

## Célécoxib – Sulfamides et réactions cutanées ou de type allergique

Parmi les effets indésirables (EI) notifiés depuis la mise sur le marché du célécoxib (Celebrex), AINS inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase de type 2, notre attention a été attirée par des signalements successifs de réactions de type allergique. Il s'agissait d'éruptions érythémateuses ou maculopapuleuses, d'urticaire ou d'œdème de Quincke. Bien qu'il s'agisse d'un effet attendu (mentionné dans le Vidal), la proportion de ces EI nous a paru élevée (70% des cas rapportés avec cette molécule), avec 22 cas dont 5 ont nécessité une hospitalisation. L'étude CLASS (étude randomisée en double aveugle, célécoxib versus ibuprofène ou diclofénac) réalisée chez plus de 8000 patients avait d'ailleurs montré que l'incidence des EI dermatologiques (rash, prurit, urticaire) était environ 2 fois plus élevée dans le groupe célécoxib que dans le groupe de comparaison. En revanche, le célécoxib semble bien toléré chez les patients ayant un asthme et une intolérance à l'aspirine (in N Engl J Med 2001 ; 344 : 142), alors même que les autres AINS sont connus pour aggraver cette pathologie en induisant des crises d'asthme parfois graves.

Du fait de sa structure sulfamidée, il a été discuté d'une augmentation de ce risque chez des patients ayant des

antécédents d'allergie aux sulfamides. Cette éventualité est débattue, et aucune donnée scientifique solide ne permet actuellement de confirmer l'hypothèse d'une réaction croisée entre les sulfamides antibactériens et les médicaments comportant un groupement sulfamide comme les diurétiques thiazidiques, les sulfamides hypoglycémisants, le sumatriptan ou le célécoxib (in Drug Safety 2001 ; 24 : 239-247). Ainsi, au cours des essais cliniques contrôlés réalisés avec le célécoxib, 135 patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux sulfamides ont été inclus par erreur (in Clin Ther 1999 ; 21 : 2065-2079). L'incidence des réactions allergiques a été comparable chez les patients ayant été randomisés pour recevoir du célécoxib, l'AINS de comparaison ou un placebo. Le mécanisme de ces réactions n'est donc probablement pas le même que celui qui explique l'allergie aux sulfamides anti-infectieux.

Afin de mieux comprendre les réactions de type allergique observées avec le célécoxib, il est nécessaire de continuer à notifier vos cas au centre de pharmacovigilance dont vous dépendez. Une orientation vers un service de consultation d'allergologie pourra alors être discutée.

T. Vial

### Staltor, Cholstat – Lipur Une nouvelle contre-indication

Parfois nécessaire en cas de dyslipidémie complexe, l'association d'un fibraté et d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est en principe déconseillée en raison d'une majoration du risque de toxicité musculaire et de rhabdomyolyse.

Des observations isolées et des données non publiées suggèrent que l'association du gemfibrozil à la cérvastatine est particulièrement dangereuse. Ceci a justifié une modification de la rubrique interaction de ces médicaments, cette association devenant **contre-indiquée**. L'examen de la banque nationale de cas des centres de pharmacovigilance a confirmé la sévérité des cas d'effets indésirables musculaires recensés avec cette association. Sur 28 dossiers de toxicité musculaire notifiés avec l'association d'un fibraté et d'une statine, 9 cas (32%) étaient graves, avec rhabdomyolyse. Alors que l'association cérvastatine / gemfibrozil représentait 18% de l'ensemble, elle était à l'origine de 56% des cas graves.

**Ceci montre l'importance de continuer à notifier des effets indésirables connus, afin d'identifier de nouveaux facteurs de risque.**

