



HAL
open science

Intérêt thérapeutique de la DHEA

Marie Schiochet

► **To cite this version:**

| Marie Schiochet. Intérêt thérapeutique de la DHEA. Sciences pharmaceutiques. 2002. hal-01733266

HAL Id: hal-01733266

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733266>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ph N 2002/22
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2002

FACULTE DE PHARMACIE



INTERET THERAPEUTIQUE DE LA DHEA

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Avril 2002

Pour Obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Marie SCHIOCHET

Née le 06 Septembre 1975

Membres du Jury

Président : M. Alain ASTIER, Professeur, Nancy

Juges : M. Bertrand CHARON, Docteur en Pharmacie, Marbache

M. Gérard LEFAURE, Médecin Biologiste, Epinal

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 059843 9

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2002

PPN 06/1127124

FACULTE DE PHARMACIE



DB 26262

INTERET THERAPEUTIQUE DE LA DHEA

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Avril 2002

Pour Obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Marie SCHIOCHET

Née le 06 Septembre 1975

Membres du Jury

Président : M. Alain ASTIER, Professeur, Nancy

Juges : M. Bertrand CHARON, Docteur en Pharmacie, Marbache
M. Gérard LEFAURE, Médecin Biologiste, Epinal

Membres du personnel enseignant 2001/2002

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la filière industrie

Jeffrey ATKINSON

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé publique
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Immunopathologie et organisation animale
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique et audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JACQUE Michel	Pharmacologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, Maintien à Domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie et pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratiques officinales

MAITRES DE CONFERENCES

Mme ALBERT Monique
M. BONNEAUX François
M. CATAU Gérald
M. CHEVIN Jean Claude
M. CHILLON Jean Marc
M. COLLIN Jean François
Mme COLLOMB Jocelyne
M. COULON Joël
M. DECOLIN Dominique
M. DUCOURNEAU Joël
Mme FAIVRE-FIORINA Béatrice
M. FERRARI Luc
Mlle FONS Françoise
M. GANTZER Christophe
M. GIBAUD Stéphane
Mme HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule
Mlle HINZELIN Françoise
M. HUMBERT Thierry
Mlle IMBS Marie Andrée
M. JORAND Frédéric
Mme KEDZIEREWICZ Francine
Mme LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle
Mme LEININGER-MULLER Brigitte
Mme LETOT Michèle
Mme LIVERTOUX Marie Hélène
Mme MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle
Mme MARCHAND-ARVIER Monique
M. MENU Patrick
M. MONAL Jean Louis
M. NOTTER Dominique
Mme PAULUS Francine
Mme PERDICAKIS Christine
Mme PICHON Virginie
Mme POCHON Marie France
Mme ROVEL Anne
M. VISVIKIS Athanase
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika
Mme ZINUTTI Colette

Bactériologie - Virologie
Chimie thérapeutique
Pharmacologie
Chimie minérale
Pharmacologie
Santé publique
Parasitologie et Conseils vétérinaires
Biochimie
Chimie analytique
Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Hématologie
Biochimie
Biologie végétale et Mycologie
Virologie
Pharmacie Clinique
Mycologie - Botanique
Mycologie - Botanique
Chimie organique
Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Santé et Environnement
Pharmacie Galénique
Pharmacologie
Biochimie
Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Toxicologie
Communication scientifique – Communication et santé
Hématologie
Physiologie
Chimie Thérapeutique
Biologie cellulaire
Informatique
Chimie organique
Biophysique
Chimie physique générale
Histologie - Physiologie
Toxicologie
Biochimie
Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette
Mme BERTHE Marie-Catherine
M. DANGIEN Bernard
Mme MOREAU Blandine
Mme PAVIS Annie
M. TROCKLE Gabriel

Biologie Cellulaire
Biochimie
Mycologie
Pharmacognosie - Phytothérapie
Parasitologie
Pharmacologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Alain ASTIER

Professeur de Pharmacie Clinique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail et d'accepter la présidence de ce jury.

Je vous remercie de l'enseignement dont j'ai eu le privilège de bénéficier.

Que vous trouviez dans ce travail le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A MON JURY

Monsieur Bertrand CHARON

Docteur en Pharmacie

J'ai eu le plaisir et l'honneur de travailler à vos côtés durant cette année, et vous m'avez guidée dans l'apprentissage de mon métier.

Vous avez accepté de porter un regard critique sur ce travail et vous m'avez conseillée avec gentillesse et disponibilité.

Pour tout cela je vous remercie et je garderai un souvenir ému de mon passage à la Pharmacie Charon Bersauter.

Monsieur Gérard LEFAURE

Médecin Biologiste

En tant que professionnel vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

*A mes parents qui m' ont toujours soutenue et encouragée à perséverer dans tout ce que j'ai
entrepris.
Merci d'avoir toujours été là.
Je vous aime.*

*A mes frères, à tous les souvenirs vécus ensemble à Nancy et ailleurs, et à tous ceux à venir.
Je suis fière d'être votre sœur.*

*A mon amie d'enfance, Frédérique, qui m'accompagne depuis 20 ans et qui a toujours eu une
oreille attentive et disponible quand j'en avais besoin.
Tu es la sœur que je n'ai jamais eu.*

*A ma famille, si grande et si soudée qui m'a appris les valeurs essentielles de la vie.
A Didier, à Papa Jules et Mado, qui auraient été, j'en suis sûre, très heureux pour moi.
Je pense à vous.*

*A tous mes amis qui êtes là aujourd'hui.
C'est un honneur pour moi de partager ce moment avec vous.
Merci d'avoir toujours supporté mon humeur durant ces années.
Tous différents, vous m'avez cependant apporté, chacun, des grands moments de bonheur.
Merci.*



SOMMAIRE



1	DHEA : L'HISTOIRE	2
1.1	Découverte de la sécrétion chez l'homme.....	2
1.2	Métabolisme de la DHEA et du DHEAS chez l'homme.....	3
1.3	Administration de DHEA chez l'animal.....	3
1.4	Aujourd'hui.....	4
1.5	Dans l'avenir	5
2	ETHIQUE	6
2.1	Données actuelles	6
2.2	Problèmes en cours	6
3	BIOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA DHEA	8
3.1	Généralités sur les stéroïdes	8
3.2	Biochimie de la DHEA.....	11
3.3	Métabolisme de la DHEA.....	12
3.4	Formation des esters d'acide gras (AG) de la DHEA ou DHEAL	15
4	DIFFERENCES DE CONCENTRATION EN DHEA EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE.....	17
5	INOCUITE :	20
6	LA DHEA EST UN NEUROSTEROÏDE	23
6.1	Le cerveau du rat	23
6.1.1	La DHEA dans le cerveau est indépendante des organes stéroïdes périphériques.....	23
6.1.2	Synthèse de DHEA dans le cerveau	24
6.1.3	Métabolisme de la DHEA dans le cerveau	25
6.2	Variations des taux de DHEAS dans le cerveau : physiologie et pharmacologie	28
6.2.1	Ontogénèse	28
6.2.2	Rythmes circadiens et infradiens	29
6.2.3	Exposition aux hormones de l'autre sexe.....	29
6.2.4	Le stress.....	29
6.2.5	Intoxication aiguë à l'éthanol.....	31



6.3	La DHEA et le DHEAS sont des stéroïdes neuroactifs	32
6.3.1	Les effets neurotrophiques.....	32
6.3.2	Liaisons aux membranes synaptosomales.....	33
6.3.3	Fonction neuromodulatrice de la DHEA	34
6.3.4	La DHEA et le comportement	38
6.3.5	Corrélations cliniques.....	41
7	DHEA ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES	44
7.1	DHEAS et athérosclérose chez les hommes et les autres mammifères.....	44
7.2	Le DHEAS : une possible action biologique	45
7.3	Le DHEAS, l'obésité et les autres facteurs de risques cardiovasculaires	46
7.4	Le DHEAS et les issues cardiovasculaires tragiques.....	50
7.5	Données écologiques.....	51
8	DHEA ET SYSTEME IMMUNITAIRE.....	53
8.1	Age et immunité	53
8.2	La DHEA en tant qu'adjuvant de vaccin.....	57
8.3	La DHEA et le HIV.....	57
8.4	La DHEA et les rhumatismes arthritiques (RA) ou le lupus érythémateux disséminé (LED)...	58
8.5	La DHEA et le cancer du sein.....	59
9	DHEA, BIEN- ETRE ET LIBIDO	64
10	DHEA ET OSTÉOPOROSE.....	70
11	DHEA ET VIEILLISSEMENT CUTANÉ	75
	CONCLUSION.....	78

INTRODUCTION

QU'EST CE QUE LA DHEA ?

La DHEA ou Déhydroépiandrostérone est un stéroïde, c'est à dire un dérivé du cholestérol qui conserve l'essentiel de sa structure moléculaire. Absente des ingrédients animaux et végétaux de l'alimentation, la DHEA est, chez l'Homme, principalement synthétisée et sécrétée dans la circulation sanguine sous sa forme " sulfate " - symbolisée DHEAS - par les glandes surrénales.

Le sulfate de DHEA ou DHEAS est le stéroïde hormonal (c'est-à-dire produit par une glande endocrine) le plus abondant dans l'espèce humaine. Il est présent chez le fœtus, puis négligeable pendant l'enfance et augmente après l'âge de 7 ans environ, pour culminer entre 20 et 30 ans.

La production de DHEA et de DHEAS et leurs concentrations sanguines décroissent progressivement et profondément avec l'âge. Ainsi, après 60 ans, il reste en moyenne chez l'homme et la femme, moins du tiers de la concentration d'une personne jeune. Cette diminution physiologique avec l'âge est normale, mais elle a conduit à tenter un remplacement au cours du vieillissement, une sorte de traitement de substitution semblable à celui qui remplace les oestrogènes manquant chez la femme ménopausée et dont l'effet bénéfique est actuellement démontré. Il reste à prouver que la diminution de DHEA et de DHEAS est responsable d'une diminution avec l'âge de certaines fonctions de l'organisme ou de l'apparition de maladies et que le rétablissement des taux de l'adulte jeune inverse cette tendance. C'est ce que je vais tenter de faire durant ces quelques pages.

1 DHEA : L'HISTOIRE

La DHEA a été isolée initialement des urines humaines au début des années 1930. En 1954, Migeon et Plager l'ont caractérisée dans le sang de l'homme après traitement du plasma à pH acide. Ceci a été expliqué à posteriori, quand le professeur Baulieu a démontré, en 1960, par une expérience de chromatographie directe sur des stéroïdes liés à des acides conjugués, qu'il s'agissait de DHEA estérifiée par l'acide sulfurique : DHEA Sulfate ou DHEAS.

1.1 Découverte de la sécrétion chez l'homme

L'origine surrénalienne de la DHEA a été soupçonnée du fait :

- 1) - de la caractérisation de grandes quantités de DHEA dans les urines en cas de tumeurs (souvent malignes) des glandes surrénales,
- 2) - de son augmentation chez les hommes et les femmes après administration d'ACTH ou corticotropine, hormone hypophysaire stimulant la formation et la sécrétion de stéroïdes hormonaux par le cortex surrénalien,
- 3) - de sa diminution lorsque l'ACTH endogène est déprimé par administration de corticostéroïdes,
- 4) - de sa quasi-absence chez des patients souffrant d'insuffisance surrénalienne, et aussi parce qu'on ne démontrait pas de modification significative de la DHEA dans les cas de maladies des glandes sexuelles, testicules ou ovaires.

Des études histologiques précises, y compris histo-enzymologiques ont indiqué que la DHEA était produite par la zone réticulée, partie interne du cortex surrénalien (qui lui-même entoure, comme une écorce, la médullo-surrénale qui synthétise l'adrénaline). Pourtant on ne parvenait pas à extraire la DHEA avec les solvants organiques dissolvant les stéroïdes.

Il faut attendre 1959 et l'étude d'un cas de tumeur surrénalienne chez l'homme pour apporter la preuve que la DHEA était bien synthétisée par les surrénales, mais sous sa forme sulfate. Le DHEAS ne pouvant être extrait par les solvants des stéroïdes, libres, hydrophobes et généralement neutres, c'est une méthode originale, par chromatographie directe des stéroïdes conjugués, sans hydrolyse, qui fut utilisée. La production de DHEAS par les surrénales humaines normales, fut aussi démontrée en 1965 par le professeur Baulieu E.E. A l'époque, l'étonnement venait du fait que la sulfo-conjugaison décrite par les biochimistes américains Nose Y. et Lipman F. en 1964, était connue comme un processus de détoxification en permettant d'inactiver et de rendre hydrosolubles de nombreux composés organiques, en particulier hormonaux et médicamenteux pour en faciliter l'élimination urinaire. La découverte de son implication dans un processus de synthèse et de sécrétion au niveau d'une glande endocrine produisant des composés actifs était donc surprenante.

1.2 Métabolisme de la DHEA et du DHEAS chez l'homme

Chez l'homme, le métabolisme de la DHEA et du DHEAS fut particulièrement étudié au cours des années soixante, après administration essentiellement par voie orale ou injection intraveineuse; le plus souvent en utilisant des composés marqués avec des isotopes radioactifs, tritium et S35 surtout.

La transformation de la DHEA en DHEAS d'une part, et le métabolisme de la DHEA en androgènes et oestrogènes – en particulier en testostérone et 5 α -dihydrotestostérone, 5 α et 5 β -androstérone, androsténiol, oestradiol, et oestrone - furent confirmés. Il était important de démontrer que le métabolisme du DHEAS entraîne la formation des mêmes dérivés que celui de la DHEA elle-même, impliquant une activité sulfatasique hydrolysant le DHEAS dans l'organisme (principalement au niveau du foie et de l'intestin). Ainsi furent démontrées à la même période, la production de DHEAS au niveau surrénalien par Baulieu et al. (1965) ; et l'interconversion dans l'organisme de la DHEA et du DHEAS, par Vande Wiele et al. (1963).

Cependant les méthodes utilisées ne permirent pas d'identifier de la DHEA et du DHEAS dans le sang des animaux de laboratoire habituellement utilisés, ce qui aurait facilité les études sur la signification physiologique de leur diminution chez l'homme au cours du vieillissement. L'importance dans le fonctionnement de l'organisme de ce déficit au cours de l'âge ne peut donc être significativement évalué que directement par administration à l'être humain.

1.3 Administration de DHEA chez l'animal

Dans les années 1970, de nombreux travaux ont été menés chez l'animal de laboratoire (rat et souris surtout), étudiant les effets d'une administration de DHEA généralement mélangée à de la nourriture. ils ont montré que la DHEA à haute dose pouvait prolonger l'existence des animaux, prévenir certains cancers, des maladies virales, l'athéromatose, traiter certaines obésités d'origine génétique etc.

Ces résultats sont à utiliser avec prudence. La réalité des observations n'est pas mise en doute, mais leur interprétation et leur extrapolation aux problèmes humains sont difficiles.

En effet, les animaux de laboratoire utilisés, même jeunes, ont un taux négligeable de DHEA dans le sang, et l'administration de celle-ci ne peut avoir pour but de suppléer à un déficit hormonal endogène associé au vieillissement. De surcroît, les quantités de DHEA utilisées dans ces expériences correspondraient, chez les humains, à des doses massives tout à fait excessives et qu'il est inconcevable d'administrer. En effet, les fortes concentrations de métabolites actifs tels que les androgènes ou les oestrogènes risquant d'être produites, peuvent être indésirables voire dangereuses pour la santé.

1.4 Aujourd'hui

Aux Etats Unis :

Les résultats précédents obtenus chez l'animal ne sont donc pas directement transférables à l'homme, alors qu'ils ont attiré l'attention des médias grand public aux Etats Unis, qui leur ont fait une publicité irresponsable.

C'est beaucoup à cause de cela, et, hélas, avec la collaboration de médecins et scientifiques probablement plus intéressés par une certaine forme de glorification et/ou quelques profits matériels, que fut obtenu par plusieurs sociétés commerciales américaines, un Dietary Supplement Health and Education Act en 1994. Cette autorisation permet la mise en vente de DHEA en tant que complément nutritionnel, sans le contrôle de l'Agence du Médicament Américaine : la Food and Drug Administration ou FDA. Aucun contrôle de type pharmaceutique n'est donc exercé sur les conditions de production, la qualité chimique du stéroïde, les quantités proposées et effectivement présentes dans les préparations mises en vente, les associations à d'autres produits.

En Europe :

La mise en vente de la DHEA, en Europe, doit être contrôlée par les autorités sanitaires. L'authenticité, la qualité et la quantité du produit mis en vente doivent être théoriquement assurées et les médecins impliqués dans sa consommation. Ainsi la délivrance sous ordonnance obligatoirement est indispensable.

Afin que les conditions éthiques et scientifiques optimales soient réunies, il conviendrait de suivre la procédure normale de mise sur le marché d'un médicament et donc de soumettre le produit et son administration au jugement et au contrôle de l'AFSSAPS c'est à dire l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Cependant, à l'heure actuelle, le statut juridique de la DHEA est flou. Si elle ne peut pas faire partie d'une spécificité pharmaceutique, elle peut toutefois être dispensée en préparation magistrale. En effet, la DHEA ne figure pas sur la liste des matières premières interdites. Par défaut elle est donc autorisée comme matière première par l'AFSSAPS qui la considère comme «un produit en vrac, dont la distribution n'est pas interdite ». Les préparations magistrales à base de DHEA ne sont, de ce fait, pas soumises à une autorisation particulière.

Toutefois, si ces dernières sont tolérées en France, elles engagent pleinement les responsabilités conjointes du médecin prescripteur et du pharmacien qui exécute la préparation magistrale.

Le Conseil National des Médecins a d'ailleurs déconseillé la prescription de DHEA par ses confrères, compte-tenu de l'état actuel des connaissances et rappelle que c'est la responsabilité du médecin qui est en jeu.

1.5 Dans l'avenir

Les recherches s'orientent déjà sur l'intérêt thérapeutique d'une administration de DHEA ou de son sulfate dans des cas pathologiques particuliers, faisant ainsi passer la molécule du statut de produit à tropisme général et à possibilités préventives, à celui de médicament "ordinaire", obligeant son enregistrement immédiat selon les règles de la FDA.

Des études sur le lupus érythémateux aux Etats Unis et la myotonie de Steinert en France sont actuellement en cours.

2 ETHIQUE

2.1 Données actuelles

La DHEA est un produit naturel, synthétisé par l'organisme humain. Elle est facile à reproduire chimiquement et à obtenir dans un état de pureté absolue, sans contaminant qui pourrait être délétère pour la santé. A dose appropriée, elle est utilisable sans risque par toutes les voies d'administration qui ont été essayées jusqu'à présent c'est à dire par voie orale, injectable (sous cutanée, intramusculaire ou intraveineuse) ou cutanée.

Par "dose appropriée", il faut entendre, si l'on tient compte des connaissances actuelles, une dose qui n'entraîne pas une concentration en DHEA supérieure à la concentration physiologique des sujets adultes jeunes.

Il faut qualifier plus précisément l'administration orale de DHEA, la plus étudiée jusqu'à présent, en s'assurant que les contrôles nécessaires sont pratiqués, en déterminant et donc en vérifiant la qualité et la quantité du produit absorbé, et en comparant les résultats avec les observations faites sur des sujets parallèlement soumis à l'administration d'un placebo, en double aveugle c'est à dire sans que le patient ni le médecin ou le biologiste ne sache s'il est traité par la molécule active ou son placebo.

Jusqu'à présent, les études publiées ont concerné des doses journalières de DHEA de 50 à 100 mg, sur des périodes allant de quelques mois à un an, comme l'étude de Yen et al.(1995), concernant des femmes et des hommes de 50 à 60 ans, à qui on a donné 100 mg/j de DHEA durant six mois; ou celle de Legrain et al.(2000), réalisée sur des personnes des deux sexes de 60 à 80 ans, pendant un an avec des doses quotidiennes de 50 mg de DHEA; et récemment l'étude baptisée DHEAge et menée par les professeurs Emile Etienne Baulieu et Françoise Forette sur des hommes et des femmes de 60 à 79 ans à qui on a administré une dose de 50 mg/j pendant un an.

2.2 Problèmes en cours

Les pharmaciens ont le droit de vendre de la DHEA mais uniquement en préparation magistrale. Ils sont personnellement responsables de la qualité du produit, mais les contrôles règlementaires ne peuvent pas, techniquement, être faits à l'officine.

Les pharmaciens doivent donc s'en remettre à la bonne foi du fournisseur qui, lui, n'est soumis à aucun protocole d'analyse validé par les autorités de santé, et qui fournit un bulletin d'analyse de la DHEA qui "garantit" un contrôle qualité de chaque lot de DHEA commandé, que le pharmacien d'officine ne peut vérifier à son tour (cf annexe 1).

La DHEA utilisée chez nous est actuellement importée par plusieurs petites sociétés dont Distri B3 à Marseille et ADP à Vienne et Cooper à Melun, qui achètent la poudre de base en Chine, au Mexique ou en Inde. Cette poudre est obtenue à partir de végétaux (entre autre une plante grasse, le yam) contenant des précurseurs chimiques de la DHEA.

Le procédé est complexe mais le prix de revient est très bas.

Mais ce produit est-il vraiment pur ? L'exportateur chinois le garantit "sans arsenic" - heureusement ! - et sans métaux lourds.

Le professeur Baulieu déclare dans une interview donnée au Nouvel Observateur, en juin 2001, avoir pu consulter les références d'un importateur chinois : " il achète en Chine de la DHEA apparemment convenable, vendue ensuite, par petits paquets, aux pharmaciens, qui fabriquent les gélules. C'est certainement bien fait, mais cela n'a rien à voir avec les procédures appliquées par l'industrie pharmaceutique pour les médicaments autorisés, où par exemple, on met le produit en attente pendant des mois à une température donnée pour vérifier la stabilité.

Dans les officines, comment se garantir contre l'oxydation du produit ? Comment fixer une date de péremption ? Comment vérifier la pureté de la poudre et l'exactitude du dosage ?

En fait le maillon faible est là : dans la qualité du produit de base. Conclusion, quelle que soit la bonne volonté des différents acteurs, on ne peut garantir, en l'état actuel, la stabilité et la pureté du produit mis en vente."

En ce qui concerne les contre-indications, aucune autre que celles concernant les tumeurs ou risque de tumeurs hormonodépendantes n'ayant été détectée après administration orale quotidienne de 50 mg, à des hommes et des femmes de 60 à 80 ans et pour un an, il n'y a pas de problème éthique à proposer la DHEA à une autorisation de mise sur le marché.

D'après les observations préliminaires faites sur les patients ayant suivi le projet DHEAge, et l'extraordinaire expérimentation " sauvage " suite à l'utilisation non contrôlée de DHEA – légalement aux Etats-Unis et plus ou moins légalement dans d'autres pays – ainsi que l'étude favorable entreprise chez les personnes atteintes d'insuffisance surrénalienne ; un raisonnement logique permet de dire que :

avec un produit contrôlé pharmaceutiquement,
avec un examen préalable et le suivi d'un médecin,

l'administration orale d'une dose de DHEA entraînant des concentrations hormonales physiologiques, ne posera à priori aucun problème éthique si les contrôles sont pratiqués régulièrement (tous les six mois, par exemple).

