

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

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

Ce rapport a été rédigé par l'AFSSAPS à la suite de la réunion d'un groupe d'experts *ad hoc* le 3 juillet 2001, en présence de représentants de l'AFSSA et de la DGS.

Les experts consultés sont : Pr. C. CAULIN (Président), Pr. F. BERTHEZENE, Pr. E. BRUCKERT, Dr J. CARON, Pr P. CHANSON, Dr O. CHASSANY, Dr F. CLAVEL, Dr D. COSTAGLIOLA, Pr. M. DEBAERT, Dr. B. DIQUET, Pr. M. MARTY, Pr. D. MARZIN, Pr. G. MAZUE, Pr. F. PIETTE, Pr. J. REVUZ, Dr C. ROUX, Dr D. TREMBLAY, Dr J. YOUNG

1. Rappel du contexte

L'AFSSAPS a été chargée par Monsieur le Ministre délégué à la santé de conduire dans les meilleurs délais, une évaluation visant à rassembler les données disponibles concernant les effets bénéfiques allégués de la DHEA et les risques éventuellement associés à son utilisation. A cette fin, un groupe *ad hoc* a été réuni à l'AFSSAPS le mardi 3 juillet 2001, sous la présidence du Pr. Charles Caulin, président de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Le groupe a examiné les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques actuellement disponibles sur la DHEA. Au cours de la réunion, le Pr Baulieu a pu présenter les informations les plus récentes sur le sujet.

Aux Etats-Unis, depuis 1994, la DHEA a été autorisée comme complément alimentaire, entraînant la commercialisation d'un produit non soumis à des normes pharmaceutiques au plan de la qualité, sans précision de dose ou de population cible. L'engouement du public français pour la DHEA qui promet "une jeunesse éternelle", relayé par la pression des médias, a entraîné une utilisation qui semble désormais importante de ce produit obtenu par internet ou en préparation magistrale. En effet, en l'absence de qualification, rien ne s'oppose à la mise à disposition de la DHEA en France et notamment sous forme de préparations magistrales. Dans le cadre de l'utilisation en préparations magistrales, celles-ci sont prescrites et délivrées sous la responsabilité exclusive du médecin et du pharmacien, qui s'assurent respectivement du rapport bénéfice/risque et de la qualité du produit.

2. Physiopathologie de la DHEA

2.1 Physiopathologie

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

La DHEA existe dans le plasma sous deux formes : la forme libre DHEA et la forme sulfoconjuguée DHEA-S qui sont en interconversion métabolique permanente (cf. paragraphe 4.5 pharmacocinétique).

Sa concentration plasmatique évolue au cours de la vie : pendant la vie fœtale la surrénale sécrète des quantités importantes de DHEA et de DHEA-S. Cette sécrétion est essentielle à la synthèse des œstrogènes par le placenta. Après la naissance se produit une involution de la surrénale fœtale, avec apparition d'une corticale adulte et une diminution de la sécrétion de DHEA. Pendant l'enfance et jusqu'à 7-8 ans la production de DHEA par la cortico-surrénale est très faible. Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA. Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.

Il faut noter que les taux de DHEA et DHEA-S plasmatique varient considérablement, d'un facteur de 1 à 20, dans une même tranche d'âge. Il existe une variation des taux au cours de la journée (rythme circadien) et des variations intra-individuelles spontanées parfois importantes (cf. paragraphe 4.1 et 4.7 pharmacocinétique).

La formation d'hormones stéroïdiennes à partir de la DHEA est bien étudiée, notamment par les études réalisées dans l'insuffisance antéhypophysaire globale [Young J. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997]. La DHEA-S sécrétée par la surrénale est métabolisée dans l'organisme par une sulfatase, enzyme responsable de l'hydrolyse de la liaison ester. La DHEA est transformée en delta 4-androstènedione puis en testostérone et en œstrogène actif dans les tissus périphériques.

La testostérone elle-même, en fonction du sexe et des tissus, est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) par l'action de la 5 alpha réductase, ou en oestradiol par l'action de l'aromatase. Ces deux enzymes sont largement exprimées dans de nombreux tissus.

