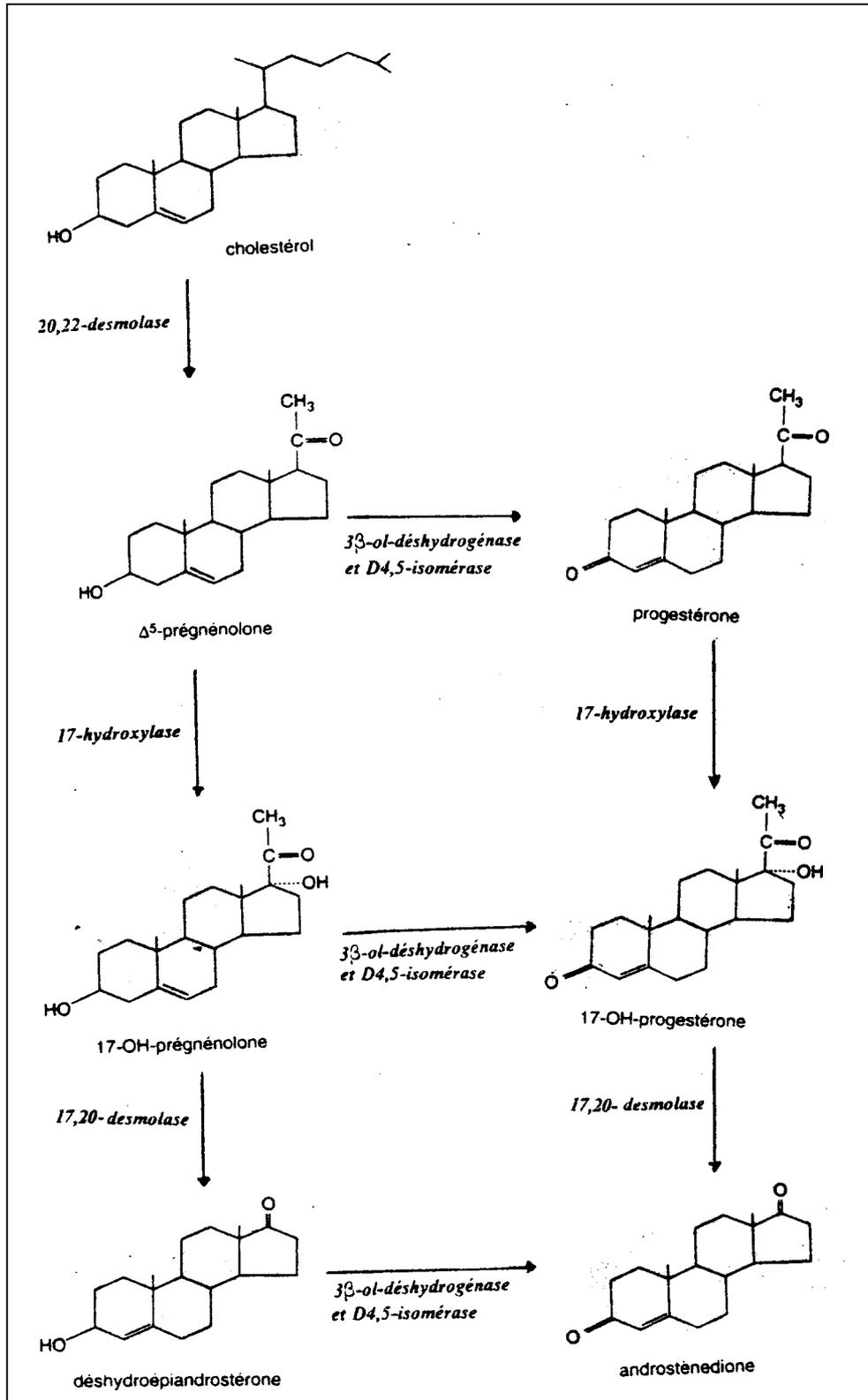


Figure 7 : Synthèse de la DHEA et de l'androstènedione [33]

## II.3) Métabolisme de la DHEA

Le métabolisme de la DHEA est complexe (figure 8 et 9).

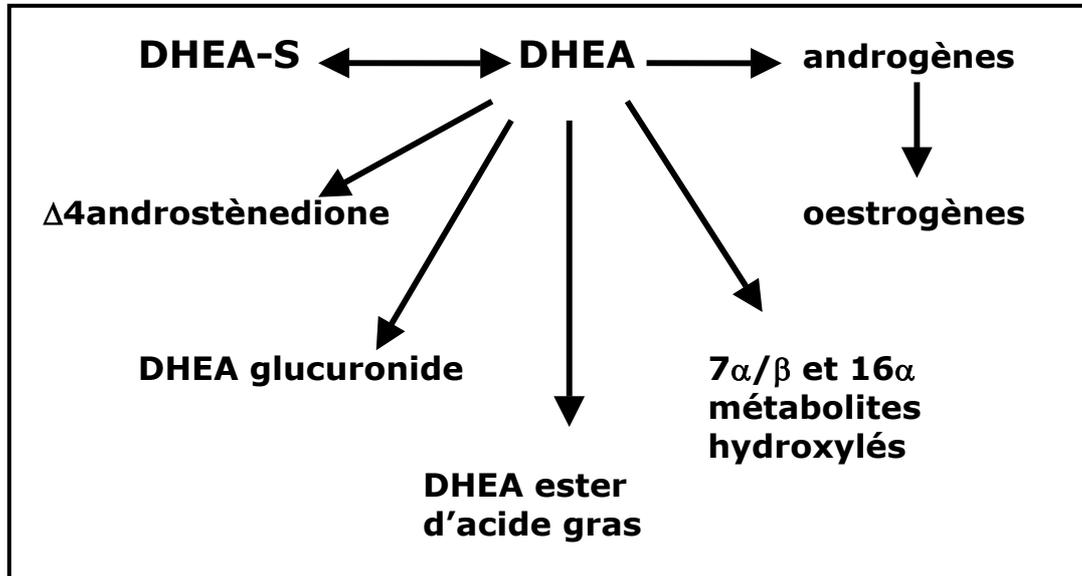
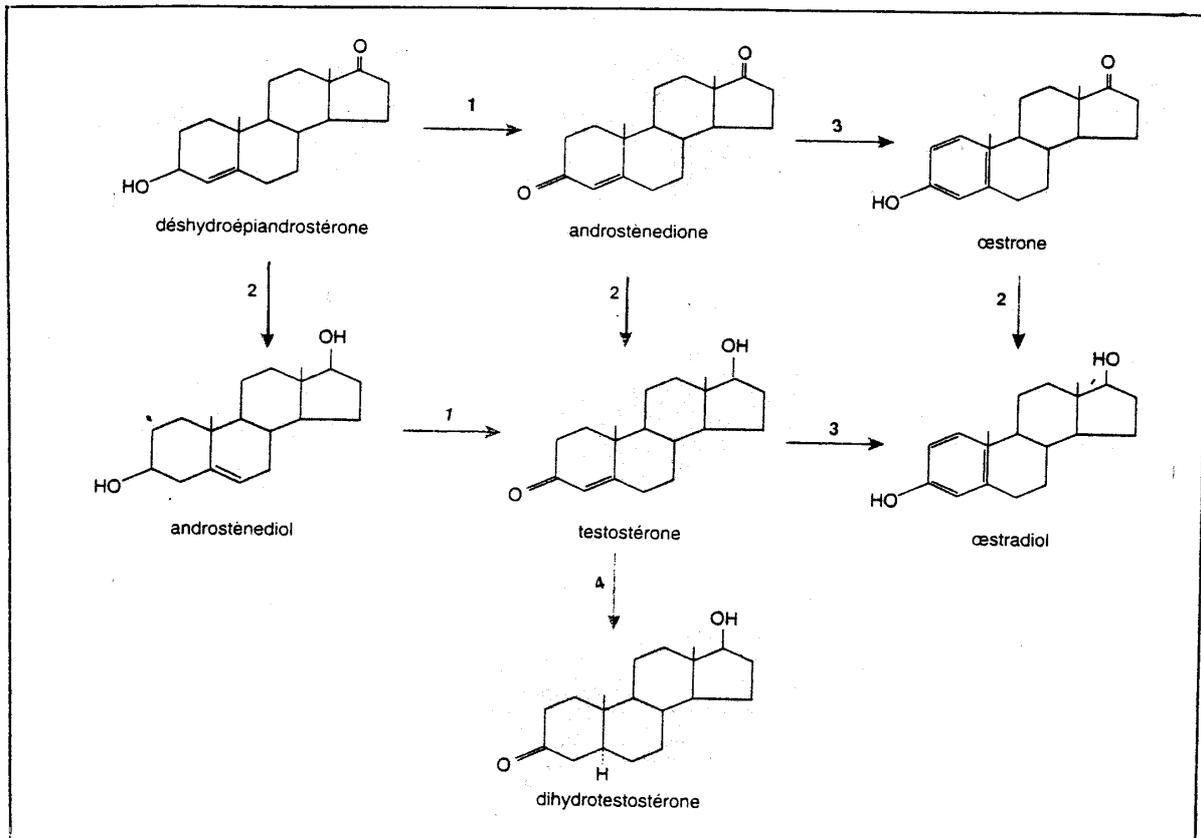


Figure 8: Métabolisme de la DHEA [4]



(1) 3β-ol-déshydrogénase (3β HSD) et D4,5-isomérase ; (2) 17β-OH-stéroïde déshydrogénase (17 β HSD); (3) aromatasase ; (4) 5α-réductase

Figure 9 : Synthèse des androgènes et oestrogènes à partir de la DHEA [33]

Pour le métabolisme de la DHEA, on note :

1) l'interconversion entre la DHEA et le DHEA-S (figure 3 et 8)

2) la formation d'androgènes :

La DHEA est métabolisée en androstènedione par la  $3\beta$  HSD. L'androstènedione est le précurseur de la testostérone sous l'effet de la  $17\beta$  HSD. La testostérone est transformée en son métabolite actif, la dihydrotestostérone grâce à la  $5\alpha$  réductase (figure 9).

3) la formation d'oestrogènes :

◆ Testostérone et androstènedione peuvent être aromatisés grâce à une aromatase et donner des oestrogènes : oestradiol et oestrone (figure 9).

◆ Sous l'action de la  $17\beta$  HSD, la DHEA peut être transformée en un oestrogène faible : le  $\Delta^5$ androstène $3\beta$  $17\beta$ diol (figure 9).

4) la DHEA peut être hydroxylée en  $7\alpha,7\beta,16\alpha$  (figure 8). On ne connaît pas les fonctions de ces métabolites.

Après une administration orale, la DHEA est largement absorbée et convertie en DHEA-S dans le foie. On n'administre pas de DHEA-S car la liaison sulfate serait hydrolysée dans l'estomac. La métabolisation de la DHEA en stéroïdes sexuels peut se produire dans les cellules contenant des récepteurs androgéniques ou oestrogéniques. C'est le cas du tissu adipeux, de l'os, des muscles, du sein, de la prostate, de la peau, du cerveau et surtout du foie.

La DHEA forme un pool plasmatique dont la conversion en oestrogènes ou en testostérone survient en fonction d'une régulation intracrine. Ce processus implique la synthèse d'un stéroïde actif qui agit au sein même de la cellule qui l'a fabriqué sans relargage intermédiaire dans le milieu extracellulaire et la voie sanguine (figure10) [12,44].