T. Vial

### Reconnaître un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le clinicien est confronté à ce syndrome du fait de son déclenchement possible par des médicaments couramment utilisés. Sa fréquence est probablement sous-estimée. Actuellement la dénomination de DRESS syndrome (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) prédomine. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHSM) correspond à une réaction spécifique aiguë à un médicament, potentiellement grave. Classiquement, les premiers symptômes apparaissent 2 à 8 semaines après le début du traitement (délais de 3 mois rapportés). Ce délai peut être plus court en cas de réintroduction. Le SHSM comprend typiquement une atteinte cutanée et de la fièvre, souvent associées à une atteinte hépatique, des arthralgies, des myalgies, des adénopathies périphériques, des anomalies hématologiques. L'hyperéosinophilie sanguine est fréquente. Plus rares sont les atteintes rénales, cardiaques, pulmonaires, cérébrales. Du fait de la variabilité d'expression clinique il n'existe pas de critères diagnostiques stéréotypés affirmant l'existence du SHSM, c'est surtout un faisceau d'arguments cliniques qui permettra de l'évoquer. Une absence d'atteinte cutanée (13% des cas) ou un tableau clinique de sepsis sont des pièges diagnostiques. A l'arrêt du médicament responsable, l'évolution est généralement favorable, mais l'éruption, l'atteinte hépatique et/ou cardiaque peuvent se chroniciser. Le SHSM est létal dans 10% des cas. Les médicaments principalement, mais non exclusivement, responsables d'un SHSM sont : les anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...), des antibiotiques (minocycline...), divers (salazosulfapyridine, fluoxétine, abacavir, efavirenz, allopurinol, diurétiques thiazidiques...). En conclusion : le SHSM, il faut y penser pour en faire le diagnostic, arrêter le médicament responsable pour éviter une évolution fatale.

C. Liautard

## Editorial

C'est cet "élixir de jouvence" qui fait couler tant d'encre qui a été retenu pour la fiche technique de ce numéro d'été : la jeunesse éternelle est au bout d'une adresse internet, si l'on en croit certains consommateurs de DHEA. Leur sensation de bien-être et les effets de la molécule sur leur capital osseux, cutané, et même sur leur libido crèvent notre petit écran et il est d'autant plus difficile de rester vigilant que la plupart des vertus de la DHEA reposent sur DHEAge, une étude en double aveugle versus placebo. Autorisée comme complément alimentaire aux Etats-Unis, on se demande même pourquoi elle ne pourrait pas être utilisée en France... ou presque, puisque rien ne s'oppose à son utilisation dans le cadre de préparations magistrales. Il était donc important qu'une fiche technique de VIGItox fasse le point. En réalité, comme le souligne récemment un communiqué de presse de l'Afssaps, en l'absence de données pertinentes sur les effets thérapeutiques, la qualité et l'innocuité de la DHEA, sa prescription et sa délivrance engagent la responsabilité du médecin et du pharmacien. A charge pour ce dernier de garantir, dans le cadre de préparations magistrales, la qualité de la matière première... non référencée à la Pharmacopée ! Quant aux internautes qui s'approvisionnent en surfant, ils n'obtiendront aucune garantie sur la composition ni la qualité de leur achat. Enfin, l'Afssaps vient de publier les conclusions du groupe d'experts qu'elle a réuni : *"... les effets potentiels défavorables d'une baisse du cholestérol-HDL ainsi que les risques potentiels de cancers hormono-dépendants ne sont pas contre-balançés 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"*. L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la DHEA se poursuit donc, et l'on ne peut que s'en réjouir.

C. Rioufol et J. Descotes

## Cas clinique : un cas de saturnisme hydrique "historique"

### Observation

Un homme de 63 ans, ancien ouvrier agricole à la retraite, aux antécédents d'éthylisme chronique (sevré depuis 1983), est hospitalisé en 1989 pour des crises douloureuses abdominales accompagnées de l'émission d'urines foncées et d'une asthénie intense. L'examen clinique est sans particularité. Le bilan s'avère négatif à l'exception d'une anémie d'allure hémolytique avec test de Coombs direct négatif et porphyrines urinaires très élevées : le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente à révélation tardive est retenu et une corticothérapie instituée, entraînant la régression partielle de l'anémie. Huit ans plus tard, le patient se plaint toujours de crises douloureuses abdominales, sans horaire particulier ni facteur déclenchant précis... C'est alors qu'il signale l'existence d'une canalisation en plomb d'une centaine de mètres depuis le réservoir recueillant l'eau de source qui alimente l'unique robinet de la ferme où il réside. Les coliques de plomb sont confirmées par les valeurs très élevées de la plombémie (1375 µg/l, N ≤ 70 µg/l), de la

