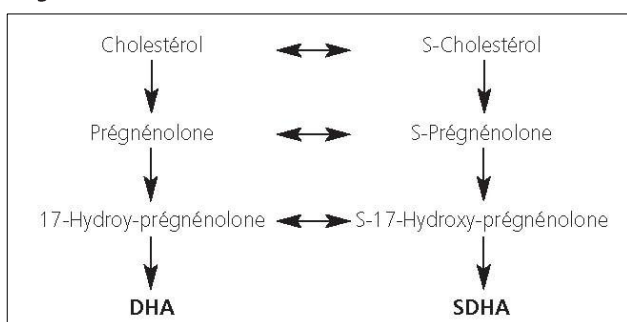


DHA ET SDHA

DEFINITION

La déhydroépiandrostérone (DHA) est synthétisée dans tous les tissus stéroïdogènes : ovaire, testicule, surrénale (zone réticulée) à partir du cholestérol selon la voie schématisée sur la figure ci-dessous et faisant intervenir la prégnénolone et la 17-hydroxyprégnénolone. La conversion de la DHA en sulfate de DHA (SDHA) peut se produire dans la surrénale et dans les tissus périphériques, principalement le foie.

Biogénèse du SDHA dans la cortico-surrénale



Le SDHA peut être également synthétisé par une autre voie à partir du sulfate de cholestérol, la voie des sulfates, où tous les intermédiaires sont des sulfates.

Si la DHA est surtout sécrétée par la corticosurrénale et partiellement par les gonades, le SDHA est exclusivement sécrété par la corticosurrénale. Quoi qu'il en soit, la DHA et son sulfate sont interconvertis dans les tissus périphériques et principalement le foie.

Ainsi, chez l'adulte et quel que soit le sexe, la contribution de la sécrétion surrénalienne à la production totale de sulfate de DHA est de 40 %, le reste de la production provenant de la conversion périphérique de la DHA. La survenue de la ménopause n'a pas d'incidence sur cette contribution.

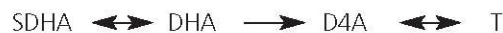
Le pouvoir androgénique de la DHA est faible par rapport à celui de la testostérone. La DHA et le S-DHA circulent dans le sang liés majoritairement à l'albumine. La demi-vie de la DHA est de l'ordre de 30 minutes, celle du S-DHA est voisine de 10 heures.

METABOLISME

Le métabolisme du SDHA est différent en dehors de la grossesse ou au cours de la grossesse.

En dehors de la grossesse, le SDHA est principalement métabolisé dans le foie. Il est interconverti en DHA qui peut être transformée en androstènedione ($\Delta 4A$). La

$\Delta 4A$ est, soit métabolisée en androstérone et étiocolanone qui sont excrétés dans les urines sous forme de sulfo- et de glucurono-conjugués, soit transformée en testostérone (T). Cette dernière est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) puis en androstènediol.



D'autres voies de métabolisme sont possibles mais elles sont moins importantes : interconversion avec le sulfate d'androstènediol, hydroxylation en 7 ou en 16.

Au cours de la grossesse, le SDHA provenant de la surrénale foetale est hydroxylé en 16α dans le foie foetal puis le sulfate de la 16α -OH-DHA passe dans le placenta, perd son sulfate et se transforme en estriol (cf. estriol). Il faut noter que la surrénale maternelle produit également du SDHA mais la 16α -hydroxylation est très limitée dans l'organisme maternel. Aussi, du fait de l'origine foetale prédominante de ses précurseurs 16α -hydroxylés, l'estriol est considéré comme un bon reflet de l'activité métabolique foeto-placentaire.