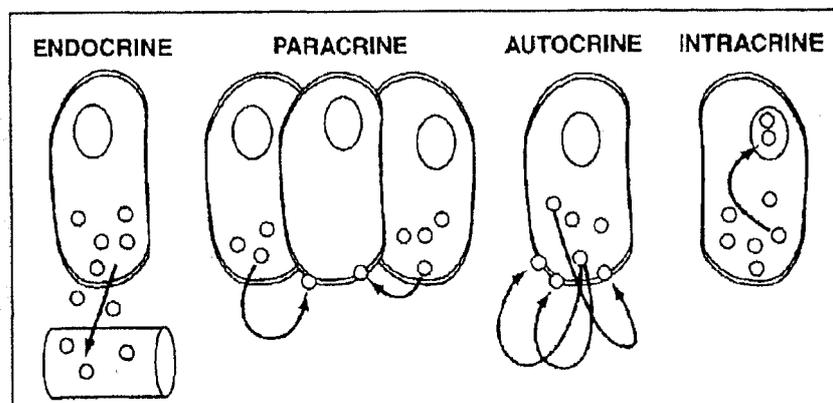


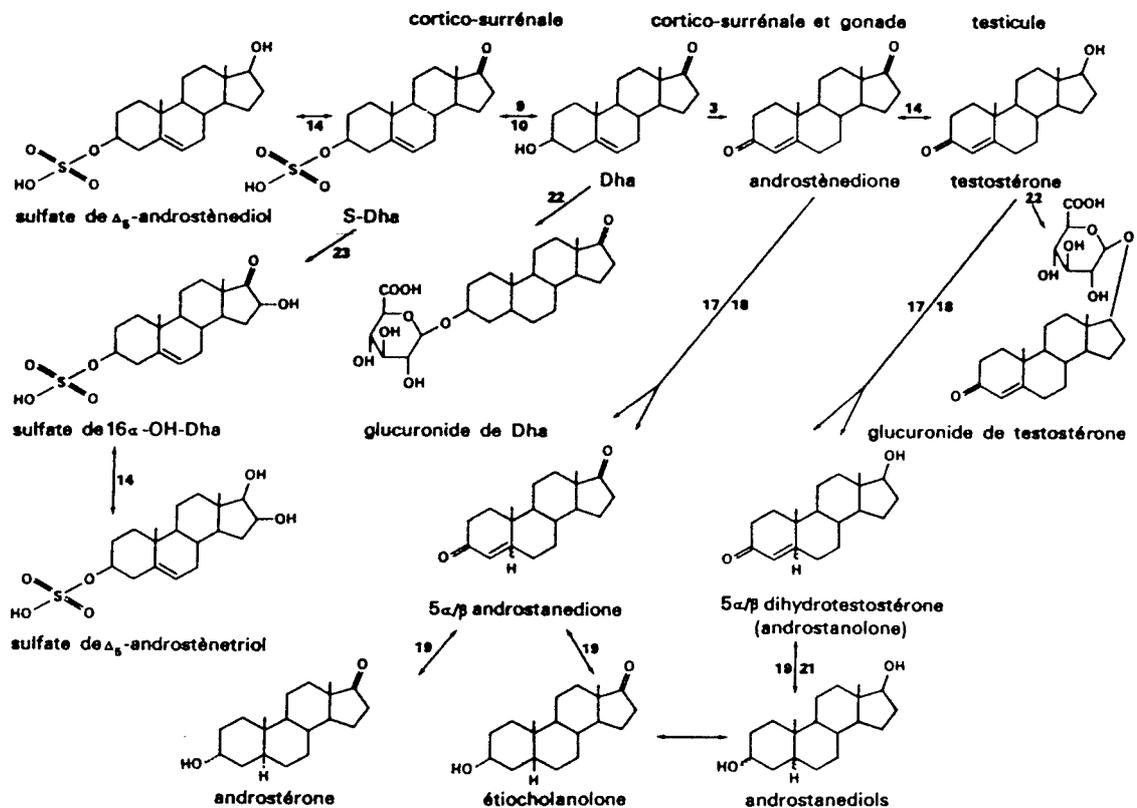
Figure 10 : Mécanisme d'action endocrine, paracrine, autocrine et intracrine [12]

## II.4) Mode de transport de la DHEA et du DHEA-S dans le sang

La DHEA circule liée à l'albumine pour 88 à 92%. 3 à 8% sont liés à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) et 4% restent sous forme libre. Le sulfate de DHEA, quant à lui, circule lié à l'albumine pour 97 à 99% [21].

## II.5) Catabolisme de la DHEA

La DHEA est principalement glucuroconjuguée et éliminée dans les urines.



3  $\beta$ -hydroxystéroïde oxydoréductase  
+  $\Delta^5$ - $\Delta^4$ -3-oxo-stéroïde isomérase

9 sulfo-transférase

10 sulfatase

14  $17\beta$ -hydroxystéroïde oxydoréductase

17  $\Delta^4$ -3-oxo-stéroïde  $5\alpha$  oxydoréductase

18  $\Delta^4$ -3-oxo-stéroïde  $5\beta$  oxydoréductase

19  $3\alpha$ -hydroxystéroïde oxydoréductase

21  $\beta$ -hydroxystéroïde oxydoréductase

22  $\beta$ -glucuronotransférase

23  $16\alpha$ -hydroxylase

Figure 11: Catabolisme des androgènes [7]

## **III) CARACTERISTIQUES DE LA DHEA**

### **III.1) Unité de mesure**

L'unité de mesure habituellement utilisée est le ng/ml. L'ordre de grandeur est de quelques ng/ml pour la DHEA contre des valeurs supérieures à 1000 ng/ml pour la DHEA-S. C'est le stéroïde le plus abondant de l'organisme [4,58]. Sa valeur correspond à 10 fois celle du cortisol et environ 400 fois celle de la testostérone [35].

### **III.2) Variations en fonction de l'âge et du sexe**

La fabrication de DHEA-S commence chez le fœtus dont les glandes surrénales en produisent de très grandes quantités dont une partie est transformée par le placenta en oestrogènes, favorisant ainsi les contractions et donc l'accouchement. Cette synthèse accrue juste avant la naissance explique le taux élevé de DHEA-S retrouvé lors du premier jour de vie (de l'ordre de 1400ng/ml) [22].

Durant le premier mois de vie, le niveau de DHEA-S chute de manière très forte aux environs de 250ng/ml. Il continue ensuite de baisser pour atteindre environ 30ng/ml à l'âge d'un an. De un à six ans, le niveau de DHEA-S reste très bas.

A partir de sept ans, le taux remonte progressivement et corrélativement avec l'âge (c'est l'adrénarchie) jusqu'à un pic situé vers 25 ans [58].

Passé ce pic, le taux de DHEA-S diminue corrélativement avec l'âge [34,58]. A 70 ans, il ne reste plus que 1/7 des valeurs maximales pour les hommes et 1/5 pour les femmes [58] (figure 12).

Il n'y a pas de variations significative entre les sexes de la naissance à l'âge de 15 ans [22]. A partir de 15 ans, on note des valeurs de DHEA-S plus élevées chez l'homme de 10 à 20% (figure 12).

La ménopause est un « non événement » chez les femmes. Elle ne modifie pas la chute de DHEA avec l'âge [86].

Le clivage de la DHEA-S en DHEA est plus important chez les femmes que chez les hommes [87] ce qui fait que le ratio DHEA/DHEA-S est plus important chez les femmes. On ne connaît pas la raison de cet important clivage.

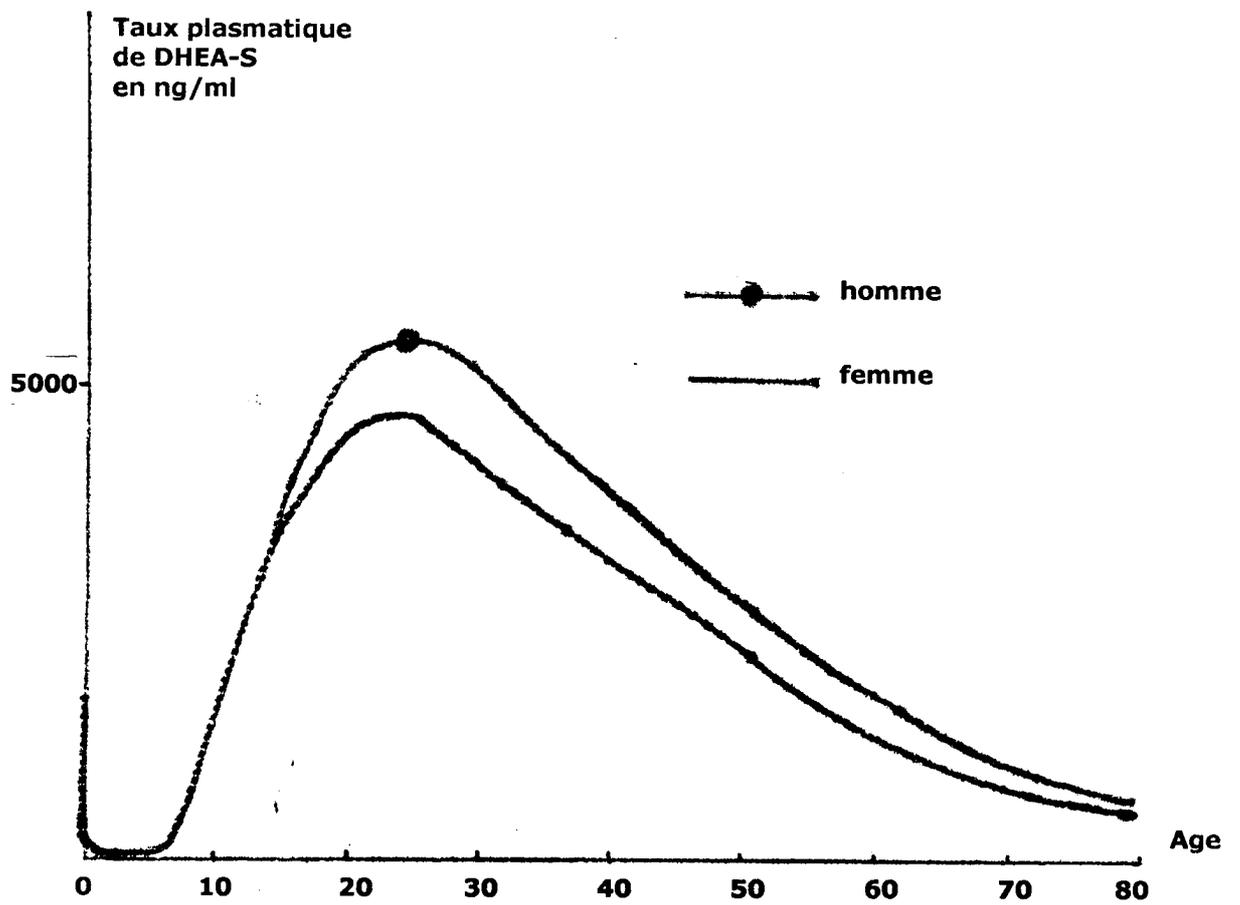


Figure 12: Evolution du taux de DHEA en fonction de l'âge et du sexe [22,28,58]

### III.3) Variations interindividuelles

Au même âge, il existe de grandes différences entre les individus d'où la difficulté d'établir des valeurs « normales » (tableau I).

<b>Age</b>	<b>Femme ng/ml</b>	<b>Homme ng/ml</b>
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 I: Dosage de DHEA-S [68]

En revanche, la vitesse de diminution de la DHEA après 25 ans est quasiment identique pour tous, soit 2% par an [4].

Notons que 20% des individus ne subissent pas de diminution et peuvent même connaître une augmentation de leur taux de DHEA [59].

Si le DHEA-S connaît de fortes variations interindividuelles, il n'a par contre, que de faibles variations intra-individuelles. C'est pourquoi il apparaît comme un marqueur individuel [78]. Le facteur héréditaire semble entrer en jeu pour la concentration de DHEA [71].

### III.4) Variations nyctémérales

La sécrétion de DHEA est tout comme celle du cortisol stimulée par l'ACTH de manière dose-dépendante [70]. Comme l'ACTH, la DHEA a également un rythme circadien. La DHEA est donc retrouvée en quantité plus importante vers 8 heures du matin (figure 13).