plomburie spontanée (364 µg/24 heures, N ≤ 50 µg/l) et des protoporphyrines-zinc érythrocytaires (19,6 µg/g d'hémoglobine, N ≤ 2,5 µg/g d'Hb). L'examen clinique retrouve un liseré ardoisé festonnant le bord libre des gencives, une pression artérielle à 17/10, une faiblesse musculaire et une aréflexie tendineuse au niveau des membres inférieurs. Il existe une anémie normochrome normocytaire ; l'uricémie et la fonction rénale sont normales. L'EMG confirme la polyneuropathie démyélinisante des membres inférieurs avec ralentissement des vitesses de conduction motrice et sensitive ; il objective également une atteinte sensitive modérée au nerf radial. Des cures d'EDTA calcique sont débutées, permettant la disparition des douleurs abdominales ainsi que du liseré gingival en moins de 2 mois. Dix-huit cures étalées sur plus de deux ans seront nécessaires pour obtenir une plombémie et une plomburie spontanée proches des valeurs normales : 120 et 85 µg/l respectivement en décembre 2000. Cliniquement, il persiste des paresthésies des deux pieds (les réflexes tendineux sont

Cas clinique : un cas de saturnisme hydrique "historique"

1

Bilan 2000 des appels au Centre Antipoison de Lyon

2

Intoxications par champignons hallucinogènes rapportées au CEIP et au CAP

3

Contraceptifs oraux et risque de thrombose veineuse

3

Célécoxib - Sulfamides et réactions cutanées ou de type allergique

4

Staltor, Cholsat-Lipur une nouvelle contre-indication

4

Reconnaître un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

4

Fiche technique de Pharmacovigilance : DHEA, nouveaux concepts pour une vieille molécule

présents), quelques troubles digestifs et une asthénie marquée que le patient attribue au traitement chélateur. Les dosages de calcium et de zinc réalisés pour vérifier l'absence de déficit induit par l'EDTA sont normaux.

#### Commentaires

Le saturnisme hydrique est dû à la consommation prolongée d'une eau excessivement chargée en plomb : le métal provient de la corrosion des anciennes canalisations d'adduction d'eau, "agressées" par une eau dite paradoxalement "douce", c'est à dire de pH acide et pauvre en carbonate de calcium (calcaire). Les zones géographiques à risque, comme les Vosges et les Ardennes, la Bretagne et la Vendée, le Limousin et le Massif central, ont un sous-sol fait de roches cristallines ou gréseuses, et non calcaires. Dans ce contexte, l'ingestion quotidienne de plomb est faible : l'imprégnation saturnine reste donc très longtemps asymptomatique et les formes cliniques ne sont en général observées que chez des sujets âgés. La prévalence réelle du phénomène reste difficile à évaluer. On estime qu'en France métropolitaine, 6000 unités de distribution délivrent à 3,7 millions d'habitants des eaux faiblement minéralisées, susceptibles d'être en contact avec des canalisations de plomb. Des saturnismes hydriques sont de ce fait probablement méconnus. L'habitat rural isolé - comme chez ce patient - semble à l'origine des formes les plus symptomatiques, vraisemblablement en raison de la plus grande longueur de tuyaux nécessaire. L'utilisation du plomb est définitivement interdite pour les canalisations depuis le décret du 5 avril 1995 : obligatoire pour le réseau public, le remplacement des tuyaux en plomb est vivement conseillé pour les conduites privées mais se heurte aux coûts des travaux, apprécié entre 55 et 145 milliards de francs...

L'intoxication de ce patient est "historique" dans sa présentation clinique, association de coliques de plomb, d'un liseré de Burton, d'une anémie, d'une polynévrite vraisemblablement d'étiologie mixte -éthylque et saturnine-, et d'une hypertension artérielle. Seule manque l'atteinte rénale, classiquement sous forme d'une tubulopathie proximale évoluant secondairement vers l'insuffisance rénale chronique par néphrite tubulo-interstitielle. A l'heure actuelle en effet, les formes frustes du saturnisme sont les plus fréquentes, notamment en milieu professionnel : la symptomatologie se limite en général à une patraquerie digestive et

à un psychosyndrome organique fait d'asthénie, de troubles mnésiques, d'une baisse des performances intellectuelles et sensorimotrices et de troubles de l'humeur. Cependant, des coliques de plomb peuvent encore être observées chez des travailleurs - les artisans par exemple - ne bénéficiant pas d'une surveillance par les services de médecine du travail, et procédant à des opérations très polluantes comme le décapage des vieilles peintures à base de céruse.