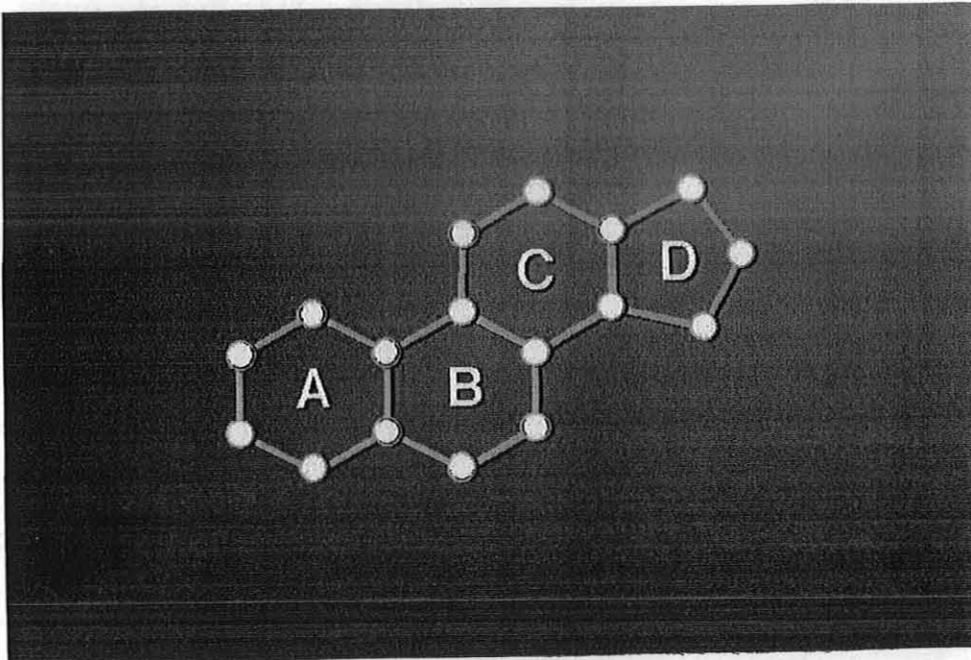
De même dans le cas d'administration cutanée, l'indication étant de prévenir ou de s'opposer au vieillissement cutané. Tant que les quantités de DHEA appliquées n'entraînent pas de variations de la concentration sanguine supérieure aux valeurs physiologiques, il n'y a pas non plus d'objection éthique à utiliser une crème à base de DHEA .

3 BIOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA DHEA

3.1 Généralités sur les stéroïdes

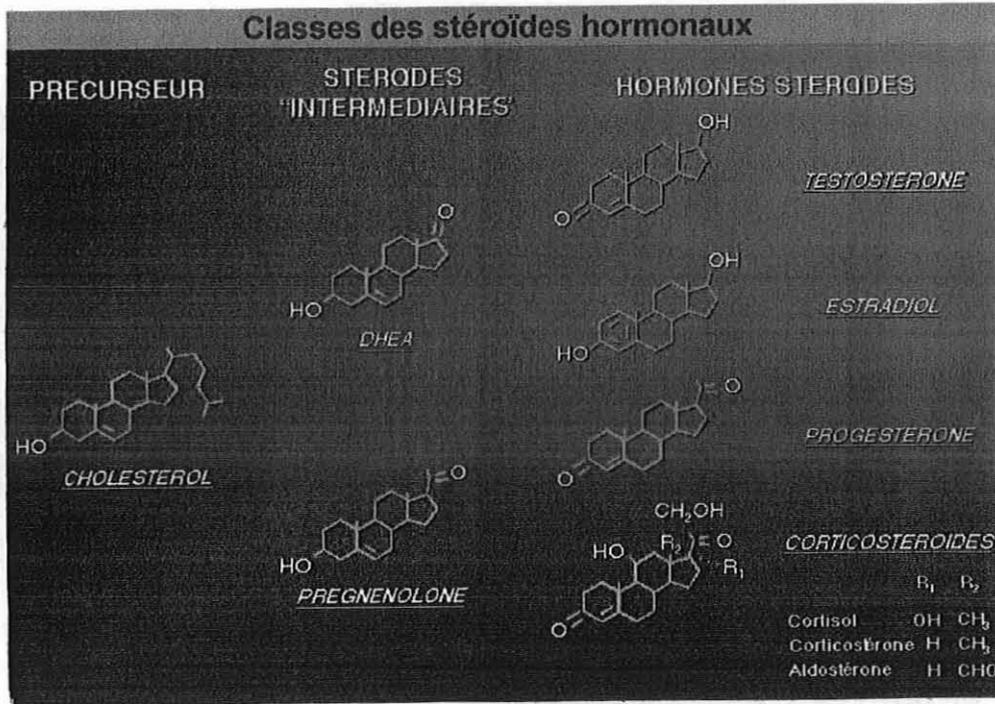
La DHEA ou déhydroépiandrostérone est un stéroïde en C19 dont le nom chimique est : 5-androsten-3 β -ol-17-one.

C'est une molécule de la famille des stérols, composés chimiques caractérisés par quatre noyaux formés d'atomes de carbone et assemblés selon le schéma suivant :

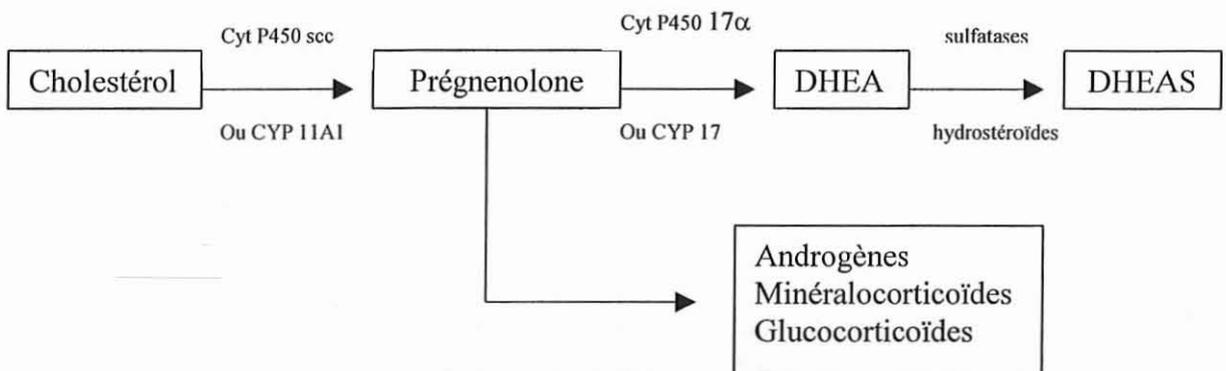


Le plus connu des stérols est le cholestérol, synthétisé dans tous les organismes animaux et largement utilisé dans la composition des membranes qui entourent les cellules et en délimitent les différents compartiments. Il est aussi transformé, en partie, en composés importants aux fonctions très diverses, et tout particulièrement en hormones stéroïdes.

Le cholestérol est transformé dans les cellules des glandes endocrines en stéroïdes intermédiaires, qui à leur tour sont transformés en hormones stéroïdes actives, sexuelles (testiculaires et ovariennes) et surrénaliennes (corticostéroïdes). Les intermédiaires, la DHEA et la prégnénolone (PREG), ont leurs propres activités biologiques au niveau des "cellules-cibles".

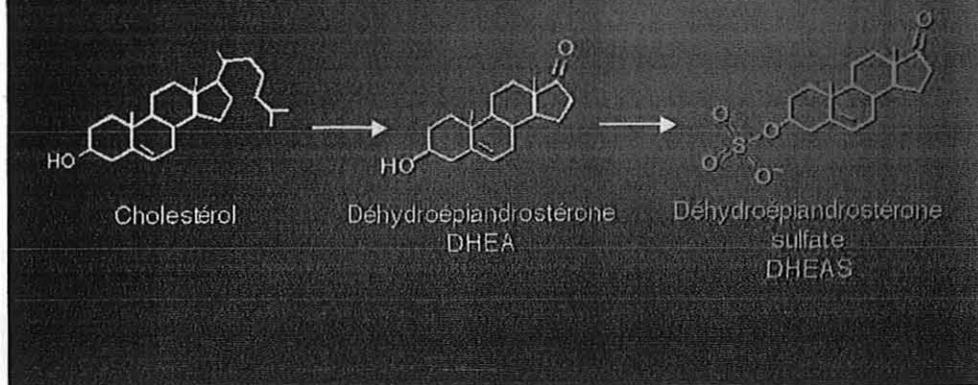


Pour l'essentiel, les cellules "stéroïdogènes" c'est à dire qui fabrique les stéroïdes, importent le cholestérol à partir du sang où celui-ci est présent en quantité importante. Le mécanisme impliqué dans cette importation et les transferts et réactions chimiques intracellulaires aboutissent à la synthèse de DHEA et de son sulfate comme suit :



CYP 17 = 17 α hydroxylase avec une activité 17,20 desmolase

Synthèse de la DHEA et du DHEAS à partir du cholestérol



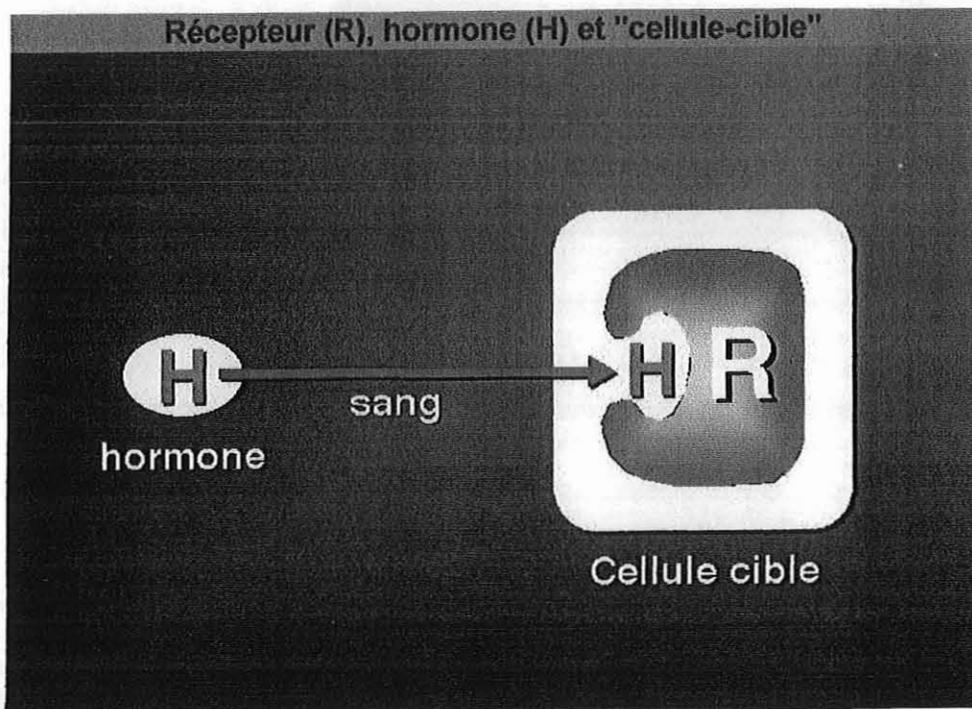
Ces cellules stéroïdogènes appartiennent principalement à des glandes endocrines, corticosurrénales, testicules, ovaires et aussi au système nerveux (la DHEA est alors considérée comme neurostéroïde).

Les stéroïdes hormonaux sont ensuite sécrétés dans la circulation sanguine et ils sont présents dans le sang à de très faibles concentrations de l'ordre du ng/ml.

Ils vont atteindre des cellules cibles et agir sur celles-ci grâce à des récepteurs spécifiques pour chaque hormone.

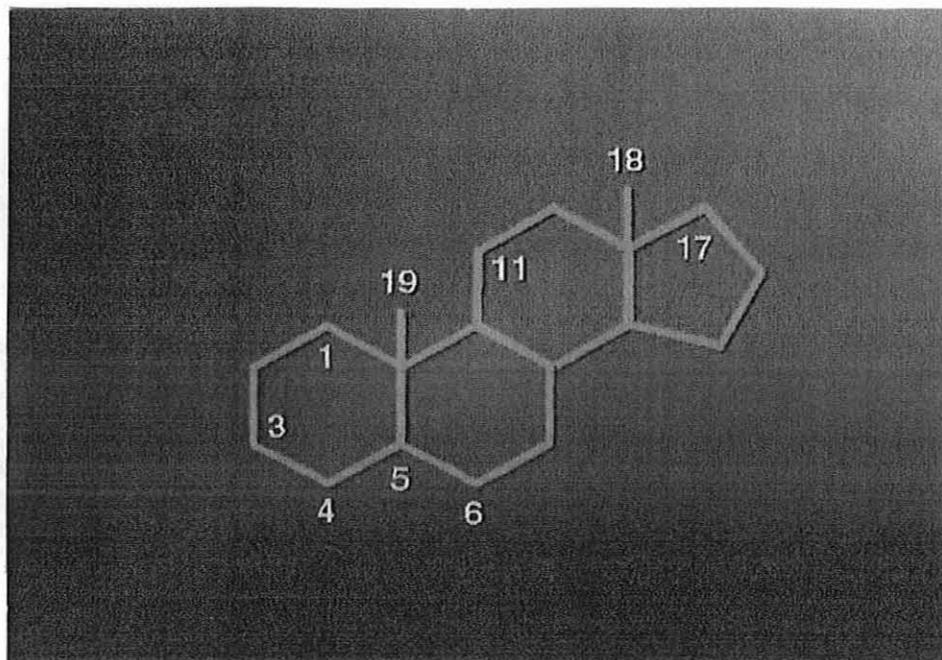
La réponse hormonale survient quand l'hormone se lie au récepteur dans la cellule cible.

Récepteur (R), hormone (H) et "cellule-cible"



3.2 Biochimie de la DHEA

La DHEA, ou déhydroépiandrosterone est un dérivé de l'androstane, noyau stéroïde à 19 atomes de carbone.

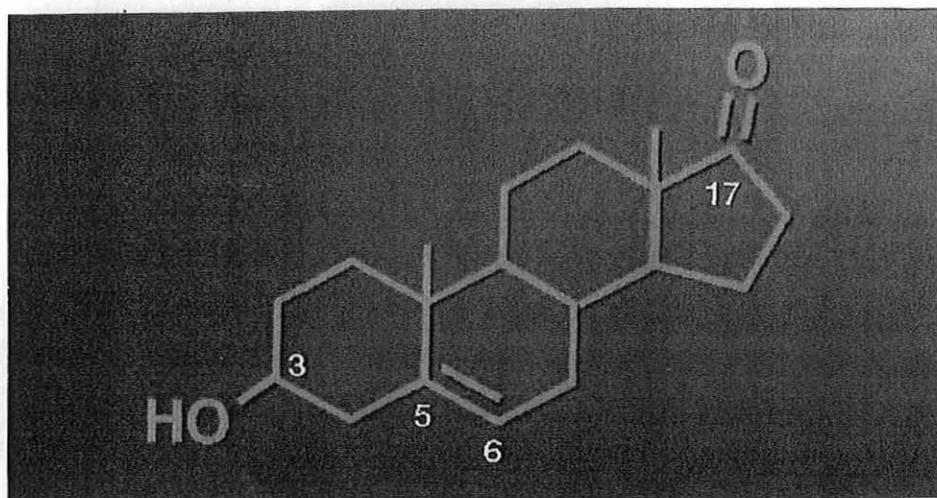


La DHEA a :

une double liaison entre les carbones 5 et 6 (comme le cholestérol), d'où le nom de "déhydro",

un groupement hydroxyl en C3, en configuration β , c'est à dire au-dessus du plan général de la molécule (on dit aussi "épi" ou "iso" d'où son nom parfois : déhydroisoandrosterone),

et une fonction cétone en C17 justifiant l'appellation de dérivé de l'androsténone – car un stéroïde à groupement cétonique en C17 a une action androgène -



Comme beaucoup d'autres substances, la DHEA est aussi dotée d'un nom distinctif, prastérone, sans signification chimique ou biologique évidente.

Le DHEAS : sulfate de déhydroépiandrostérone.

C'est la forme sécrétée principalement par les glandes corticosurrénales – précisément par les cellules de la zone réticulée, la zone la plus interne du cortex surrénalien, très développée chez le fœtus et qui régresse en partie à la naissance.

La structure du DHEAS implique une estérification de l'hydroxyle en C3 par l'acide sulfurique, catalysée par une enzyme " sulfotransférase " ou " sulfokinase ".

La sécrétion d'un sulfate par une glande endocrine est exceptionnelle car généralement, la sulfo-conjugaison est un mécanisme de détoxification et donc d'élimination de produits actifs, en particulier au niveau du foie et du tube digestif. C'est pourquoi, malgré la très grande vraisemblance de son origine surrénalienne, la sécrétion de DHEA a longtemps été méconnue : on cherchait la DHEA dans les surrénales mais elle échappait à la détection puisque, contrairement aux autres stéroïdes traités par les mêmes solvants organiques, elle ne se trouvait pas dans la fraction lipidique des extraits. Il fallait étudier la phase aqueuse, le sulfate (ionisé) étant hydrosoluble.

D'où le décalage entre la connaissance chimique de la DHEA et la démonstration de sa sécrétion surrénalienne sous forme de sulfate.

De plus, une autre particularité a retardé l'étude de la DHEA : la sécrétion importante de DHEAS – de l'ordre de 25 mg/j chez les adultes jeunes – ne se retrouve que dans l'espèce humaine ; en effet, il n'y a que des quantités négligeables de DHEA et de DHEAS chez la plupart des animaux de laboratoire, c'est à dire les rongeurs.

Seuls les grands singes tels que les gorilles et chimpanzés ont des taux notables, environ 10 à 50 % des taux humains ; mais ces animaux ne se prêtent pas à l'expérimentation. D'où la difficulté d'étudier la baisse de DHEA liée à l'âge.

3.3 Métabolisme de la DHEA

Remarque : le DHEAS ou sulfate de DHEA est le précurseur majeur de la DHEA. Il est courant de symboliser l'ensemble DHEA + DHEAS par DHEA(S).

Dans le sang, la DHEA est essentiellement liée à l'albumine, avec une petite quantité liée aux SHBG – Sex Hormon Binding Globulin, qui sont des protéines de liaison pour les hormones sexuelles – et une petite quantité libre.

La liaison avec l'albumine étant faible, celle-ci n'interfère pas dans le métabolisme de la DHEA.

La DHEA est donc éliminée rapidement du sang avec un taux de clairance métabolique d'environ 2000 l/j et une demi-vie de 15 à 30 minutes.

Le DHEAS est, lui, fortement lié à l'albumine ; une petite partie est libre dans le sang mais il n'est jamais lié aux SHBG. Sa liaison avec l'albumine est suffisamment forte pour influencer son métabolisme. De plus, sa "capsule" sulfate le protège de l'attaque des enzymes.

C'est pourquoi le DHEAS a une clairance métabolique d'environ 13 l/j – 5 à 20 l – et une demi-vie longue, de 7 à 10 h voir même de 24 h après administration orale de DHEA.

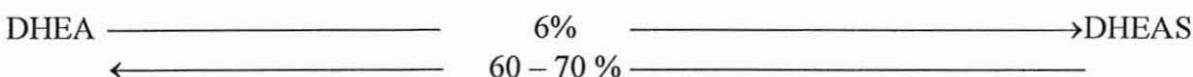
Il y a une grande variabilité interindividuelle au niveau de la demi-vie même si les valeurs moyennes apparaissent presque constantes et indépendantes de la dose ce qui confirme la linéarité dans la disposition de l'hormone.

Par contre il n'y a pas de différences significatives entre les deux sexes en ce qui concerne la demi-vie de la molécule.

Le DHEAS a une clairance métabolique très lente du fait de sa fixation à l'albumine, mais d'autres facteurs peuvent aussi influencer cette clairance, comme l'obésité. Il apparaît, en effet, qu'il existe une relation entre adiposité et clairance métabolique de la DHEA, ainsi qu'entre poids et clairance du DHEAS avec une clairance augmentée dans l'obésité.

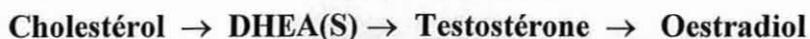
Il a été observé que le métabolisme de la DHEA augmente significativement après injection d'insuline chez l'homme mais pas chez la femme et la raison de cette différence n'est pas claire.

Les deux molécules DHEA et DHEAS interconvertissent entre elles dans de nombreux tissus dont le foie et l'intestin grâce à l'enzyme sulfotransférase ou sulfatase; puis 6 % environ de la DHEA retourne dans le sang sous la forme sulfate, tandis que 60 à 70 % du DHEAS est converti en DHEA et gagne le sang.



Ensuite la DHEA peut être convertie dans les tissus périphériques en puissants dérivés hormonaux.

En effet, les glandes sexuelles, testicules ou ovaires, produisent et sécrètent des hormones sexuelles, les plus classiques étant la testostérone (hormone mâle) et l'oestradiol ou folliculine (hormone femelle). Pour ce faire, une série de transformations chimiques se produit, en partie liées à la transformation du cholestérol en DHEA qui, à son tour peut donner de la testostérone, cette dernière hormone pouvant enfin être transformée en oestradiol par aromatisation, selon le schéma :



La DHEA peut aussi être convertie en puissants androgènes, et à travers sa transformation en androst-5-ène 3 β , 17 β -diol, agir, également, en tant qu'oestrogène.

Il y a donc formation de DHEA dans les glandes sexuelles en tant que précurseur des hormones sexuelles mais elle n'est pas sécrétée hors de ces glandes.

En fait ni la DHEA ni son sulfate n'ont d'activité androgénique ou oestrogénique par eux-mêmes. Mais dans de nombreux tissus, comme la prostate, par exemple, qui répond aux androgènes, la DHEA est transformée en testostérone qui peut, alors, exercer son activité androgénique (d'où le nom d' "androgène faible" sous lequel la DHEA a été initialement connue). La testostérone peut à son tour être transformée en oestradiol par un système enzymatique, l'aromatase, très répandu dans l'organisme – dans le foie, le tissu adipeux, le cerveau –.

La DHEA peut aussi avoir, indirectement, une activité estrogénique, mais celle-ci est 3 à 10 fois inférieure à l'activité androgénique.

En résumé, DHEA et DHEAS sont les précurseurs d'environ 50 % des androgènes de l'homme adulte, 75 % des oestrogènes actifs chez la femme préménopausée et quasi 100 % des oestrogènes actifs après la ménopause.

D'ailleurs, chez la femme, les taux de DHEA varient en fonction de son état physiologique :

- chez la femme qui n'est pas enceinte, des petites quantités de DHEA(S) peuvent, par aromatisation, donner des oestrogènes, mais cette quantité d'oestrogènes ainsi formée est trop petite pour que la DHEA soit considérée comme une importante source d'oestrogènes circulants.

De plus, il n'y a pas de différences significatives concernant la concentration plasmatique de DHEA(S) durant les différentes phases du cycle menstruel : le taux est le même deux jours, quinze jours ou trois semaines après le début des menstruations.

- chez la femme postménopausée, il y a une augmentation de la transformation de DHEA en oestrogènes par rapport à la femme jeune, et elle peut, dans ce cas, être une importante source d'oestrogènes.

- pendant la grossesse, le métabolisme de la DHEA et de son sulfate est augmenté et les deux composés sont une source importante d'oestrogènes via aromatisation dans le placenta. L'augmentation du métabolisme est en rapport avec la semaine de gestation. La clairance métabolique augmente aussi pendant la grossesse, résultant d'une augmentation de la 16 α -hydroxylation et de l'aromatisation.

De plus, chez la femme, le DHEAS induit de la testostérone et de l'androsténone dans des proportions plus grandes que la DHEA. Les raisons de ceci restent encore incertaines mais une hypothèse serait que le DHEAS circulant pourrait être capté par les follicules ovariens et devenir une importante source de testostérone à l'intérieur de ces follicules, puis être sécrété, ensuite, tel que dans le sang.

Le DHEAS deviendrait alors, chez la femme, un important précurseur de la testostérone circulante.

En ce qui concerne l'élimination de la DHEA et du DHEAS, puisque qu'il y a interconversion entre ces deux molécules, elles sont retrouvées métabolisées de la même façon et apparaissent dans les urines sous forme de sulfate et de glucuronide.

Le DHEAS peut être métabolisé directement en composé sulfaté sans subir d'hydrolyse préalable.

3.4 Formation des esters d'acide gras (AG) de la DHEA ou DHEAL

De même que le DHEAS est un réservoir de DHEA, les esters d'acide gras formés dans les tissus, sont aussi une bonne réserve de DHEA.