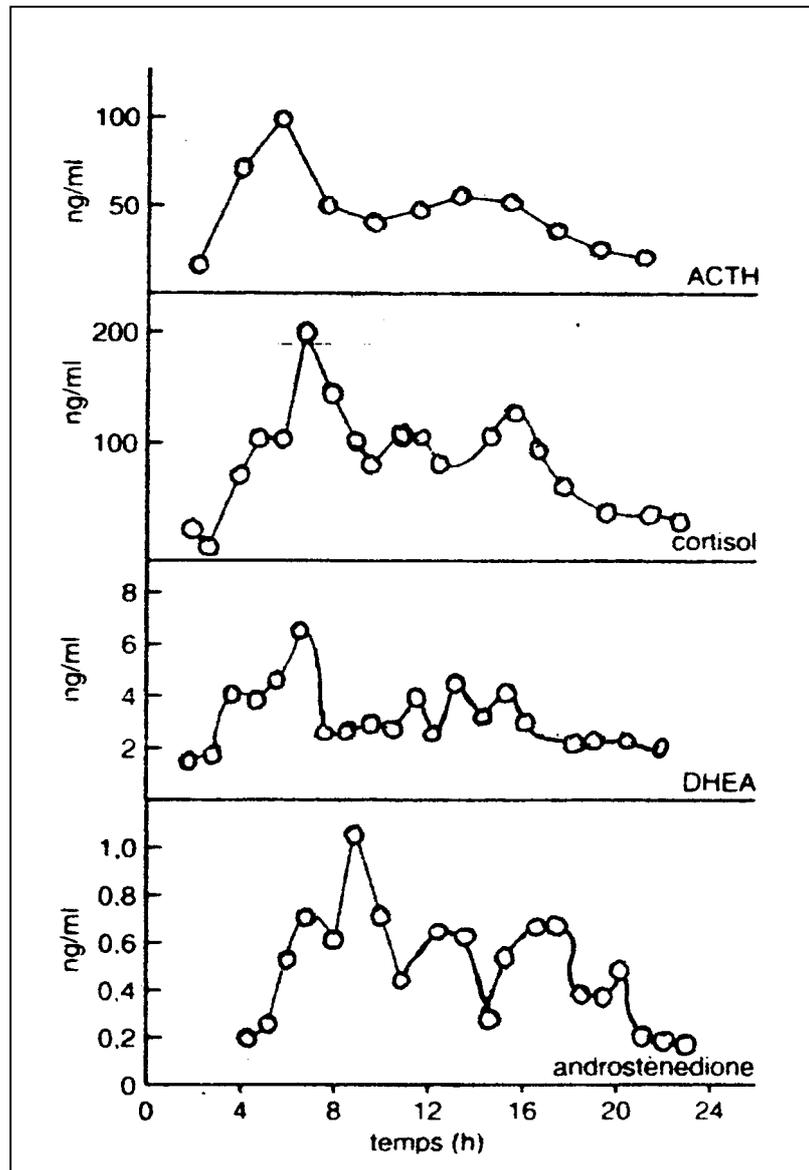


Figure 13: Rythme circadien de l'ACTH, de cortisol, de la DHEA et de l'androstènedione [32]

En revanche, le taux plasmatique de DHEA-S, du fait de sa faible clairance (5-20l/24h contre 2000l/24h pour la DHEA ) [4] et de sa longue demi-vie (20 heures contre 30 minutes pour la DHEA)[47]

reste à des concentrations relativement stables sur 24 heures et d'un jour à l'autre.

Ces caractéristiques font qu'un prélèvement sanguin dans le but de doser la DHEA-S peut être réalisé à n'importe quel moment tandis que celui ayant pour objectif de doser la DHEA ne peut se faire que vers 8 heures du matin.

### **III.5) Différences caractéristiques entre DHEA ET DHEA-S**

Les différences caractéristiques entre DHEA et DHEA-S sont résumées dans le tableau II:

	Concentration sérique (ng/ml) chez les 20-40 ans	Sécrétion journalière	Demi-vie	Variation nyctémérale
DHEA Homme Femme	1,5 à 7,5 1,2 à 8,0	4 mg/24h	15-30 min	oui
DHEA-S Homme Femme	1000 à 5500 650 à 4250	25 mg/24h	20 heures	non

Tableau II: Caractéristiques de la DHEA et du DHEA-S

### **III.6) Conséquences sur le dosage de la DHEA**

Lorsque l'on veut évaluer le taux de DHEA chez un individu, le laboratoire procède en réalité au dosage du DHEA-S car :

- il existe une interversion permanente entre DHEA-S et DHEA.
- le DHEA-S est à des concentrations sériques 500 à 1000 fois supérieures à celles de la DHEA.
- le DHEA-S n'a pas de rythme nyctéméral.
- le DHEA-S est le reflet du stock (demi-vie de 20 heures).

Ce dosage est remboursé par la Sécurité Sociale en France.

### III.7) Hypothèse découlant de la corrélation négative entre l'âge et le taux de DHEA-S.

Dans une étude, Ravaglia note que la relation avec l'âge n'existe plus chez les plus de 90 ans d'où l'hypothèse que la longévité serait liée à une stabilité relative du taux de DHEA-S dans le grand âge [63].

### III.8) Mécanisme du déclin lié à l'âge

Les mécanismes de la chute de DHEA avec l'âge sont inconnus. Ils ne seraient pas liés à l'ACTH mais à une diminution de l'activité d'une enzyme : la 17-20 Desmolase [48], enzyme responsable de la transformation de la 17 hydroxypregnenolone en DHEA (figure 7).

### III.9) Facteurs influençant le taux de DHEA-S

En dehors du vieillissement, différents facteurs accentuent la baisse de DHEA-S , d'autres en revanche l'augmentent (tableau III).

	<b>FACTEURS DIMINUANT LE DHEA-S</b>	<b>FACTEURS AUGMENTANT LE DHEA-S</b>
<b>MALADIES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance surrénalienne</li> <li>- Déficit en 17<math>\alpha</math>hydroxylase</li> <li>- Anorexie mentale</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Lupus érythémateux</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>- Carence en antioxydants (vitamine C et E, sélénium, magnésium)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Certains cancers de la surrénale</li> <li>- Déficit en 11b hydroxylase</li> <li>- Déficit en 21 b hydroxylase</li> <li>- Après une administration aigue d'ACTH</li> </ul>
<b>MEDICAMENTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucocorticoïdes</li> <li>- Dopamine</li> <li>- Insuline</li> <li>- Œstrogène</li> <li>- Diurétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alprazolam (Xanax®)</li> </ul>
<b>DIVERS</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabac</li> </ul>

Tableau III : Facteurs modifiant le taux de DHEA-S [2,28,31,40,42,64,67]

### **III.10) DHEA et traitement glucocorticoïde**

Une corticothérapie prolongée entraîne, par rétrocontrôle négatif, une inhibition de la sécrétion d'ACTH ; ce qui induit une carence de DHEA qui pourrait être coresponsable de certaines manifestations attribuées essentiellement aux glucocorticoïdes eux-mêmes : ostéoporose, faiblesse musculaire, fragilité cutanée [16].

Une indication potentielle de la DHEA pourrait être par conséquent l'administration prolongée de glucocorticoïdes [67].

## **IV) ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE**

### **IV.1) la DHEA, une hormone?**

Dans la presse, la DHEA est souvent qualifiée d'hormone. Une hormone se caractérise par le fait de pouvoir se lier à des récepteurs spécifiques et donc d'induire une action biologique spécifique. Or on ne connaît à ce jour aucun récepteur spécifique à la DHEA et par voie de conséquence aucun rôle biologique déterminé. La dénomination d'hormone pour la DHEA paraît donc abusive [61]. Il s'agit d'un précurseur d'hormones androgènes et oestrogènes, qui elles ont bien leurs récepteurs spécifiques. Toutefois, il semblerait que la DHEA puisse agir au niveau du cerveau sur les récepteurs GABA-A et NMDA [6].

### **IV.2) La DHEA : un neurostéroïde neuroactif**

La DHEA a été qualifiée de neurostéroïde neuroactif à cause de ses effets neurotrophiques et excitateurs décrits ci-dessous [6].

#### **IV.2.1) Des effets neurotrophiques**

Compagnone et Mellon ont montré le rôle de la DHEA dans le développement cortical fœtal [18].

#### **IV.2.2) Des effets excitateurs**

La DHEA aurait des effets excitateurs par une double action sur les récepteurs GABA-A et NMDA

##### **IV.2.2.1) Action sur le récepteur GABA-A**

Le GABA ou acide gamma-amino-butyrique est le neurotransmetteur inhibiteur le plus puissant de l'organisme. Son récepteur de type GABA-A (figure 14) est un canal ionique pentamérique ( $\alpha_2\beta\delta$ ) qui permet l'entrée du chlore après fixation du GABA sur la sous-unité  $\beta$  et donc l'effet d'inhibition. La DHEA agit comme un antagoniste du récepteur GABA-A et s'oppose aux effets inhibiteurs du GABA [51,52]. En cela, la DHEA agit comme un excitateur du SNC et peut présenter un risque pour les épileptiques (l'épilepsie étant dûe à une diminution du rôle freinateur du GABA).

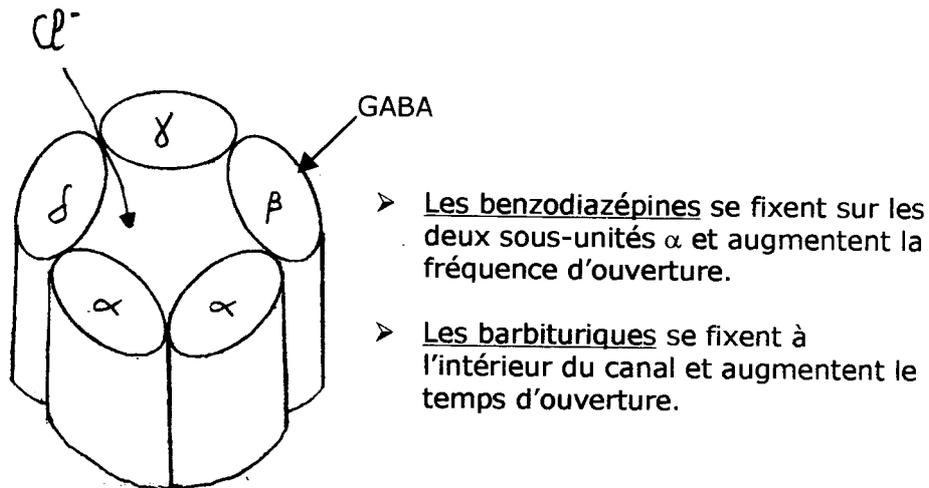


Figure 14 : Le récepteur GABA-A [45]

#### IV.2.2.2) Action sur le récepteur NMDA

Le récepteur NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) est un récepteur ionique (figure 15) qui permet l'entrée de sodium et de calcium parallèlement à la sortie de potassium lors de la fixation de son agoniste. Le NMDA agit donc comme un excitateur pour la cellule neuronale. La DHEA potentialise l'action du NMDA et donc l'excitation de la cellule [6]. D'autre part, le récepteur NMDA est impliqué dans les phénomènes d'apprentissage. Sa potentialisation améliorerait la mémoire.