L'interférence avec la synthèse de l'hème dans les érythroblastes médullaires est un des impacts biologiques précoces du plomb chez l'homme. Le métal inhibe en particulier l'acide d-aminolévulinique déhydrase, la coproporphyrinogène décarboxylase et la ferrocatalase, provoquant l'accumulation des substrats de ces enzymes et une augmentation de leur excrétion urinaire pouvant conduire, comme chez ce patient, à un diagnostic erroné de porphyrie. Du point de vue thérapeutique, la répétition des cures d'EDTA au delà de 3 mois n'a pas apporté d'amélioration tangible ; en effet, si le bénéfice à court terme de cures répétées est bien établi, il n'en est pas de même à moyen et long terme. Actuellement, l'emploi du DMSA est préférable car il permet une meilleure observance (pas d'hospitalisation) et il serait susceptible de ne pas provoquer de phénomènes de redistribution du métal.

L'importance de l'intoxication de ce patient résulte de la conjonction de deux facteurs : une canalisation de plus de cent mètres dans laquelle plus de dix litres d'eau pouvaient stagner, et l'existence d'une potomanie secondaire au sevrage alcoolique, avec une consommation quotidienne moyenne de 5 à 6 litres, mais atteignant parfois les 10 litres par jour. Si la teneur en plomb de l'eau du robinet n'a malheureusement pu être mesurée, une simulation a été effectuée par les services de la DDASS du département où réside ce patient : après 24 heures de séjour dans une portion de canalisation de 1,60 m, la plombhydrie de l'eau de source passe de 10 à 2740 µg/l. Ce taux est plus de 50 fois supérieur à la teneur moyenne maximale en plomb actuellement admise pour l'eau potable, soit 50 µg/l. L'OMS a recommandé en 1993 une valeur guide de 10 µg/l : compte tenu des coûts nécessaires pour atteindre cette valeur, liés au traitement filmogène des tuyaux par les orthophosphates et au remplacement des conduites, les pays de l'Union Européenne bénéficient d'une période transitoire de 15 ans pendant laquelle la concentration maximale est fixée à 25 µg/l.

**L. Brunnel ; F. Testud**

## Bilan 2000 des appels au Centre Antipoison de Lyon

Durant l'année 2000, comme en 1999, le Centre antipoison de Lyon a géré plus de 29 000 dossiers téléphoniques, soit une augmentation de près de 25 % par rapport à 1998.

19 % des appels émanent du milieu hospitalier, 6 % d'un médecin généraliste, 4 % d'un personnel paramédical. 88 % des appels sont soutenus par une intoxication. Les 12 % restants concernent des demandes bibliographiques, préventives... Le nombre de patients, 25 882, se répartit équitablement entre les deux sexes. Les intoxications volontaires, tentatives de suicide notamment, représentent moins de 15 % des cas. Les médicaments sont responsables de près de la moitié des intoxications et sont autant impliqués dans les tentatives de suicide que dans les intoxications accidentelles. 80 % des cas surviennent à domicile. Les intoxications en milieu collectif restent en faible nombre (< 9 %). La tranche d'âge la plus représentée est celle des 1-4 ans (plus de 37 % des intoxiqués), avec ingestion accidentelle typique d'un produit ménager ou d'un

médicament, à domicile en fin de journée ou début de soirée.

Un suivi est pratiqué dans près de 5 % des cas, motivé par la gravité, la rareté de l'intoxication ou entrant dans le cadre d'un suivi spécifique. La guérison a été de règle dans 4,8 % des cas. Des séquelles sont observées dans 0,03% des cas et le décès dans 0,07% des cas (% comparable à 1999). La durée d'hospitalisation est un moyen imparfait de quantifier la gravité de ces intoxications. Environ 20 intoxications ont nécessité une hospitalisation de 6 jours ou plus. L'augmentation substantielle du nombre de cas apparue en 1999 s'est maintenue en 2000. Une autre caractéristique de cette année est le nombre important d'appels pour inquiétudes de "sécurité alimentaire" (listeria, fièvre aphteuse...). Les appels de type incidents en cours de travaux pratiques, bien que restant en nombre faible, semblent en augmentation depuis quelques années.