Dans les tissus cibles, il y a une enzyme, l'Acyl- Coenzyme A-Cholestérol Transférase ou ACAT, qui permet la fabrication de dérivés stéroïdes non polaires, qui sont ensuite stockés dans les tissus cibles et forment un réservoir d'oestrogènes et d'autres hormones sexuelles dans ces tissus.

Il existe une enzyme similaire qui circule dans le sang, la Lécithine-Cholestérol-Acyl Transférase ou LCAT. Celle-ci permet la transformation suivante :

Cholestérol + AG-phosphatidylcholine → ester de cholestérol + lysophosphatidylcholine

Cette enzyme LCAT peut faire de même avec d'autres stérols mais il faut pour cela que le substrat ait un groupement hydroxyl -OH en β sur le C3 et que les cycles A et B soient en configuration TRANS.

C'est le cas de la DHEA, du PREG, et du 5-DIOL, qui peuvent être transformés dans le sang, en analogues non polaires grâce à la LCAT.

On trouve, dans la circulation, des macromolécules, les lipoprotéines, constituées de lipides comme les phospholipides ou le cholestérol qui sont en liaison avec le milieu aqueux; d'esters de cholestérol ou de triglycérides qui forment le coeur; et de protéines comme les apolipoprotéines, le LCAT ou le Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP).

Elles sont divisées en plusieurs groupes :

- les VLDL ou Very Low Density Lipoprotein

- les LDL ou Low Density Lipoprotein qui délivrent le cholestérol aux cellules périphériques

- les HDL ou High Density Lipoprotein qui permettent la suppression de l'excès de cholestérol dans les cellules. En fait le cholestérol logé dans les HDL est transformé en ester de cholestérol, par la LCAT, puis il est incorporé dans le coeur de la particule.

Les acides gras de la DHEA sont, de la même façon, formés dans les HDL par la LCAT, puis transférés dans les LDL. En fait les acides gras forment une longue chaîne et rendent la molécule DHEAL hydrophobe, c'est pourquoi celle-ci s'associe aux macromolécules lipoprotéiques pour faciliter sa solubilité en milieu aqueux.

De plus les lipoprotéines contribuent à la fabrication des stéroïdes par la glande surrénale, les gonades et le placenta. Il y a donc, dans ces tissus, des récepteurs pour les lipoprotéines.

Ainsi une expérience menée par Provencher et al. (1992), a montré qu'en mettant en contact dans le même milieu, des molécules marquées de LDL-PREG-AG et des cellules granuleuses de porc, on obtenait des lipoprotéines marquées dans ces cellules puis de la progestérone et du 20 α -OH-progestérone.

De même avec des molécules marquées de LDL-DHEA-AG mises en contact avec des cellules cancéreuses contenant l'activité β -OH-deshydrogénase, on obtient de la DHEA et du 5-DIOL.

En conclusion nous pouvons dire que l'activité des enzymes stéroïdes présentes dans les tissus périphériques est importante dans la régulation de la production des stéroïdes actifs.

Comme la majorité de la DHEA est liée à l'albumine et que la DHEA libre est la seule disponible pour les cellules, il est possible que les acides gras de la DHEA représentent une fraction non négligeable de DHEA disponible pour les tissus puisque les molécules "lipoprotéines-DHEAL" sont facilement disponibles.

Les acides gras de la DHEA logés dans les LDL peuvent être une importante source de préhormone pour les androgènes et les oestrogènes.

4 DIFFERENCES DE CONCENTRATION EN DHEA EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE

Le DHEAS est le stéroïde le plus abondant dans la circulation sanguine. Sa concentration plasmatique, chez l'homme, est fortement dépendante de l'âge, et, à moindre degré, du sexe.

Le niveau plasmatique du DHEAS est donc :

- élevé durant la période néonatale : la concentration dans le cordon ombilical est à peu près égale à la concentration chez l'adulte.

La production de DHEAS par la glande surrénale fœtale est stimulée par la corticotropine. En fait pendant la vie fœtale intra-utérine, le DHEAS est quantitativement l'androgène majeur sécrété par la glande surrénale fœtale. Il est produit principalement par la zone fœtale unique de la glande, et après une hydroxylation au niveau du carbone 16 dans le foie fœtal, et la glande surrénale, il est métabolisé et utilisé comme substrat pour les oestrogènes placentaires.

On ne sait pas encore si le DHEAS joue un autre rôle, en particulier dans le développement du fœtus. Une hypothèse possible serait qu'il stimule la production d'IGF 1 – métabolite de l'hormone de croissance – comme il a été rapporté chez l'adulte ; ce facteur de croissance étant abondant à cette période de la vie.

- Puis il chute et reste bas jusqu'à l'âge de 7 ans. En fait le cortex surrénalien très développé pendant la vie fœtale, régresse après la naissance.

- Il augmente ensuite au moment de la puberté. D'ailleurs les manifestations androgéniques de la puberté telles que l'apparition des poils pubiens et axillaires pourraient être dues à une augmentation de l'activité surrénalienne.

- Pour atteindre un pic vers 20 ou 30 ans, avec des valeurs normales comprises entre 2 et 6 µg/ml soit 5 à 15 µM chez l'homme et 20 % de moins chez la femme.

- Enfin une baisse s'opère régulièrement après la trentaine, de l'ordre de 60-70 µg/ml/an soit 2 % / an environ.

Ce déclin devient visible vers la soixantaine et il ne reste même pas 20 % du maximum après soixante dix ans en général.

Cependant il y a de fortes variations interindividuelles à l'intérieur de chaque tranche d'âge en ce qui concerne la concentration plasmatique de DHEAS. Divers facteurs comme le sexe, l'état de santé, ou les composantes génétiques ont une influence sur le taux de DHEAS.

Le pic chez l'homme apparaît, en général, entre 20 et 24 ans avec une chute du taux de DHEAS d'environ 70 % après soixante dix ans; tandis que chez la femme, le pic est atteint entre 15 et 19 ans et l'on arrive à 50 % du taux maximum après 70 ans.

Les valeurs moyennes de DHEAS sont significativement plus élevées chez les hommes (10 à 20 %) que chez les femmes à tous les âges de 20 à 69 ans, mais les taux de DHEA sont plus importants chez la femme. Il y aurait une différence intrinsèque dans les deux sexes au niveau du métabolisme du stéroïde : la conversion du DHEAS en DHEA est plus importante chez la femme, et suggère donc que la dose quotidienne optimale à administrer à la femme, doit être plus faible que pour l'homme.

En effet, une étude faite sur cinq femmes et six hommes sains, concernant le métabolisme d'un traceur marqué du DHEAS, le H_3 -DHEAS, a montré deux différences majeures entre les sexes :

1) - L'excrétion urinaire totale de produits marqués est plus importante chez la femme. Ceci serait dû à une plus grande excrétion de conjugués non glucuronides et non sulfates. Cette différence est d'ailleurs analogue à celle concernant le métabolisme de l'oestradiol. L'hypothèse est qu'il y aurait une diversion de l'excrétion de ces conjugués chez la femme, à partir de la voie biliaire vers la voie urinaire ; ceci parce que la capacité d'excrétion biliaire est plus faible chez la femme du fait de son haut taux oestrogénique.

2) - La conversion en androstérone et α -étianolone (métabolite de la testostérone et d'hormones corticosurrénales, dépourvu d'action hormonale) est considérablement plus importante chez la femme.

Or cette conversion impose un premier clivage du DHEAS en DHEA et ceci veut donc dire que ce clivage est beaucoup plus important chez la femme que chez l'homme ; et donc le ratio DHEA/DHEAS est plus important dans le plasma de la femme que dans celui de l'homme.

Il n'y a apparemment aucun rythme annuel, mensuel, saisonnier ni nyctéméral, mais certains auteurs ont constaté un rythme circadien dans le taux salivaire de DHEAS ainsi qu'une fluctuation circadienne, non pas du DHEAS, mais de la DHEA.

Des études ont montré que, chez la femme comme chez l'homme, la diminution de la concentration en DHEA est essentiellement, si ce n'est exclusivement, due à une baisse de production par la surrénale - appelée "adrénopause" - se manifestant par un faible taux sanguin de DHEA(S) avec maintien du taux de cortisol ; et non à un changement de métabolisme.

D'où l'intérêt de la concentration plasmatique de DHEA en tant que marqueur individuel de la production surrénalienne : les variations diurnes sont limitées et il n'y a pas de changement notable du métabolisme avec l'âge.

La clairance métabolique ne semble pas non plus être altérée avec l'âge.

Des recherches ont suggéré qu'une baisse de l'activité 17, 20 desmolase (qui transforme la prégénolone en DHEA) pourrait être responsable de la dramatique réduction de sécrétion de DHEA(S) avec l'âge, par les surrénales et c'est pourquoi elle ne serait donc pas observée pour le cortisol, qui, lui, ne diminue pas avec l'âge, ni pour l'ACTH.

5 INOCUITE :

La DHEA a été administrée expérimentalement dans de nombreuses études comptant chacune quarante sujets ou plus. De plus, un nombre inconnu de gens en consomment régulièrement en tant que complément nutritionnel. Et les effets secondaires sévères qui ont été rapportés à ce jour sont minimes.

Les études sur l'administration orale ou percutanée de DHEA, à des doses variant entre 25 et 1600 mg/j, ont montré que la DHEA est bien tolérée. Même durant une administration prolongée de plusieurs semaines, les effets secondaires éventuels sont légers : hirsutisme, céphalée, acné.

Une étude a été menée par le professeur Baulieu, avant l'étude DHEAge, pour déterminer le métabolisme de la DHEA après administration orale, et particulièrement pour voir si une dose journalière orale de 25 ou 50 mg pouvait ou non conduire à un excès de DHEA(S) et/ou à la formation et l'accumulation d'un excès d'hormones actives comme la testostérone ou l'oestradiol (E2) pouvant avoir des effets indésirables.

Les conclusions de l'étude montrent qu'il n'y a aucune accumulation de DHEAS ni de DHEA, après huit jours de traitement, et ce pour chaque dose et pour les deux sexes.

Dans les deux sexes, quelle que soit la dose de DHEA, les pics d'oestradiol et de testostérone restent dans les limites des taux normaux de l'adulte jeune. Ce résultat confirme donc la sécurité d'utilisation de la DHEA.

De plus, le pic d'oestradiol observé après administration de 50 mg de DHEA est compatible avec une action oestrogénique, surtout dans la prévention de la perte osseuse chez la femme ménopausée. La transformation limitée de DHEA(S) en hormones actives semble donc bénéfique en tant que traitement de substitution et sans aucun problème pour une administration prolongée.

En ce qui concerne les pics de testostérone, l'essai " DHEAge " mené par les professeurs Baulieu E.E. et Forette F., et ayant duré un an environ, n'a donné cliniquement, aucune preuve concernant d'éventuels symptômes androgéniques délétères.

Cette étude DHEAge est un essai multicentrique incluant sept centres gériatriques. Elle a été réalisée en groupes parallèles randomisés, en double aveugle contre placebo. Elle inclut 280 sujets ambulatoires, âgés de 60 à 79 ans : 70 hommes et 70 femmes de moins de 70 ans, et 70 hommes et 70 femmes de 70 ans et plus. La DHEA ou son placebo sont administrés par voie orale pendant 365 jours à raison de 50 mg/j.

Les conclusions de cette étude ont, entre autre, mis en évidence qu'une administration orale prolongée de DHEA chez les sujets âgés augmente les taux de DHEAS jusqu'aux taux des adultes jeunes après six à douze mois.

Chez l'homme, ni les taux de testostérone ni ceux d'oestradiol ni même ceux d'ADG (Androstène Dione Glucuronide = marqueur fiable du pool total de testostérone) n'ont excédé ceux des adultes jeunes après ces six à douze mois de traitement.

Chez la femme, on peut trouver certaines différences : le taux de testostérone augmente transitoirement au-dessus des taux de l'adulte jeune dans 21 % des cas, mais presque toutes les femmes retrouvent un taux normal après un an de traitement.

Cette étude conduit donc à d'importantes observations pharmacodynamiques :

Chez la femme comme chez l'homme, la DHEA ne s'accumule pas après une administration prolongée, et les taux de DHEAS après douze mois de traitement sont plus bas que ceux observés à six mois.

De plus, la baisse de testostérone chez la femme et d'ADG dans les deux sexes, entre six et douze mois de traitement, suggère la possibilité d'un mécanisme d'adaptation après une administration à long terme, conduisant à limiter le niveau de molécules androgéniques.

Cette tendance est cependant plus prononcée dans les groupes de personnes " plus jeunes " par rapport aux plus âgées. De plus il n'y a pas de baisse similaire d'oestradiol.

Morales et al., ainsi que Mortola, après administration orale de 1600 mg/j de DHEA pendant 28 jours, ont décrit des changements dans les concentrations hormonales mais aucun changement significatif au niveau physique, hépatique, thyroïdien, sanguin, ni urinaire n'a été observé durant toute l'étude.

De plus une seule femme s'est plainte d'hirsutisme pendant le traitement avec la DHEA et une durant la prise de placebo ; les deux femmes ayant vu cet effet secondaire disparaître à l'arrêt du traitement.

Dyner et al. ont conduit une étude de seize semaines sur des HIV-séropositifs à qui on a administré de fortes doses de DHEA, de 750 à 2250 mg/j.

Aucune toxicité sérieuse n'a été rapportée chez trente et un hommes séropositifs, même si divers effets secondaires anodins ont été notés, sans doute dus au virus HIV, et aux autres conditions médicales.

Aux doses les plus fortes, il y a une tendance à la congestion nasale, à la fatigue, et aux maux de tête. De plus, à la dose de 2250 mg/j, un patient a noté une insomnie plus ou moins importante.

En conclusion nous pouvons donc dire, que même s'il n'y a pas d'accumulation de stéroïdes et même si l'augmentation du taux d'hormones actives reste dans les limites des taux normaux de l'adulte jeune ; il convient de faire passer aux personnes prenant des doses de DHEA supérieures ou égales à 50 mg/j, les contrôles biologiques et cliniques appropriés, dans des intervalles de temps raisonnables.

De plus, compte tenu de l'absence de données à ce sujet, la prudence est de mise chez les hommes ayant eu, ou à fortiori étant atteints de cancer de la prostate dit "hormonosensible" aux androgènes tels que la testostérone. De même chez la femme atteinte de cancer du sein ou de l'utérus stimulables par les oestrogènes, ou ayant des antécédents familiaux.

En effet l'administration de DHEA aux doses compensant la baisse de DHEAS endogène, provoque une augmentation modeste des androgènes et oestrogènes – même si ceux-ci restent inférieurs aux niveaux observés chez l'adulte jeune -.

De même il n'est pas légitime d'associer de la DHEA avec le traitement hormonal de substitution prescrit souvent après la ménopause. Car on peut arriver alors à des taux d'oestrogènes impliquant un certain risque.

6 LA DHEA EST UN NEUROSTEROÏDE

Des observations ont été faites sur la biosynthèse de la DHEA et de son sulfate, au niveau du cerveau de rats mâles adultes et celles-ci ont été inattendues, sachant que les glandes stéroïdogéniques des rongeurs, en particulier les surrénales, ne produisent pas de DHEA. Il y a ensuite eu une extension de ces informations aux autres mammifères et même à certains vertébrés.

6.1 Le cerveau du rat

DHEA et DHEAS ont été mesurés par Robel et Baulieu (1996), dans les surrénales, les testicules, les reins, le plasma et le cerveau chez des rats mâles de onze semaines.

Les concentrations de DHEAS sont basses; à la limite de la sensibilité dans le plasma, et légèrement supérieures dans le foie, la rate, les testicules et les reins. Mais le taux de DHEAS est beaucoup plus important dans le cerveau, particulièrement dans la partie postérieure.

Les concentrations de DHEA, elles, sont dans les limites du décelable dans tous les organes étudiés et ne permettent donc pas de mesures exactes.

En ce qui concerne les acides gras de la DHEA, leurs concentrations se situent entre celles de la DHEA et celles du DHEAS, sauf dans les surrénales où ces DHEAL constituent la majeure partie des dérivés conjugués alors que la DHEA n'est même pas détectable.

6.1.1 La DHEA dans le cerveau est indépendante des organes stéroïdes périphériques

Afin de prouver cette affirmation, le DHEAS a été mesuré dans le plasma et le cerveau de rats mâles ayant subi des manipulations endocrines :

1) - Injection de produits inhibant la sécrétion endogène de corticotropine, hormone polypeptidique du lobe antérieur de l'hypophyse, qui stimule la sécrétion des hormones corticoïdes par les glandes surrénales.

Aucun changement net n'est observé concernant la DHEA dans le cerveau.

2) - La concentration de DHEAS dans le cerveau se trouve inchangée, un jour après la castration de rats, alors que la testostérone a complètement disparu.

Il n'y a aucune différence notable entre les mâles castrés et les animaux de contrôle après quinze jours.

Ces résultats peuvent être expliqués par une large et ancienne accumulation de DHEAS dans le cerveau, survenant d'une source extrasurrénalienne.

En se basant sur ces observations, il a été émis l'hypothèse que la DHEA et son sulfate pourraient être considérés comme des neurostéroïdes c'est à dire des stéroïdes directement synthétisés dans le cerveau quels que soient leurs précurseurs.

6.1.2 Synthèse de DHEA dans le cerveau

De façon logique, on estime qu'il y a deux réactions, à partir du cholestérol, pour obtenir de la DHEA, comme il a été décrit, au préalable, pour les glandes stéroïdes :



La première réaction s'effectue grâce au cytochrome P450_{scc} ou CYT P450_{scc} et la seconde sous l'action du CYT P450_{17α}.

Dans le cerveau, les concentrations de PREG et PREGS sont environ équivalentes et à peu près dix fois supérieures à celles trouvées dans le plasma. En fait, tout comme DHEA(S), les taux de PREG(S) dans le cerveau, sont, au moins en partie, indépendants de la présence ou de l'activité des glandes stéroïdes.

- La réaction " cholestérol → prégnénolone " dans le cerveau du rat :

Robel et Baulieu ont pratiqué plusieurs expériences :

Incubation de cellules gliales de cerveau de rat avec un précurseur du cholestérol .
Obtention de cholestérol et autres dérivés.

Incubation d'oligodendrocytes de rat avec du cholestérol.
Obtention de prégnénolone.

Sachant qu'il n'y a qu'une seule chaîne de clivage du cholestérol et que celle-ci utilise le CYT P450_{scc}, ces deux expériences prouvent bien la présence du CYT P450_{scc} dans le cerveau des rats. Cette enzyme a d'ailleurs une structure similaire chez les rongeurs, les bovins et les humains.

- La réaction " prégnénolone → DHEA " dans le cerveau du rat :

Incubation de PREG marquée - H₃PREG - avec des "tranches de cerveau", des cultures de cellules gliales, des astrocytes, des neurones de rat.
Il n'y a jamais eu aucune production de métabolite ayant le comportement chromatographique de la DHEA.

De plus les essais réalisés afin de démontrer l'existence d'un antigène du CYT P450 17α dans le cerveau du rat sont restés sans succès.

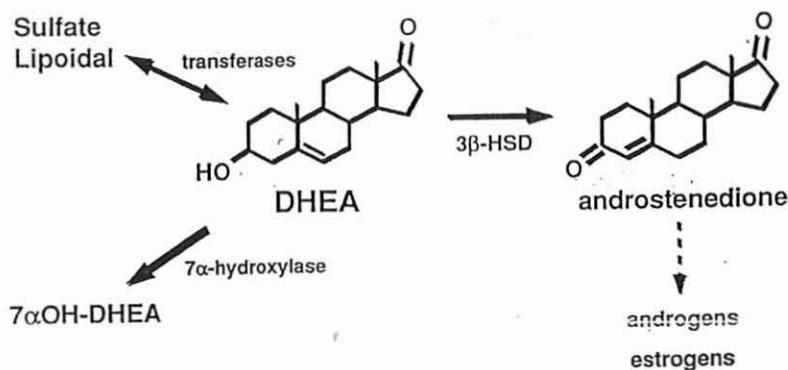
Il semblerait, en fait, que la biosynthèse de la PREG ait lieu dans la rétine du rat, là où la PREG est le stéroïde le plus abondant et où l'on trouve, de manière controversée, du 17α OH-PREG et de la DHEA. Mais la présence et l'activité du CYT P450 17α dans la rétine n'ont pas été démontrées de façon concluante.

Comment, sans l'aide du CYT P450 17α , peut-on alors obtenir de la DHEA dans le cerveau, à partir du prégnénolone ?

Prasad et al. (1994) ont suggéré une formation intermédiaire entre cholestérol et DHEA, de cholestérol 17,20 cycloperoxyde ou cholestérol 17 hydroperoxyde, un passage biochimique hypothétique appelé " passage hydroperoxyde ". L'enzyme responsable de cette conversion n'est pas connue.

6.1.3 Métabolisme de la DHEA dans le cerveau

La DHEA et le DHEAS sont impliqués dans une série de conversions métaboliques qui conduisent à la formation d'androgènes et d'oestrogènes biologiquement puissants .



General outline of DHEA metabolism in brain.

6.1.3.1 DHEA → Androstènedione : Activité 3β-OH stéroïde deshydrogénase, Δ5 → 4 Isomérase (3β-HSD)

Des observations préliminaires ont montré que le cerveau du rat pouvait convertir le composé marqué H₃.DHEA en H₃.androstènedione.

L'activité 3β-HSD a été clairement établie, par Robel et al. (1987), avec des tranches ou homogénats de parties de cerveau mis en culture avec le substrat H₃.REG, pour obtenir de la progestérone marquée, H₃.PROG.

Il existe cinq isoformes de l'enzyme 3β-HSD chez le rat. Il est important de déterminer l'expression du gène de cette enzyme dans le cerveau et d'établir son degré d'analogie avec les isoformes déjà clonées.

Une étude d'hybridation in situ, utilisant un oligonucléotide commun aux cinq isoformes connues, a démontré la présence d'ARNm du 3β-HSD dans les neurones du bulbe olfactif, du striatum, du cortex, du thalamus, de l'hypothalamus, du septum, de l'hippocampe et du cervelet. Le cervelet montre le plus haut taux de cet ARNm.

Puis par PCR (Polymerase Chain Reaction), une réaction amplifiant les fragments d'ADNc et permettant l'obtention d'une séquence de nucléotides, il a été déterminé l'isoforme de l'enzyme. C'est une isoforme proche de l'isoforme I, la plus répandue dans les surrénales et les gonades. Des expériences réalisées sur cultures cellulaires ont indiqué que l'activité 3β-HSD pouvait être régulée par la densité cellulaire.

Des cellules de type astrocytes ont été obtenues à partir de cerveau foetal de rat, et elles ont été rassemblées sous forme de "plaques" de cellules, de faible, moyenne et forte densité. Elles ont été maintenues ainsi pendant 21 jours.

Puis elles ont été incubées avec de la DHEA marquée, [C14] DHEA, pendant 24 heures et les métabolites marqués ainsi formés ont été analysés.

La DHEA fut soit oxydé en androstènedione (activité 3β-HSD), soit convertie en 7α-OH DHEA (activité 7α hydroxylase).

En fait, avec les plaques cellulaires de faible densité, l'androstènedione formé représente environ 10 % de la radioactivité décelée dans le milieu, soit dix fois plus que le 7α-OH DHEA.

Par contre, avec les plaques cellulaires de forte densité, on obtient une faible quantité d'androstènedione alors que la conversion en 7α-OH DHEA est au moins égale à 50 %.

Il semble donc que l'activité 3β-HSD soit inhibée par les contacts cellule-cellule.

La nature des métabolites formés dépend donc de l'état d'agrégation des cellules et ceci pourrait prendre part dans les conditions physiologiques ou pathologiques comme repère des tumeurs astrogliales ou des lésions du système nerveux central.

Afin de connaître l'étendue de l'activité 3β-HSD dans le cerveau du rat, on a étudié un rat mâle traité pendant sept jours avec du trilostane, un inhibiteur du 3β-HSD. DHEA et DHEAS n'ont pas augmenté chez ce rat, ce qui suggère que la conversion DHEA → androstènedione est peu abondante in vivo.

