Endocrinologie

Y a-t-il encore une place pour le traitement par SDHEA ?

RÉSUMÉ : Le SDHEA est un androgène d'origine surrénalienne, le plus abondant chez la femme. C'est un précurseur de la testostérone, de la dihydrotestostérone et des estrogènes. Les androgènes sont des acteurs importants de la folliculogénèse normale. En présence d'un excès d'androgènes, on peut observer des troubles de la folliculogénèse. Les taux circulants des androgènes diminuent de manière physiologique avec l'âge.

De nombreuses études ont évalué l'effet de la supplémentation en DHEA en aide médicale à la procréation et pendant la ménopause. Les effets positifs restent peu probants. Des études sur de plus larges effectifs sont nécessaires pour conclure.

→ **L. JACQUESSON**
Endocrinologue, PARIS.

Le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) est un androgène produit majoritairement par la zone réticulée de la surrénale où a lieu la sulfatation. Il existe aussi, au niveau de l'ovaire, une sulfatase au niveau des cellules de la granulosa permettant la conversion du SDHEA en déhydroépiandrostérone (DHEA) [1]. C'est l'androgène majoritaire chez la femme et il contribue à 90 % de la production d'estrogènes chez la femme ménopausée. La DHEA a une faible action androgénique, seules la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT) pouvant se lier au récepteur des androgènes et l'activer. La DHEA est convertie en périphérie en testostérone et DHT, la testostérone pouvant ensuite être aromatisée en estradiol (***fig. 1***). La DHEA joue un rôle dans l'initiation à la puberté : c'est l'adrénarche. Elle diminue avec l'âge, à partir de 25 ans et jusqu'à la ménopause [1].

Sur le plan de la folliculogénèse, les androgènes sont maintenant considérés comme des acteurs à part entière. Il existe au niveau folliculaire des récepteurs aux androgènes.

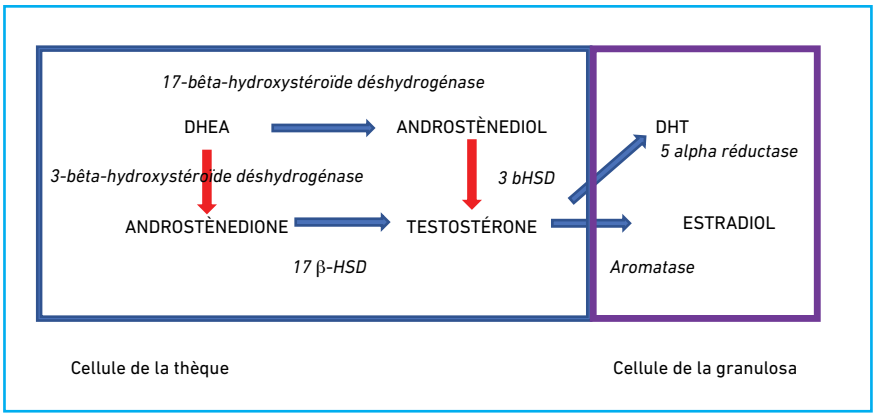

Fig. 1.

Endocrinologie

Androgènes et ovaires

1. Les modèles animaux

Le rôle précis des androgènes dans la folliculogénèse précoce est complexe.

Chez le rongeur, l'utilisation de DHT, qui est non aromatisable, induit une atrésie folliculaire. L'injection de la DHEA pendant 7, 15 ou 30 jours entraîne une diminution du poids et du volume de l'ovaire à 30 jours avec une augmentation du pourcentage de follicules primordiaux, primaires mais aussi atrétiques, alors qu'à J15 il y a augmentation du nombre total des follicules, portant en majorité sur les follicules primordiaux. D'autres travaux sur des souris âgées retrouvent une diminution de l'apoptose et de l'aneuploïdie liées à l'âge des ovocytes en améliorant les fonctions mitochondriales [2].