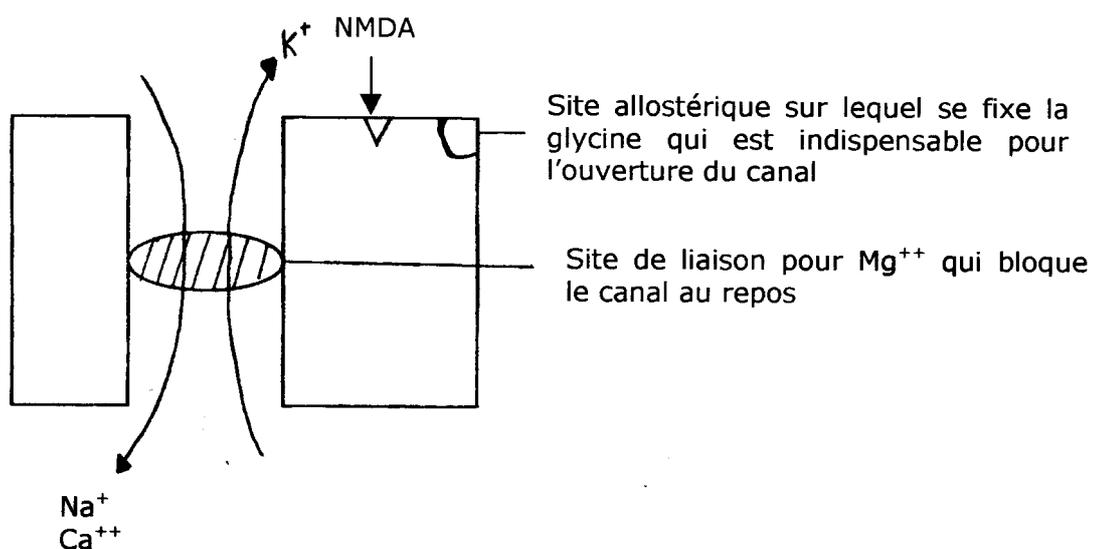
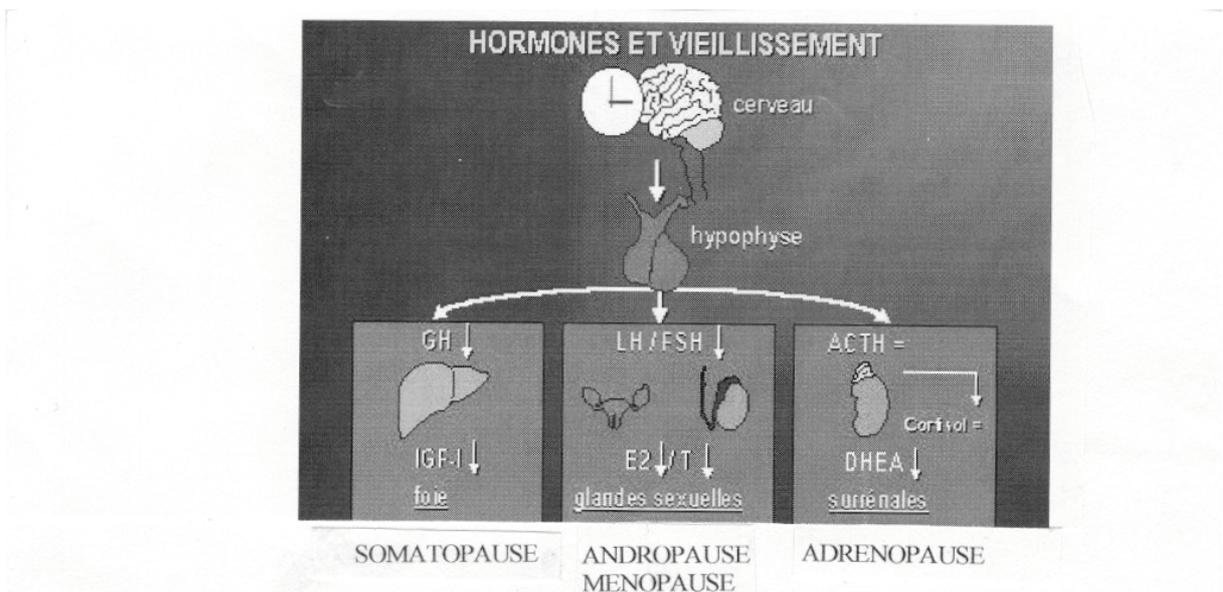


Figure 15: Le récepteur NMDA [45]

### IV.3) Action sur l'IGF1

L'IGF1 ou Insulin-like Growth Factor 1 dépend de la sécrétion de l'hormone de croissance ou GH, libérée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse.

Au cours du vieillissement, on constate une diminution progressive des taux de GH et d'IGF1 [34]. Ce phénomène est appelé somatopause (figure 16).



Le système hormonal « vieillit » avec l'âge.

- La ménopause survient à 50 ans et se traduit par une suppression de l'oestradiol (E2).
- L'andropause se traduit par une diminution de la testostérone. Elle est différente selon les hommes.
- La somatopause se définit par une diminution de l'hormone de croissance (GH) qui entraîne une diminution de l'IGF1. Elle est inégale selon les sujets.
- L'adrénopause est une baisse de l'activité des surrénales. La DHEA diminue tandis que le cortisol ne varie pas.

Figure 16 : Hormones et vieillissement [91]

Dans une étude menée chez 13 hommes et 17 femmes âgées de 40 à 70 ans, l'administration de 50 mg de DHEA par jour pendant 6 mois a permis de combler partiellement le déficit en IGF1 puisqu'elle augmente l'IGF1 de 10% et diminue l'IGFBP (IGF Binding Protein) de 19%. On a alors une augmentation du ratio IGF1/IGFBP de 50%, ce qui indique une plus grande biodisponibilité de l'IGF1 [55].

Cette augmentation de l'IGF1 grâce à la DHEA est retrouvée dans d'autres études. Certains avancent que l'IGF1 jouerait un rôle dans le bien-être ou encore la formation de l'os [14,29,31,81].

#### **IV.4) Action sur le système immunitaire**

Durant le processus de vieillissement, l'organisme connaît une augmentation de l'interleukine-6 (IL6), facteur favorisant la résorption osseuse, parallèlement à la baisse de DHEA [34]. L'administration de DHEA permet d'antagoniser cette augmentation [13,74].

La DHEA augmente l'interleukine 2 (IL2), cytokine favorisant la croissance des lymphocytes [20,76].

Elle augmente également le taux de TNF (Tumor Necrosis Factor) qui possède des propriétés antitumorales, antivirales et antiparasitaires [28].

Elle augmente enfin considérablement la cytotoxicité des cellules NK (Natural Killer) [13].

#### **IV.5) Action sur la G6PD**

La DHEA inhiberait la G6PD (glucose 6 phosphate déshydrogénase) et donc la synthèse de NADPH nécessaire à la synthèse de l'ADN et par voie de conséquence la prolifération tumorale. Cette action de la DHEA sur la G6PD a été démontrée in vitro et à une concentration de 3mg/ml soit 1000 fois le taux physiologique ; il faut donc relativiser [82].

## **IV.6) Relation entre DHEA et cortisol au niveau du cerveau**

### **IV.6.1) Niveau d'action de la DHEA et du cortisol**

La DHEA comme le cortisol agit au niveau du système nerveux central en particulier sur :

- la région de l'hippocampe, zone cruciale pour l'apprentissage, la mémoire et l'humeur
- la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien impliqué dans la réponse au stress [26].

### **IV.6.2) Ratio cortisol/DHEA-S dans le plasma et le Liquide Céphalo-Rachidien**

Dans le plasma, le taux de cortisol ne varie pas avec l'âge tandis que celui de DHEA-S diminue (ce qui caractérise l'adrénopause (figure 16)). Ceci conduit à une augmentation du ratio cortisol/DHEA-S [10,32].

Dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), le taux de cortisol augmente avec l'âge tandis que le taux de DHEA-S diminue, ce qui fait que le ratio cortisol/DHEA-S augmente énormément dans le LCR jusqu'à être 10 fois plus important chez un sujet âgé que chez un jeune de 20 ans [32].

Le ratio cortisol/DHEA-S semble intéressant pour étudier le vieillissement cérébral physiologique et pathologique. En effet, chez des sujets âgés, une relation significative existe entre un taux élevé de cortisol/DHEA-S et le risque de baisse de la cognition [37].

### **IV.6.3) Effets inverses du cortisol et de la DHEA**

Des taux élevés de glucocorticoïdes ont été associés à des problèmes d'humeur [30,65], à une atrophie de l'hippocampe [49] et à une diminution de la mémoire probablement due à une atrophie de l'hippocampe [49,50,72].

La DHEA semble être en mesure de contrebalancer les effets des glucocorticoïdes d'où l'hypothèse que les effets délétères du cortisol sur la mémoire et l'humeur peuvent être atténués par la DHEA [11,41,53].

## V) EFFETS DE LA DHEA

### V.1) Effets sur la peau

#### V.1.1) Résultats de l'étude DHEAge

Chez l'homme, l'étude la plus importante ayant montré des résultats sur la peau est l'étude DHEAge [8]. C'est une étude française randomisée en double aveugle versus placebo menée par l'équipe du professeur Baulieu. Elle a consisté en l'administration de 50 mg de DHEA par jour pendant un an à 280 volontaires en relative bonne santé. L'effectif se répartit comme suit : 70 hommes de 60 à 69 ans, 70 hommes de 70 à 79 ans, 70 femmes de 60 à 69 ans, 70 femmes de 70 à 79 ans.

Les résultats concernant la peau sont donnés dans le tableau IV

MESURES	PLACEBO	DHEA	P
Tous les volontaires			
Production de sebum	61 (11,7-132)	101 (44,2-161,5)	0,0008
Hydratation de la peau	71 (70,7-89,8)	86 (74,5-96)	0,01
Pigmentation de la peau	15,9 (14,8-17,4)	15,3 (14,2-16,6)	0,02
Hommes de moins de 70 ans			
Production de sebum	114 (67-157)	155 (97-177)	0,11
Hydratation de la peau	77,5 (69-88,5)	86,5 (78-98)	0,03
Pigmentation de la peau	16 (4,2-16,8)	15,3 (14,2-16,6)	0,26
Hommes de plus de 70 ans			
Production de sebum	132,7 (65-172)	109 (75-172)	0,64
Hydratation de la peau	87 (73,4-100)	87 (77,5-96,5)	0,58
Pigmentation de la peau	15,3 (14,8-16,5)	15,5 (14,3-16,7)	0,58
Femmes de moins de 70 ans			
Production de sebum	24,7 (10,9-65,4)	70,8 (21,7-162)	0,007
Hydratation de la peau	80 (71,5-85,7)	77,6 (71,7-94,9)	0,44
Pigmentation de la peau	15,9 (14,4-17,2)	16 (15-17,1)	0,85
Femmes de plus de 70 ans			
Production de sebum	8,7 (1,8-47,2)	52,4 (26-105)	0,0001
Hydratation de la peau	78,3 (69,7-89,9)	85,7 (76,5-102,6)	0,07
Pigmentation de la peau	16,9 (15,3-17,7)	15,1 (14,1-16)	0,003

Tableau IV : Résultats de l'étude DHEAge concernant la peau après 12 mois de traitement. La production de sébum a été mesurée au niveau du front : on a mesuré le nombre de glandes sébacées. Pour la pigmentation de la peau, c'est la pigmentation jaune qui a été évaluée par le nombre de coordonnées dans l'espace coloré. L'hydratation est donnée en unités arbitraires. La différence entre la DHEA et le placebo est statistiquement significative quand  $P < 0,05$

La DHEA influence plusieurs paramètres.

#### V.1.1.1) DHEA et production de sébum

L'effet de la DHEA le plus marqué est l'augmentation de la production de sébum. Cet effet n'est pas significatif chez les hommes mais semble important chez les femmes surtout chez celles de plus de 70 ans (le sébumètre passant de 8.7 à 52.4). Ce résultat confirme celui d'une autre étude où des sujets de sexe féminin âgées de 60 à 70 ans ont vu leur production de sébum augmenter de 73% suite à l'application quotidienne d'une crème à 10% de DHEA pendant 12 mois [23].

Il est à noter qu'une trop forte activité des glandes sébacées conduisant à une trop grande production de sébum peut entraîner comme lors de la puberté des problèmes d'acné.

#### V.1.1.2) DHEA et hydratation cutanée

On note une augmentation de l'hydratation cutanée mais en réalité la différence n'est significative que chez les hommes de moins de 70 ans.

#### V.1.1.3) DHEA et pigmentation cutanée

De façon inattendue, on observe que la DHEA diminue la pigmentation jaune de la peau. Cette diminution des tâches brunes n'est significative que dans le sous groupe des femmes de plus de 70 ans.

#### V.1.1.4) DHEA et épaisseur de l'épiderme

L'atrophie de l'épaisseur de l'épiderme notée dans le groupe placebo est diminuée par l'administration de DHEA.

### **V.1.2) Une action androgénique sur la peau**

Une étude menée chez le rat a confirmé l'action de la DHEA sur les glandes sébacées. Leur nombre a augmenté de 170%. La surface totale des glandes sébacées a été augmentée de 225% sur la peau au niveau dorsal et de 260% sur la peau au niveau ventral. Ces effets ont été abolis par l'administration concomitante d'un

antiandrogène mais ont été conservés lors de l'administration concomitante d'un antioestrogène prouvant ainsi que la DHEA agit au niveau des glandes sébacées par sa transformation en androgènes (testostérone et dihydrotestostérone) [44].

### **V.1.3) Action de la DHEA sur la synthèse de collagène**

La plus grande partie de l'épaisseur de la peau revient au derme, c'est à dire à la couche conjonctive. Les fibroblastes qui la peuplent vieillissent selon deux modalités : leur nombre diminue à cause du ralentissement de leur prolifération, mais surtout leur production de collagène, l'un des constituants majeurs de la matrice extracellulaire, s'abaisse [66].