6.1.3.2 DHEA → 7α-OH DHEA : Activité 7α hydroxylase

Cette réaction a lieu au niveau des microsomes du cerveau du rat et nécessite du NADPH. Le métabolite formé, 7α-OH DHEA, est un métabolite polaire. Cette activité est faible chez le rat prépubère et augmente cinq fois plus chez l'adulte.

Le métabolisme quantitativement important conduisant au 7α-OH DHEA, et qui est fortement dépendant de la densité cellulaire, pourrait contribuer au contrôle des concentrations de stéroïdes neuroactifs et par conséquent à celui des activités du cerveau.

6.1.3.3 DHEA → DIOL : Activité 17β-OH stéroïde oxydoréductase ou 17β-HOR

Plusieurs gènes codant pour l'enzyme 17β-HOR ont été clonés. Des isoformes différentes sont spécifiques de l'activité 17β-HOR au niveau oestrogénique et androgénique.

En incubant des cellules de diverses régions du cerveau de rat avec du H₃DHEA, sans ajouter de cofacteur, les substrats obtenus ont été du H₃Androstènedione et du H₃DHEAL, obtenus en petite quantité, mais pas de H₃DIOL (c'est à dire du 5-androstène-3β,17β diol) ni de testostérone.

Incubation, maintenant, d'astrocytes (mis en culture 21 jours) avec du [C14]DHEA, et obtention d'une petite quantité de DIOL, qui est remarquablement augmentée en présence du cofacteur CO - inhibiteur de l'activité du CYT P450 -.

Incubation d'un homogénat de cellules du cerveau avec du [C14]Androstènedione, en présence des cofacteurs NADH et NADPH, et obtention de [C14]Testostérone.

L'activité 17β-HOR dans le cerveau est faible mais significative par rapport à celle observée sur un homogénat de cellules du foie. Les tentatives pour mesurer les DIOLS extrait du cerveau de rat mâle ont été sans succès. Par conséquent, la faible formation de DIOLS oestrogéniques à partir de la DHEA dans le cerveau du rat n'a probablement aucune pertinence.

6.1.3.4 DHEA → esters d'AG de la DHEA ou DHEAL : Activité Acyltransférase

La concentration en DHEAL dans le cerveau des rats est à peu près égale à celle du DHEAS. L'accumulation soutenue de DHEA observée dans le cerveau de rats ayant subi une castration et une surrénalectomie, pourrait survenir au dépend du niveau de DHEAL. En fait les concentrations de DHEAL ne baissent pas significativement dans le cerveau des rats opérés et ceci exclut donc l'hypothèse d'une "molécule réservoir".

6.1.3.5 DHEA ↔ DHEAS : Activité Sulfotransférase et Sulfatase

Dans le cerveau du rat, les concentrations en DHEAS sont plus importantes que dans le plasma et sont maintenues pendant plusieurs semaines après surrénalectomie et/ou castration.

En tenant compte de ces deux observations et connaissant la faible perméabilité de la barrière hématoencéphalique pour le DHEAS, nous pouvons donc affirmer que les variations de concentrations de DHEAS dans le cerveau sont indépendantes d'un apport direct de la circulation sanguine.

Ceci veut dire qu'il est soit synthétisé in situ, soit emmagasiné sous une autre forme comme, par exemple, sous la forme d'un analogue des dérivés sulfolipides labiles, dont on connaît l'existence de manière certaine.

Alors que l'on connaît l'activité sulfotransférase sur les oestrogènes dans le cerveau des mammifères, la recherche d'une activité similaire sur la DHEA reste décevante à l'heure actuelle. Cependant une faible activité sulfotransférase a été détectée pour les hydroxystéroïdes, dans toutes les régions du cerveau du rat et plus particulièrement dans l'hypothalamus.

Cette enzyme a des propriétés différentes par rapport aux isoenzymes hépatiques, et elle est également active sur le substrat prégnénolone. L'activité spécifique dans le cerveau est 300 fois moins importante que celle dans le foie mais elle reste cependant plus importante chez la femelle par rapport au mâle dans le cerveau et dans le foie.

Par contre, dans le cerveau, les variations de l'activité en fonction de l'âge n'ont pas de parallèle avec le foie. Une activité relativement forte est trouvée dans le cerveau foetal et celle-ci baisse à la naissance. Un pic majeur d'activité est ressenti dans le cerveau de la femelle pubertaire et un pic moins important et plus tardif s'observe chez le mâle. Tandis que le peu d'activité hydroxystéroïde sulfotransférase trouvé dans le cerveau explique le manque d'informations dans la littérature, il reste une question en suspens :

"Cette activité sulfotransférase peut-elle réellement expliquer l'origine du DHEAS dans le cerveau ?".

6.2 Variations des taux de DHEAS dans le cerveau : physiologie et pharmacologie

6.2.1 Ontogénèse

Contrairement à la prégnénolone et à la corticostérone qui affichent une poussée périnatale, la concentration de DHEA(S) est très stable entre la naissance et le 22^{ème} jours postnatal, avec des valeurs environ égales à celles trouvées chez l'adulte.

6.2.2 Rythmes circadiens et infradiens

Il y a des variations circadiennes dans le plasma et le cerveau du rat.

En combinant castration et surrénalectomie, il y a disparition des variations circadiennes de la corticostérone dans le plasma et le cerveau, et de DHEA(S) dans le plasma.

Mais le rythme circadien de DHEA(S) persiste dans le cerveau, avec un pic au début de la période sombre, ce qui confirme l'existence d'un mécanisme autonome dans le cerveau, qui coordonne l'accumulation de DHEA. Ceci n'explique pas, cependant, une biosynthèse locale.

D'après Baulieu et Robel (1990), il y a une intervention des stéroïdes ovariens à travers le cycle oestral, dans la modulation des niveaux de DHEA dans le cerveau. Néanmoins, il n'y a pas de différence trouvée entre les taux de DHEA(S) dans le cerveau des rats femelles et des rats mâles.

6.2.3 Exposition aux hormones de l'autre sexe

Ceci semble influencer les taux de DHEA(S) dans le cerveau des rats mâles.

Quand on expose des rats mâles sains à l'odeur oestrale des femelles, il y a une remarquable augmentation des taux de DHEA dans l'hypothalamus, (mais pas dans le bulbe olfactif, ni dans les tubercules olfactifs, ni dans les amygdales), en comparaison avec les autres mâles exposés, eux, aux odeurs d'autres mâles. La signification comportementale de cette variation est encore inconnue.

6.2.4 Le stress

L'augmentation transitoire de DHEAS dans le cerveau des rats mâles survenant deux jours après une surrénalectomie ou l'équivalent, coïncide avec le lourd stress qui suit l'anesthésie et la chirurgie. Mais aucune augmentation de DHEA dans le cortex n'est observée chez un rat habitué à être manipulé.

Ce résultat contrasté est peut-être dû à la différence d'intensité du stress, à la mesure de la DHEA au lieu du DHEAS, ou à des variations dans les techniques de prise de mesures.

Chez l'homme :

Des traumatismes physiologiques aigus, comme des brûlures ou des maladies graves, sont associés à une baisse des concentrations de DHEA(S).

Lephart, Baxter et Parker ont évalué le temps de déclin du DHEAS chez l'homme, après un traumatisme par brûlures, et montrent qu'après dix jours, les concentrations de DHEAS sont significativement plus basses que chez l'homme sain.

Les concentrations de testostérone et d'androsténone baissent tandis que la concentration de cortisol reste élevée. Ceci indique que lors d'une maladie grave, il y a une baisse de la production surrénalienne d'androgènes et une sécrétion préférentielle de cortisol.

L'affaiblissement de la sécrétion surrénalienne de stéroïdes apparaît spécifique pour le DHEAS.

Cependant, trois études ont évalué les concentrations sanguines matinales de DHEAS en relation avec le "APACHE score" (Acute Physiological And Chronic Health Evaluation), qui permet une estimation de la sévérité de la maladie.

Une première étude menée par Lippa et Munker (1991), ne rapporte aucune corrélation entre la concentration en DHEAS et les scores APACHE chez des patients gravement malades (50 hommes et 50 femmes).

La deuxième étude menée par Wade et Lindberg (1988), sur 30 hommes et femmes gravement malades, montre, curieusement, que la sécrétion de DHEAS en réponse à l'ACTH est maintenue chez les patients ayant de hauts scores APACHE, mais pas chez les patients moins malades ayant des scores plus faibles.

Enfin la troisième étude réalisée par Pittenger et Hess (1996), montre que le score APACHE est positivement corrélé avec les taux de DHEA, DHEAS, et de cortisol chez les 102 femmes mais pas chez les 97 hommes (chez lesquels, seul le taux de cortisol est en rapport avec le score APACHE).

La différence de ces résultats résulte sans doute dans la variation de l'intensité de stress relatif à l'expérience, de l'heure de prise de l'échantillon de sang ou de l'analyse des données.

Exercice physique en tant qu'évènement stressant :

Le stress physique dû à un exercice épuisant ou à un stress émotionnel, est différent du stress relatif à une maladie.

Le stress aigu d'un exercice sportif résulte en une montée aiguë des concentrations de DHEA. (cf annexe 2) .

L'intensité de l'exercice peut être en rapport avec l'importance de la réponse. Ainsi un exercice à 80 % du maximum, d'une durée de vingt minutes, augmente les concentrations de DHEA(S) d'un facteur environ égale à 1.5 ; tandis qu'un exercice d'intensité maximale provoque une montée aiguë des concentrations de DHEA - cinq fois les taux normaux -.

Des études, menées par Milani et al., ont montré qu'il n'y avait, par contre, aucun changement significatif dans les concentrations de DHEAS après une augmentation chronique de l'activité physique - même s'il y a 43 % d'augmentation de la capacité d'exercice -.

Bernton et al., ont mené une étude durant huit semaines, sur les soldats de l'U.S Army étant soumis à une forte baisse de sommeil, de calories autant qu'à une activité physique et un stress psychologique prononcés.

L'adaptation au stress inclut une augmentation des concentrations de cortisol et de DHEA(S). Les taux sont plus importants à la fin de l'évènement le plus stressant.

Les investigateurs de cette étude ont pensé que le ratio DHEAS/cortisol était un important indicateur du niveau de stress et de la capacité à résister à ce stress.

Pour conclure, nous pouvons dire que ces études sur les différents types de stress et les changements dans les taux de DHEA et/ou DHEAS posent la question suivante : les Hommes offrent-ils des mécanismes compensateurs protecteurs pour contrecarrer le stress?

6.2.5 Intoxication aiguë à l'éthanol

Injection intrapéritonéale d'éthanol à des rats mâles avec une solution saline de même volume comme contrôle. L'injection d'éthanol conduit à une dramatique et rapide baisse de la concentration de DHEA dans le cerveau.

La DHEA a complètement disparu en trente minutes, et elle réapparaît progressivement pour atteindre les valeurs de contrôle en quatre heures. Toutes les zones du cerveau ayant été étudiées sont affectées de la même façon. Il n'y a aucun changement pour la PREG et le PREGS.

Afin de connaître le mécanisme impliqué dans la déplétion en DHEA du cerveau, le stéroïde est injecté en intramusculaire, à la fois aux "rats-éthanol" et aux "rats-contrôles", quatre heures avant leur mort.

La DHEA est éliminée beaucoup plus rapidement du cerveau sous l'influence de l'éthanol, ceci suggérant que l'éthanol induit une conversion métabolique rapide de la DHEA et du DHEAS. Il a été auparavant rapporté, par Anderson et al., que l'éthanol augmentait de façon marquée la conversion métabolique de la DHEA en DIOL.

Du cerveau du rat à celui de l'Homme :

Dans le cerveau de l'Homme, les concentrations de stéroïdes libres excèdent, en général, celles des esters de sulfate, des hormones sexuelles stéroïdes, et sont dans le même ordre de grandeur que celles rapportées chez le rat.

Le ratio PREG cerveau / PREG plasma est environ égal à 74, tandis que celui DHEA cerveau / DHEA plasma approche les 6,5. Il y a donc une tendance à l'accumulation de ces deux stéroïdes dans le cerveau humain.

Il est désormais tentant de spéculer sur le fait que le cerveau humain est capable de synthétiser des stéroïdes de novo.

Avec la technique immunoperoxydase, Baulieu et al. (1989) ont détecté diverses enzymes dont le CYT P450_{scc} dans le cerveau humain. Celles-ci sont localisées dans la matière blanche du cervelet. De plus, le cerveau humain possède les activités sulfotransférase et sulfatase.

Conclusion : Bien qu'il y ait une différence importante de concentration de DHEA(S) au niveau des surrénales chez les mammifères (nulle chez les rongeurs et plus importante que le cortisol chez les primates), la teneur en $\Delta 5-3\beta$ hydroxystéroïdes dans le cerveau des différentes espèces est remarquablement constante avec une concentration en PREG(S) supérieure à la concentration en DHEA(S).

La biosynthèse de la PREG dans le cerveau des mammifères semble fermement établie contrairement à la DHEA, qui ne semble pas suivre le chemin classique PREG → DHEA grâce au CYT P450_{17 α} .

Parce que le DHEAS passe mal la barrière hématoencéphalique et parce que l'activité sulfotransférase a été mesurée, bien qu'à un niveau bas, dans le cerveau, il apparaît que quelle que soit l'origine de la DHEA, la formation de DHEAS est vraisemblablement faite directement dans le cerveau, d'où le nom de neurostéroïde attribué à DHEA(S).

6.3 La DHEA et le DHEAS sont des stéroïdes neuroactifs

6.3.1 Les effets neurotrophiques

Des cellules de cerveau d'un embryon de souris sont mises en culture pendant cinq jours. Une multiplication cellulaire s'effectue. Puis ces cellules sont mises en contact avec un milieu contenant des stéroïdes ou de la DHEA ou du DHEAS pendant quatre jours. Enfin la culture est fixée et les protéines neurofilamenteuses, ainsi que les protéines fibrillaires gliales (GFAP) sont marquées immunologiquement.

Dans les milieux contenant un stéroïde (n'importe lequel), il y a une remarquable augmentation du nombre de neurones couplés aux neurofilaments marqués et d'astrocytes fixés aux GFAP marqués.

Le travail de Compagnone et Mellon (1988) porte une contribution remarquable aux fonctions neurotrophiques de DHEA(S).

Le CYT P450_{c17} étant présent dans les neurones de la plaque corticale (une région impliquée dans le guidage des fibres thalamiques vers leurs tissus corticaux correspondants) Compagnone et Mellon, ont envisagé le rôle éventuel de DHEA(S) dans la régulation de la motilité et/ou de la croissance des projections corticothalamiques. Ils ont observé que la DHEA et le DHEAS étaient, non seulement toutes les deux actives, mais que leurs effets étaient différents :

- la DHEA augmente sélectivement la longueur des neurites contenant le marqueur axonal TAU 1

- le DHEAS augmente sélectivement la longueur des neurites contenant le marqueur dendritique MAP 2.

Ces effets sont dose-dépendants. En fait l'antagoniste non compétitif du récepteur NDMA, le MK 801 (dizocilpine) bloque la croissance axonale stimulée par la DHEA, et non la croissance dendritique stimulée par le DHEAS. Des concentrations subnanomolaires de DHEA augmentent la concentration intracellulaire de calcium - $[Ca^{2+}]$ - alors que le DHEAS est inactif. Les antagonistes du récepteur NMDA baissent la réponse du $[Ca^{2+}]$ à la DHEA.

Ces résultats sont compatibles avec l'idée d'une survie augmentée et/ou l'accélération de la différenciation des précurseurs des neurones ou des astrocytes. L'extension du processus de formation des complexes "GFAP marquées - astrocytes" a été estimée sur des cultures de tissus hippocampiques de rats mâles adultes. Bien que les autres stéroïdes testés comme PREG(S) n'affectent pas ce paramètre, la DHEA et le DHEAS induisent la transformation de cellules astrogliales en cellules hypertrophiques et hautement réactives aux GFAP marquées.

6.3.2 Liaisons aux membranes synaptosomales

Il y a deux catégories de sites de liaison :

- une catégorie de sites spécifiques
- une catégorie de sites non spécifiques

Les liaisons formées sont entièrement détruites par protéolyse ou cuisson à 100°C, ce qui indique la nature protéique des composants de liaison synaptosomale. Baulieu et Robel ont déterminé la compétition relative de différents sulfates de stéroïdes :

$3\alpha,5\alpha$ TH PROGS > DHEAS > PREGS.

Il a été rapporté que le DHEAS avait des effets convulsifs quand on l'administre aux animaux de laboratoire, et il augmenterait l'excitabilité neuronale quand il est directement appliqué sur les neurones septal-préoptique du cochon de Guinée.

6.3.3 Fonction neuromodulatrice de la DHEA

6.3.3.1 Le récepteur GABA ou GABA-R

C'est un important site d'action pour de nombreuses drogues agissant au niveau central comme les benzodiazépines, les barbituriques, les anesthésiques, les neurostéroïdes, la picrotoxine ...

C'est un complexe oligomérique avec de multiples sites de liaison qui entretiennent des relations allostériques les uns avec les autres. Les études de biologie moléculaire ont démontré que le GABA-R est composé de multiples sous-unités, et un minimum de combinaison de sous-unités α - β - γ 2 est requis pour former un récepteur fonctionnel. La stochiométrie du GABA-R est vraisemblablement formée de 2 α , 2 β , 1 γ . Cependant la stochiométrie exacte des GABA-R, in vivo, n'est pas connue.

De faibles concentrations micromolaires de DHEAS et PREGS se comportent comme des antagonistes du GABA; contrairement à la progestérone qui est un modulateur positif de la transmission GABAergique, c'est à dire qu'il augmente la liaison des benzodiazépines et des GABA-agonistes, et qu'il inhibe la liaison de TBPS (t-butylbicyclophosphorothionate), tout comme les barbituriques mais en se liant à des sites différents.

Cependant, DHEAS et PREGS ne présentent pas tout à fait les mêmes propriétés.

En bref, le PREGS affiche à la fois un caractère GABAagoniste et un caractère GABA antagoniste dans les essais de liaison aux récepteurs, mais il se comporte comme un antagoniste pur dans les tests fonctionnels; contrairement au DHEAS, qui se comporte, lui, uniquement comme un antagoniste.

En fait le PREGS inhibe la liaison des molécules convulsives comme le TBPS, et bloque le transport du chlorure [Cl⁻], activé par les GABA-agonistes, dans les synaptoneurosomes, et le courant chlorure dans les neurones. Dans les tests comportementaux, le PREGS raccourcit le temps de sommeil induit par le pentobarbital.

Alors que le DHEAS n'inhibe pas la liaison du ligand marqué [S35]TBPS à la chaîne chlorure [Cl⁻], et n'augmente pas, non plus, la liaison des benzodiazépines; mais il réduit plutôt cela à des concentrations micromolaires. Le DHEAS n'interagit donc pas avec les sites de liaison des benzodiazépines.

La DHEA mime les effets du DHEAS mais moins puissamment, contrairement à la PREG qui est complètement inactive.

Le DHEAS bloque le GABA-R de façon non compétitive, sur des neurones ayant grandi en culture primaire, à partir de cerveau foetal de rat.

On a estimé la liaison du DHEAS marqué, le H₃-DHEAS, au GABA-R, en utilisant des membranes synaptosomales venant de cerveau de rat.

Le DHEAS non marqué inhibe la liaison du H₃-DHEAS selon un mode biphasique, ce qui confirme l'existence de deux populations de sites de liaison. En fait 50 % environ de H₃-DHEAS se lie aux sites à forte affinité de liaison, et l'autre moitié aux sites de faible affinité.

Dans une étude menée par Majewska et al. (1990), divers stéroïdes et ligands GABAergiques ont été testés en tant que facteurs interagissant avec la liaison du H₃-DHEAS au GABA-R, comme la progestérone, la corticostérone, la cortisone, le tétrahydrocortisone, et deux stéroïdes GABA-agonistes, THP et THDOC. Tous ont été inactifs.

Mais le PREGS a déplacé le ligand H₃-DHEAS selon un mode biphasique, inhibant environ 90 % de la liaison totale.

Par contre, ni l'agoniste GABAergique muscimol, ni l'antagoniste bicuculline n'ont altéré la liaison du H₃-DHEAS. De plus, l'inhibition du courant GABA induit par le DHEAS n'est pas stoppé par un excès de GABA. Ce qui suggère une interaction de nature non compétitive du DHEAS avec le complexe GABA-R.

Les benzodiazépines et la picrotoxine testés ici aussi ont été inactifs; alors que le pentobarbital et le phénobarbital ont remarquablement réduit la liaison du H₃-DHEAS au GABA-R.

L'inhibition de la liaison du H₃-DHEAS par les barbituriques suggère donc une interaction du stéroïde avec le site de liaison de ces barbituriques sur le complexe GABA-R, et comme ceux-ci inhibent la liaison spécifique du H₃-DHEAS quasi complètement, ils doivent interagir avec les deux populations de sites de liaison du DHEAS.

En fait, d'après Majewska et al., le DHEAS et le pentobarbital sont en compétition sur le même site.

Mais cette étude a été contestée en 1997, par Sousa et Ticku, qui démontrent que le DHEAS se lie sur le site de la picrotoxine. D'après eux, en effet, le DHEAS, mais pas la DHEA, inhibe la liaison du GABA et du TBPS à leur site de liaison et ceci de façon dose-dépendante. De plus, le DHEAS inhibe plus puissamment la liaison du TBPS que celle du GABA.

En fait, contrairement à ce qui se passe pour le GABA, le DHEAS inhibe la liaison du TBPS de façon compétitive puisqu'il diminue l'affinité du TBPS pour ses sites de liaison. Ceci suggère que le DHEAS se lie au site du TBPS/picrotoxine (le même pour les deux) au niveau du GABA-R.

Afin de confirmer leurs dires, Sousa et Ticku ont opéré une dissociation du TBPS de son site de liaison, en saturant les concentrations en picrotoxine, DHEAS, pentobarbital et GABA. Il a été démontré que les barbituriques inhibent la liaison picrotoxine/TBPS de façon allostérique alors que les convulsifs comme le TBPS interagissent avec la picrotoxine de manière compétitive.

Le profil de dissociation du DHEAS est monophasique et similaire à celui de TBPS/picrotoxine, contrairement au pentobarbital, qui accélère le profil de dissociation du TBPS/picrotoxine d'une manière biphasique. Les barbituriques se lient donc à un site bien distinct sur le GABA-R, et le DHEAS interagit avec le site du TBPS de manière compétitive. D'après cette étude, le site picrotoxine/TBPS est le site d'action du DHEAS sur le complexe GABA-R.

Le DHEAS, au niveau du récepteur GABA, n'agit pas en fermant les chaînes de courant ionique, ni en diminuant leur conductance, mais il accélère la désensibilisation d'au moins une population de récepteurs, il diminue les amplitudes des courants inhibiteurs postsynaptiques et il réduit leur période d'extinction; et tout ceci dépend de la concentration en DHEAS.

Une expérience a été menée afin de montrer que le GABA-R était bien un site d'action du DHEAS et de manière dose-dépendante : on a testé l'action du DHEAS sur les courants chlorures dans toutes les cellules voltages dépendantes trouvées dans les neurones.

En utilisant un tube en U, différentes concentrations de GABA ou de GABA mélangé à du DHEAS peuvent être testées sur la même cellule :

- 1) - les cellules ont d'abord été testées avec le GABA seul,
- 2) - puis prétraitées avec 10 μM de DHEAS pendant deux minutes,
- 3) - puis avec 10 μM d'un mélange de DHEAS et de GABA.

Résultats :

- 10 μM de DHEAS déplace la courbe réponse en fonction de la concentration du GABA, dépréciant la réponse maximale à 65 % et diminuant l'inclinaison maximale de la courbe; et ceci est caractéristique d'un blocage non compétitif.
- Dans la plupart des cellules, 10 μM de DHEAS bloque la réponse de 10 μM de GABA à 50 %, et le blocage complet (92 %) est obtenu avec 100 μM de DHEAS.
- Les effets électrophysiologiques du DHEAS sont réversibles après perfusion des cellules avec la solution tampon.