Au total l'administration de DHEA exogène entraîne la formation d'androgènes et d'œstrogènes, avec un retentissement sur les taux circulants variables de ces stéroïdes selon le sexe et l'état hormonal de base des personnes traitées. A ce titre au plan pharmacologique la DHEA est essentiellement un précurseur androgénique et à un moindre degré oestrogénique.

Chez l'insuffisant antéhypophysaire, dépourvu de sécrétion spontanée de DHEA, l'administration de 50 mg par jour permet d'observer des taux de DHEA-S circulante dans la gamme des concentrations physiologiques, et provoque une augmentation significative des taux d'androgènes et d'œstrogènes plasmatiques. L'administration de 200 mg par jour conduit à des taux supra physiologiques de DHEA-S.

Chez l'homme, même âgé, il existe une imprégnation androgénique et œstrogénique d'origine testiculaire. Chez la femme âgée après la ménopause, on observe une diminution des concentrations plasmatiques des œstrogènes et des androgènes. Il est donc attendu que l'administration chronique de DHEA modifie les concentrations plasmatiques de testostérone et d'oestradiol dans des proportions moindres chez l'homme que chez la femme âgée.

La majorité des effets rapportés de l'administration de la DHEA peut donc être expliquée par la conversion de ce précurseur stéroïdien en stéroïdes sexuels. Mais on ne peut cependant complètement exclure que cette molécule puisse avoir des effets propres. Ainsi, le concept de neurostéroïde modulant la libération de certains neurotransmetteurs ou la fonction de

certaines récepteurs (GABA_A par exemple), a été proposé, notamment après l'identification de la présence de DHEA-S dans le cerveau de rongeurs. Ce point est cependant controversé. Aucune preuve à ce jour n'a été apportée de l'existence d'un récepteur spécifique de la DHEA ou de son sulfate, au niveau périphérique ou central, condition nécessaire à tout effet biologique direct.

Enfin un effet sur le système immunitaire a été évoqué, non retrouvé par l'ensemble des auteurs, et dont le mécanisme n'est pas élucidé.

Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration de base de DHEA en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif.

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

Une enquête longitudinale très récemment publiée a étudié l'évolution des taux de DHEA-S à un an chez 595 et à 8 ans chez 290 sujets âgés, et son association avec certains indicateurs de santé [Mazat L. *et al.* PNAS, 2001]

Les résultats ont montré en particulier les points suivants :

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

Les résultats sont, par ailleurs, d'interprétation malaisée en raison d'une absence de cohérence inter-groupes, et même de "tendances" en dehors de ces sous-groupes qui ne plaident pas en faveur de la pertinence des associations retrouvées.

Aussi, ce type d'étude ne peut pas être pris en compte pour discuter l'intérêt potentiel de la DHEA en "supplémentation", tout au plus permet-il de générer des hypothèses pour d'éventuels essais cliniques.

3. Qualité pharmaceutique

Au plan pharmaceutique les données transmises par les fournisseurs identifiés à ce jour restent insuffisantes notamment au regard des produits de dégradation ainsi que des impuretés potentielles. En effet, les informations fournies ne permettent pas d'exclure, selon la voie de synthèse, la formation de composés à haut potentiel toxique (amides, chloramine, chloroamides). La détection de ces impuretés nécessite la mise au point de méthodes d'identification spécifiques. Ainsi l'élaboration d'une monographie serait nécessaire pour fixer les spécifications requises, en fonction de la voie de synthèse, permettant d'assurer une qualité conforme aux standards habituellement requis, particulièrement dans un contexte d'utilisation au long cours.

Sur des prélèvements en provenance des fournisseurs répertoriés et analysés par la Direction des laboratoires et des contrôles de l'Afssaps, l'origine est végétale dans tous les cas, mais en l'absence de détails sur le mode d'extraction et la voie de synthèse il n'est pas possible d'exclure la présence d'impuretés ou substances apparentées. Les méthodes analytiques utilisées par les fabricants ne permettent d'ailleurs pas aujourd'hui de s'assurer de leur absence.