Lors de la mise en culture de fibroblastes en présence de DHEA, il a été noté une légère augmentation de la production de collagène. Les molécules d'ARNm de procollagène ont fortement augmenté alors que celles de collagénase ont diminué de 40%. Les molécules d'ARNm de stomelysine, un activateur des collagénases, ont augmenté, suggérant ainsi une plus grande activité des collagénases ; ce qui expliquerait l'augmentation légère de la production de collagène malgré la forte augmentation des molécules d'ARNm de procollagène. La DHEA jouerait par conséquent un rôle dans le vieillissement cutané en agissant sur les processus de production et de dégradation des éléments de la matrice extracellulaire [46].

### **V.1.4) Les crèmes à la DHEA**

Les résultats de l'étude DHEAge sont à l'origine de la publicité faite pour la DHEA en ce qui concerne ses bénéfices pour la peau. On a alors vu fleurir des crèmes à la DHEA. En réalité, ces crèmes contiennent des dérivés de la DHEA, qui eux n'ont aucune activité selon les explications du professeur Baulieu. Toutefois, l'application d'un simple produit hydratant peut faire du bien à la peau comme par exemple l'émulsion corporelle Skinactive Body® du laboratoire DeLage Cosmétiques qui contient du 7 alpha hydroxy DHEA. Le laboratoire Ferrier, quant à lui, nous propose un soin visage associant de l'acétyl oxo DHEA à du rétinol ; le rétinol ayant prouvé son efficacité dans la lutte contre le vieillissement cutané.

## **V.2) Effets sur l'os**

L'os est formé d'ostéoblastes (cellules qui fabriquent de l'os) et d'ostéoclastes (cellules de la résorption osseuse). La DHEA semble agir sur l'os à deux niveaux : formation et résorption.

### **V.2.1) Action de la DHEA sur la formation osseuse**

La corrélation positive entre la DHEA et la masse osseuse suggère que la DHEA augmente le nombre de cellules osseuses. En effet, la DHEA stimule directement la prolifération d'ostéoblastes grâce à la liaison à un récepteur aux androgènes et ce, de manière dose dépendante [38].

Les marqueurs de la formation osseuse, phosphatase alcaline (PAL) et ocytocine sont augmentés impliquant donc une stimulation des ostéoblastes et de la formation osseuse [31,38].

Cette augmentation de la PAL et de l'ocytocine est corrélée à l'augmentation de l'IGF1. Il est à noter que l'IGF1 peut jouer un rôle dans la formation osseuse [69].

### **V.2.2) Action de la DHEA sur la résorption osseuse**

Les N télopeptides urinaires, marqueurs de la résorption osseuse, diminuent lors d'un traitement par la DHEA, suggérant une diminution de l'activité des ostéoclastes. De plus, la DHEA diminue l'IL6 (interleukine 6), un autre facteur de la résorption osseuse [31,67].

### **V.2.3) Cas de l'étude DHEAge**

Dans l'étude DHEAge, aucun effet n'est rapporté chez les hommes. Chez les femmes, la densité minérale osseuse augmente et dans le sous groupe des plus de 70 ans, l'index biologique de la résorption osseuse, évalué par le peptide terminal du collagène de type 1 diminue de 11% après 6 mois et de 26% après 12 mois de traitement.

Les marqueurs de l'activité ostéoblastique, PAL et ocytocine, n'ont pas changé [8].

#### **V.2.4) DHEA et traitement de l'ostéoporose**

L'ostéoporose se caractérise par une perte du tissu osseux. Celle-ci est le résultat d'un déséquilibre entre les processus de formation et de résorption osseuse. Le risque en est la survenue de fractures spontanées ou au moindre traumatisme.

Dans une étude menée chez des hommes traités par 100 mg par jour de DHEA pendant 6 mois, il a été noté une augmentation de la densité minérale osseuse et le traitement de l'ostéoporose a été jugé efficace et sans danger [75].

Chez les femmes ménopausées, le traitement de référence de l'ostéoporose reste le traitement hormonal substitutif (THS) oestroprogestatif qui a fait ses preuves. « Ce traitement ne doit en aucun cas être abandonné au profit d'un traitement par la DHEA, dont les effets sont incertains » insiste l'AFSSAPS [89]. De plus, ces deux traitements ne doivent pas être associés pour éviter un surdosage en oestrogènes.

### **V.3) Effet sur le bien-être, l'humeur et la libido**

Les études concernant le bien-être et la libido donnent des résultats contradictoires.

#### **V.3.1) Bien-être et humeur**

Dans une étude portant sur 13 hommes et 17 femmes à raison de 50 mg de DHEA par jour, il est rapporté une amélioration du bien-être après 3 mois chez 85% des femmes et 67% des hommes. La qualité de sommeil est améliorée ; les sujets sont plus relaxés et ont plus d'énergie [55].

Toutefois, en doublant la dose dans une autre étude c'est-à-dire en utilisant 100mg par jour de DHEA pendant 3 mois chez 39 hommes en bonne santé, aucune amélioration du bien-être n'a été constatée [27].

De même aucun bénéfice sur la qualité de vie ni sur l'humeur n'a été remarqué dans une étude portant sur 60 femmes en période de ménopause traitées avec une dose de DHEA de 50 mg par jour [3].

Dans deux autres études réalisées sur deux semaines toujours avec 50 mg par jour, aucun effet sur le bien-être n'est apparu [83,84].

On note donc une absence d'amélioration du bien-être chez les sujets bien portants alors qu'il existe un bénéfice dans des cas pathologiques avec problème d'humeur [62,85] et dans la maladie d'Addison, qui est une insuffisance surrénalienne primaire caractérisée par une absence de sécrétion de DHEA [2,36]. Ceci est peut-être dû au fait que les problèmes d'humeur sont moindres dans une population normale d'où la difficulté d'en démontrer l'amélioration.

La durée de l'étude joue également un rôle puisque l'amélioration du bien-être n'apparaît qu'après 4 mois de traitement dans la maladie d'Addison et non pas un mois [2]. Ce délai d'action pourrait expliquer la raison pour laquelle on ne trouve aucun bénéfice dans des études d'une durée de deux semaines seulement.

### **V.3.2) DHEA et traitement de la dépression**

Dans une étude en double aveugle portant sur 22 patients souffrant de dépression majeure, la moitié reçut un placebo et l'autre moitié 90 mg de DHEA par jour pendant 6 semaines. 5 des 11 patients traités avec de la DHEA ont vu leur score de Hamilton (échelle de mesure des états dépressifs) baisser de 50% tandis qu'aucun des patients recevant la placebo n'a été amélioré [85].

Ces résultats suggèrent une action positive de la DHEA dans les dépressions majeures. Toutefois, cette indication doit être confirmée par des études plus importantes.

### **V.3.3) Effet de la DHEA sur la libido**

Dans la presse, il est fréquemment rapporté que la DHEA améliore la libido. Toutefois, dans plusieurs études menées chez des personnes en bonne santé, on ne retrouve aucun effet de la DHEA sur la libido [3,27,55].

Dans l'étude DHEAge, l'amélioration de la libido n'est signalée que dans le sous groupe des femmes de plus de 70 ans [8].

#### **V.4) Effet sur les lipides**

Au niveau lipidique, l'administration de 50 à 100 mg par jour de DHEA induit une diminution du cholestérol total [2,27] et du HDL-cholestérol (le bon cholestérol) [2,3,14,27,55].

La diminution du HDL-cholestérol est observée quand l'environnement est riche en androgènes et serait donc dû à l'effet androgénique de la DHEA [73].

L'administration de DHEA à des femmes ménopausées a fait baisser la lipoprotéine a (Lp a), facteur athérogène [3]. Cette diminution n'est cependant pas retrouvée lors de l'administration de DHEA à des femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne [2].

#### **V.5) Effets cardiovasculaires**

Dans l'étude DHEAge, l'administration de 50 mg par jour pendant un an n'a pas modifié la tension artérielle dans les deux sexes ni induit de modifications artérielles [8].

Toutefois, la diminution du HDL-cholestérol rapportée dans plusieurs études est liée à un risque cardiovasculaire potentiel comme le souligne le rapport de l'AFSSAPS [89]. Ce résultat va à l'encontre de la publicité qui dit que la DHEA protégerait des maladies cardio-vasculaires parce que le risque de développer une maladie cardio-vasculaire serait augmenté en cas de DHEA-S abaissée [1].

## **VI) POTENTIALITES THERAPEUTIQUES**

La DHEA présente un intérêt particulier dans le traitement du (LED) Lupus Erythémateux Disséminé (LED) et dans l'insuffisance surrénalienne.

### **VI.1) DHEA et traitement du LED**

#### **VI.1.1) Généralités concernant le LED**

Le lupus est une maladie auto-immune avec la présence d'anticorps antinucléaires dirigés contre les noyaux des cellules et d'autoanticorps contre les globules rouges et les lymphocytes.

C'est une maladie rare (entre 12 et 50 individus pour 100000) caractérisée par des douleurs articulaires au niveau des doigts, des mains, des poignets, des genoux ; des signes cutanés (plaques rouges avec desquamation importante surtout dans les zones exposées à la lumière comme le visage), atteinte du cuir chevelu dans 60% des cas, fatigue, amaigrissement, fièvre incompréhensible, possibles manifestations psychiatriques (troubles de l'humeur, psychose), des atteintes rénales, cardiaques, pleurales, des thromboses veineuses, des manifestations digestives...[24].

#### **VI.1.2) traitement actuel du LED**

Les corticoïdes sont le traitement de référence du LED.

#### **VI.1.3)Rapport du LED avec la DHEA**

Les taux de DHEA et DHEA-S sont diminués chez les femmes présentant la maladie d'où l'idée d'administrer de la DHEA à ces malades pour évaluer le bénéfice éventuel [80].

#### **VI.1.4)Résultats de l'administration de la DHEA**

L'administration de DHEA à des femmes atteintes de LED a permis la réduction des doses de corticoïdes nécessaires au traitement, ce qui est très intéressant vu les effets secondaires néfastes d'un traitement long par corticoïdes.

200mg par jour s'est révélée être la dose de DHEA la plus efficace (comparé à 100 mg et au placebo) [60].

La durée de traitement recommandée varie de 7 à 12 mois [80].

Cet effet bénéfique de la DHEA pourrait être dû à une restauration de la sécrétion d'IL2, diminuée dans le LED [79] ou encore à une diminution de l'IL6 qui est augmentée dans le LED [15].

A 200mg/jour, les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont l'acné (30 à 40% des cas) et l'hirsutisme (10 à 12% des cas) [80].

## **VI.2) Intérêt de la DHEA dans l'insuffisance de la surrénale**

L'insuffisance de la surrénale peut être primaire c'est à dire d'origine surrénalienne (c'est la maladie d'Addison) ou secondaire c'est à dire d'origine hypophysaire ou hypothalamique.

Le traitement classique de l'insuffisance surrénalienne associe un glucocorticoïde (hydrocortisone, cortisone, prednisolone) et un minéralocorticoïde, le 9-alpha-fluorcortisol [57]. Ce traitement permet de sauver la vie tandis que la substitution en DHEA permet d'améliorer la qualité de vie de la plupart des patients [2,36,57].

On parle de substitution car les patients souffrant d'insuffisance surrénalienne ont un déficit de DHEA et d'androgènes actifs. La substitution en DHEA à raison de 50mg par jour pendant 4 mois chez 24 femmes souffrant d'insuffisance surrénalienne [2] a permis de ramener les taux de DHEA, d'androstènedione, de testostérone, de dihydrotestostérone et d'androstaniol glucuronide à des valeurs normales (figure 17). Les taux d'oestrone et d'oestradiol ne changent pas, tandis que le niveau de la SHBG diminue. Le niveau d'IGF1 augmente chez les insuffisantes surrénaliennes primaires.