Robel et Baulieu ont tenté d'établir une corrélation entre l'affinité des sulfates de stéroïdes investis dans les liaisons protéiques à la membrane synaptosomale, et leurs effets modulateurs au niveau de l'influx chlorure $[\text{Cl}^-]$.

En ce qui concerne le DHEAS et le PREGS, l'activité du DHEAS est plus faible que celle du PREGS, alors que son affinité est plus grande. Cette contradiction peut être due au fait que contrairement au PREGS, le DHEAS ne déplace pas les ligands des canaux chlorures.

Le 3β , 5α TH-PROGS est une exception, car il se lie aux membranes synaptosomales avec une grande affinité, alors qu'il est complètement inactif.

En conclusion, nous pouvons dire que le DHEAS se lie spécifiquement aux membranes synaptosomales et interagit avec le GABA-R comme un antagoniste allostérique, agissant sur le même site que la picrotoxine. Les concentrations micromolaires de DHEAS qui modulent les fonctions du GABA-R sont présentes dans certains compartiments du système nerveux central. Si la concentration de DHEAS dans la fente synaptique atteint des niveaux micromolaires, celui-ci peut alors antagoniser la fonction du GABA et augmenter l'excitabilité neuronale.

6.3.3.2 *Le récepteur glutamate ou NMDA-R*

C'est le récepteur exciteur majeur, composé d'acides aminés. Le PREGS est un modulateur allostérique positif du récepteur N-Me-D-Aspartate, il augmente le courant médié par ce NDMA-R dans les neurones du rat.

Le DHEAS, lui, est faiblement actif; il potentialise les réponses médiées par le NDMA-R de seulement 29 %.

En outre la DHEA n'a pas été rapportée comme agissant directement sur le NDMA-R. En fait, malgré divers rapports indiquant une action directe ou indirecte de la DHEA exogène sur le NDMA-R, il y a des désaccords concernant la nature de la molécule active, DHEA ou DHEAS, et la concentration requise pour une telle action, subnanomolaire ou submicromolaire.

6.3.3.3 *Les canaux de calcium*

Le DHEAS agit au niveau des canaux calciques de l'hippocampe, ce qui module l'excitabilité neuronale. En effet, il peut rapidement et réversiblement entraîner une déplétion des canaux calciques voltages dépendants et ceci est fonction de la concentration en DHEAS.

Cette action de blocage arrive en présence de picrotoxine, ce qui élimine la possible implication du GABA-R. Cette donnée suggère qu'il existe un autre site sur lequel le DHEAS peut exercer son action pharmacologique, pour moduler l'excitabilité du cerveau.

6.3.4 La DHEA et le comportement

6.3.4.1 *La mémoire*

Les effets neuromodulateurs de la DHEA et du DHEAS sur les récepteurs membranaires évoquent un rôle potentiel dans la plasticité neuronale et dans les processus mnésiques. Un effet neuroprotecteur a été montré à partir de cultures de neurones de souris.

Le système cholinergique impliqué dans les processus mnésiques est en interaction avec le système glutamaergique (NMDA), qui exerce une action inhibitrice ou excitatrice, et le système gabaergique (GABA), qui inhibe l'action de l'acétylcholine.

Le rôle des récepteurs GABA hippocampiques dans l'apprentissage et la mémorisation a été mis en évidence par le fait que les antagonistes du GABA facilitent l'effet dénommé "potentialisation à long terme".

Plusieurs travaux ont exploré l'action cognitivo-comportementale des neurostéroïdes chez l'animal. Roberts et ses collaborateurs ont, notamment, publié plusieurs rapports sur l'augmentation de la mémoire chez les souris après administration de DHEA(S). L'expérience se base sur un modèle de comportement dans un labyrinthe. Une semaine après l'expérience, le parcours du labyrinthe a été refait par les animaux. Ceux-ci ont été classés en fonction de la façon dont ils se souvenaient du parcours original.

Une injection intracérébroventriculaire de DHEA mélangée à du diMe sulfoxyde après le parcours, prévient l'amnésie du parcours observée par le même volume de véhicule seul. Le DHEAS augmente significativement le rappel du parcours chez les animaux un peu entraînés, si l'injection est intracérébroventriculaire ou sous-cutanée, immédiatement après le parcours ou en l'administrant dans l'eau de boisson pendant quinze jours.

Le DHEAS administré au niveau intracérébroventriculaire cache les effets amnésiques de l'anisomycine (inhibiteur de la synthèse des protéines), et de la scopolamine (antagoniste muscarinique cholinergique).

Dans tous les cas, la courbe en U s'inverse de façon typique pour une substance augmentant la mémoire et ceci est dose-dépendant.

Le PREGS est même plus puissant que le DHEAS.

Une observation importante est la corrélation entre la concentration en PREGS dans l'hippocampe et les performances de la mémoire : les animaux avec les meilleures performances ont les plus hauts taux de PREGS. Ce résultat prouve le possible rôle neuroprotecteur de la PREGS (et de même pour le DHEAS) contre les processus neurodégénératifs. Cependant les tests mnésiques réalisés dans ces études comportent, au final, une récompense ou une punition, ce qui rend l'interprétation des résultats délicate, du fait de la participation affective des animaux.

6.3.4.2 *Le comportement agressif*

Etude de l'attaque des souris mâles sur des femelles allaitantes considérées comme intruses : plusieurs rapports ont montré que la testostérone - à raison de 1 µg/j pendant 15 jours - et l'oestradiol - à raison de 0,1 µg/j pendant 15 jours - inhibent le comportement agressif. Il a été observé par Haug et al. (1983) que la DHEA reproduit les effets des stéroïdes sexuels.

Des mâles traités en sous-cutanés avec une dose effective de DHEA montrent une augmentation de dix fois le niveau de DHEA dans le cerveau, et une légère augmentation du taux de testostérone, qui, bien que significative, reste bien au-dessous des valeurs des mâles sains.

A partir de là, la question est :

" la DHEA a-t-elle une action inhibitrice sur l'agressivité, per se ou à travers un métabolite actif ? "

En fait la DHEA est transformée en testostérone, et la testostérone en oestradiol, après injection d'une large quantité à des rongeurs. Deux des métabolites directs de la DHEA, l'androst-5-en-3β,17β-diol et le sulfate de DHEA ont été écartés en tant que molécules actives.

Afin d'éliminer totalement la possibilité que l'activité de la DHEA soit en rapport avec sa conversion en molécules actives, des expériences sur le comportement ont été répétées avec un analogue de la DHEA, le 3β-méthyl-androst-5-en-17-one ou M-DHEA.

Cette molécule ne peut être métabolisée en stéroïdes sexuels et n'est pas à caractère oestrogénique ou androgénique chez les rongeurs. Cependant elle inhibe le comportement agressif des animaux castrés de façon dose-dépendante, en fait aussi efficacement que la DHEA elle-même.

La DHEA ainsi que le M-DHEA produisent une baisse marquée et significative des concentrations de sulfate de prégnénone dans le cerveau des animaux traités. On peut penser que la DHEA et le M-DHEA, en faisant cela, pourraient augmenter l'atmosphère GABA-ergique, qui a plusieurs fois été impliquée dans le contrôle de l'agressivité.

En fait les animaux castrés ont été traités pendant deux semaines avec de la DHEA, avant qu'un effet clair et significatif sur le comportement agressif n'ait été obtenu. De même la baisse de PREGS dans le cerveau est graduelle et significative seulement après quinze jours.

Les souris femelles affichent, elles aussi, un comportement agressif envers les intruses allaitantes. Ce comportement ne dépend pas des hormones ovariennes puisqu'il persiste après ovariectomie, et qu'il n'est pas corrigé par les oestradiols chez la femelle opérée contrairement aux mâles castrés.

Les mécanismes par lesquels la DHEA et le M-DHEA diminuent les concentrations de PREGS sont en cours d'investigation. Les premiers résultats montrent que les deux composés inhibent la formation de PREGS par les sulfokinases, dans le cytosol du foie de souris femelle.

Ayant établi une corrélation entre la baisse de PREGS dans le cerveau et l'inhibition du comportement agressif par la DHEA et le M-DHEA, les auteurs ont tenté de démontrer une relation de cause à effet.

Pour cela, il fallait compenser la baisse de PREGS chez les animaux traités. Une injection intrapéritonéale de PREGS était impossible puisque la barrière hématoencéphalique est imperméable aux sulfates de stéroïdes (d'énormes doses de PREGS auraient été nécessaires).

On a donc utilisé le trilostane (4 α ,5-epoxy-17 β -hydroxy-3-oxo-5 α -androstane-2 α -carbonitrile ou TRIL), un puissant inhibiteur compétitif du 3 β -HSD (enzyme qui transforme la DHEA en androsténone). Quand TRIL est donné in vivo aux rats, le blocage de la synthèse de corticostérone allège son action de feed-back négatif sur la sécrétion d'ACTH, ce qui augmente la production de PREG, mais aussi maîtrise partiellement le blocage de l'activité 3 β -HSD. En fait TRIL ne contrecarre pas, d'une part, les effets antiagressifs de la DHEA, mais il est, d'autre part, inhibé par lui-même. Ce paradoxe a été expliqué par deux faits :

1) - bien que TRIL provoque une grande augmentation des taux de PREG dans le cerveau des animaux castrés, les taux de PREGS sont inchangés, et TRIL ne peut donc pas corriger la baisse de PREGS induite par la DHEA.

2) - TRIL induit l'apparition d'une large quantité de 3 α ,21-dihydroxy-5 α -pregnan-20-one (TH DOC), un métabolite dans le cerveau de la désoxycorticostérone (DOC) qui a été sécrétée de manière excessive par les surrénales, en réponse à l'ACTH endogène. TH DOC, tout comme TH PROG (alloprégnanolone), potentialise l'inhibition de la transmission GABAergique.

De plus l'inhibition pharmacologique du comportement agressif des mâles castrés envers les intruses allaitantes pourrait résulter d'une hausse de l'atmosphère GABAergique, due probablement à une baisse du taux de PREGS (antagoniste du GABA) et/ou à une augmentation des métabolites stéroïdes comme le TH PROG ou le TH DOC (qui potentialisent la transmission GABAergique).

6.3.5 Corrélations cliniques

Il a été constaté que la machinerie de biosynthèse des stéroïdes est présente et semble opérative dans le cerveau humain, par conséquent, le concept de neurostéroïdes neuroactifs peut être appliqué. Cette affirmation est supportée par des études électroencéphalographiques (EEG).

Dans une première étude sur l'animal, la PREG est dissoute dans de l'huile et administrée en sous-cutané aux rats, au début de la période lumineuse. Les effets sur la quantité des états de vigilance ainsi que sur les signaux EEG à l'intérieur de chaque état ont été étudiés pendant 24 heures. Par rapport à un véhicule contrôle, la PREG n'affecte pas la durée des états de vigilance.

Similairement, les effets d'une simple dose orale de PREG sur la phase de sommeil observés sur l'EEG ont été étudiés sur des hommes volontaires. La PREG augmente la quantité de temps consacré au sommeil lent et déprime le "EEG sigma power" ou rythme δ , de fréquence et d'amplitude particulières, qui se développe pendant le sommeil en même temps que d'autres rythmes (θ , δ , etc).

En se basant sur des comparaisons avec les effets des benzodiazépines ou d'hypnotiques tels que la zopiclone ou le zolpidem, qui se lient spécifiquement aux récepteurs des benzodiazépines trouvés sur le GABA-R, et qui sont incriminés dans la diminution de la durée des phases REM; les auteurs ont conclu que, comme chez le rat, la PREG exerce des propriétés agonistes contraires sur le GABA-R, sûrement après conversion en PREGS.

Puis on a administré de simples doses de DHEA (500mg) à dix volontaires sains âgés de 25 ans en moyenne, une heure avant l'endormissement. La DHEA induit une augmentation significative de la durée des phases REM (Rapid Eye Movement Sleep) qui correspondent au sommeil paradoxal, alors que toutes les autres variables concernant le sommeil sont inchangées.

Après analyse du spectre de cinq bandes EEG sélectionnées, on observe un changement de la durée des phases REM dans les deux premières heures de sommeil, après administration de DHEA.

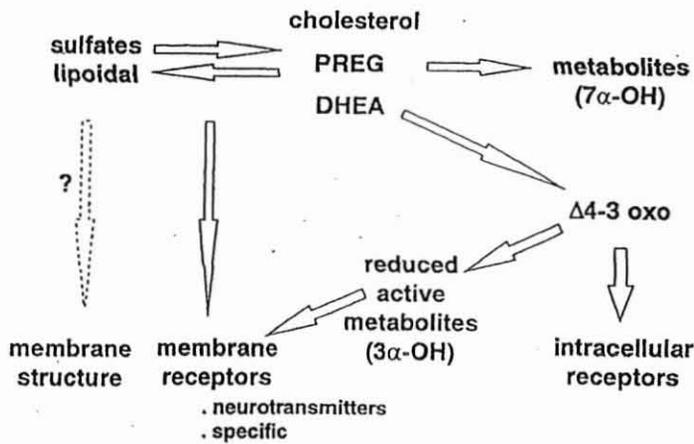
Les effets combinés concernant le fuseau de fréquences durant les phases REM, et l'augmentation de la quantité totale de phases REM, démontrent une action mixte agoniste/antagoniste de la DHEA, exercée par elle-même ou à travers les changements du métabolisme des stéroïdes observés après administration de DHEA.

L'augmentation du REM sleep, qui a été impliquée dans les processus de consolidation de la mémoire à long terme, suggère une utilisation clinique potentielle de la DHEA, dans les démences liées à l'âge.

Nous avons observé que les performances de la mémoire chez les rats âgés étaient positivement corrélées avec les concentrations de PREGS dans l'hippocampe, et de ce fait, une relation similaire peut être considérée avec le DHEAS chez les espèces chez lesquelles il est plus abondant (primates et humains).

Les conclusions définitives sur les propriétés neuroprotectrices de la DHEA ainsi que sur son rôle au niveau de la mémoire chez l'homme demandent encore des essais cliniques, qui consisteraient à administrer oralement une quantité relativement moyenne de DHEA, massivement transformée en DHEAS, afin de compenser la baisse liée à l'âge.

Le souhait de prévenir et éventuellement d'alléger les dommages dus au vieillissement du système nerveux reste encore entre les mains des expériences et expérimentations physiologiques et pharmacologiques futures, et nécessitera plusieurs années de surveillance médicale.



Diverse mechanisms of action of neurosteroids. Actions of neurosteroids PREG and DHEA may be direct or indirect via conversion to active metabolites and involve either intracellular receptors or several types of membrane receptors.

Conclusions

La DHEA peut donc être considérée comme un neurostéroïde neuroactif :

1) - Neurostéroïde : il y a accumulation de DHEA dans le cerveau, plus en tant que sulfate ou ester d'acide gras, indépendamment de la présence ou de l'activité des glandes stéroïdes périphériques.

2) - Stéroïde neuroactif : de multiples effets pharmacologiques de la DHEA et de son sulfate ont été démontrés dans le système nerveux : neurotrophique, excitateur, neuromodulateur, facteur de croissance de la mémoire et antiagressif. Les rôles physiologiques et physiopathologiques de la DHEA en tant que molécule neuroactive restent spéculatifs.

Les concentrations du stéroïde libre ou conjugué mesurées dans le cerveau total ou seulement dans de larges fractions de celui-ci, sont trop basses pour mieux décrire les effets, mais on peut simplement dire qu'il y a une accumulation sélective du stéroïde dans de petites aires ou structures bien définies. Ce qui est concevable car la myéline, en particulier, est un bon candidat pour l'accumulation de molécules amphipathiques comme le DHEAS.

Il est bon de rappeler aussi que le précurseur de la DHEA, la PREG, est une molécule active en tant que telle ou après conversion en ester de sulfate et qu'elle est plus abondante que la DHEA dans le système nerveux des rongeurs.

Au final, diverses circonstances physiologiques et/ou pathologiques comme les variations circadiennes chez l'animal ou le stress peuvent conduire à une augmentation marquée des niveaux de neurostéroïdes.

Le système nerveux est un des plus importants tissus potentiels pris en considération dans les essais. Les données expérimentales sur le contrôle des changements d'humeur et sur le renforcement de la mémoire ainsi que les évidences cliniques concernant l'activité de la DHEA in vivo dans le système nerveux de l'Homme (basées sur les données EEG) sont très encourageantes.

7 DHEA ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Des études antérieures (Marmoston et al. (1957), (1975), Kask (1959)) ont montré que les niveaux de DHEA, DHEAS ou de leurs métabolites urinaires, les 17-kétostéroïdes (qui ne sont plus dosés actuellement) étaient plus bas chez les Hommes atteints d'athérosclérose, ce qui a conduit à envisager le fait que la DHEA et le DHEAS pouvaient éventuellement protéger de l'athérosclérose et des maladies coronariennes.

Barett-Connor et al. (1986) ont examiné cette hypothèse dans une étude prospective et ils ont rapporté que les taux de DHEAS circulant étaient inversement proportionnels à la mortalité consécutive aux maladies cardiovasculaires ainsi qu'à la mortalité totale chez l'Homme.

Cependant une corrélation entre un taux bas de DHEAS et la survenue de maladies coronariennes n'a pas été trouvée de façon convaincante durant une étude menée chez la femme en 1987. Le lien entre le DHEAS et les maladies cardiovasculaires est donc discuté. Parce que le taux de DHEAS est fortement lié à l'âge, qui est un facteur influençant le risque cardiovasculaire, l'âge reste donc un facteur potentiel majeur qui n'a pas dû toujours être bien contrôlé dans les études réalisées précédemment.

7.1 DHEAS et athérosclérose chez les hommes et les autres mammifères

Les pathologies vasculaires cliniques les plus aiguës résultent de deux processus pathologiques : athérosclérose et thrombose.

Différentes expériences sur l'animal ont corroboré le fait que des taux élevés de DHEAS avaient un impact sur l'athérosclérose .

En 1988, Gordon et al. utilisent des lapins blancs de Nouvelle Zélande, ayant subi des blessures au niveau de l'endothélium de l'aorte et étant nourris par une alimentation riche en cholestérol. Les lapins prenant de la DHEA depuis douze semaines ont une réduction de 50 % de la taille des plaques d'athérome, contrairement aux lapins n'ayant pas consommé de DHEA; la taille des plaques étant inversement proportionnelle au taux sérique de DHEA atteint.

Il y a aussi une diminution du dépôt de graisse au niveau du coeur et du foie. Tandis que ces résultats démontrent que de forts taux plasmatiques de DHEA peuvent inhiber l'athérosclérose chez un animal de laboratoire, il est difficile de savoir comment les résultats généralisables chez l'animal peuvent l'être chez l'homme, particulièrement quand la production surrénalienne de DHEA ou de DHEAS chez la plupart des animaux d'expérimentation n'est pas existante ou presque, et que le travail expérimental est basé sur des doses pharmacologiques d'hormones exogènes.

En 1982, Zumoff et al. ont rapporté que les hommes, avec un artériogramme anormal des coronaires, avaient des taux de DHEAS plus faibles que ceux avec un artériogramme normal, mais cette différence n'était pas significative.

Une autre étude angiographique menée par Herrington et al. (1990) a rapporté que les hommes avec 50 % de sténoses coronariennes et même plus avaient des taux de DHEAS significativement plus faibles que les hommes sans sténoses.

Par contre, dans une étude autopsique sur 82 hommes morts durant le suivi de l'étude "Honolulu Heart Study", menée par Lacroix et al. (1992), aucune association n'a été trouvée entre les taux de base de DHEAS et l'étendue de l'athérosclérose.

7.2 Le DHEAS : une possible action biologique

Il est tentant de postuler pour un important rôle biologique du DHEAS parce qu'il est le stéroïde hormonal circulant le plus abondant chez l'homme. Le DHEAS peut être converti en DHEA, le composant actif présumé du DHEAS, et cette conversion s'opère grâce aux sulfatases présentes dans tous les tissus étudiés à ce jour. De plus le très grand turn-over de la DHEA est caractéristique d'une hormone biologiquement active.

Bien que les fonctions précises de la DHEA et du DHEAS ne soient pas connues, au moins une de celles-ci peut être en rapport avec le risque de maladies cardiovasculaires : la DHEA est un puissant inhibiteur non compétitif du G-6-PDH ou Glucose-6-Phosphate Deshydrogénase, l'enzyme limitante du cycle des pentoses, puisque c'est la première enzyme de la voie métabolique des pentoses. Elle catalyse la réaction :



Le cycle des pentoses est nécessaire à la production extramitochondriale de NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate), un coenzyme important dans la synthèse des acides gras, du cholestérol, du cortisol, de l'aldostérone et de la thromboplastine. L'inhibition, par la DHEA, du G-6-PDH chez les mammifères pourrait donc représenter un possible site d'action de la DHEA lui permettant d'interférer au niveau du processus athérogène.

De plus, la différenciation et la prolifération des cellules musculaires lisses et des fibroblastes sont impliquées dans la survenue des lésions athérosclérotiques. Divers travaux expérimentaux ont montré que la DHEA inhibe la croissance et la différenciation des fibroblastes en culture.

En outre, l'activation plaquettaire est impliquée dans l'athérogénèse, surtout en réponse à des altérations vasculaires. L'agrégation plaquettaire et la synthèse de thromboxane sont augmentés au cours du vieillissement. Or la DHEA inhibe l'agrégation plaquettaire chez l'homme, in vitro et in vivo.

La DHEA pourrait aussi réduire localement les radicaux libres, aidée par les macrophages.

Souka et Gregorova ont noté qu'un manque de DHEA pourrait stimuler la lipogénèse qui dépend du NADPH, et ainsi promouvoir l'obésité et l'athérosclérose.

L'administration de DHEA ou de DHEAS aux animaux de laboratoire semble retarder le vieillissement, prévenir l'obésité et baisser les taux sériques de cholestérol. Une corrélation inverse forte entre concentration en LDL et taux de DHEAS a été observée dans le plasma foetal humain.

Une autre possibilité est que la DHEA pourrait agir en ralentissant la progressive accumulation de mutagènes qui caractérise le vieillissement : une des sources de l'activité mutagène est dépendante du NADPH, à travers des réactions métaboliques oxydatives.

7.3 Le DHEAS, l'obésité et les autres facteurs de risques cardiovasculaires

L'obésité peut être un facteur de risque cardiovasculaire. Mais l'obésité est un état hétérogène et tous les obèses n'ont pas une augmentation des risques de maladies cardiovasculaires.

Il existe, en effet, une corrélation entre complications métaboliques de l'obésité et distribution de la graisse dans le corps. Ainsi une "obésité viscérale", c'est à dire avec un dépôt graisseux logé au niveau abdominal, est un marqueur de diverses anomalies métaboliques comme l'intolérance au glucose, l'insulinorésistance ou l'hypertriglycéridémie.

Cette obésité dite "androïde" augmente les risques de maladies cardiovasculaires et de mortalité, et cette association est indépendante du degré de l'obésité. A l'heure actuelle, des modifications des niveaux de stéroïdes sexuels ont été trouvées chez les hommes et les femmes, concomitant à une obésité viscérale laquelle est en relation avec une insulinorésistance et une dyslipidémie.

En effet chez la femme, l'obésité androïde est associée avec une hausse des concentrations en testostérone libre et une baisse des niveaux de SHBG. Tandis que chez l'homme, il y a une baisse des concentrations en testostérone ainsi qu'en stéroïdes en C19 comme la DHEA, l'androsténone, plus une baisse de concentrations en SHBG.

En fait, dans la plupart des études faites sur ce sujet (Ducimetière (1986); Donahue et al. (1987); et Kissebach (1989)), la proportion de graisse au niveau abdominal n'a été estimée que par une mesure anthropométrique simple, le "WHR ou Waist to Hip Ratio", c'est à dire, diamètre de la Taille / diamètre des Hanches au plus large.