**C. Pulce**

## **Intoxications par champignons hallucinogènes rapportés au CEIP et au CAP**

Les champignons hallucinogènes sont classés comme stupéfiants et sont de ce fait soumis à une réglementation particulière. En effet, leur production, acquisition, transport et emploi sont interdits et passibles de peines assimilées à celles encourues pour les délits concernant les autres stupéfiants (jusqu'à 10 ans de prison ferme). Certains consommateurs se procurent néanmoins ces champignons par cueillette, d'autres les achètent, en France ou à l'étranger.

Au cours de l'année 2000, le CEIP et le CAP de Lyon ont recueilli 4 observations d'intoxications par champignons hallucinogènes. Ces cas sont rapportés entre août et novembre, période à laquelle se développe l'espèce principale de champignon hallucinogène consommée en France, le psilocybe semilanceata.

### Cas cliniques

Cas 1 : Patient âgé de 20 ans, qui présente une agitation intense et délire (mime le cheval, attend les Indiens), 1 heure après la consommation d'une quarantaine de champignons hallucinogènes. Une sédation par benzodiazépines en perfusion intraveineuse permet d'obtenir une rétrocession rapide des troubles.

Cas 2 : Patiente de 24 ans, hospitalisée pendant 24 heures pour des convulsions survenues environ 5 heures après l'ingestion de champignons hallucinogènes. L'examen clinique met en évidence un syndrome atropinique avec mydriase bilatérale réactive, légère tachycardie, contractures musculaires, vomissements et diarrhées. L'électrocardiogramme et le ionogramme restent normaux. Le traitement instauré repose sur l'administration de benzodiazépines.

Cas 3 : Patient de 20 ans qui dit avoir consommé des champignons hallucinogènes 3 jours avant dans un lieu indéterminé (Hollande, Hawaï, Afrique). Le délire explique a priori l'imprécision des données (lieu et quantité) et /ou leur fiabilité (délai). Le patient est perdu de vue par la suite.

Cas 4 : Patient de 27 ans qui se présente à l'hôpital alors qu'il aurait consommé 50 champignons hallucinogènes, 48 heures auparavant. Le patient qui a une alcoolémie à l'entrée de 1,77g/l présente des hallucinations justifiant d'une surveillance hospitalière.

Les effets recherchés par les amateurs de "magic mushrooms" sont des effets hallucinogènes : hallucinations visuelles très colorées, figurant souvent des souvenirs très déformés,

hallucinations auditives, distorsions de la perception des objets et perception altérée de l'espace et du temps. Ces troubles peuvent être associés à un état euphorique, avec jovialité, rires inextinguibles, et sentiment d'aisance. Les principes actifs responsables de ces effets hallucinogènes sont la psilocybine et la psilocyne, composés voisins de la réserpine et des alcaloïdes de l'ergot de seigle, auxquels se rattache le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD). Ces molécules agiraient comme des agonistes des récepteurs de la sérotonine en provoquant une levée d'inhibition des centres du système limbique qui interviennent dans les processus de l'information visuelle et de l'émotion.

Les effets associés les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont les syndromes atropiniques avec mydriase bilatérale réactive, légère tachycardie, contractures musculaires, vomissements et diarrhées. Par ailleurs des vertiges, des paresthésies, une ataxie, une hyperkinésie, sont décrits de même qu'un tableau de faiblesse musculaire avec somnolence, suivi d'un endormissement, persistant 4 à 6 heures.

Des troubles de l'humeur sont rapportés, ainsi que des troubles psychiques, à type de dépersonnalisation, angoisse, pleurs non motivés, troubles de la mémoire. Leur apparition dépend de la dose de psilocybine ingérée, mais reste possible pour de faibles quantités. Les hallucinations, lorsqu'elles sont désagréables, peuvent conduire à des états d'agressivité, des réactions de panique avec passage à l'acte, des psychoses aiguës. Des épisodes de "flash-back" surviennent parfois 2 semaines à 3 mois après l'ingestion.

Un cas d'hypoxie profonde est rapporté lors d'une injection intraveineuse d'extrait de champignon chez un adulte. Des convulsions sont à craindre chez l'enfant en cas d'ingestion.

Le faible nombre de complications rapportées aussi bien dans la littérature qu'au CAP et au CEIP de Lyon n'est pas forcément à corrélérer à une faible consommation. Cette apparente "sous-déclaration", ainsi que l'évolution rapidement favorable des cas décrits, prônent plutôt en faveur de la rareté des complications dont la gravité potentielle ne doit cependant pas être sous-estimée.