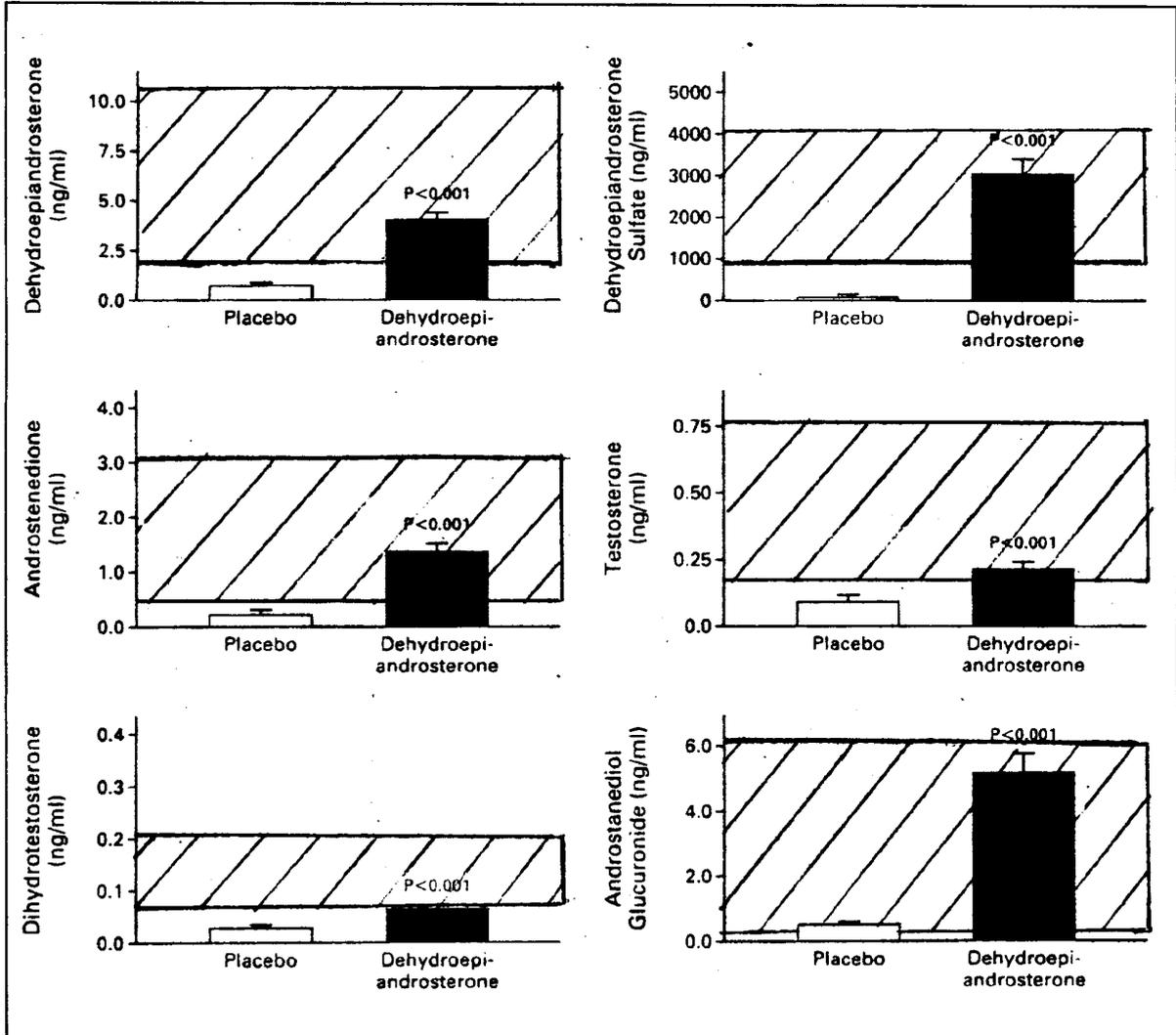


Figure 17: Concentrations sériques de DHEA, DHEA-S, Androstènedione, Testostérone, Dihydrotestostérone, et Androstanediol glucuronide après 4 mois de traitement à la DHEA chez des femmes ayant une insuffisance de la surrénale. Les zones hachurées correspondent aux valeurs normales [2].

La substitution en DHEA permet d'améliorer, dans le cas particulier de l'insuffisance de la surrénale, le bien-être et la sexualité.

### **VI.2.1) Effet sur le bien être**

L'administration de DHEA permet de baisser significativement l'anxiété et la dépression.

Il a été suggéré que l'effet sur le bien-être résulte d'une augmentation de la concentration de l'IGF1 dans le sang . Or l'augmentation d'IGF1 n'a lieu que chez les insuffisantes surrénaliennes primaires et l'amélioration du bien-être est aussi bien constatée dans l'insuffisance surrénalienne primaire que secondaire. Il apparaît donc que l'IGF1 ne semble pas important pour l'effet bénéfique de la DHEA sur l'humeur.

### **VI.2)Effet sur la sexualité**

La fréquence des pensées sexuelles et l'intérêt sexuel augmentent après un mois de traitement à la DHEA. Après 4 mois, la satisfaction sexuelle est meilleure.

Cette amélioration de la sexualité est à rapporter également à l'augmentation des androgènes. Le potentiel androgénique de la DHEA semble plus justement reflété par les valeurs des métabolites comme l'androstane diol glucuronide qui se trouve ici très augmenté [43].

### **VI.2.3) Dose préconisée**

Une dose de 50 mg par jour de DHEA suffit à combler le déficit chez les patientes souffrant d'insuffisance surrénalienne. Cette substitution a l'avantage d'améliorer leur bien-être et leur sexualité. Ces effets seraient dus soit à un effet direct de la DHEA sur le système nerveux soit à l'augmentation périphérique de la synthèse d'androgènes, soit aux deux phénomènes combinés.

## **VII) DONNEES THERAPEUTIQUES**

### **VII.1) Posologie**

En ce qui concerne l'utilisation de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement, les experts réunis par l'AFSSAPS ont considéré que dans les études disponibles y compris l'étude DHEAge, les preuves de son efficacité sont insuffisantes, les propriétés prêtées à la DHEA n'ayant pas été établies de façon indiscutable. Des essais complémentaires doivent encore être menés [89].

Toutefois, à titre d'information, la posologie habituellement utilisée pour la lutte contre le vieillissement est de :

- 50 mg par jour pour les hommes
- 25 mg par jour pour les femmes

A cette dose, il faut 6 à 12 mois pour retrouver les valeurs des jeunes adultes.

La prise de DHEA ne doit avoir lieu qu'après avis médical, après contrôle du taux de DHEA. La recherche de néoplasies cachées susceptibles de proliférer sous un effet oestrogénique (cancer du sein et de l'utérus) ou androgénique (cancer de la prostate) constitue un préalable et le cas échéant, une contre-indication absolue à la prescription de DHEA [16].

### **VII.2) Effets indésirables**

Aux doses inférieures ou égales à 50 mg par jour, il n'a pas été observé d'effets indésirables cliniques majeurs.

Les effets indésirables consistent avant tout en des effets androgéniques et anabolisants.

L'acné et l'hirsutisme sont les effets les plus fréquents et régressent après diminution de la dose administrée

On peut avoir également une alopécie, une raucité de la voix chez les femmes, un arrêt des règles, des métrorragies, une hypertrophie clitoridienne

Chez l'homme, peuvent avoir lieu un priapisme, une gynécomastie ou encore une augmentation du volume de la prostate.

Quel que soit le sexe, on peut observer un œdème, une prise de poids, une excitation psychomotrice faite d'irritabilité voire d'agitation, une polyglobulie, une hypercalcémie [56].

Par ailleurs, du fait de sa transformation hormonale en androgènes et oestrogènes, la DHEA peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants, au niveau de la prostate, des seins ou de l'utérus. Le médecin doit sensibiliser le patient à ce risque [16,56,89].

D'autre part la diminution du HDL-cholestérol, même à faible dose, est susceptible d'augmenter le risque cardio-vasculaire.

### **VII.3) Précautions d'emploi**

L'utilisation de la DHEA doit être prudente en cas d'hypertension artérielle en raison d'une possible rétention hydrosodée [56].

Une interaction médicamenteuse a été mise en évidence avec les traitements anti-vitamine K dont l'activité pourrait être diminuée [28].

### **VII.4) Contre-indications à l'utilisation de la DHEA**

Les contre-indications à l'emploi de la DHEA sont les cancers hormonodépendants, l'adénome prostatique, l'insuffisance rénale sévère, la polyglobulie, l'hypercalcémie, les individus de moins de 45 ans sauf situation thérapeutique particulière, la grossesse et l'allaitement, l'épilepsie, l'association au traitement hormonal substitutif oestro-progestatif, l'allergie éventuelle à la DHEA [56].

## **VIII) LEGISLATION DE LA DHEA**

### **VIII.1) Aux Etats Unis**

#### **VIII.1.1) Réglementation américaine**

Dans les années 80, la DHEA était dispensée dans les pharmacies américaines sur prescription médicale. Il n'existait pas de spécialité pharmaceutique ; le pharmacien réalisait une préparation magistrale sous forme de gélules.

En Novembre 1994, une loi votée au Congrès, classe la DHEA parmi les compléments alimentaires car elle « dérive du cholestérol qui est lui même un constituant de l'alimentation ». La DHEA s'est retrouvée par conséquent en vente libre dans les magasins diététiques et les grandes surfaces.

La Food and Drug Administration (FDA), l'équivalent de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé s'est trouvée devant le fait indiscutable de la loi. A elle de démontrer que la prise de DHEA peut présenter des risques ; la loi n'obligeant pas les commerçants de compléments alimentaires à démontrer l'innocuité de leurs produits. La FDA semble avoir choisi de laisser faire et de ne pas tenter d'empêcher la vente de DHEA en parapharmacie [24].

#### **VIII.1.2) Qualité des produits américains**

La loi n'exige pas des compléments alimentaires les mêmes normes de sécurité concernant la composition et la stabilité des produits que pour les médicaments. Il n'y a aucune garantie quant à la qualité et la posologie véritables des produits vendus. Le professeur Baulieu raconte à ce sujet l'anecdote suivante : dans un supermarché aux Etats Unis il a été intrigué par un flacon de DHEA dosé à 500 mg par gélule ! (10 fois la dose habituellement conseillée). A son retour en France, il l'a fait analyser et n'a trouvé aucune trace de DHEA...

## **VIII.2) En France**

### **VIII.2.1) Le Gynodian® dans les années 70**

Dans les années 70 la DHEA était commercialisée sous forme d'une spécialité pharmaceutique : Gynodian® , produit des laboratoires Schering. Il s'agissait d'une association de 4 mg du valérinate d'estradiol et 200 mg d'énantate de DHEA, présentée sous forme d'ampoules à injecter par voie intramusculaire.

Classé comme produit de la liste II, il était utilisé dans les troubles neurovégétatifs, psychiques et somatiques de la ménopause à raison d'une injection toutes les 4 semaines en moyenne.

Parmi ses effets secondaires, ont été rapportés des métrorragies et des signes de virilisation de l'appareil pilo sébacé et de la voix , l'aggravation du timbre de la voix pouvant être irréversible.

Ce produit a été retiré du marché en 1991, sans doute à cause du peu d'enthousiasme des médecins à prescrire des piqûres alors qu'un gel d'estradiol (Oestrogel®) était disponible [88].

### **VIII.2.2) La DHEA : médicament ou pas, aujourd'hui ?**

Le médicament répond à une définition précise donnée par le code de la santé publique, article L511 :

« 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 leurs fonctions organiques ».

La DHEA , du fait qu'elle « restaure, corrige et modifie » la fonction endocrinienne entre largement dans cette définition.

L'AFSSAPS, dans son communiqué du 10 juillet 2001 [81] met fin à un flou juridique et précise que « l'utilisation de la DHEA doit être assujettie à la réglementation du médicament » et ce dans le but de mieux contrôler sa commercialisation et son utilisation [89].

### **VIII.2.3) Une AMM pour la DHEA ?**

La demande d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est complexe, longue et onéreuse. Or la DHEA souffre de deux maux rédhibitoires. D'une part, il s'agit d'une molécule naturelle donc non brevetable. Ceci exclut, pour des raisons économiques, toute participation de l'industrie pharmaceutique : quelle société engagera des sommes considérables dans l'obtention d'une AMM sans la possibilité de protéger son investissement par un brevet ?