4. Pharmacocinétique

4-1 Méthodes de dosage

Deux grands types de méthode sont utilisés : immunologie ou chromatographie en phase gazeuse avec détection en spectrométrie de masse (GC/MS). La GC/MS est théoriquement la méthode de choix. Cependant, en pratique, les méthodes immunologiques sont utilisées en grande majorité, parce que plus faciles à mettre en œuvre (il existe des procédures et automates dédiés). Le problème des méthodes immunologiques est leur spécificité, sachant que la DHEA-S se trouve à des concentrations plasmatiques jusqu'à 1000 fois supérieures à celles de la DHEA. Dans ces conditions, il faudrait s'assurer que les concentrations de DHEA ne sont pas mesurées par excès, ce qui n'est pas fait dans la plupart des études.

En tout état de cause, la détermination des paramètres pharmacocinétiques demande une méthode spécifique et l'interprétation des données disponibles doit tenir compte de la méthode de dosage.

4-2 Biodisponibilité

La DHEA est très peu soluble dans l'eau, et il semble que l'absorption après administration orale dépend de la taille des particules (cet aspect reste aussi un problème de qualité pharmaceutique). La DHEA est sulfoconjuguée en DHEA-S par effet de premier passage, dans la paroi intestinale et dans le foie (cf. paragraphe 2.1 Physiopathologie de la DHEA).

4-3 Concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S, à l'état basal chez l'Homme, dépendent du sexe et de l'âge. A l'âge adulte, les concentrations circulantes de DHEA présentent un rythme nyctéméral avec un maximum le matin. Chez le sujet âgé, les concentrations représentent 20 % ou 30 % de celles observées à 20-30 ans, avec disparition du rythme nyctéméral. Les rapports des concentrations plasmatiques de DHEA et de DHEA-S sont dans un ordre de magnitude de 500 à 1000 (cf. paragraphe 2.1 Physiopathologie de la DHEA).

Chez l'Animal, le Rat a des concentrations négligeables en DHEA et DHEA-S. L'administration de DHEA provoque dans cette espèce l'augmentation du poids de la prostate et de l'utérus, démontrant ainsi une absorption orale, un passage systémique et la conversion en androgènes et oestrogènes.

Chez le chien, les concentrations de DHEA et DHEA-S sont beaucoup plus faibles que chez l'Homme. Après administration de DHEA, les concentrations de DHEA-S deviennent plus élevées que celles de DHEA, sans atteindre les proportions observées chez l'Homme.

Ce sont les primates non humains qui se rapprocheraient le plus de l'Homme.

Après administration orale de DHEA chez l'Homme, les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S augmentent, de même celles de testostérone et d'oestradiol. Les doses administrées dans les différents essais publiés vont de 50 mg à 2250 mg par jour. L'augmentation des concentrations n'est pas proportionnelle à la dose, elles augmentent moins vite que la dose.

Chez l'homme et la femme âgés, une dose de 50 mg par jour permet d'atteindre en moyenne des concentrations de DHEA circulantes identiques à celles observées chez les sujets jeunes, sans accumulation notable et avec un rythme nyctéméral si l'administration a lieu le matin.

4-4 Distribution

La DHEA est liée à 90 % à l'albumine, et à 3 à 8 % à la Sex Hormone Binding Protein (SHBG).

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

4-5 Métabolisme

La sulfatation de la DHEA (sur le OH en position 3) en DHEA-S est réversible avec interconversion entre les 2 produits. La DHEA-S semble constituer une forme de stockage de la DHEA.

Le métabolisme de la DHEA est le même, que son origine soit endogène ou exogène, et conduit à la testostérone et à l'oestradiol. L'augmentation de l'oestradiol est négligeable chez la femme non ménopausée et modérée dans les autres circonstances. L'augmentation des androgènes est la plus importante chez la femme âgée.