Chez le primate adulte, après injection de testostérone pendant 3 à 10 jours, on observe un agrandissement de la taille de l'ovaire, une augmentation des follicules en croissance (de 2,5 à 3 fois plus), une prolifération des cellules de la granulosa et de la thèque, et une diminution de l'apoptose. L'un des mécanismes d'action serait l'augmentation du nombre de récepteurs à la FSH exprimés, l'augmentation et la potentialisation de l'effet de l'IGF1 sur le recrutement folliculaire précoce [2].

L'exposition *in utero* aux androgènes de fœtus de primates induit un profil d'ovaires polykystiques (OPK) à l'adolescence, évoquant un effet *priming* des androgènes sur la mise en place de la folliculogénèse. Dans une autre étude, la même équipe constate que l'exposition prénatale aux androgènes induit à terme une diminution précoce de la réserve ovarienne avec une baisse de l'AMH [3].

L'ensemble de ces données évoque un rôle des androgènes dans le recrutement folliculaire précoce, induisant une accélération de la sortie des follicules primordiaux avec, à terme, une possible consommation plus rapide du *pool* folliculaire (***tableau I***).

Mécanismes d'action des androgènes au niveau de l'ovaire
Augmentation des taux IGF1
Potentialisation de l'action de l'IGF1 sur le recrutement folliculaire précoce
Augmentation de l'expression des récepteurs à la FSH
Potentialisation de l'action de la FSH sur la croissance folliculaire
Augmentation des enzymes de la stéroïdogénèse (CYP 19 et P450 scc)

Tableau I.

2. Le modèle humain

>>> Les transsexuels *female-to-male*

On dispose de plusieurs travaux qui ont observé la morphologie des ovaires après ovariectomie de patientes ayant bénéficié d'un traitement par testostérone en vue d'une réassignation sexuelle. L'étude la plus large est celle de Grynberg *et al.* ayant analysé l'histologie de 112 femmes ovariectomisées en vue de la réassignation [4]. Au total, 98 de ces femmes avaient déclaré avoir des cycles réguliers avant la mise sous traitement. Elles étaient traitées depuis 3,7 ans en moyenne (de 2 à 9 ans), avec obtention d'une virilisation complète. Il n'y avait malheureusement pas d'échographie de prétraitement disponible. L'aspect histologique était celui des ovaires macrokystiques avec une hypertrophie du stroma. Cet aspect n'a pas été retrouvé dans l'étude plus récente d'Ikeda *et al.* qui a comparé les ovaires de 11 patientes *female-to-male* (FTM) matchés à des contrôles ovariectomisés pour cancer du col ou de l'endomètre [5]. Les patientes avaient bénéficié d'une échographie transrectale qui ne retrouvait pas d'aspect OPK, sauf chez 2 d'entre elles avant mise sous testostérone 125 mg/2 semaines pendant en moyenne 38 mois. Après ce traitement, l'aspect des ovaires ne montrait pas d'augmentation du nombre de follicules ni d'aspect folliculokystique, mais une hypertrophie du stroma. Il est à noter que chez les 2 patientes avec un aspect OPK, l'aspect ovarien avait rejoint celui des contrôles après traitement par testostérone. Par ailleurs, l'équipe de Caanen a publié très récemment l'aspect échographique après plus d'un an de traitement de 56 transsexuels matchés à 80 contrôles, et elle n'observe pas plus de patients avec un aspect multifolliculaire à l'échographie (30 % dans 2 groupes). Mais il n'existe pas d'information échographique avant la mise sous traitement ni de confirmation histologique [6].

>>> Le syndrome des ovaires polykystiques

Dans le cas des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), il existe une hyperandrogénie ovarienne associée à un compte des follicules antraux augmenté et/ou à des troubles du cycle. Il est maintenant bien établi qu'il existe une corrélation forte entre le taux d'androgènes et le nombre de follicules antraux. Le statut d'OPK est un facteur de risque majeur d'hyper-réponse au traitement de stimulation de l'ovulation, aussi bien en induction de l'ovulation qu'en fécondation *in vitro* (FIV) [7].

DHEA et aide médicale à la procréation

La diminution de la réserve ovarienne est un facteur prédictif de mauvaise réponse à la stimulation ovarienne en fécondation *in vitro*. Il est maintenant bien démontré que les chances de grossesse en FIV augmentent avec le nombre d'ovocytes obtenus lors de la ponction ovocytaire, et ce même dans le groupe des "hypo-répondeuses". Chaque ovocyte en plus fait gagner des chances de grossesse [8].