D'autre part, le faible coût de fabrication permet une grande concurrence et donc une faible rentabilité.

Au Ministère de la Santé, on évoque le possible déblocage de la situation par la substitution d'un organisme public aux laboratoires pharmaceutiques. En clair, l'Etat financerait les travaux que les laboratoires rechignent à entreprendre [24].

En l'absence de spécialité pharmaceutique ayant une AMM, la préparation magistrale reste possible, délivrable uniquement sur ordonnance.

### **VIII.2.4) Rôle du médecin**

Le médecin peut donc prescrire une préparation magistrale. Il a l'obligation d'assurer le suivi de ses patients et de déclarer la survenue de tout effet indésirable dans le cadre des systèmes nationaux de pharmacovigilance. Par cette prescription, le médecin engage sa responsabilité personnelle et peut donc se retrouver en mauvaise position en cas d'incidents même allégués ou de poursuite.

Par ailleurs, l'article 39 du code de déontologie précise que « les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage, comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé ».

Le conseil de l'ordre des médecins dans son communiqué du 26 Juillet 2001 recommande « aux consommateurs éventuels de DHEA d'être prudents et aux médecins de ne pas répondre favorablement aux sollicitations de ces demandeurs » [90].

### **VIII.2.5) Rôle du pharmacien**

Le pharmacien peut élaborer une préparation magistrale sous forme de gélules à partir de poudre de DHEA vendue comme matière première. Le pharmacien prend la responsabilité de la teneur en DHEA de sa préparation et de la qualité de la DHEA elle-même, c'est à dire de sa pureté. Cette dernière responsabilité est partagée avec son fournisseur de matière première [56].

A la réception de la matière première, le pharmacien est tenu de procéder à l'identification et au contrôle de la DHEA. Le pharmacien doit vérifier le point de fusion ou réaliser une chromatographie sur couche mince. Ici se situe le maillon faible car on peut être certain que la qualité de ces contrôles ne pourra jamais atteindre la fiabilité de ceux effectués par l'industrie pharmaceutique [61].

De plus, quelles garanties le pharmacien peut-il donner sur la stabilité de sa préparation ? Quelles garanties peut-il donner sur l'innocuité de la DHEA qu'il vend ?

Or, il est personnellement et entièrement responsable de tout désagrément survenant chez le patient...

Le Conseil de l'Ordre des pharmaciens désapprouve de ce fait la dispensation de la DHEA à l'officine.

### **VIII.2.6) Position des Douanes**

Les positions des douanes en ce qui concerne la DHEA sont les suivantes :

- l'importation par un particulier pour un usage personnel est interdite (par exemple : commande par internet puis livraison par la poste)
- le passage des frontières avec une quantité de produit compatible avec une consommation personnelle est autorisé.
- l'importation de substance brute par un pharmacien ou un établissement pharmaceutique est autorisée mais subordonnée à une demande d'importation [28].

### **VIII.2.7) Position du Ministère de la Jeunesse et des Sports**

La DHEA est considérée comme substance dopante, et à ce titre, elle est interdite chez les sportifs (Journal Officiel du 7 Mars 2000).

## CONCLUSION

La DHEA bien que très médiatisée n'a rien de la molécule miracle. Certes elle peut apporter des bénéfices dans certains cas, en particulier dans l'insuffisance de la surrénale et dans le traitement du lupus érythémateux disséminé mais présente comme toute molécule des précautions d'emploi et des contre-indications nécessitant par conséquent un contrôle et un suivi médical.

La complexité des mécanismes en jeu, sa possible action favorisante dans les cancers hormono-dépendants, la baisse du HDL-cholestérol qu'elle cause font d'elle une substance à risque potentiel ne pouvant pas être conseillée à l'heure actuelle comme traitement de lutte contre le vieillissement, d'autant plus que les preuves de son efficacité dans cette indication sont jugées insuffisantes au stade des études en cours.

D'autres études plus approfondies et à long terme chez l'homme sont nécessaires pour mieux connaître ses effets et s'assurer de son innocuité à moyen et long terme.

Mais tout laisse à croire que la DHEA a de l'avenir et qu'elle apportera toutes sortes de bienfaits, une fois administrée dans les meilleures conditions...

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALEXANDERSEN P, HARBO J, CHRISTIANSEN C  
The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males ; a review.  
Atherosclerosis, 1996, (125):1-13
- [2] ARLT W, CALLIES F, VAN VLIJMEN JC  
DHEA replacement in women with adrenal insufficiency  
N. England. J. Med., 1999 (341): 1013-1020
- [3] BARNHART KT, FREEMAN E, GRISSO JA  
The effect of DHEA supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life  
J. Clin. Endocr. Metab., 1999 (84):3896-3902
- [4] BAULIEU EE  
DHEA : a fountain of youth ?  
J. Clin. Endocr. Metab., 1996, 81 (9):3147-3151
- [5] BAULIEU EE  
Neurosteroids : of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system  
Rec. Prog. Horm. Res., USA, 1997, (52):1-32
- [6] BAULIEU EE  
Neuroactive neurosteroids : DHEA and DHEA-Sulphate  
Acta Paediatr., 1999,(433):78-80
- [7] BAULIEU EE, KELLY PA  
Hormones  
Hermann, Ed Paris, 1990,697p
- [8] BAULIEU EE, THOMAS G, LEGRAIN S  
DHEA and aging : contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue  
PNAS ,2000, 97 (8):4279-4284

[9] BARGHEON J, SCHUMANN N  
Encyclopédie médicale de la famille  
Ed Lidis, Paris, 1975

[10] BELANGER A, CANDAS B, DUPONT A  
Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated  
steroids in 40 to 80 year old men  
J. Clin. Endocr. Metab., 1994, 79 :1086-1090

[11] BLAUER KL, POTH M, ROGERS WM  
Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of  
dexamethasone on lymphocyte proliferation  
Endocrinology, 1991, 129 (6) :3174-3179

[12] BOURGUIGNON R, UHODA I, HENRY F  
DHEA et intracrinologie de jeunesse pour la peau ? Entre raison et  
magie  
Rev. Med. Liege, 2002, 57 (7) :438-442

[13] CASSON PR, RICHARD N, ANDERSON PHD  
Oral dehydroepiandrosterone in physiological doses modulates  
immune function in postmenopausal women  
Am. J. Obstet. Gynecol., 1993,169 :1536-9

[14] CASSON PR, SANTORO N, ELKIND-HIRSCH K ET AL  
Postmenopausal DHEA administration increases free insulin-like  
growth factor 1 and decreases high density lipoprotein : a six month  
trial  
Fertil. steril., 1998,70 :107-110

[15] CHANG DM, LAN JL, LIN HY  
Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild to moderate  
systemic lupus erythematosus : a multicenter randomized, double  
blind placebo-controlled trial.  
Arthritis Rheum., 2002,46(11) :2924-7

[16] COGAN E  
DHEA :orthodoxie ou parallelisme ?  
Rev. Med. Brux., 2001, 4 : A 381- A386

- [17] COMER KA ,.FALANY CN  
Immunological characterization of DHEA sulfotransferase from human liver and adrenals.  
Mol. Pharmacol., 1992, 41 :645-651
- [18] COMPAGNONE NA, MELLON SH  
Dehydroepiandrosterone : a potentiel signalling molecule for neocortical organization during development  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998,95 :4678-4683
- [19] CORPECHOT C, ROBEL P, AXELSON M, BAULIEU EE  
Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulphate in rat brain  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1981,78 :4704-4707
- [20] DAYNES RA, DUDLEY DJ, ARANEO BA  
Regulation of murine lymphokine production in vivo.  
Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells  
Eur. J. Immunol., 1990, 20 : 793-802
- [21] DEMOUNE F  
DHEA et vieillissement : valeurs de DHEA-S dans deux groupes d'âges ambulatoires et institutionnalisés  
Thèse doct. Pharm., Paris, 1997
- [22] DE PERETTI E, FOREST MG  
Pattern of plasma DHEA-S levels in humans from birth to adulthood : evidence for testicular production  
J. Clin. Endocr. Metab., 1978,47(3),572-577
- [23] DIAMOND P, CUSAN L, GOMEZ JL  
Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women  
J. Endocrinol., 1996,150,S43-S50
- [24] ELIA D  
DHEA : la jeunesse sur ordonnance ?  
Editions First, 2002, Paris

- [25] ENDOH A, KRISTIANSEN SB, CASSON PR  
The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 $\beta$ -hydroxysteroid deshydrogenase  
J. Clin. Endocr. Metab., 1996, 81 (10) :3558-3565
- [26] FERRARI E, CASAROTTIE D, MUZZONI B  
Age related changes of the adrenal secretory pattern : possible rôle in pathological brain aging  
Brain. Res. Rev., 2001, 37 :294-300
- [27] FLYNN, WEAVER OSTERHOLTZ, KL SHARPE TIMMS  
Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans  
J. Clin. Endocr. Metab., 1999,84(5)1527-1533
- [28] GARD P  
Mélatonine et DHEA :état des connaissances.  
Thèse doct. Pharm., Limoges, 2001
- [29] GENAZZANI A, STOMATI M  
Oral dehydroepiandrosterone supplementation modulates spontaneous and growth hormone releasing hormone induced growth hormone and insulin-like growth factor 1 secretion in early and late postmenopausal women  
Fertil. Steril., 2001,76(2) :241-248
- [30] GOODYER IM, HERBERT J, ALTHAM PME  
Adrenal secretion during major depression in 8 to 16 year olds. Altered diurnal rythms in salivary cortisol and DHEA at presentation  
Psychol. Med., 1996,26 :245-256
- [31] GORDON CM, GRACE E, EMANS SJ  
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

[32] GUAZZO EP, KIRKPATRICK PJ, GOODYEAR IM  
Cortisol dehydroepiandrosterone and DHEA sulfate in the  
cerebrospinal fluid of man : relation to blood levels and the effect of  
age  
J. Clin. Endocr. Metab., 1996,81(11) :3951-3960

[33] GUENARD H  
PHYSIOLOGIE HUMAINE  
Ed Pradel, Paris, 1996

[34] HADEN ST, GLOWACKI J, HURWITZ S  
Effect of age on serum dehydroepiandrosterone sulfate, IGF1, and  
IL6 levels in women  
Calcif. Tissue. Int., 2000, 66 (6) : 414-8

[35] HERBERT J  
The age of dehydroepiandrosterone  
Lancet, 1995, 13 :1193-1194

[36] HUNT PJ, GURNELL EM, HUPPERT FA  
Improvement in mood and fatigue following DHEA replacement in a  
randomised double blind trial in Addison's disease  
J. Clin. Endocr. Metab., 2000 (85) : 4650-4656

[37] KALMINJN S, LAUNER LJ, STOLK RP  
A prospectice study on cortisol dehydroepiandrosterone sulphate  
and cognitive function in the elderly  
J. Clin. Endocr. Metab., 1998, 83 (10) : 3487-3492

[38] KASPERK CHRISTIAN H, WAKLEY GLENN K, HIERL THOMAS  
Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human  
bone cell metabolism in vitro  
J. Bone. Miner. Res., 1997, 12 (3) : 464-471

[39] KENNERSON AR, MC DONALD DA, ADAMS JB  
DHEA sulfotransferase localization in human adrenal glands : a light  
and electron microscopic study  
J. Clin. Endocr. Metab., 1983, 56 :785-790

- [40] KHAW KT, TAZUKE S, BARRET-CONNOR E  
Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in  
postmenopausal women  
N. Engl. J. Med., 1988, 318 :1705-1709
- [41] KIMONIDES VG, SPILLANTINI MG, SOFRONIEW MV  
DHEA antagonizes the neurotoxic effects of corticosterone and  
translocation of stress activated protein kinase 3 in hippocampal  
primary cultures.  
Neuroscience, 1999, 89 :429-436
- [42] KROBOTH PD, SALEK FS, PIHENGER  
DHEA and DHEA-S : a review  
J. Clin. Pharmacol., 1999,39 :327-348
- [43] LABRIE F, BELANGER A, CUSAN L  
Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected  
by serum levels of active androgens and oestrogens but of their  
metabolites : intracrinology  
J. Clin. Endocr. Metab., 1997, 82 :2403-2409
- [44] LABRIE F, LUU-THE V, LABRIE C  
Intracrinology and the skin  
Horm. Res., 2000, 54 (5-6) :218-229
- [45] LANG F  
Cours de pharmacologie  
U.F.R. Pharm., Nantes, 1998
- [46] LEE KS, KIM BC  
Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene  
expression by skin fibroblasts in culture  
J. Dermatol. Sci., 2000, 23 (2) :103-110
- [47] LEGRAIN S, MASSIEN C, LAHLOU N  
Dehydroepiandrosterone replacement  
administration : pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in  
healthy elderly subjects  
J. Clin. Endocr. Metab., 2000, 85 (9) :3208-17