**N. Bernard ; S. Berthaud**

## **Contraceptifs oraux et risque de thrombose veineuse (J. Vandenbrouke, N Engl J Med 2001 ; 344 : 1257-35)**

L'article fait le point sur la relation entre contraceptifs oraux (CO) et thrombose veineuse (TV) dans le contexte de controverse récente autour des risques liés aux progestatifs de 3ème génération (PTG). Tous produits confondus, l'augmentation du risque a récemment été estimée à un facteur 3 à 6 pour les femmes jeunes sans facteur de risque connu, avec néanmoins un risque absolu faible (de moins de 1 par 10 000 personnes années (p.a.) à 3 ou 4 par 10 000 p.a. durant l'utilisation des CO).

Compte-tenu des résultats disponibles (16 études), il y a désormais consensus pour considérer que les PTG (désogestrel et gestodène) entraînent une augmentation du risque de TV (d'un facteur 1,4 à 4) par rapport aux progestatifs de 2nde génération (lévonorgestrel, norgestrel). Ceci relance l'intérêt des études de facteur de susceptibilité, les états "pro-thrombotiques" dont les mutations des facteurs de coagulation, en présence desquels le risque serait augmenté chez les femmes non utilisatrices de CO, augmenté et plus précoce chez les utilisatrices.

Les CO sont utilisés par plus de 100 millions de femmes. L'excès de mortalité sur thrombose, veineuse et artérielle, est évalué à 2 à 6 décès par an par million d'utilisatrices jeunes (20-24 ans) à faible risque de base (non tabagiques), et jusqu'à 100-200 décès chez des fumeuses plus âgées.

De manière générale, un antécédent de TV reste une contre-indication à l'utilisation des CO.

**Compte-tenu du risque associé, les PTG ne devraient pas être un traitement de 1ère intention de nouvelles utilisatrices de CO, et en outre, ces produits ne semblent pas avoir en clinique les effets favorables prédits au niveau de la survenue d'infarctus ou d'AVC à partir des modifications du profil lipidique. Enfin, en l'état actuel des connaissances, il ne semble pas justifié de rechercher systématiquement la présence de mutations des facteurs de coagulation avant d'entamer la prise de CO.**

**E. Van Ganse**

**DHEA,****nouveaux concepts / enjeux pour une vieille molécule**

Désormais célèbre sous son acronyme de 4 lettres, la déhydroépiandrostérone, dénommée aussi prastérone, ou encore 5 androstène-3 bêta-ol-17 one, a été isolée dans les urines dès 1932.

Ce stéroïde endogène sécrété en majorité sous forme sulfoconjuguée (ce qui est exceptionnel pour une glande endocrine) ou DHEAS, est essentiellement fabriqué par la couche histologique la plus interne du cortex surrénalien, ou couche réticulée, qui est la couche la plus développée durant la vie foetale. La DHEAS atteint des concentrations plasmatiques chez l'Homme et les grands singes, dix à vingt fois plus élevées que celles des autres hormones stéroïdes circulantes. Sa concentration serait encore plus élevée dans le cerveau que dans le plasma. Bien que dénuée d'effets androgéniques propres (elle paraît en effet incapable de se lier aux récepteurs des androgènes ou des oestrogènes), la DHEA et son sulfate sont habituellement classés parmi les androgènes faibles. Comme l'androstène dione, la DHEA est un intermédiaire de synthèse (précurseur) des androgènes et à un moindre degré des oestrogènes. En périphérie elle peut être transformée en testostérone pouvant elle-même à son tour être transformée en oestradiol (système enzymatique aromatasé). Enfin une interconversion permanente DHEA- DHEAS existe dans l'organisme due en particulier à la large distribution dans les tissus d'une enzyme sulfatase.

***Caractéristiques physiologiques***

A la différence des autres hormones cortico-surrénaliennes, la sécrétion de D.H.E.A. est fortement corrélée à l'âge. Principale sécrétion de la surrénale foetale, la DHEAS dont une partie est transformée en oestrogènes au niveau du placenta, voit son taux chuter rapidement après la naissance. Il ne réaugmentera que 2 ans avant le début de la puberté (adrénarchie décrite par Albright, 1947 ou "puberté surrénalienne"), atteindra un maximum entre 20 et 30 ans, suivi d'une décroissance régulière (2% par an) durant toute la vie adulte. Ainsi entre 70 et 80 ans, les taux circulants de DHEA n'atteignent plus que 5 à 10 % des valeurs maximales. Cette baisse des taux au-delà de 70 ans (qui restent néanmoins supérieurs à ceux observés chez l'enfant ou dans l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire) a fait envisager le