Ces études avec le WHR ont montré que cette variable était un facteur de prédiction des risques de diabète. En effet, un obèse sans accumulation de graisses au niveau viscéral, n'est pas différent des patients du groupe contrôle (c'est à dire sans surcharge pondérale), en ce qui concerne les taux plasmatiques d'insuline; alors qu'un obèse avec un fort taux de tissus adipeux viscéral est caractérisé par une hyperinsulinémie.

Des comparaisons similaires ont été faites avec le profil plasmatique lipoprotéique : l'obésité sans accumulation viscérale n'est pas associée avec une augmentation significative de la concentration plasmatique en triglycérides; contrairement à l'obésité androïde, caractérisée par un état dyslipidémique incluant hypertriglycémie et baisse du taux de HDL cholestérol, considéré comme le "bon cholestérol", suggérant une augmentation des risques de maladies coronariennes et d'accidents coronariens précoces.

Quel est le rôle des hormones métaboliques dans tout cela ?

Comme nous l'avons dit plus haut, des altérations métaboliques et hormonales concomitantes ont été rapportées chez les individus à obésité androïde, et il a été suggéré par Björntorp (1995) que l'obésité androïde pourrait être un marqueur d'une mauvaise réponse au stress, conduisant à une activation de l'axe surrénalien hypothalamohypophysaire et à une baisse des niveaux d'hormones sexuelles stéroïdes.

Nous avons vu que chez la femme, l'obésité viscérale est associée à de basses concentrations en SHBG et à une hausse du taux de testostérone libre, tandis que l'homme obèse, lui, est caractérisé par des taux de testostérone bas et par une hausse de la concentration en oestrogènes. De plus les niveaux de stéroïdes surrénaliens en C19 comme la DHEA sont réduits chez l'homme obèse si l'on compare avec des patients maigres dits de contrôle.

En conclusion, l'association "basse concentration en HDL + HyperApolipoprotéine B + hypertriglycémie" est caractéristique de l'obésité viscérale, qui est elle-même associée à de faibles niveaux de testostérone, de SHBG et de stéroïdes surrénaliens donc de DHEA. L'administration de DHEA pourrait donc protéger contre l'obésité et/ou contre le diabète.

Certains investigateurs ont postulé sur le fait que le DHEAS pourrait influencer les risques cardiovasculaires, en influençant les facteurs de risques classiques tels que les lipides ou le tabac etc, mais il y a peu de données pouvant supporter cette hypothèse.

L'association la plus consistante et la mieux documentée concerne la DHEA et le tabac; et les résultats sont d'ailleurs surprenants : de nombreuses études épidémiologiques ont rapporté que les fumeurs de cigarettes ont des taux de DHEAS supérieurs aux non fumeurs, et ceci chez la femme comme chez l'homme.

De plus les anciens fumeurs ont des taux intermédiaires entre ceux des fumeurs actifs et ceux des non fumeurs. Bien que les fumeurs soient, en moyenne, plus maigres que les personnes non fumeurs, ceci n'explique pas les différences de taux de DHEAS. L'uniformité des résultats et la relation "dose-réponse" suggèrent un effet réel.

Cependant la plupart des études épidémiologiques, même si elles ont rapporté une quelconque relation positive ou négative entre le DHEAS et les maladies cardiovasculaires, ont trouvé ces résultats indépendamment de l'habitude tabagique.

Les autres facteurs de risques classiques n'ont pas été associés de façon conséquente avec les taux de DHEAS dans les études transversales. De plus Morales et al. ont étudié treize hommes et dix sept femmes d'un âge avancé, utilisant 50 mg/j de DHEA orale dans un essai randomisé, contre placebo, pendant six mois, et il semblerait que :

- les HDL ou High Density Lipoprotein surnommés "bon cholestérol" puisqu'ils permettent la suppression de l'excès de cholestérol dans les cellules, diminueraient légèrement chez la femme,

- le taux moyen de cholestérol total baisserait significativement chez les trente neuf hommes utilisant 100 mg/j de DHEA pendant trois mois, incluant une baisse du "bon cholestérol".

Ainsi si l'utilisation de DHEA par voie orale aux doses habituelles, c'est à dire 50 à 100 mg/j, provoque une diminution des taux de HDL, la DHEA pourrait alors augmenter les risques de maladies cardiovasculaires.

Des études plus approfondies sur le sujet sont nécessaires rapidement. De plus les études déjà réalisées sur les relations entre taux de DHEA et facteurs de risques cardiovasculaires se contredisent beaucoup les unes par rapport aux autres.

L'étude "Helsinki Heart Study" a rapporté que le DHEAS était corrélé de façon négative avec les taux de HDL, de façon positive avec les niveaux de triglycérides et faiblement mais positivement avec les niveaux de pression du sang.

Par contre dans l'étude "Honolulu Heart Study", le DHEAS n'est pas en rapport avec la pression sanguine, le glucose sérique, le cholestérol sérique ni le BMI (Body Mass Index).

De même Barrett-Connor et al. (1986) ne trouvent aucune association entre taux de DHEAS et facteurs de risques cardiovasculaires tels que la pression sanguine, le cholestérol sérique, le glucose plasmatique ou le BMI.

Il y a, en fait, un nombre limité d'études expérimentales et celles-ci ont étudié seulement de petits nombres de sujets hautement sélectionnés, souvent avec des doses proches des doses pharmacologiques.

Nester et al. (1988) ont constaté une baisse des taux de cholestérol et de LDL et une baisse de 31 % de la masse grasseuse chez les hommes jeunes à qui on a donné de fortes doses de DHEA - 1600 mg/j - pendant quatre semaines. Mais les études suivantes menées par Mortola et Yen (1990) n'ont pas confirmé ces résultats ni chez l'homme ni chez la femme.

Une autre étude a été réalisée par Morales et al. (1994) sur treize hommes et dix sept femmes âgés de 40 à 70 ans, à qui on a donné, pendant six mois, des doses de DHEA visant à restaurer les taux de l'adulte jeune.

Cette étude a recensé l'effet sur les lipides, sur la sensibilité à l'insuline et sur une variété d'autres marqueurs métaboliques incluant la moyenne sur 24 heures de l'IGF-BP1 (Insulin Like Growth Factor - Binding Protein).

Ils ont rapporté une augmentation significative de l'IGF1 - facteur de croissance de type insulinique, polypeptide qui stimule la croissance cellulaire - et une baisse de l'IGF-BP1. Il y aurait un parallèle entre le déclin de la sécrétion surrénalienne de DHEA(S) et celui du système GH-IGF1 (Somatotropine - Insulin Like Growth Factor 1), système qui est reconnu comme étant un facteur trophique qui promouvoit la croissance cellulaire et le métabolisme dans de nombreux sites. Le résultat de ces changements est donc une augmentation du ratio IGF1/IGF-BP1 d'environ 50 % chez la femme et chez l'homme.

En bref, il faut rappeler que la GH est synthétisée par l'hypophyse, sous le contrôle de deux hormones hypothalamiques, le GHRH et la somatostatine. La GH a une action directe sur les tissus périphériques tels que le foie, le cartilage, l'os et le tissu adipeux. Elle a également une action indirecte par l'intermédiaire de l'IGF1, qui, par rétrocontrôle, inhibe la synthèse de GH. La GH, en se liant à ses récepteurs membranaires, stimule la production d'IGF1 au niveau du foie. L'IGF1 et la GH ont des propriétés anabolisantes. L'IGF1 a un effet stimulant sur la croissance cellulaire.

Afin de maintenir des niveaux stables dans la circulation sanguine, l'IGF1 est lié à une série de protéines de liaison, les IGF-BPs. Le site de liaison majeur dans le sérum est l'IGF-BP3 qui possède la plus grande affinité de liaison avec les IGFs et qui est complètement saturé. L'IGF-BP1 sérique a une affinité de liaison plus faible et une concentration cent fois moins importante que l'IGF-BP3 mais il est insaturé et se lie aux IGFs facilement.

Le fait que l'IGF-BP1 semble jouer un rôle physiologique en modulant la disponibilité de l'IGF1 pour l'homéostasie métabolique est suggéré par sa capacité in vivo, à bloquer l'action de l'IGF1 et à augmenter les taux sanguins de glucose. L'IGF-BP1 est très présente dans le foie et sa libération est stoppée par l'insuline et la somatotropine.

En l'absence d'un mécanisme connu de la DHEA, nous spéculons sur le fait qu'en restaurant les taux de DHEA chez les personnes âgées, il peut s'exercer une action stimulante soit sur la production hépatique d'IGF1, soit sur la formation de récepteurs à la somatotropine, entraînant une augmentation dans la production d'IGF1, du fait d'un taux ambiant optimal en somatotropine.

Dans le même contexte, la production hépatique d'IGF-BP1 pourrait être inhibée par la DHEA et ainsi rendre compte de l'augmentation du ratio IGF1/IGF-BP1 sans changement discernable en ce qui concerne la somatotropine ou le taux d'insuline.

La possibilité pour que la DHEA puisse représenter un régulateur physiologique préalablement inconnu, du système IGF1 / IGF-BP1, peut être considéré comme une issue demandant d'autres investigations.

7.4 Le DHEAS et les issues cardiovasculaires tragiques

"La DHEA ou le DHEAS affectent-ils les manifestations cliniques de maladies cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde ?"

• Etudes de cas témoins :

Il y a peu d'études de cas témoins. La plupart d'entre elles sont basées sur les survivants d'infarctus et l'interprétation des résultats est alors problématique sachant que le taux plasmatique de DHEAS a pu être altéré durant la période de l'infarctus. Mitchell et al. (1994) ont comparé 49 hommes ayant survécu à un infarctus survenu avant 56 ans avec 49 volontaires contrôles du même âge. Les taux de DHEAS sont significativement plus bas chez les patients que chez les volontaires contrôles.

Slowinska-Srzednicka et al. (1989) ont rapporté, eux aussi, des taux de DHEAS significativement plus bas chez 32 hommes ayant survécu à un infarctus prématuré par rapport aux 76 hommes contrôles en bonne santé.

• Etudes prospectives :

Cinq études ont rapporté une relation entre le taux de DHEAS et une maladie coronarienne subséquente.

Barrett-Connor et al. (1986), les premiers, rapportent des données sur 242 hommes âgés de 50 à 79 ans, suivis pendant douze ans durant lesquels 38 hommes sont morts de causes cardiovasculaires (dont 31 d'infarctus).

Sur les 208 hommes n'ayant aucun antécédent de maladie cardiaque, ceux avec un taux de DHEAS inférieur à 3,8 $\mu\text{mol/l}$ ont un risque relatif de 3,2 d'avoir une maladie cardiovasculaire et de 3,2 de mourir d'une maladie ischémique cardiaque.

Cependant chez les 289 femmes âgées de 60 à 79 ans ayant participé à la même cohorte, il apparaît qu'il existe une relation en U entre les taux de DHEAS et la mortalité ultérieure d'une maladie cardiovasculaire :

- les taux de DHEAS dans le tiers moyen correspondent à un pourcentage de mortalité assez faible,

- les taux de DHEAS les plus importants, dans le tiers supérieur (c'est à dire supérieur à 2,7 $\mu\text{mol/l}$) correspondent à un pourcentage de mortalité cardiovasculaire deux fois plus important que celui en relation avec les taux du premier tiers (de moins de 1,5 $\mu\text{mol/l}$).

Un suivi ultérieur pendant 19 ans n'a pas rapporté de pourcentage de mortalité cardiovasculaire mais on a pu noter que toutes les causes de mortalité étaient inversement proportionnelles aux taux de DHEAS chez l'homme et la femme. En fait il est possible que les niveaux de DHEAS soient simplement le marqueur d'un autre facteur intrinsèque ou extrinsèque qui détermine la longévité et les maladies cardiovasculaires plus précisément. Il est alors possible que le DHEAS confère une protection contre la mort en général et la mort par une maladie cardiovasculaire en particulier.

Lacroix et al. (1992) ont rapporté des éléments de l'étude "Honolulu Heart Study", basés sur des données collectées entre 1968 et 1971 sur 6000 hommes de race japonaise, alors âgés de 48 à 71 ans.

D'après cette étude, tandis que le taux de DHEAS apparaît comme étant lié aux risques de maladies coronariennes d'issue fatale, il n'y a aucune évidence pour que le DHEAS joue un rôle dans le développement d'infarctus du myocarde à issue non fatale.

Hantanen et al. (1994) ont utilisé les données de l'étude "Helsinki Heart Study" basées sur des hommes dyslipidémiques de 48 ans en moyenne. Dans cette étude, le taux de DHEAS moyen était significativement plus élevé chez les patients par rapport aux hommes-contrôles.

D'après leurs données, les auteurs ont conclu que les hommes avec de forts taux de DHEAS avaient approximativement deux fois plus de risque de faire un infarctus du myocarde, que ceux avec des taux plus bas.

En réalité les hommes de cette étude étaient beaucoup plus jeunes et avaient un risque de maladies coronariennes plus important du fait de la dyslipidémie, comparés aux participants d'autres études prospectives.

7.5 Données écologiques

Il existe de profondes variations internationales en ce qui concernent les risques de maladies coronariennes et cardiovasculaires et il a donc été suggéré que la prévalence de certains facteurs étiologiques pourrait être corrélée avec ces variations. Cependant les données écologiques rencontrent des problèmes majeurs quant à l'interprétation, du fait de la confusion des variables.

Lacroix et al. (1992) ont remarqué que les taux moyens de DHEAS variaient beaucoup entre les différentes populations : les japonais auraient les niveaux de DHEAS les plus bas et les caucasiens de Californie les plus hauts avec les japonais vivant à Hawaï entre ces deux valeurs et ceci pour une même tranche d'âge. Cependant tous voient leur taux diminuer avec l'âge.

A 60 ans environ, un caucasien californien a environ le triple et un japonais de Hawaï le double du taux de DHEAS d'un japonais, qui a, en moyenne, un taux de 1,4 $\mu\text{mol/l}$. Or, les japonais ont le pourcentage de maladies coronariennes le plus bas, et une longévité supérieure, tandis que les californiens ont les taux de maladies coronariennes les plus hauts.

En résumé, les données épidémiologiques ne sont pas cohérentes et ne constatent pas, à l'évidence, un effet protecteur du DHEAS endogène contre les maladies coronariennes. S'il existe un effet protecteur comme il a été rapporté dans d'autres études, celui-ci ne s'exerce que sur la mortalité et non sur les événements à issue non fatale.

Conclusion

Alors que la DHEA est décrite comme ayant de nombreux effets biologiques, l'importance clinique de la DHEA et de son sulfate dans les risques de maladies cardiovasculaires reste incertaine.

Deux études prospectives ont indiqué que de forts taux endogènes de DHEAS pouvaient annoncer une réduction des risques d'événements coronariens ou cardiovasculaires ultérieurs, mais cette association a été largement limitée aux accidents mortels. Par conséquent, le taux de DHEAS ne pourrait être qu'un marqueur de la survie.

D'autres études prospectives n'ont trouvé aucun effet chez la femme. De plus, une de ces études a constaté un risque accru d'infarctus du myocarde chez des hommes avec des taux endogènes élevés de DHEA.

Enfin si la DHEA diminue les concentrations de HDL, elle peut à son tour devenir un facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

Les concentrations endogènes de DHEAS sont donc inadéquates pour expliquer les variations dans les pourcentages de maladies coronariennes entre les différentes populations.

Les essais randomisés chez l'homme ont été succincts et n'ont pas montré d'effets cohérents sur les facteurs de risques cardiovasculaires connus. Si l'administration de DHEA exogène, soit dans des doses de maintien, soit dans des doses pharmacologiques, a quelques bénéfices que ce soit au niveau cardiovasculaire, ceci n'est pas encore établi. Il y a un manque certain de compréhension des effets biologiques de la DHEA et du DHEAS dans ce domaine et d'autres données sont indispensables rapidement.

8 DHEA ET SYSTEME IMMUNITAIRE

La compétence immunologique est largement dépendante de deux facteurs, qui sont la capacité et la rapidité de réponse des éléments cellulaires spécifiques, aux antigènes circulants.

L'âge est associé à un déclin de la fonction immune, qui conduit à une recrudescence des infections, cancers, et maladies auto-immunes. En fait, les changements immunitaires liés à l'âge impliquent, au départ, des altérations dans la fonction des lymphocytes T, incluant une diminution de la réponse de ces cellules T aux agents mitogènes, une réduction dans la production d'Interleukine 2 (IL 2) et une expression moindre des récepteurs à ces IL 2.

La fonction des lymphocytes B est, elle aussi altérée avec l'âge, comme le prouve la capacité réduite à générer des anticorps contre les antigènes, ainsi que la difficulté, pour les vaccins, de conférer une certaine immunité. Les macrophages subissent également des altérations phénotypiques et fonctionnelles avec l'âge.

Cependant, contrairement aux cellules B et T, le nombre et l'activité des cellules Natural Killer ou NK ont été rapportés comme étant soit augmentés soit inchangés chez les personnes âgées.

C'est pourquoi les efforts majeurs de recherche se sont focalisés sur les moyens d'augmenter la fonction immune chez des personnes en état d'immunodéficience.

Les premières données concernant la DHEA se basent sur des études réalisées sur des rongeurs, et suggèrent qu'elle pourrait augmenter les fonctions immunes. La DHEA ainsi que deux autres métabolites stéroïdes ont été reconnus comme protégeant les souris des infections virales, bactériennes, et parasitaires. Ce qui a conduit à évaluer le rôle du DHEA(S) dans la modulation de la fonction immune, en parallèle avec l'âge et avec une multitude d'états pathologiques.

8.1 Age et immunité

Tandis que les taux de DHEA et de DHEAS déclinent avec l'âge, les concentrations de cortisol restent à peu près constantes. Ceci suggère que l'augmentation du ratio cortisol/DHEA, avec l'âge, a pour conséquence une suppression accrue de l'immunité cellulaire.

L'adrénopause pourrait donc jouer un rôle dans la pathogénèse des néoplasies liées à l'âge. Cet effet pourrait avoir comme médiateur le phénomène d'immunosénescence, un déclin sénile de la compétence immune, s'opérant, semble-t-il, à travers une diminution de l'effet de l'IL 2.

Or chez l'homme, in vitro, la sécrétion d'IL 2 est potentialisée par le traitement avec de la DHEA. Le lien putatif entre la déficience surrénalienne et le déclin des compétences immunes montre alors l'intérêt d'une thérapie de remplacement par la DHEA chez les personnes âgées (notamment les femmes).

Comme l'ont vu Watson et al. (1996), l'avancée physiologique du temps est associée avec des changements dramatiques concernant l'expression des cytokines par les lymphocytes T, comme au cours des nombreuses maladies qui concernent le système immunitaire.

Afin de mieux comprendre, il faut déjà savoir que les lymphocytes T se dédoublent en deux sous populations :

1) - les cellules TH-1 produisant l'IL 2, l'INF γ , le TNF β .
Ces cellules sont responsables de l'immunité cellulaire (réponses immunes médiées par les cellules).

2) - les cellules TH-2 produisant l'IL 4, et l'IL 5.

Ces cytokines promouvoient l'immunité humorale.

La sécrétion de ces lymphokines pourrait, en fait, être influencée par les facteurs microenvironnementaux qui minimisent ou optimisent leur production. Il est clairement établi, par exemple, que la production d'IL 2 par les cellules T activées est inhibée par traitement avec des glucocorticoïdes ou de la vitamine D3.

De même Daynes et al. ont rapporté que la DHEA augmentait la sécrétion d'IL 2 par les cellules T des rongeurs, in vivo et in vitro.

Une étude menée par Suzuki et al. (1991) indique que l'exposition des cellules T humaines à des concentrations physiologiques de DHEA (10^{-8} à 10^{-11} M) augmente l'expression de l'ARNm de l'IL 2, et par conséquent, la sécrétion d'IL 2 et les fonctions cytotoxiques. Cette étude démontre cependant, que l'effet de la DHEA sur la sécrétion d'IL 2 chez l'homme est limité aux cellules T CD4, et n'agit pas sur les cellules T CD8.

Ainsi, dans le système immunitaire âgé, les taux de cytokines des cellules TH-1, c'est à dire l'IL 2 et l'INF γ sont diminués, tandis que la production de cytokines par les cellules TH-2, IL 4, IL 5 et IL 6 est exaltée. On pense que la perte de résistance aux maladies due à l'âge s'explique par la dysrégulation de la production de ces cytokines.

A titre d'exemple, une production endogène anormalement importante d'IL 10 a été associée avec la synthèse d'autoanticorps, chez des patients atteints de LED (Lupus Erythémateux Disséminé).

Une augmentation du taux d'IL 10 a alors été considérée comme un facteur causatif dans le HIV, la tuberculose, le mélanome et le lymphome.

Spencer et al. (1996) ont montré que les animaux âgés avaient une augmentation de l'expression de leur IL 10 et étaient hyperrépondant aux endotoxines induites par cette production accrue, par rapport aux adultes contrôles. Cependant le traitement de ces souris âgées par du DHEAS élimine l'expression constitutive d'IL 10 et réduit la production induite de celle-ci.

Des recherches menées sur les souris âgées ont montré que l'administration de DHEA(S) restaure la production des lymphokines par les cellules T, à des taux équivalents à ceux trouvés chez les souris adultes. Les données concernant l'étude du rôle de la DHEA sur la fonction immune chez l'homme sont encourageantes mais moins impressionnantes que chez les animaux.

Casson et al. (1993) ont rapporté qu'une supplémentation en DHEA chez la femme ménopausée, résultait en une diminution des cellules T CD4 ou cellules T Helper, et en une augmentation des cellules T CD8 ou cellules NK (Natural Killer), ainsi qu'en une hausse dramatique de la cytotoxicité de ces cellules NK.

Ils ont, en fait, réalisé une étude randomisée, en double aveugle, et contre placebo, sur onze femmes postménopausées, auxquelles on a donné 50 mg/j de DHEA pendant trois semaines, à heure fixe. Ils ont pu constater que les taux moyens des cellules NK ont doublé chez les femmes traitées avec de la DHEA, par rapport à celles sous placebo. De plus le changement de cytotoxicité induit après traitement par la DHEA est significativement plus élevé que celui observé après traitement avec un placebo. Cette augmentation des cellules NK a été observée pour chacun des onze sujets. Un déclin léger mais significatif des cellules T Helper a été observé sous DHEA et non sous placebo.

Aucun autre phénotype de cellules T n'a été modifié. La découverte majeure de cette étude est donc l'augmentation dramatique de l'activité des cellules NK; ceci étant associé avec un pourcentage accru de lymphocytes dont les marqueurs de surface sont compatibles avec ces cellules NK. Les cellules NK sont connues pour être des médiateurs circulants du système immunitaire, protégeant des transformations malignes ou des infections virales.

La légère baisse des cellules T CD4 sous DHEA ainsi que le manque de réponse de la Concanavaline A mitogénique au couple "cellule T- DHEA" suggère que ce stéroïde ne régule pas toutes les cellules médiatrices de la fonction immune.

Ces résultats tendent à faire penser que la DHEA joue un rôle de modulateur des fonctions immunes, médiée, en partie, par les changements dans les sous-populations de lymphocytes, par les réponses des cellules T mitogéniques et des cytokines, et surtout par l'augmentation du nombre de cellules NK et de leur cytotoxicité cellulaire.

Dans la même lignée, une étude récente menée par Khorram, Vu et Yen (1997), sur des hommes d'âge avancé, a montré qu'une dose journalière de 50 mg de DHEA pendant vingt semaines, agissait sur le système immunitaire, en augmentant significativement le nombre de monocytes, de lymphocytes B, de récepteurs aux lymphocytes T, de récepteurs solubles aux IL 2 et de cellules NK.

Cependant les effets de la DHEA semblent demander une phase latente de quelques semaines. On peut alors penser que les changements dans la fonction immune arrivent à pas plus lents chez une population âgée par rapport aux personnes jeunes.