- [48] LIU CH, LAUGHLIN G.A, FISCHER UG  
Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of DHEA in postmenopausal women : Evidence for a reduced 17-20 desmolase enzymatic activity  
J. Clin. Endocr. Metab., 1990, 71 (4) : 900-906
- [49] LUPIEN SJ, DE LEON M, DE SANTI S  
Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits  
Nat. Neurosc., 1998, 1 (1) : 69-73
- [50] LUPIEN S, LECOURE AR, LUSSIER I  
Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging  
J. Neurosci., 1994, 14 (5) : 2893-2903
- [51] MAJEWSKA MD  
Neurosteroids : endogenous bimodal modulators of the GABA-A receptor. Mechanism of action and physiological significance  
Prog. Neurobiol., 1992, 38 : 379-95
- [52] MAJEWSKA MD, DEMIRGOREN S, SPIVAK CE  
Receptor binding and electrophysiological effects of dehydroepiandrosterone sulfate, an antagonist of the GABA-A receptor  
Neuroscience, 1991, 45 (1) : 127-135
- [53] MAY M, HOLMES E, ROGERS W  
Protection from glucocorticoid induced thymic involution by dehydroepiandrosterone  
Life Sci., 1991, 46 : 1627-1631
- [54] MONNET FP, MAHE V, ROBEL P  
Neurosteroids via sigma receptors modulates the [<sup>3</sup>H] norepinephrine release evoked by N methyl D Aspartate in the rat hippocampus  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92 : 3774-8
- [55] MORALES A, NOLAN JJ, NELSON JC  
Effect of replacement dose of DHEA in men and women of advancing age  
J. Clin. Endocr. Metab., 1994, 78 : 1360-1367

[56] NOUAILLE Y, AMANIOU M  
Que sait-on de la DHEA ?  
Act. Pharm., 2001,400 : 6-10

[57] OELKERS W , DIEDERICH S, BAHR V  
Therapeutic strategies in adrenal insufficiency  
An. Endocrinol., 2001, 62 (2) :212-216

[58] OREINTREICH N, BRIND J, RONALD L  
Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood  
J. Clin. Endocr. Metab., 1984, 59 (3) :551-555

[59] OREINTREICH N, BRIND JL , VOGELMAN JH  
Long-term longitudinal measurements of plasma DHEA-S in normal men  
J. Clin. Endocr. Metab., 1992, 75 (4) :1002-1004

[60] PETRI MA, LAHITA RG, VAN VOLLENHOVEN RF  
Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with Systemic Lupus Erythematosus : a double blind, randomized, placebo controlled trial  
Arthritis Rheum., 2002, 46 (7) :1820-1829

[61] PHARMACOPEE  
Additif n°48  
Journal officiel n°9 du 11 janv 2003

[62] RABKIN JG, FERRANDO SJ, WAGNER GJ  
DHEA treatment for HIV+ patients : effects on mood, androgenic and anabolic parameters.  
Psychoneuroendocrinol., 2000, 25 (1) : 53-68

[63] RAVAGLIA G , FORTI P, MAIOLI F  
The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate to endocrine metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an italian study on healthy free-living over ninety-year-olds.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1996, 81 : 1173-1178

[64] REMY C, DU PAN M  
Ya-t-il une indication par la DHEA chez les femmes âgées et les addisoniens ?  
Medicale de la Suisse Romande, 2001, 121 : 649-654

- [65] REUS VI, WOLKOWITZ, OM, FREDERICK S  
Antiglucocorticoid treatments in psychiatry  
Psyconeuroendocrinol., 1997, 22 (1) : S131-S124
- [66] ROBERT L  
Les horloges biologiques  
Ed Flammarion, Paris, 1989
- [67] ROBINZON B, CUTOLO M  
Should dehydroepiandrosterone replacement therapy be provided  
with glucocorticoids ?  
Rheumatol., 1999, 38 :488-495
- [68] RODAT O, SALA M  
Conférence « Actualités DHEA » Mars 2002
- [69] ROSEN CJ, DONAHUE LR, HUNTER SJ  
Insulin-like growth factors and bone : the osteoporosis connection  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1994 (206) :83-102
- [70] ROSENFELD RS, HELLMAN L  
DHEA is secreted episodically and synchronously with cortisol in  
normal men.  
J. Clin. Endocr. Metab., 1971, 33 :87
- [71] ROTTER JI, WONG L , LIFRAK ET  
A genetic component to the variation of DHEA-S  
Metabolism, 1985, 35 :731-6
- [72] SEEMAN TE, Mc EWEN BS, SINGER BH, ALBERTS MS  
Increase in urinary cortisol excretion and memory declines : Mac  
Arthur studies of succesful aging  
J. Clin. Endocr. Metab., 1997, 82 (8) : 2458-2465
- [73] SEMMENS J, ROUSE J, BEILING LJ  
Relationship of HDL-cholesterol to testosterone, estradiol and sex-  
hormone binding globulin levels in men and women  
Metabolism, 1983, 32 : 428-32

- [74] STRAUB RH, KONECNAL L  
Serum DHEA and DHEA-S are negatively correlated with serum IL6 and DHEA inhibits IL6 secretion from mononuclear cells in man in vitro : possible link between endocrinosenescence and immunosenescence  
J. Clin. Endocr. Metab., 1998, 83 :2012-2017
- [75] SUN Y, MAO M, SUN L, FENG Y  
Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate  
Chin. Med. J. (Engl), 2002, 115 (3) : 402-404
- [76] SUZUKI T, SUZUKI N, DAYNES RA  
Dehydroepiandrosterone enhances IL 2 production and cytotoxic effector function of human T cells.  
Clin. Immunol. Immunopathol., 1991, 61 :202-211
- [77] SZATHMARI M, SZUCS J, FEHER T, HOLLO I  
Dehydroepiandrosterone sulfate and bone mineral density  
Osteoporosis Int., 1994, 4 :84-88
- [78] THOMAS G, FRENOY N, LEGRAIN S  
Serum DHEA-S levels as an individual marker  
J. Clin. Endocr. Metab., 1994, 79 :1273-1276
- [79] VAN VOLLENHOVEN RF, MORABITO LM  
Treatment of Systemic Lupus Erythematosus with DHEA : 50 patients treated up to 12 months  
J. Rheumatol., 1998, 25 : 285-289
- [80] VAN VOLLENHOVEN RF  
Dehydroepiandrosterone for the treatment of Systemic Lupus Erythematosus  
Exp. Pharmacother., 2002, 3 (1) : 23-31
- [81] VILLAREAL DT, HOLLOSZY JO, KOHRT WM  
Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in the elderly women and men  
Clin. Endocrinol., 2000, 53 : 561-568

- [82] WILLIAM JR  
The effects of dehydroepiandrosterone on carcinogenesis, obesity,  
the immune system and aging  
Lipids, 2000, 35 (3) : 325-31
- [83] WOLF OT , NEUMANN O, HELLHAMMER DH  
Effects of a two week physiological dehydroepiandrosterone  
substitution on cognitive performance and well being in healthy  
elderly women and men  
J. Clin. Endocr. Metab., 1997 (82) : 2363-2367
- [84] WOLF OT , NEUMANN O, HELLHAMMER DH  
Effects of dehydroepiandrosterone replacement in elderly men on  
event related potentials, memory and well being  
J. Gerontol. A Biol., 1998 (53) : M385-M390
- [85] WOLKOWITZ OM, REUS VI, KEEBLER A, NELSON N  
Double blind treatment of major depression with  
dehydroepiandrosterone  
Am. J. Psychiatry., 1999, 156 .(4) : 646-649
- [86] ZUMOFF B, BRADLOW HL  
Sex difference in the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate  
J. Clin. Endocr. Metab., 1980, 51 :334
- [87] ZUMOFF B, ROBERT S ROSENFELD, GLADYS W STRAIN  
Sex difference in twenty-four-hour mean plasma concentrations of  
DHA and DHAS and theDHA to DHAS ratio in normal adults  
J. Clin. Endocr. Metab., 1980, 51 (2) : 330-333
- [88] [www.biam2.org/www/spe2714.html](http://www.biam2.org/www/spe2714.html)
- [89] <http://afssaps.sante.fr>
- [90] [www.conseil-national.medecin.fr](http://www.conseil-national.medecin.fr)
- [91] [www.dheage.com](http://www.dheage.com)

## LISTE DES FIGURES

	<b>PAGES</b>
Figure 1 : Structure commune aux stéroïdes	7
Figure 2 : Structure du cholestérol	7
Figure 3 : Structure de la DHEA et de son sulfate, le DHEA-S	8
Figure 4 : Rein et surrénale	10
Figure 5 : Produits sécrétés par la médullosurrénale et la corticosurrénale	11
Figure 6 : Processus déclenchant la synthèse des hormones Stéroïdes	12
Figure 7 : Synthèse de la DHEA et de l'androstènedione	13
Figure 8 : Métabolisme de la DHEA	14
Figure 9 : Synthèse des androgènes et oestrogènes à partir de la DHEA	14
Figure 10 : Mécanisme d'action endocrine, paracrine, autocrine et intracrine	15
Figure 11 : Catabolisme des androgènes	16
Figure 12 : Evolution du taux de DHEA en fonction de l'âge et du sexe	18

Figure 13 : Rythme circadien de l'ACTH, de cortisol, de la DHEA et de l'androstènedione	20
Figure 14 : Le récepteur GABA-A	25
Figure 15 : Le récepteur NMDA	25
Figure 16 : Hormones et vieillissement	26
Figure 17 : Concentrations sériques de DHEA, DHEA-S, Androstènedione, Testostérone, dihydrotestostérone et Androstanediol glucuronide après 4 mois de traitement à la DHEA chez des femmes ayant une insuffisance de la surrénale	38

## **LISTE DES TABLEAUX**

	<b>PAGES</b>
Tableau I : Dosage de DHEA-S	19
Tableau II : Caractéristiques de la DHEA et du DHEA-S	21
Tableau III : Facteurs modifiant le taux de DHEA-S	22
Tableau IV : Résultats de l'étude DHEAge concernant la peau après 12 mois de traitement	29

Annexe A

Vu, Le Président du jury

Vu, Le Directeur de thèse

Vu, Le Directeur de L'U.E.R

**Nom-Prénom : MEZZOUR SAMIA**

**Titre de la thèse : DHEA :étude particulière de ses effets sur la peau**

---

**Résumé de la thèse :**

**La DHEA est le stéroïde le plus abondant de l'organisme. Sa concentration passe par un pic entre la deuxième et la troisième décennie pour ensuite décroître inexorablement avec l'âge. De cette constatation est née l'hypothèse qu'une supplémentation pour restaurer les taux jeunes pourrait être bénéfique chez les personnes âgées. On a alors pu montrer des effets de la DHEA sur la peau, l'os et la libido de même que dans le cas particulier du lupus érythémateux disséminé et de l'insuffisance de la surrénale.**

---

**MOTS CLES :**

**DHEA, peau, ostéoporose, lupus érythémateux disséminé, insuffisance de la surrénale**

---

**JURY**

**PRESIDENT : Mme F.PEIGNE, Maître de Conférence de Cosmétologie,  
Faculté de Pharmacie**

**ASSESEURS : Mme L.COIFFARD, Maître de Conférence de Cosmétologie,  
Faculté de Pharmacie**

**Mlle P.CHATELLIER , Pharmacien,  
35 rue d'angleterre, 44000 Nantes**

---

**Adresse de l'auteur : MEZZOUR SAMIA**

**66 Béni ouraïne, Souissi, Rabat, MAROC**