BIOPATHOLOGIE

Du point de vue de l'activité biologique, les sulfates de stéroïdes peuvent être convertis en stéroïdes non conjugués biologiquement actifs. C'est ainsi que le SDHA peut se transformer en androgènes et en oestrogènes. L'administration de doses importantes de DHA chez l'animal a permis de mettre en évidence plusieurs effets et notamment : effet antitumoral, anti-diabétique, anti-lipidémiant, anti-athérogène, anti-obésité et anti-viral.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le sulfate de DHA étant essentiellement d'origine surrénalienne, son dosage est surtout préconisé dans l'exploration de la production androgénique de la cortico-surrénale. Il fait ainsi partie des dosages de première intention pour l'exploration des **hirsutismes** et des **virilismes** chez la femme et la fille. Les dosages de DHA et surtout de SDHA sont aussi préconisés chez les enfants, pour la mise en évidence d'une maturation surrénalienne prématurée (**adrénarche**).

De même, le dosage du SDHA est prescrit chez les personnes âgées car la production de SDHA diminue graduellement avec l'âge, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

NB : la forme sulfatée (hydrosoluble) est 500 à 1000 fois plus concentrée que la forme libre ; en pratique, c'est le dosage du SDHA qui est prescrit.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS NECESSAIRES

Toute corticothérapie et quelle que soit la voie d'administration (orale, topique, intra-musculaire ou intra-articulaire) doit être connue. De plus, concernant la DHA, il est indispensable de préciser s'il s'agit d'une épreuve de stimulation par le Synacthène®.

Il est bien évident, que l'administration de DHA doit être signalée.

METHODES DE DOSAGE

La DHA et le SDHA sont actuellement dosés par une technique immunologique appliquée directement sur l'aliquote plasmatique ou sérique et faisant appel à un traceur isotopique ou non. Actuellement, le dosage immunologique du SDHA peut être effectué sur plusieurs automates.

VALEURS DE REFERENCE

(Voir tableau)

Les résultats de la DHA sont exprimés en ng/ml ou en nmol/l. La conversion des ng/ml en nmol/l se fait en multipliant les ng/ml par 3,467.

Les résultats du SDHA sont exprimés en ng/ml ou en µmol/l. La conversion des ng/ml en µmol/l se fait en multipliant les ng/ml par 2,721.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Très élevées à la naissance aussi bien chez la fille que chez le garçon, les concentrations de DHA et de SDHA baissent très rapidement au cours du premier mois, puis plus ou moins régulièrement pendant la première année. Ceci est le reflet de la grande variabilité inter-individuelle liée à la régression de la zone foetale de la surrénale et des activités sulfatasique et sulfokinasique.

De la première à la sixième année, les concentrations restent très faibles et comparables dans les deux sexes puis augmentent d'une manière abrupte au cours de la septième année et ceci aussi bien chez la fille que chez le garçon (adrénarche). Le SDHA continue d'augmenter et il n'existe pas de différence liée à l'âge jusqu'à 15 ans. A partir de cet âge, les concentrations sont plus élevées chez le garçon que chez la fille. Les concentrations de l'adulte sont atteintes au stade pubertaire P5 (Tanner) chez la fille, mais elles augmentent encore chez le garçon après P5.

Variations de la DHA et du sulfate de DHA plasmatiques ou sériques en fonction de l'âge et du stade pubertaire chez la fille

Age	2 – 11 j.	12 – 120 j.	4 – 11 m.	12 – 23 m.	< 9 ans	9 – 12	9 – 13	10 – 15
Stade pubertaire	1 a				1 b	2	3 – 4	
DHA (ng/ml)	0,3–4,3	0,3–4,8	0,1–0,5	<0,05–0,2	<0,05–2,0	0,4–2,5	0,5–3,9	0,5–6,0
DHA (nmol/l)	1,04–14,91	1,04–16,64	0,35–1,73	<0,17–0,69	<0,17–6,93	1,39–8,67	1,73–13,52	1,73–20,80
SDHA (ng/ml)	380–1300	<100–1300	<100–400	<100–400	<100–340	200–1030	220–1350	675–3000
SDHA (µmol)	1,03–3,54	<0,27–3,54	<0,27–1,09	<0,27–1,09	<0,27–0,93	0,54–2,80	0,60–3,67	1,84–8,16

Variations de la DHA et du sulfate de DHA plasmatiques ou sériques en fonction de l'âge et du stade pubertaire chez le garçon