Compte tenu des données chez les primates et des patientes avec un SOPK, l'idée de traiter ces femmes avec des

Endocrinologie

POINTS **FORTS**

- Les androgènes jouent un rôle dans la folliculogénèse précoce.
- L'hyperandrogénie induit des modifications de la folliculogénèse.
- En AMP, l'effet bénéfique de la supplémentation en DHEA reste à démontrer.
- Chez la femme ménopausée, la supplémentation en DHEA améliore les troubles sexuels et les symptômes génito-urinaires.
- La prise de DHEA a peu d'effets secondaires, mais elle reste un stéroïde avec les mêmes contraintes que le traitement hormonal de substitution (THM).

androgènes semble une piste intéressante pour améliorer la réponse ovarienne et par là même les chances de grossesse.

De nombreuses études ont évalué l'effet de la prise de DHEA sur l'issue de la FIV avant la stimulation ovarienne de cette fécondation *in vitro*. Les 2 dernières méta-analyses en date sont celle de la Cochrane, parue en 2015 et retenant 12 études (1 246 femmes randomisées soit pour de la DHEA, soit pour un placebo, soit contre rien), et, plus récemment, celle de Liu en 2018, qui en retient 6 pour 745 femmes [9, 10]. Ces 2 méta-analyses retrouvent un effet bénéfique sur les taux de grossesse et les naissances. Mais il est à noter qu'elles prennent en compte des patientes "normo-répondeuses". En outre, dans le cas de la Cochrane, les auteurs reconnaissent que lorsqu'ils excluent les normo-répondeuses et les études qui risquent fort d'être biaisées, ces résultats deviennent non significatifs.

Une des difficultés vient peut-être du fait que, ne s'agissant pas d'un médicament mais d'un produit que l'on peut trouver sur internet, la différence entre le groupe traité et le groupe contrôle n'est peut-être pas respectée. C'est en tout cas l'une des questions de l'étude DITTO [11]. Les auteurs ont randomisé 60 femmes pour un placebo ou pour 75 mg de DHEA pendant 12 semaines avant leur première tentative de FIV. Le critère d'inclusion était le risque d'avoir une mauvaise réponse fondée sur une AMH < 0,7. Les 2 groupes étaient comparables en base. Il n'y avait aucune différence significative ni sur la durée de traitement, les doses utilisées, le nombre d'ovocytes recueillis et le nombre d'embryons obtenus, ni sur les taux de grossesse ou de naissance. Mais à leur grande surprise, les taux de DHEA ont augmenté dans les 2 groupes (moins dans le groupe placebo, mais tout de même de manière significative par rapport aux valeurs de base). Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'effet positif à la prise de DHEA avant une AMP (aide médicale à la procréation) en cas de mauvaises réponses attendues. Cela rejoint les recommandations de bonnes pratiques cliniques anglaises qui considèrent qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour recommander la prescription de DHEA chez les patientes mauvaises répondeuses [12].

En cas de prescription d'une supplémentation en DHEA chez les patientes en FIV, il est important de garder en mémoire qu'il peut y avoir une élévation inappropriée de la progestérone sous traitement liée à une interférence avec le dosage [13].