Le traitement par la DHEA rajeunit donc le système immunitaire en augmentant bon nombre de facteurs, qui diminuent habituellement physiologiquement avec l'âge :

- la sécrétion d'IL 2, un puissant facteur de croissance des cellules T,
- le nombre de cellules exprimant à leur surface les récepteurs à l'IL 2,
- la concentration sérique des récepteurs solubles à l'IL 2,
- la capacité de réponse des cellules T aux stimulations mitogéniques.

Ces données suggèrent que l'activation des cellules T exprimant à leur surface le récepteur à l'IL 2 pourrait favoriser l'effet de croissance de l'IL 2 sur ces cellules T via un mode d'action autocrine.

En plus de son rôle de facteur de croissance des lymphocytes T, l'IL 2 pourrait aussi stimuler la prolifération des cellules NK et augmenter leur fonction cytolytique via un mode d'action paracrine. Elle agirait aussi sur les cellules B humaines, à la fois comme facteur de croissance, mais aussi en tant que stimulus pour la synthèse des anticorps. La quantité d'IL 2 synthétisée par les cellules T CD4 activées est donc perçue comme un facteur déterminant l'importance de la réponse immune.

Ainsi les croissances constatées d'IL 2 et de récepteurs aux IL 2 constituent le symbole majeur de l'action de la DHEA sur les fonctions immunes des hommes d'âge avancé. En plus de son action sur les cellules T, la DHEA agit donc sur les cellules B, en augmentant leur nombre et leur capacité de réponse à une stimulation mitogénique, un événement peut-être en relation avec l'effet trophique de l'IL 2. Le traitement par la DHEA chez les hommes âgés pourrait donc conduire à une augmentation de la réponse par les anticorps.

Cependant, le mécanisme d'action de la DHEA sur le système immunitaire est encore mal connu. Le stéroïde pourrait exercer une action directe par l'intermédiaire d'un complexe de liaison cytosolique spécifique, ou par une action non-génomique directe sur les cellules immunitaires.

Quoi qu'il en soit, l'activation du système immunitaire par la DHEA n'est aucunement liée à son potentiel androgénique, puisque les androgènes ont un impact négatif sur le ratio CD4/CD8.

De plus, les études menées ici font penser que les taux relatifs de DHEA (substance, à priori, responsable d'une activation immune) et de cortisol (suppresseur de l'immunité) pourraient déterminer, en partie, les fonctions immunes et métaboliques. En effet tandis que les sécrétions d'ACTH et de cortisol restent relativement constantes au cours de la vie, l'augmentation ou la diminution de DHEA(S), durant la puberté (adrénarchie) et en fonction de l'âge, pourraient déterminer, à travers d'autres facteurs, la compétence immune.

Une augmentation du ratio DHEAS/cortisol d'un facteur 4 en réponse à une dose de 50mg de DHEA comme nous le voyons dans cette cohorte, pourrait alors être vue comme symbolisant un milieu hormonal favorable à une augmentation de l'immunité, bien qu'apparaissant à pas lent.

Des applications cliniques de l'effet immunomodulateur de DHEA(S) doivent encore être pratiquées prochainement afin de confirmer les hypothèses déjà formulées.

8.2 La DHEA en tant qu'adjuvant de vaccin

Certains chercheurs ont voulu étudier d'autres voies et considérer ces hormones comme adjuvants de vaccins. Ainsi Aranes et al. (1993) ont montré que lorsque la DHEA est incorporée dans le vaccin hépatique, la combinaison des deux, produit une réponse immunitaire augmentée des anticorps contre les antigènes de surface de l'hépatite B.

Une autre étude, menée par Aranes et al. (1995), a montré que la prise de 50 mg de DHEA par des sujets âgés, institutionnalisés, lors d'une vaccination antigrippale, et pendant 48 heures, améliorerait de façon nette, le titre d'anticorps obtenu.

Cependant d'autres études sur le sujet n'ont pas démontré de différence significative entre l'administration d'un placebo ou de DHEAS consécutivement à une vaccination, notamment la vaccination antitétanique.

Cette hypothèse ne peut donc être retenue pour l'instant.

8.3 La DHEA et le HIV

En comparant avec les concentrations chez des sujets contrôles, les concentrations de DHEA sont significativement plus faibles chez les sujets en stade avancé d'infection HIV. Centurelli et Abate (1997) ont succinctement passé en revue le statut de DHEA(S) chez des patients séropositifs, et des études épidémiologiques suggèrent que les taux de DHEA sont liés à la progression de l'infection HIV jusqu'à l'état sida.

Christoff et al. (1996) ont rapporté une corrélation linéaire entre la concentration sérique de DHEA, le stade de l'infection HIV, ainsi que la quantité de cellules CD4. De plus, la DHEA a été administrée à des patients séropositifs en tant que complément au traitement antiviral.

Cependant, en l'absence d'étude à grande échelle, randomisée, contre placebo, il est encore difficile de dire si la DHEA offre un avantage par rapport à l'antiviral seul.

8.4 La DHEA et les rhumatismes arthritiques (RA) ou le lupus érythémateux disséminé (LED)

Des études sur le LED chez des rongeurs ont montré que des doses pharmacologiques de DHEA préviennent, d'une part, la formation des autoanticorps contre la double hélice d'ADN qui circulent dans le plasma, prolongeant ainsi la survie, et inversent, d'autre part, un état déficient d'IL 2, que l'on retrouve chez tous les malades lupiques.

De plus, ayant connaissance que les taux de DHEA(S) sont anormalement bas chez des personnes atteintes de LED ou de RA, ceci a conduit à étudier le rôle potentiel de ces hormones dans le cheminement de la maladie. La DHEA et le DHEAS ont alors postulé pour être utilisés dans le traitement du LED et/ou d'une partie de sa pathogénicité. Des concentrations endogènes plus basses de DHEA(S) ont été rapportées à la fois chez les hommes et les femmes ayant un LED actif, et ceci indépendamment de l'utilisation de stéroïdes.

Un essai randomisé, en double aveugle, contre placebo, a été réalisé sur vingt huit femmes atteintes d'un LED anodin à modéré, à qui on a donné 200 mg/j de DHEA ou de placebo pendant trois mois.

Les patientes traitées par la DHEA ont constaté une amélioration symptomatique significative de la maladie, ainsi qu'une réduction de la dose de corticostéroïde nécessaire au traitement, par rapport au groupe sous placebo.

Par ailleurs, les patients du groupe placebo ont observé une occurrence plus importante de foyers de lupus.

C'est en restaurant la production normale d'IL 2 par les lymphocytes T que la DHEA agirait chez les patients atteints de LED. Cependant, une étude récente suggère que le côté réversible de la déficience d'IL 2 sous DHEA n'est valable que chez les femmes atteintes de LED et non chez les hommes.

Les études concernant le DHEA(S) dans la maladie arthritique ont montré des résultats moins consistants. Parce que le RA affecte plus les femmes que les hommes, la pathogénicité du RA a été supposée compliquée par le DHEA(S), les concentrations étant différentes d'un sexe à l'autre.

Une étude sur cinquante cinq femmes (vingt deux préménopausées et trente trois postménopausées) a montré que les concentrations de DHEAS étaient significativement réduites chez les femmes préménopausées atteintes de RA, par rapport aux sujets contrôles de même âge et de même sexe.

Une autre étude sur quatre vingt dix neuf hommes a montré une baisse significative des concentrations de DHEAS chez ceux atteints de RA, par rapport aux hommes sains; cependant la différence disparaît dès que l'on tient compte de la thérapie par les stéroïdes. Seulement ceux traités avec des stéroïdes montrent une réduction du taux de DHEAS, potentiellement due à une suppression surrénalienne.

Masi a passé en revue la littérature concernant le rôle de DHEA(S) dans le RA. Selon les études dans lesquelles les femmes préménopausées ont été évaluées,

- cinq rapportent des concentrations de DHEAS diminuées,
- trois ne rapportent aucune différence, et
- une rapporte un gradient non significatif de la concentration de DHEAS, avec une concentration des plus basses dans le RA, augmentant durant la maladie chronique, pour atteindre la concentration la plus haute chez les sujets sains.

Similairement chez les femmes postménopausées atteintes de RA,

- trois études ont constaté des concentrations plus basses de DHEAS,
- une rapporte à la fois une diminution de la concentration de DHEAS et de DHEA,
- deux ne rapportent aucune différence, et
- deux rapportent des concentrations de DHEAS plus fortes, avec un des groupes contrôles ayant des concentrations de DHEAS plus basses que la normale.

Chez les hommes atteints de RA, deux articles ont été passés en revue et montrent des taux de DHEAS diminués en présence de RA, tandis que deux autres études ne constatent aucune différence.

Masi a alors fait ressortir le fait qu'il semble ne pas y avoir de corrélation entre la diminution des concentrations de DHEAS avec l'âge et le risque accru de RA chez les hommes et les femmes.

8.5 La DHEA et le cancer du sein

Comme nous l'avons vu précédemment, la DHEA possède la propriété intéressante d'être un puissant inhibiteur du G6PDH des mammifères.

Le G6PDH ou Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase est la première enzyme de la voie des pentoses-phosphates, une source majeure de NADPH extramitochondriale. Or le NADPH est un cofacteur obligatoire dans les processus biosynthétiques spécifiques, incluant la biosynthèse des Acides Gras, du cholestérol, ainsi que la synthèse des ribonucléotides et desoxyribonucléotides.

En plus de son recours dans la synthèse des desoxyribonucléotides et du cholestérol, le NADPH est le cofacteur d'une oxydase liée à la membrane des granulocytes et des macrophages, générant du superoxyde O_2^- , qui pourrait jouer un rôle important dans la venue d'une tumeur.

Une expérience menée par Feo et al. rapporte que des fibroblastes d'individus avec le variant méditerranéen de déficience du G6PDH, après mise en culture, sont moins sensibles aux effets cytotoxiques du benzopyrène (BP) et moins aptes à métaboliser le H₃-BP en produits hydrosolubles, comparés aux fibroblastes des individus normaux. Le traitement des fibroblastes normaux avec de la DHEA mime les effets d'une déficience en G6PDH.

On peut donc postuler sur des effets anticancéreux de la DHEA : celle-ci pourrait réprimer la synthèse cellulaire d'ADN, en réduisant la synthèse des ribonucléotides et desoxyribonucléotides, par inhibition du G6PDH.

Zumoff et al. (1981) ont mené une étude sur onze femmes, âgées de 31 à 78 ans, atteintes d'un cancer du sein au stade primaire, opérable, et sur trente sept femmes saines de 21 à 75 ans. Ils ont mesuré les concentrations plasmatiques moyennes sur 24 heures de la DHEA et du DHEAS.

Déjà Bulbrook et al. (1962) avaient rapporté que les femmes avec un cancer du sein au stade primaire et opérable, éliminaient des quantités anormalement faibles de métabolite urinaire, le 17-kétostéroïde, avant la mastectomie; et cette anomalie semblait précéder la phase clinique d'attaque de la maladie.

Il a été constaté ensuite que l'excrétion des deux métabolites urinaires principaux des androgènes surrénaliens, à savoir l'étiocolanone et l'androstérone, était significativement plus basse chez les femmes allant déclarer un cancer du sein.

Ces résultats confirment le fait qu'une excrétion urinaire de métabolites androgéniques plus faible que la normale, s'observe avant les manifestations cliniques d'un cancer du sein. Cette anomalie pourrait même être d'origine génétique.

Dans l'expérience de Zumoff, les taux plasmatiques de DHEA(S) observés chez les patientes atteintes de cancer du sein sont différemment anormaux chez les femmes pré et post-ménopausées :

- taux sous-normaux chez les femmes préménopausées,
- taux supra-normaux chez les femmes postménopausées.

Divers rapports ont suggéré qu'il existait une théorie des "deux maladies" dans le cancer du sein, et que les femmes pré- et post- ménopausées avaient des maladies différentes, une épidémiologie différente, et probablement une étiologie différente. Si tel est le cas, il n'est pas surprenant que ces deux groupes aient des anomalies différentes en ce qui concerne les taux d'androgènes surrénaliens.

Parce que l'androstérone est un métabolite plasmatique majeur de la DHEA, certains ont pensé que l'étude du ratio plasmatique DHEA/Androstérone pourrait les éclairer sur le rôle de ces facteurs dans les anomalies de la DHEA (et probablement du DHEAS).

Le fait que le ratio DHEA / Androstérone soit normal chez les patientes pré-ménopausées va à l'encontre d'un rôle significatif du taux élevé de remaniement métabolique en tant que facteur, mais suggère alors que les taux plasmatiques de DHEA inférieurs à la normale chez ces patientes, seraient dus principalement à une diminution de la production de DHEA.

Inversement, le fait que le ratio DHEA/Androstérone soit plus élevé chez les patientes post-ménopausées atteintes de cancer du sein, suggère que la conversion métabolique de DHEA en androstérone est ralentie chez celles-ci.

Une très grande quantité de données accumulées durant vingt trois ans, incluant les résultats de cette étude, démontre l'existence d'une déficience des androgènes surrénaliens chez les femmes pré-ménopausées ayant un cancer du sein. Des études prospectives et familiales suggèrent, en fait, que cette déficience antedate l'apparition clinique de la maladie, et qu'elle pourrait bien être un marqueur génétique.

Cependant, dans une étude plus récente menée par Barrett-Connor et al. (1990), aucune association significative n'a été démontrée entre le taux de DHEAS et le risque de cancer du sein.

Dans cette expérience, les taux de DHEAS ont été mesurés dans le plasma de cinq cent trente quatre femmes âgées de 50 à 79 ans, prélevé et congelé entre 1972 et 1974. Ce groupe de femmes a été suivi pendant quinze ans et cinquante et un cas de cancers du sein ont été identifiés.

Trois sous-groupes ont été formés à partir du groupe total de cas de cancers :

1) - les cas incidents = 21 : patientes dont le cancer du sein a été diagnostiqué au moins un an après les prélèvements d'origine.

2) - les cas prévalents = 20 : patientes à qui on a diagnostiqué un cancer du sein avant les premières données ou durant l'année après le début de l'étude.

3) - les cas dont la date d'attaque de la maladie reste inconnue = 10 : ces cas sont identifiés par les certificats de décès seulement, et la date de diagnostic est inconnue.

Remarque : les quatre cent quatre vingt trois autres femmes pour lesquelles les données hormonales ont été disponibles étaient sans aucun problème de cancer du sein connu en juin 1987. (cf annexe 3)

Il n'y a aucune différence significative concernant les taux moyens de DHEAS chez les cas incidents, prévalents, ou totaux, par rapport aux femmes en bonne santé. Parce que les femmes traitées avec des oestrogènes étaient plus maigres, avaient des taux de DHEAS plus faibles, et présentaient un risque accru de cancer du sein; elles ont été exclues de l'étude et les analyses ont été répétées. Comme on le voit dans le tableau 1 de l'Annexe 3, les résultats ont été quasi inchangés.

Le taux de DHEAS, l'âge, la prise d'oestrogènes, ou l'habitude tabagique ne semblent pas affecter significativement les risques de cancer du sein.

Ces données ne soutiennent donc pas la thèse d'une corrélation positive entre taux plasmatique de DHEA et cancer du sein chez la femme postménopausée.

Mais dans cette cohorte, les taux de DHEAS n'ont été associés ni avec les cas prévalents, ni avec les cas incidents de cancer du sein. Parce que le DHEAS a été mesuré seulement une fois au début de l'étude, une mauvaise classification due à une variabilité intraindividuelle a pu masquer une association légère.

Beaucoup d'autres études qui rapportent des différences significatives dans les taux plasmatiques de DHEAS chez les cas de cancer du sein, ont été des études avec une prédominance de femmes préménopausées, tandis que cette présente cohorte ne concerne que des femmes postménopausées.

Il est possible que les taux de DHEAS influencent plus tôt en âge, les risques de cancer du sein survenant après la ménopause. Il est aussi possible qu'il y ait diverses interactions complexes avec d'autres hormones sexuelles ou à l'intérieur du métabolisme intracellulaire de la DHEA ou du DHEAS.

Donc, tandis que cette étude prospective ne montre aucun rôle protecteur du DHEAS circulant sur le risque de cancer du sein chez la femme postménopausée, ces résultats ne peuvent pas exclure d'éventuelles petites associations biologiquement importantes.

Conclusion

Trois processus contribuent au développement tumoral :

- 1) - l'activation métabolique d'une substance cancérigène par les diverses fonctions oxydases,
- 2) - la stimulation de la prolifération cellulaire par un promoteur tumoral,
- 3) - la stimulation de la formation de superoxyde par un promoteur tumoral.

Tous ces phénomènes sont inhibés par la DHEA, probablement par inhibition du G6PDH, et par diminution du pool cellulaire de NADPH.

Bien qu'un traitement à long terme par la DHEA chez les souris et les rats ne rapporte aucun effet secondaire apparent, la DHEA est convertible en oestrone et en testostérone. Or la DHEA est utéro-trophique aux doses thérapeutiques chez les rats sexuellement immatures, et une telle conversion en stéroïdes sexuels pourrait limiter l'utilisation de la DHEA en tant que traitement préventif contre le cancer.

Une savante idée a été de préparer un stéroïde synthétique, le 3 β -Me-androst-5-en-17-one (DE-7), dans lequel le groupement 3 β -OH de la DHEA est remplacé par un groupement 3 β -Me.

Ce remplacement pourrait prévenir la conversion en androsténone, un intermédiaire de l'oestrone et de la testostérone. Le DE-7 est en fait sans activité utéro-trophique chez le rat, aux doses auxquelles la DHEA était hautement active.

Après administration orale, le stéroïde synthétique est, à trois reprises, autant actif que la DHEA en tant qu'agent anti-obésité et anti-diabétique chez la souris et il est plus actif dans l'inhibition des papillomes cutanés et des carcinomes, quand il est appliqué localement. Des stéroïdes tels que le DE-7, sans l'effet secondaire oestrogénique de la DHEA mais en conservant ses autres activités biologiques, pourraient donc trouver une application dans la prévention de cancer chez l'homme.

9 DHEA, BIEN- ETRE ET LIBIDO

L'administration de DHEA n'a pas été évaluée dans les modèles animaux de dépression. Cependant, les études réalisées chez l'homme rapportent toutes des modifications de la santé subjective, surtout chez la femme post-ménopausée.

Des études ouvertes se sont penchées sur des sujets ayant diverses pathologies, telles une schizophrénie, une immaturité avec des troubles de la personnalité, une maladie d'Alzheimer, une sclérose en plaques, un lupus érythémateux, ou encore une dépression majeure. Or tous les investigateurs rapportent une amélioration de l'humeur, ainsi que des niveaux d'énergie, de confiance, d'intérêt et d'activités.

En outre, Cawood et Bancroft (1996) ont mené une étude sur cent quarante femmes âgées de 40 à 60 ans, ayant subi un questionnaire initial, puis cinq entrevues, à une semaine d'intervalle, tous accompagnés de prélèvements sanguins. De nombreux déterminants ont été évalués en utilisant de multiples régressions, dont l'âge, l'état ménopausal, le BMI (Body Mass Index), l'habitude tabagique, les stéroïdes ovariens ainsi que les androgènes surrénaliens.

Aucun des paramètres hormonaux ne permet significativement une mesure de la sexualité; les paramètres de mesure les plus importants concernent d'autres aspects de la relation sexuelle, les attitudes sexuelles, la fréquence et l'intensité des désirs et des fantasmes sexuels, ainsi que du plaisir mental et physique procurés par l'activité sexuelle, et les mesures de la sensation de bien-être. (cf annexe 4)

Le meilleur paramètre pour évaluer une diminution de la sensation de bien-être est le même que celui qui signe une dépression, et il s'agit de la lassitude, la fatigue. De plus d'après cette étude, la seule hormone en relation avec la sensation de bien-être est la DHEA.

L'importance des changements hormonaux associés à la ménopause, sur la sexualité et la sensation de bien-être a une certaine signification clinique, si l'on s'en remet à l'utilisation étendue des thérapies de remplacement hormonal.

L'impact probable, s'il y en a un, de telles hormones exogènes sur la sexualité de la femme et sur son bien-être, reste, cependant, encore flou. L'évidence la plus convaincante vient d'études, contre placebo, de femmes ayant subi une ménopause chirurgicale, qui résulte en une chute encore plus importante des oestrogènes, par rapport à la ménopause naturelle, ainsi qu'en une baisse réelle des taux d'androgènes.

Les androgènes sont connus pour maintenir l'intérêt sexuel après une ménopause chirurgicale, contrairement aux oestrogènes. De plus, la testostérone aussi bien que l'oestradiol améliorent la sensation de bien-être.

Il y a d'ailleurs probablement une signification au fait que les effets bénéfiques de la testostérone, à la fois sur la sexualité et le bien-être, soient le résultat de taux hormonaux supraphysiologiques; tandis que les bénéfices de l'oestradiol s'observent, eux, à des concentrations physiologiques. En outre, il existe quelques petites évidences concernant directement les taux endogènes d'hormones et la sensation de bien-être.

Un certain nombre d'études ont rapporté les effets d'une thérapie de remplacement hormonale, par les oestrogènes, sur le bien-être des femmes naturellement ménopausées.

Greene (1976) a résumé quatorze de ces études et il a conclu qu'il n'y avait pas d'évidence convaincante en ce qui concerne un effet bénéfique direct des oestrogènes sur la sensation de bien-être, et que les effets positifs semblaient largement indirects, par "effet domino", résultant d'une amélioration hormonale induite des symptômes vasomoteurs, et secondairement du sommeil et de l'énergie.

Donc, tandis qu'il n'y a pas de relation claire entre l'état ménopausal et l'activité sexuelle, il y a, à l'évidence, un déclin lié à l'âge concernant l'intérêt et l'activité sexuels chez la femme entre 40 et 60 ans et on peut penser que la testostérone est responsable de ceci. En effet cette hormone semble décliner chez la femme durant cette période, sans savoir si un tel déclin est le résultat de l'âge, de la ménopause ou des deux.

L'étude de Cawood et Bancroft a donc tenté d'analyser les relations entre, d'une part les hormones ovariennes et surrénaliennes, et d'autre part, la sexualité et le bien-être chez des femmes entre 40 et 60 ans, à divers stades ménopausales. Puis elle a tenté d'estimer l'importance de telles relations, par rapport à d'autres facteurs non hormonaux.

Résultats :

1) - la seule hormone en relation avec le bien-être est la DHEA.

2) - d'après eux, une supplémentation hormonale ne peut être considérée comme la panacée en ce qui concerne le manque de bien-être, la pauvreté du désir sexuel et la réduction de l'activité sexuelle, chez les femmes de cet âge.

Cependant il semble possible que cela puisse avoir des effets bénéfiques chez certaines de ces femmes. Il faut maintenant déterminer les informations qui soient à même d'identifier ce type de femmes.

Une autre étude menée par le professeur E.E Baulieu, en collaboration avec d'autres collaborateurs (1996) concerne six cent vingt deux sujets de plus de 65 ans, vivant dans le Sud-Ouest de la France, et ayant été suivi pendant plus de quatre années.

Cette étude PAQUID ("Personnes Agées QUID") a tenté d'établir une corrélation entre le niveau endogène de DHEAS et des paramètres de bien-être physique et mental, en se référant à une population de base en bonne santé, et à une population déjà malade. Le but étant de confirmer les premiers effets rapportés concernant l'administration de DHEA sur l'état fonctionnel, psychique et mental.

L'intérêt de cette étude réside dans le fait qu'elle est réalisée sur des personnes de plus de 65 ans, vivant dans leur environnement habituel et naturel et menant une vie normale.

L'étude montre que les taux de DHEAS sont significativement plus bas chez la femme souffrant de limitations physiques et fonctionnelles telles qu'une dyspnée, ou qu'une impossibilité de quitter sa maison. Il en est de même pour une femme ne ressentant aucune satisfaction personnelle dans la vie; ainsi que pour celles souffrant de symptômes dépressifs. De même chez les hommes, les taux de DHEA les plus bas sont liés à une dépréciation personnelle de leur état de santé. La prise régulière, au long cours, de médicaments chez la femme comme chez l'homme est aussi corrélée avec un taux sérique de DHEA relativement bas.