Age	2 – 11 j.	12 – 120 j.	4 – 5 m.	6 – 23 m.	< 11 ans	11 – 13	11 – 15	15 – 18
Stade pubertaire	1 a		1 b		2	3 – 4		
DHA (ng/ml)	0,6–5,7	0,6–5,7	<0,05–2,5	<0,05–1,5	<0,05–1,9	0,3–3,6	0,6–6,6	0,8–7,1
DHA (nmol/l)	2,08–19,76	2,08–19,76	<0,17–8,67	<0,17–5,20	<0,17–6,59	1,04–12,48	2,08–22,88	2,77–24,62
SDHA (ng/ml)	360–2000	360–2000	<100–430	<100–300	<100–675	120–1200	320–1900	390–3500
SDHA (µmol)	0,98–5,44	0,98–5,44	<0,27–1,17	<0,27–0,82	<0,27–1,84	0,33–1,20	0,87–5,17	1,06–9,52

Les concentrations circulantes de DHA ne diffèrent pas significativement selon le sexe et varient généralement entre 1 et 10 ng/ml, le matin avant 10 heures. Au cours du nycthémère, elles subissent des variations parallèles à celles observées pour le cortisol.

Chez l'adulte, le SDHA circule à des concentrations plus élevées chez l'homme que chez la femme (cf. tableau). Ainsi, il est quantitativement le stéroïde le plus important dans le plasma circulant et, contrairement à ce qui est observé pour la DHA, il n'y a pas de variation au cours du nycthémère des concentrations circulantes du SDHA.

Au cours de la grossesse, les concentrations du SDHA diminuent d'une manière importante jusqu'aux environs de la 20^e semaine d'aménorrhée. Par la suite, elles restent stables ou continuent à baisser très progressivement durant les vingt semaines suivantes.

Chez l'adulte après 25-30 ans, le SDHA commence à diminuer régulièrement pour atteindre dans la 8^e-9^e décennie, des valeurs très faibles représentant environ 10 % de celles observées dans la 3^e décennie (cf. tableau). En revanche, la diminution de la DHA en fonction de l'âge est beaucoup moins nette.

Variations des concentrations sériques du sulfate de DHA en fonction du sexe et de l'âge

AGE (ans)	FEMMES		HOMMES	
	ng/ml	µmol/l	ng/ml	µmol/l
15 – 20	500 – 4000	1,36 – 10,88	750 – 5300	2,04 – 14,42
21 – 30	700 – 4250	1,90 – 11,56	1240 – 5500	3,37 – 14,97
31 – 40	650 – 4200	1,77 – 11,43	1000 – 5100	2,72 – 13,88
41 – 50	500 – 3750	1,36 – 10,20	750 – 4750	2,04 – 12,92
51 – 60	350 – 3000	0,95 – 8,16	700 – 3850	1,90 – 10,48
61 – 70	200 – 2150	0,54 – 5,85	500 – 2800	1,36 – 7,62
71 – 80	125 – 1500	0,34 – 4,08	400 – 1900	1,09 – 5,17

Il ne s'agit pas d'une modification du métabolisme de la DHA ou du SDHA, mais d'une diminution de la sécrétion surrénalienne. La sécrétion du cortisol n'est cependant pas affectée par l'âge. La conséquence de la diminution du SDHA est l'augmentation du rapport du cortisol sur

le SDHA (responsable en partie de l'état catabolique qui se développe avec le vieillissement).

Bien que la variabilité inter-individuelle soit très importante, il existe une remarquable stabilité des concentrations chez le même sujet, si bien que la concentration de SDHA peut être considérée comme un marqueur spécifique d'un individu.

■ FACTEURS INFLUENÇANT LES CONCENTRATIONS PÉRIPHÉRIQUES

Du fait de sa forte liaison à l'albumine, le SDHA a une longue demi-vie (7 - 10 h) et une faible clairance métabolique (5 - 20 litres par jour, contre 2000 l/j pour la DHA). Aussi les concentrations circulantes ne varient-elles pas au cours du nyctémère. De plus, contrairement à ce qui est observé pour la DHA et le cortisol, les concentrations de SDHA ne sont pas affectées par le stress.