DHEA et ménopause

La ménopause est un processus physiologique d'arrêt de la folliculogénèse par épuisement du stock. Le statut hormonal est donc caractérisé par une carence estrogénique responsable de symptômes comme les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, les troubles de l'humeur ou de la libido, la déplétion osseuse. Sur le plan androgénique, il est démontré que tous les androgènes diminuent progressivement à partir de l'âge de 25 ans, plus de la moitié étant perdus à l'entrée dans la ménopause [14]. Cette baisse est en lien avec le vieillissement de la zone réticulée de la surrénale. En effet, quand on compare des femmes du même âge, ovariectomisées ou non, on n'observe pas de différence significative sur les valeurs de SDHA ou de delta 4 androstènedione. En déduire que la supplémentation de cette baisse physiologique serait bénéfique est tentant. La méta-analyse de la Cochrane (parue en 2015), sur 7 études retenues, ne retrouve pas d'effet significatif sur la qualité de vie. Sur le critère des symptômes climatériques, une seule étude a pu être retenue, qui retrouve une amélioration des sueurs nocturnes mais pas d'effet sur les bouffées de chaleur, la dépression et la sécheresse vaginale. Sur le plan de la sexualité, il semble y avoir un effet positif, mais modéré, et comparé avec la prise de traitement hormonal de la ménopause (THM), il n'y a pas de supériorité à la prise de DHEA. La forme vaginale de DHEA semble une alternative intéressante pour les symptômes génito-urinaires. Elle n'est pas encore commercialisée en France [15].

DHEA et effets secondaires

La DHEA est un androgène de faible action androgénique. Certaines femmes sous traitement décrivent de l'acné, une hyperséborrhée ou des cheveux plus gras, mais cela semble non significatif comparé aux résultats avec placebo. Sur le plan cardiovasculaire, les données sont controversées : certains auteurs

rapportent une augmentation du risque cardiovasculaire corrélé aux taux de testostérone indépendamment des autres facteurs de risque, mais cela n'est pas confirmé. Il ne faut pas oublier que la DHEA étant un précurseur des estrogènes, les contre-indications chez la femme ménopausée sont les mêmes que celles du THM [15].

Conclusion

Bien que le rôle des androgènes dans la folliculogénèse soit bien établi, de même que le déficit en DHEA lié à l'âge, les résultats de la supplémentation en DHEA restent peu probants, aussi bien sur le plan d'une possible augmentation des naissances en AMP que sur le traitement des symptômes de la ménopause. Des études randomisées sur de plus larges effectifs restent nécessaires pour fournir des conclusions définitives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Labrie F, Martel C, Bélanger A *et al.* Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017;168:9-18.
2. Walters KA, Handelsman DJ. Role of androgens in the ovary. *Mol Cell Endocrinol*, 2018;465:36-47.
3. Dumesic DA, Patankar MS, Barnett DK *et al.* Early prenatal androgenization results in diminished ovarian reserve in adult female rhesus monkeys. *Hum Reprod*, 2009;24:3188-3195.
4. Grynberg M, Fanchin R, Dubost G *et al.* Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reprod Biomed Online*, 2010;20:553-558.
5. Ikeda K, Baba T, Noguchi H *et al.* Excessive androgen exposure in female-to-male transsexual persons of reproductive age induces hyperplasia of the ovarian cortex and stroma but not polycystic ovary morphology. *Hum Reprod*, 2013;28:453-461.
6. Caanen MR, Schouten NE, Kuijper EAM *et al.* Effects of long-term exogenous testosterone administration on ovarian morphology, determined by transvaginal (3D) ultrasound in female-to-male transsexuals. *Hum Reprod*, 2017;32:1457-1464.
7. Dewailly D, Pigny P, Soudan B *et al.* Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:4399-4405.
8. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N *et al.* Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*, 2011;26:1768-1774.
9. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS *et al.* Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;11:CD009749.
10. Liu Y, Hu L, Fan L *et al.* Efficacy of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for *in vitro* fertilization and embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2018;34:178-183.
11. Narkwichean A, Maalouf W, Baumgarten M *et al.* Efficacy of dehydroepiandrosterone (DHEA) to overcome the effect of ovarian ageing (DITTO): a proof of principle double-blinded randomized placebo controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;218:39-48.
12. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J *et al.* British Fertility Society Policy and Practice Committee: adjuvants in IVF: evidence for good clinical practice. *Hum Fertil (Camb)*, 2015;18:2-15.
13. Forman EJ, Franasiak JM, Scott RT Jr. Elevated progesterone levels in women on DHEA supplementation likely represent assay interference. *J Assist Reprod Genet*, 2015;32:661.
14. Davison SL, Bell R, Donath S *et al.* Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:3847-3853.
15. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE *et al.* Dehydroepiandrosterone for women in the peri- or postmenopausal phase. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;1:CD011066.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.