4-6 Elimination

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

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

4-7 Dosage de la DHEA en pratique courante

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

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

5. Toxicologie

Les données disponibles dans la littérature ont été examinées ainsi que les études déposées par le laboratoire pharmaceutique "Genelabs Technologies" dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis dans l'indication du lupus.

Dans une étude de toxicité chronique (chez le chien, 6 mois) il n'y a pas de signe toxique majeur en dehors de ceux attendus avec des dérivés stéroïdes hormonaux, apparaissant à des doses de l'ordre de 1500 mg/kg/j.

Une dose sans effet toxique peut être évaluée à 100 mg/kg/j dans cette étude.

Des études complètes sur les fonctions de reproduction montrent des effets sur la fertilité (diminution de la spermatogenèse et un allongement du cycle oestral), sur le développement embryofœtal et la péri et post natalité, en rapport avec les propriétés pro-hormonales de la DHEA.

Aucun potentiel génotoxique n'est apparu sur une batterie de 3 tests, bien qu'une étude in vitro montre des résultats douteux, cependant à des doses cytotoxiques.

Le potentiel tumoral et antitumoral est largement décrit :

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

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

6 - Pharmacologie de sécurité

Aucune étude de pharmacologie de sécurité n'existe dans la littérature.

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

7. Efficacité

7-1 Etude DHEAge

Parmi les études cliniques disponibles, l'étude DHEAge est la seule de grande envergure dont le protocole était conçu pour étudier et mettre en évidence des effets globaux de la DHEA sur le bien-être du sujet âgé et sur d'autres critères liés au vieillissement. Cette étude a en effet comparé, à un an et en double aveugle, les effets de l'administration de 50 mg/j de DHEA versus placebo, chez 280 sujets stratifiés selon le sexe et l'âge [Baulieu EE. et al, PNAS, 2000].

Concernant le critère principal de jugement, (échelle de sensation de bien-être), aucun effet positif n'a été mis en évidence ni dans la population globale ni dans aucun des sous-groupes étudiés. Des effets positifs ont été mis en évidence pour des critères secondaires, dans des sous-groupes particuliers, avec des résultats parfois discordants (densité osseuse, peau, libido). On ne peut éliminer que ces effets bénéfiques soient liés au hasard, compte tenu de la multiplicité des paramètres étudiés et comparaisons effectuées (environ 30 critères, 4 strates soit 120 comparaisons initiales). Par exemple :

- concernant les effets sur la densitométrie osseuse, aucun effet n'est observé chez les hommes quel que soit leur âge. Il existe un effet densitométrique chez les femmes, mais uniquement dans le groupe des femmes âgées de moins de 70 ans, et seulement à 2 sites -le col du fémur et le triangle de Ward. Cependant aucune conclusion positive ne peut être retenue pour les raisons suivantes :
 - o 9 sites osseux ont été examinés dans 8 groupes, et le simple hasard peut expliquer, lors de comparaisons multiples, la constatation de différences.

- o Le triangle de Ward n'est plus utilisé comme critère d'évaluation osseuse car il s'agit d'une zone de faible densité, dont la reproductibilité est très mauvaise.
 - o Le seul résultat positif est donc une augmentation statistiquement significative de la densité de la région transcervicale. Toutefois ce résultat n'est observé que dans un seul sous-groupe pour lequel la perte osseuse sous placebo est plus marquée que dans les autres groupes.
 - o Enfin les variations densitométriques sont extrêmement larges indiquant très probablement des problèmes techniques de mesure.
- Il en est de même pour les effets cutanés qui sont modestes et discordants selon les groupes, donc de pertinence discutable.
 - Concernant les fonctions cognitives, il n'existe pas de données publiées actuellement dans l'étude DHEAge. Une revue récente des études publiées conclut à l'absence de données établissant une amélioration de la mémoire ou d'autres aspects des fonctions cognitives lors d'une supplémentation en DHEA [Huppert FA. et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001].