concept d'une adrénopause, et émettre l'hypothèse que le vieillissement pourrait être lié notamment à une déficience en DHEA. Outre cette variation liée à l'âge, la DHEA - DHEAS présente un rythme circadien, ainsi que des variations intra-individuelles spontanées pouvant être importantes. Enfin dans une même tranche d'âge les taux peuvent varier d'un facteur 1 à 20. Par ailleurs la vocation d'hormone de la DHEA n'est validée que par son mode de sécrétion et de transport, puisqu'à ce jour aucun récepteur spécifique au niveau périphérique ou central n'a pu être mis en évidence. En revanche, des interactions avec des récepteurs tissulaires ou cellulaires humains ou animaux ont été décrites, notamment pour le système nerveux (modulation des récepteurs au GABA et au NMDA, effets sur le canal chlore et sur la sérotonine hypothalamique...) pour la glande mammaire (récepteurs androgéniques), dans les lymphocytes, les hépatocytes et certaines lignées de cellules cancéreuses ou de tissus lymphoïdes. Enfin la régulation de la sécrétion de DHEA demeure en grande partie inconnue. Malgré des recherches sur un lien entre baisse des taux de DHEA et différents états pathologiques, le rôle physiologique de cette molécule n'est pas élucidé, et le seuil en deçà duquel un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif n'est pas connu.

Par beaucoup d'aspects, la pharmacologie de la DHEA évoque celle du cortisol : production par la surrénale, sécrétion stimulée par l'ACTH (mais les situations cliniques de dissociation des taux de cortisol et de DHEA sont nombreuses avec peut être un rôle prédictif du rapport DHEA / cortisol dans certaines pathologies), actions sur le système nerveux central, l'immunité et le métabolisme, notion d'action physiologique à bas taux et pharmacologique à un taux élevé. Rappelons également que la caractérisation des récepteurs aux hormones gluco-corticoïdes a été laborieuse (nécessité de spécimens radio-marqués à bas niveau de dissociation). Ces caractéristiques et l'absence pour la DHEA de propriétés reconnues à d'autres familles hormonales font considérer par certains auteurs la DHEA comme un neurostéroïde susceptible d'exercer une fonction modulatrice sur nombre d'activités du système nerveux central.

## Propriétés pharmacologiques

On dispose de nombreuses études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ainsi que d'études cliniques ayant étudié l'impact pharmacologique de l'apport de DHEA exogène. L'interprétation et la synthèse de ces données est néanmoins gênée par la multiplicité des modes d'administration utilisés (notamment dans de nombreuses études animales, le produit est un additif mal quantifié dans la ration alimentaire) et des posologies (doses étudiées variant de 1 à 10 000).

Sur le plan neurologique, un effet anxiolytique ainsi qu'une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire, ont pu être mis en évidence chez l'animal, mais les données disponibles chez l'Homme ne permettent pas de retenir formellement un effet bien identifié. Concernant la sphère cardio-vasculaire, un effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire a été mis en évidence chez l'animal; chez l'Homme une diminution du cholestérol-HDL ("bon" cholestérol) a été constatée dans plusieurs études; pour certains auteurs, le comportement de la molécule pourrait varier avec le sexe : cardio-protecteur chez l'homme et facteur de risque cardiaque chez la femme. Pour le système immunitaire, la réponse immune est améliorée sous DHEA chez les animaux âgés ou brûlés, et chez l'Homme, une amélioration immunitaire a été observée dans quelques études chez des sujets âgés vaccinés et chez des femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé ou des patients HIV+. En ce qui concerne la pathologie cancéreuse, les études ont surtout été menées chez les rongeurs et à hautes doses (>100 mg/kg/j) et les données obtenues, en faveur d'un rôle protecteur ou favorisant de tumeurs, sont difficilement extrapolables à l'Homme. Enfin, bien que la DHEA ait des propriétés anti-obésité retrouvées dans toutes les espèces animales testées, ces résultats n'ont pu être confirmés chez l'Homme.