En revanche, des modifications de l'albuminémie entraînent également des variations du SDHA. C'est ainsi qu'on observe une baisse des concentrations du SDHA dans les hypoalbuminémies comme l'arthrite rhumatoïde, la cirrhose et la grossesse.

Bien que l'ACTH stimule la synthèse surrénalienne de SDHA, une augmentation des concentrations circulantes du SDHA n'est observée qu'après un à deux jours de traitement par l'ACTH. Aussi, aucune modification significative du SDHA n'est-elle mise en évidence lors de l'épreuve au Synacthène® immédiat alors que la DHA augmente nettement après Synacthène® parallèlement au cortisol.

Par ailleurs, une relation entre l'insulinémie et le SDHA a été mise en évidence. C'est ainsi qu'à jeun, les concentrations sériques du SDHA sont en corrélation négative avec celles d'insuline ainsi qu'avec la réponse intégrée de l'insuline à l'hyperglycémie provoquée. L'insuline entraîne une diminution de la DHA et du SDHA d'une part, par son effet inhibiteur sur l'enzyme intervenant dans la conversion de la 17-hydroxyprégnénolone en DHA et, d'autre part par l'augmentation de la clairance métabolique de la DHA.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Augmentation des concentrations du SDHA

Hypercorticismes

Au cours des hypercorticismes métaboliques à l'origine du syndrome de Cushing ou de la maladie de Cushing, il existe non seulement une hypersécrétion des glucocorticoïdes mais également des androgènes surrénaliens avec une augmentation des concentrations circulantes de DHA et SDHA (particulièrement quand il s'agit d'un cortico-surrénalome).

Hyperandrogénie et hirsutisme chez la femme

L'augmentation importante du SDHA dans l'hyperandrogénie constitue un argument en faveur de l'origine surrénalienne de l'hyperproduction des

androgènes. Les concentrations de DHA et de SDHA sont surtout élevées en présence des tumeurs surrénaliennes virilisantes et également dans l'hyperplasie congénitale de la surrénale par déficit en 3 β -hydroxystéroïde désyhydrogénase. L'augmentation de DHA et de SDHA permet le diagnostic de ce type de déficit enzymatique. Les concentrations s'élèvent également, mais à un degré moindre, dans les autres déficits enzymatiques (21-hydroxylase, 11 β -hydroxylase). Dans ces cas, ce sont les précurseurs du cortisol: 17-hydroxyprogestérone (déficit en 21-hydroxylase) et 11-désoxycortisol (déficit en 11 β -hydroxylase) qui permettent de faire le diagnostic.

Adrénarchie prématurée

La maturation prématurée de la fonction androgénique surrénalienne est très fréquente chez la fille. Le diagnostic biologique en est facile puisque seuls les androgènes surrénaliens (DHA et SDHA) sont élevés alors que dans la puberté précoce vraie, les gonadotropines (FSH et LH) et les oestrogènes sont augmentés.

Hyperprolactinémie

L'hyperandrogénie qui accompagne l'hyperprolactinémie se caractérise par une augmentation de la DHA et du SDHA.

■ Diminution des concentrations de DHA et de SDHA

Hypocorticisme

La production androgénique de la corticosurrénale est très diminuée dans l'hypocorticisme avec un effondrement des concentrations de DHA et de SDHA.

Maladies chroniques

Des concentrations circulantes faibles de DHA et de SDHA sont observées chez les sujets en mauvaise condition physique du fait du stress (accident, chirurgie) ou d'une dysrégulation du système immunitaire (lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde, SIDA) et au cours de nombreuses maladies chroniques (cancer, maladies cardio-vasculaires, cirrhose...).

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Nahoul K, Roger M. *Dosages hormonaux*. Dans : Papiernik E, Rozenbaum H, Bellaisch-Allart J. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1990 :201-221.

■ Orth DN, Kovacs WJ. *The adrenal cortex*. Dans : Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998 :517-664.