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

7-2 Autres indications

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

8. Sécurité d'emploi

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

8-1 Etude DHEAge

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

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

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

8-2 Autres données

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

En France, entre 1987 et avril 2001, 8 cas d'effets indésirables ont été rapportés au système national de pharmacovigilance, dont 2 effets graves : un cas d'infarctus du myocarde d'évolution favorable chez un patient de 83 ans ayant de lourds antécédents cardiovasculaires et un cas d'hépatite d'évolution favorable chez une patiente de 54 ans.

Les autres effets sont soit bénins, d'évolution favorable à l'arrêt, soit difficiles à rattacher à la prise de DHEA. Cependant, la notification spontanée ne permet pas d'identifier des effets à long terme. Enfin, pour tous ces cas, on ne connaît pas ni la composition ni la qualité réelle de la DHEA.

Les données de tolérance de la DHEA (essentiellement extraites de deux études pivots menées dans l'indication lupus) confirment le risque d'hyperandrogénie (acné et hirsutisme, à l'origine de la majorité des arrêts de traitements) et la diminution du cholestérol-HDL. De même, le risque de cancer hormono-dépendant a paru suffisamment préoccupant pour mettre en place un suivi par mammographie et échographie utérine des patientes lupiques traitées. Enfin, dans cette étude, il est clairement montré une augmentation du taux de testostérone liée à la dose de DHEA, et une élévation plus modérée de l'œstradiol, y compris chez les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif.

En conclusion, toutes les données de tolérance analysées confirment que la DHEA diminue le cholestérol-HDL ; cet effet peut être expliqué par l'effet androgène du produit. Les conséquences cardio-vasculaires potentielles d'une telle baisse sont à évaluer et à prendre en compte pour une substance destinée à être utilisée au long cours.

Le risque d'induction et/ou d'aggravation de cancers hormono-dépendant (sein, endomètre et prostate) ne peut être exclu, notamment dans des situations d'utilisation à long terme. Ce risque justifierait un dépistage et une surveillance adaptée de tous sujets exposés à la DHEA.

Enfin, les symptômes cliniques associés à l'hyperandrogénie, et qui seraient dose-dépendants, paraissent modérés à la dose quotidienne de 50 mg.

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

9. Conclusion

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

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

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

cancers hormono-dépendants ne sont pas contre balancés par un effet clinique bénéfique actuellement démontré. Dans l'attente d'une telle démonstration il n'est pas possible de recommander l'utilisation proposée aujourd'hui de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement.

Enfin, la qualité pharmaceutique de la DHEA ne pourra être pleinement assurée qu'après la mise en place d'une monographie fixant des spécifications de qualité.

Références Bibliographiques

BARNHART K.T. et al.

"The Effect of Dehydroepiandrosterone Supplementation to Symptomatic Perimenopausal Women on Serum Endocrine Profiles, Lipid Parameters, and Health-Related Quality of Life."

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999 ; 64 : 3896-902

BAULIEU E.E. et al.

"Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue."

PNAS, 2000 ; 97 : 4279-84

CASSON P.R. et al.

"Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increase free insulin-like growth factor-I and decrease high-density lipoprotein : a six-month trial."

Fertil. Steril. 1998 ; 70 : 107-10

HUPPERT F.A. et al.

"Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well being."

Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Library, 2001

JONES J.A. et al.

"Use of DHEA in a patient with advanced prostate cancer : a case report and review."

Urology 1997 ; 50 : 784-8

KLINE M.D., JAGGERS E.D.

"Mania onset while using dehydroepiandrosterone."

Am. J. Psych. 1999 ; 156 : 971

MARKOWITZ J.S. et al

"Possible dehydroepiandrosterone-induced mania."

Biol. Psychiatry 1999 ; 45 : 241-2

MAZAT L. et al.

"Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects : relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality."

PNAS, 2001 ; 98 : 8145-50

SAHELIAN R., BORKEN S.

"Dehydroepiandrosterone and cardiac arrhythmia."

Ann. Int. Med. 1998 ; 129 : 588

YOUNG J. et al.

"Panhypopituitarism as a Model to Study the Metabolism of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Humans."

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997 ; 82 : 2578-85