## L'étude DHEAge

L'étude dite **DHEAge**, est un essai clinique en double aveugle contre placebo menée chez 280 sujets volontaires sains des deux sexes, âgés de 60 à 79 ans, visant à mettre en évidence les effets globaux de la DHEA sur le bien être du sujet âgé et d'autres critères liés au vieillissement. Une phase d'extension en ouvert comprenait 245 patients. Ses premiers résultats ont été publiés par E.E. Beaulieu (1) et son équipe en avril 2000, soit 35 ans après la première publication de cet auteur sur la DHEA. La dose journalière administrée était de 50 mg durant 365 jours. Un examen clinique, psychologique et paraclinique (force musculaire, état de la peau, biologie, tomодensitométrie osseuse ou TDMO, exploration vasculaire non invasive) avait lieu à l'inclusion, et à la fin des 6ème mois et 12ème mois. A 6 mois, les taux plasmatiques de DHEAS chez les sujets sous DHEA étaient comparables à ceux d'adultes jeunes du même sexe chez les hommes et atteignaient des valeurs supérieures chez les femmes. Une décroissance secondaire significative entre 6 et 12 mois était observée dans les deux sexes, surtout chez les sujets de moins de 70 ans. Concernant le métabolisme osseux, un effet positif sur la TDMO a été observé en différents sites, mais dans des sous-groupes chez la femme, ainsi qu'une diminution significative d'un index biologique de résorption osseuse sans modification de l'activité ostéoblastique ou de l'ostéocalcine sérique. Pour la peau, les paramètres étudiés (production de sébum, hydratation de la surface de la peau, pigmentation de la peau et épaisseur de l'épiderme) étaient améliorés de façon

significative, chez les patients sous DHEA et plus particulièrement dans le sous-groupe des femmes de plus de 70 ans. Pour la fonction sexuelle, évaluée par questionnaire (taux de réponse > à 90 % dans tous les groupes), des résultats significatifs n'ont été mis en évidence que dans le sous-groupe des femmes de plus de 70 ans. Enfin pour le système vasculaire, il a été conclu que l'administration de 50 mg/j de DHEA pendant 1 an n'avait pas modifié le processus de vieillissement artériel. En terme de tolérance, on notera la survenue de 5 cas de cancers hormono-dépendants.

## Le statut de la DHEA

La DHEA n'a le statut de médicament ni dans l'Union Européenne ni en Amérique du Nord. Bannie des ventes "over-the-counter" par la Food and Drug Administration en 1985 (pour absence de preuves d'efficacité dans les indications proposées), la DHEA est légalement commercialisée comme supplément alimentaire depuis 1994 aux USA. En France, un vide juridique (absence d'interdiction de la DHEA en tant que matière première) permet sa prescription et sa délivrance comme préparation magistrale. Un communiqué de presse récent de l'Afssaps rappelle que la prescription et la délivrance de la DHEA engagent la responsabilité du médecin et du pharmacien. En particulier pour le pharmacien, s'impose l'obligation de garantir que la qualité de la matière première utilisée ne présente aucun risque pour le consommateur. Or selon la voie de synthèse utilisée, la formation de composés toxiques est possible, nécessitant pour les détecter l'utilisation de méthodes spécifiques. L'absence actuelle du statut de médicament pour cette molécule (une demande d'AMM pourrait être déposée prochainement en Europe dans l'indication lupus) (2) ne permet pas de fixer à son égard les spécifications requises.

En conclusion, malgré quelques résultats récents en faveur d'une action thérapeutique limitée et modeste sur les effets du vieillissement, les études disponibles montrent que les propriétés physiologiques et pharmacologiques de la DHEA restent encore largement hypothétiques. Les données de sécurité d'emploi de la DHEA bien que succinctes confirment le risque d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme) et la diminution du cholestérol-HDL. L'innocuité d'un tel traitement au long cours notamment par ses conséquences vasculaires potentielles ou vis à vis de l'aggravation ou l'induction de tumeurs hormono-dépendantes (sein, endomètre, prostate) n'est donc pas établie. Un traitement "substitutif" par DHEA pour les sujets de plus de 60 ans paraît donc en l'état actuel des connaissances au mieux discutable, et ne peut être médicalement recommandé.

**B. Bellemin**

1 - Beaulieu E.E. Proceedings of the National Academy of Sciences 2000, 97 : 4279-84  
2 - Afssaps, Rapport sur la DHEA du 3 juillet 2001, site : afssaps.sante.fr