La corrélation entre les taux sériques de DHEAS et les indices de variation de l'état fonctionnel et psychologique diffèrent chez la femme et chez l'homme : Il y a plus de paramètres de santé statistiquement liés au stéroïde pour la femme, en comparaison avec l'homme, ce qui signifie que l'analyse statistique de l'association "DHEAS - indicateurs de santé morale" est plus puissante en ce qui concerne la femme. Une des raisons à cela est le fait que les femmes expriment leurs problèmes plus facilement. Mais les premiers chiffres indiquent que les résultats évoluent dans la même direction pour les deux sexes.

La corrélation entre une concentration basse de DHEAS, et une dyspnée, une dépression ou la prise de médicaments est difficile à expliquer en terme de mécanismes d'action et de relations de cause à effet.

Le suivi sur quatre ans ne permet, cependant pas, d'établir une relation entre le taux sérique de DHEAS et les fonctions cognitives globales ou la démence. En effet, aucune relation n'a été établie entre une prévalence de démence ou de maladie d'Alzheimer, et des taux de DHEAS inférieurs à la normale.

Il existe donc bien, d'après cette étude, une relation entre la concentration sérique de DHEA et la sensation de bien-être, chez les personnes âgées de plus de 65 ans, même si l'explication de cette corrélation est encore floue.

Morales et al. (1994) ont étudié les effets d'une dose de remplacement de 50 mg/j de DHEA, chez dix sept femmes et treize hommes âgés de 40 à 70 ans, dans un essai randomisé, contre placebo, d'une durée de six mois. Durant chaque période de traitement, les concentrations d'androgènes, de lipides, d'apolipoprotéïnes, d'IGF 1, d'IGFBP 1, d'IGFBP 3, la sensibilité à l'insuline, le pourcentage de masse grasse, ainsi que la libido et la sensation de bien-être ont été mesurés.

Les taux sériques de DHEA(S) ont été restaurés par rapport à ceux trouvés chez l'adulte jeune, dès les deux premières semaines de traitement par la DHEA et ils ont été maintenus durant toute l'étude.

Une sensation de mieux-être a été rapportée chez la majorité des femmes (82 %) et des hommes (67 %), après douze semaines de traitement par la DHEA, tandis que moins de dix pour cent des patients traités par le placebo ont constaté un changement. Cette sensation de bien-être se caractérise par une meilleure qualité du sommeil, un état général plus détendu, plus relaxé, une énergie accrue et une meilleure résistance au stress.

Cependant aucune différence n'a été notée en ce qui concerne la libido des sujets ayant reçu de la DHEA, par rapport au groupe placebo.

Le mécanisme à l'origine d'une amélioration du bien-être individuel, en réponse aux doses de remplacement de la DHEA, chez la femme comme chez l'homme n'est toujours pas clair dans cette étude. Cependant les auteurs ont postulé pour diverses hypothèses :

- la possibilité d'une action centrale de la DHEA pourrait être considérée, via le récepteur GABA,

- il a été suggéré, d'autre part, que les effets bénéfiques de la DHEA sur la sensation de bien-être résulteraient d'une augmentation des concentrations sériques d'IGF1. En effet, l'amélioration potentielle du bien-être cellulaire par les effets trophiques de l'IGF1 pourrait se manifester par une augmentation des capacités de performances physiques et psychologiques.

Une approche multidisciplinaire pourrait être requise, afin d'éclaircir ces divers postulats.

Une autre approche du problème a été soulevée par Wiebke Arlt et al. (1999).

Etant donné que le rôle physiologique de la DHEA chez les hommes reste incertain, et que l'on sait qu'une insuffisance surrénalienne conduit à une déficience en DHEA; ils ont étudié les effets d'un traitement de remplacement par de la DHEA, chez des patients souffrant d'insuffisance surrénalienne.

Dans une étude en double aveugle, vingt quatre femmes avec une insuffisance surrénalienne ont reçu environ 50 mg de DHEA par voie orale chaque matin, pendant cinq mois, puis un placebo, chaque jours pendant cinq mois, avec une période "washout" intermédiaire d'un mois.

Des dosages plasmatiques ont été réalisés concernant les hormones stéroïdes, l'IGF 1, les lipides, les SHBG ; et la sensation de bien-être et la libido ont été évaluées, en utilisant des questionnaires psychologiques et des échelles visuelles. (cf annexe 5).

Le traitement par la DHEA a permis aux concentrations sériques de DHEA, DHEAS, androsténone et testostérone, d'atteindre les valeurs normales, tandis que les concentrations sériques de SHBG, cholestérol total et HDL ont baissé significativement.

La DHEA semble améliorer significativement la sensation de bien-être globale. Dans cette étude, en effet, la meilleure amélioration durant le traitement par la DHEA concerne les niveaux de dépression et d'anxiété, ainsi que leur corrélation physique, qui s'exprime par une tendance à l'épuisement.

Un résultat supporté par d'autres études, qui suggèrent que la DHEA jouerait le rôle de neurostéroïde. En effet, in vitro, la DHEA peut agir en tant qu'antagoniste du récepteur GABA, et agoniste du récepteur NMDA.

Dans l'étude menée ici par Wiebke Arlt, l'amélioration significative du bien-être ne s'observe qu'après cinq mois de traitement. Ce délai d'action de la DHEA peut expliquer pourquoi certaines études récentes ne montrent aucun effet psychologique, chez des sujets traités par de la DHEA durant quinze jours.

De plus, dans cette étude, la DHEA augmente significativement la fréquence des pensées sexuelles, l'intérêt sexuel, et la satisfaction sexuelle à la fois mentale et physique, si l'on compare avec le placebo.

L'amélioration de la sexualité est associée avec une augmentation des concentrations sériques d'androgènes, mais pas d'oestrogènes. Les concentrations sériques d'androgènes sont communément liées à la libido chez la femme, et l'on sait que la DHEA est le précurseur des androgènes chez la femme.

Comme il a été suggéré plus tôt, l'IGF 1 pourrait également jouer un rôle dans l'amélioration du bien-être chez l'homme. Cependant, dans cette étude, la concentration sérique d'IGF 1 augmente seulement chez les femmes atteintes d'insuffisance surrénalienne primaire, et non chez celles ayant une insuffisance surrénalienne secondaire, ce qui signifie que l'effet de la DHEA sur la production d'IGF 1 dépend de l'hormone de croissance.

Or, tandis que l'amélioration de la sensation de bien-être ne diffère pas significativement chez les femmes ayant une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire, les changements dans les concentrations sériques d'IGF 1 semblent de faible importance pour expliquer les effets bénéfiques de la DHEA sur l'humeur.

Le traitement de remplacement par la DHEA chez les femmes atteintes d'insuffisance surrénalienne améliore donc la sensation de bien-être, ainsi que la sexualité; soit par un effet direct de la DHEA sur le système nerveux; soit par une augmentation de la synthèse périphérique des androgènes; soit par les deux.

Cette étude suggère que la DHEA pourrait prendre part au régime de substitution hormonale chez les femmes atteintes d'insuffisance surrénalienne. Si l'on ne sait pas si des effets bénéfiques similaires peuvent s'opérer chez les hommes atteints d'insuffisance surrénalienne, des études devraient être prochainement menées à ce sujet.

Pour conclure, d'après toutes ces études, il est clairement établi que la DHEA joue un rôle important sur la libido et la sensation de bien-être chez l'homme. Il semble, en effet, que chez l'homme, l'administration de DHEA induise une sédation de l'anxiété, améliore l'éveil et apporte une meilleure capacité à éprouver du plaisir. Cependant les explications des liens de cause à effet restent encore floues;

– Certains émettent l'hypothèse d'une action centrale de la DHEA par l'intermédiaire des deux récepteurs GABA-R et NMDA-R : la DHEA est, en effet, un antagoniste du GABA-R, et en antagonisant la fonction du GABA, elle augmente l'excitabilité neuronale. De plus c'est une molécule agoniste du NMDA-R, qui est le récepteur excitateur majeur.

– D'autres penchent pour une action de la DHEA par l'intermédiaire des androgènes, puisque la DHEA est le précurseur majeur de ces hormones chez la femme, et que la concentration sérique de celles-ci serait en relation directe avec la sexualité, contrairement aux oestrogènes, qui ne jouent aucun rôle de ce côté.

– Enfin une troisième et dernière hypothèse parle d'un effet bénéfique de la DHEA sur la sensation de bien-être et sur la libido, du fait d'une augmentation des concentrations sériques d'IGF 1, puissant facteur de croissance métabolique.

D'autres investigations sont donc nécessaires afin de mieux comprendre le mode d'action de la DHEA sur le bien-être et la libido. De plus la plupart des études font mention d'un effet positif de la DHEA sur le bien-être et la libido chez la femme post-ménopausée, mais peu d'études mentionnent l'effet réel chez les hommes .

Il convient donc, à l'avenir, de se concentrer sur l'activité de la DHEA chez les hommes d'âge mûr, en considérant la dose journalière de DHEA nécessaire comme étant supérieure à celle de la femme soit, par exemple, 100 mg/j.

10 DHEA ET OSTÉOPOROSE

La définition de l'ostéoporose retenue lors de la conférence internationale de consensus sur l'ostéoporose qui a eu lieu en 1993 est " une maladie dans laquelle une masse osseuse basse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux contribuent à accentuer la fragilité osseuse et de ce fait, à augmenter le risque de fracture." L'ostéoporose est un problème de santé publique majeur, en raison, notamment, des incapacités et de la mortalité prématurée liées aux fractures.

Des études prospectives réalisées chez des femmes postménopausées ont montré que le risque de fracture augmente linéairement et progressivement, avec la baisse de densité osseuse (g/cm²) mesurée par absorptiométrie.

Aussi Wild et al. (1987) se sont posés la question de savoir s'il y avait une relation entre l'âge, la baisse de production des stéroïdes sexuels surrénaliens, et la densité osseuse chez la femme âgée (environ cinq ans après la ménopause) ?

Sachant que chez la femme postménopausée, la source prédominante de testostérone est l'ovaire, tandis que l'androsténone vient soit des ovaires, soit des surrénales, on a estimé la fonction surrénalienne à travers la mesure du cortisol et du DHEAS.

Le raisonnement est simple : puisque les concentrations de cortisol ne baissent pas significativement avec l'âge, le DHEAS peut être un marqueur approprié du déclin de production des androgènes surrénaliens.

Il a alors été mesuré sur quatorze femmes d'environ 70 ans, les taux d'androgènes surrénaliens en relation avec la densité osseuse trabéculaire. Les résultats montrent qu'il existe une relation significative entre le DHEAS surrénalien et la densité osseuse vertébrale, dans cette population de femmes postménopausées.

Les femmes de cette étude ont été sévèrement sélectionnées, de façon à ce que les nombreux facteurs homéostatiques n'influencent, ni n'affectent la production surrénalienne et la densité osseuse. Ainsi les femmes ont été choisies au moins cinq ans après la ménopause, pour éviter les fluctuations péri-ménopausales dans la libération des stéroïdes sexuels.

Les patientes avec des anomalies au niveau des régulations calcique et hormonale, les patientes ayant déjà été traitées par des stéroïdes ovariens, celles dont la médication courante est connue pour influencer le métabolisme osseux ou surrénalien, ou encore les fumeuses, ont été éliminées de l'étude.

L'association " densité osseuse - concentration en DHEAS " ne peut pas être expliquée par un effet indirect de l'oestradiol ou de l'oestrogène, comme en témoigne le manque d'association entre densité osseuse et oestradiol, et l'effet constaté, relativement minime de l'oestrogène, sur l'os.

Le cortisol n'est pas, lui non plus, en relation avec la densité osseuse, de même qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de cortisol et l'âge, chez ces femmes postménopausées. Ceci suggère donc que l'association entre les stéroïdes sexuels surrénaliens, et la densité osseuse est bien plus vraisemblable qu'une association qui lierait la voie des glucocorticoïdes surrénaliens et cette même densité osseuse.

Nous savons que le DHEAS décline continuellement avec l'avancée de l'âge, à partir de trente ans environ. De même, la densité osseuse connaît un pic vers l'âge de vingt ou trente ans, et commence, ensuite, à décliner, aux alentours de la quarantaine. Ces parallélismes croisés nous font donc penser que ces phénomènes sont plus que de simples associations d'événements.

Tandis que la baisse de production d'oestrogènes était l'explication traditionnelle d'une ostéopénie associée, il faut maintenant évaluer, de manière approfondie, les effets potentiels du déclin des stéroïdes sexuels surrénaliens, sur la densité osseuse.

L'influence de ces stéroïdes sexuels surrénaliens, sur la physiologie osseuse a été déduite, une première fois, par des observations faites durant la phase de maturation osseuse. Par exemple, les adénomes et carcinomes surrénaliens virilisants, observés chez certains enfants, ont été associés avec des degrés impressionnants d'avancée squelettique. De même, les enfants avec une hyperplasie surrénalienne congénitale sont en avance en ce qui concerne l'âge osseux.

Quand on évalue les effets d'un analogue de l'hormone de croissance, la gonadotropine, sur des patients avec une puberté précoce; tandis que les fonctions gonadiques sont inhibées, les taux de DHEAS ont été trouvés en corrélation avec la maturation squelettique.

S'il affecte la densité osseuse, le rôle physiologique exact que semble jouer le DHEAS reste, cependant, peu clair. Le DHEAS ou d'autres stéroïdes sexuels surrénaliens pourraient agir directement ou indirectement, en altérant les mécanismes de contrôle hormonal, qui affectent le métabolisme osseux. D'autres études, depuis, ont éclairci le rôle exact de la DHEA sur le métabolisme osseux.

On sait qu'un des traitements actuels classiques de l'ostéoporose est la thérapie de remplacement par les oestrogènes. Or celle-ci requiert l'addition de progestatifs, pour contrecarrer la prolifération endométriale induite par les oestrogènes, qui pose le problème d'un risque de cancer de l'endomètre.

De plus, comme les oestrogènes aussi bien que les progestatifs pourraient augmenter le risque relatif de cancer du sein, après traitement prolongé d'une dizaine d'années, Labrie et al. (1997) ont étudié les effets d'une administration de DHEA pendant douze mois, sur quatorze femmes postménopausées de 60 à 70 ans, sur la densité minérale osseuse, et d'autres paramètres de formation osseuse, comme le turnover osseux, aussi bien que sur l'histologie vaginale et endométriale.

La DHEA a été administrée par voie percutanée, pour éviter le premier passage hépatique du stéroïde. Les femmes ont donc reçu une application par jour de crème contenant 10 % de DHEA.

Vraisemblablement, l'effet majeur de la DHEA s'opère sur la densité minérale osseuse. Le changement relativement rapide de la densité osseuse est accompagné d'une augmentation de 2,1 des concentrations sériques d'ostéocalcine, un marqueur de la formation osseuse; tandis qu'une baisse de la résorption osseuse est reflétée par une réduction d'environ 20 % des phosphatases alcalines sériques, et une diminution de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline, observée en parallèle, conduisant à une réduction d'environ 28 % du ratio hydroxyproline/créatinine.

En outre, les effets oestrogéniques de la DHEA, qui s'observe sur le vagin, ne sont pas reflétés au niveau de l'endomètre, qui est resté atrophique chez toutes les femmes. Ceci peut donc être d'un intérêt majeur pour la prévention et le traitement de la ménopause, sans requérir le besoin d'une supplémentation en progestatifs.

La présente étude indique aussi une augmentation significative de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche, après six mois de traitement. L'amélioration totale après douze mois est aux alentours de 2 % (de $0,744 \pm 0,021$ à $0,759 \pm 0,025$ g/cm²).

Une augmentation, bien que point encore significative au douzième mois de traitement a aussi été observée au niveau du triangle de Ward de la hanche et de la colonne lombaire. En se basant sur des résultats précédents obtenus sur le rat, il est clair que l'effet stimulateur de la DHEA sur la formation osseuse observé dans ce groupe de femmes est dû à une conversion de la DHEA en androgènes.

Le traitement par les oestrogènes, lui, est connu pour diminuer la valeur des marqueurs de la résorption osseuse, comme l'hydroxyproline urinaire ou la pyridinoline totale.

L'intérêt particulier de cette présente étude porte sur l'augmentation marquée de la concentration sérique d'ostéocalcine, marqueur de la formation osseuse. Cet effet unique de la DHEA - comparé aux oestrogènes purs - pourrait être particulièrement important pour les femmes postménopausées, parce qu'il soulève l'espoir de retrouver, au moins partiellement, la portion osseuse perdue durant la période ménopausale; tandis que les oestrogènes ne peuvent que réduire le taux de perte osseuse, sans être capable de récupérer une portion osseuse perdue avant la mise en place de la thérapie.

La DHEA, par son action androgénique, pourrait donc stimuler la formation osseuse, ce qui est d'un intérêt tout particulier, à la fois pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

D'autre part, Haden et al. (2000) ont suggéré, d'après leurs données concernant l'animal, et les études menées in vitro, que l'effet promoteur important du précurseur androgénique surrénalien DHEAS sur l'os, pourrait être médié par la stimulation de l'IGF 1 et/ou l'inhibition de l'IL 6, une cytokine médiatrice de la résorption osseuse.

Les taux sériques d'IL 6 augmentent effectivement au cours du vieillissement. Chez la femme, sous l'effet de la carence oestrogénique, les ostéoblastes ou leurs précurseurs synthétisent en excès l'IL 1 et l'IL 6, cytokines capables d'augmenter la différenciation ostéoclastique, et d'entraîner une hyperrésorption osseuse. Les oestrogènes, en inhibant la production de ces cytokines, agiraient ainsi indirectement sur le remodelage osseux.

Le tissu osseux est en constant turnover, et la masse osseuse est déterminée par un équilibre entre la résorption et la formation osseuse. La masse osseuse se développe à l'adolescence, atteint un pic durant la troisième décennie, et décline après la ménopause et au moment du grand âge. Des taux adéquats d'oestrogènes et d'androgènes apparaissent cruciaux pour atteindre le pic de masse osseuse.

Les taux androgéniques augmentent, à leur tour, nettement durant la puberté, atteignant un pic à la trentaine, pour ensuite décliner d'environ 10 % par rapport aux taux des adultes jeunes, après 70 ans. Les androgènes surrénaliens sont une source prédominante d'oestrogènes chez la femme postménopausée. La DHEA est produite dans le cortex surrénalien et il est converti en testostérone et en oestrone et oestradiol.

Cette étude montre qu'il existe des changements liés à l'âge, dans les concentrations sériques de DHEAS, IGF 1, IL 6, chez des femmes pré- ou post-ménopausées en bonne santé. Les niveaux de DHEAS et d'IGF 1 baissent avec l'âge, tandis que le taux d'IL 6, lui, augmente. Il existe donc une association positive entre les taux de DHEAS et d'IGF 1, et une association négative entre ceux de DHEAS et d'IL 6.

De plus, on a pu démontrer de fortes corrélations entre les taux de DHEAS, ceux d'IGF 1, et la densité osseuse mesurée sur des sites de la colonne lombaire et du col du fémur.

Les taux de DHEAS sont plus bas chez les femmes ménopausées ayant de l'ostéoporose, que chez celles sans ostéoporose, sachant que les femmes avec ostéoporose sont plus âgées que les autres. L'âge est donc un important facteur de prédiction des taux de DHEAS dans cette étude.

L'IL 6 est une cytokine associée au turnover osseux. Elle est connue pour stimuler la formation des ostéoclastes, à partir de précurseurs venant de la moelle, et médiant ainsi la résorption osseuse. On a vu, précédemment, sur des souris ovariectomisées, que l'inhibition de la formation des ostéoclastes par les oestrogènes, était médiée, au moins en partie, par une inhibition directe de l'expression du gène de l'IL 6. L'administration de DHEA aux rongeurs réduit les importants taux circulants d'IL 6 liés à l'âge.

On connaît actuellement quelques informations concernant les mécanismes par lesquels la DHEA pourrait supprimer la production d'IL 6, en corrélation avec l'âge avancé et l'état postménopausal.

In vitro, des études montrent que la DHEA, comme beaucoup d'autres puissants androgènes, inhibe le promoteur de l'IL 6 dans les cellules, par transfection avec un plasmide exprimant un récepteur androgénique. On ne sait pas si ce mécanisme s'opère chez les humains.

Pour conclure, cette étude montre qu'il existe une corrélation positive entre les concentrations de DHEAS et celles d'IGF1; négative, par contre, entre celles de DHEAS et d'IL 6, et que la corrélation la plus forte s'observe entre la densité osseuse au niveau du col du fémur et de la colonne lombaire, et les taux de DHEAS et d'IGF 1. Ces données supportent l'hypothèse que le déclin des taux de DHEAS avec l'âge pourrait contribuer à la perte osseuse, à travers la baisse subséquente des niveaux d'IGF 1, et l'augmentation des concentrations d'IL 6. La supplémentation en DHEAS pourrait donc avoir des effets bénéfiques sur le squelette, chez les sujets âgés montrant de faibles taux de DHEAS.

L'étude DHEAge (2000-2001) a étudié, entre autre, l'impact de la DHEA sur l'os, chez 280 sujets, hommes et femmes, de 60 à 79 ans, traités pendant un an. Les résultats ont été obtenus par mesure de la densité osseuse, par absorptiométrie biphotonique à M0, et M12; et par mesure des marqueurs biologiques du métabolisme osseux (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses, désoxypyridinolines urinaires) à M0, M6 et M12.

Il n'a pas été constaté de modification des marqueurs osseux chez l'homme de moins de 70 ans et de plus de 70 ans, ni chez la femme de moins de 70 ans. Seule une augmentation modérée de la phosphatase alcaline osseuse s'observe chez l'homme de plus de 70 ans.

Aucune modification de la densité minérale osseuse n'a été observée chez l'homme. Chez les femmes, une élévation de la densité minérale osseuse est observée au niveau du col fémoral et du triangle de Ward chez les moins de 70 ans, et du radius supérieur et du radius total chez les plus de 70 ans.

Chez la femme de plus de 70 ans, il n'y a pas de changement des marqueurs ostéoblastiques (ostéocalcine, PAO), mais une baisse des marqueurs montrant un effet favorable sur le turnover osseux. On observe aussi une baisse retardée des marqueurs ostéoblastiques (ostéocalcine, moins 35 % à M12) soulignant un rééquilibrage du métabolisme.

En conclusion, plusieurs travaux ont donc montré que la DHEA et son sulfate sont, au niveau de l'os, une source métabolique importante de stéroïdes sexuels chez la femme ménopausée et chez l'homme âgé. La DHEA agirait ainsi indirectement sur l'os, par le biais de récepteurs aux hormones stéroïdes sexuelles. Une publication récente plaide en faveur d'une action génomique directe sur l'ostéoblaste (Bodine et al. (1995).

La DHEA agirait également sur le remodelage osseux, en modulant la libération des cytokines, notamment de l'IL 6.

Ces données de la littérature laissent donc entrevoir l'intérêt, chez le sujet âgé de plus de soixante dix ans, d'une supplémentation en DHEA pour baisser la perte osseuse liée à l'âge. Cependant d'autres études sont encore nécessaires pour comprendre, et confirmer le mécanisme d'action de la DHEA sur le métabolisme osseux.

De plus d'autres investigations doivent être réalisées chez l'homme, puisque même si les quelques données recueillies semblent aller dans le même sens que les résultats observés chez la femme, le manque d'informations à ce sujet, à l'heure actuelle, ne permet pas d'affirmer que la DHEA a un effet bénéfique sur l'os chez l'homme.

11 DHEA ET VIEILLISSEMENT CUTANE

Peu d'études sérieuses concernant le rôle de la DHEA dans le vieillissement cutané ont été réalisées jusqu'à présent. Cependant il est très tentant de croire que la DHEA pourrait agir localement sur la peau et réduire les traces visibles du temps qui passe.

En fait on sait peu de choses mais les premiers résultats donnent l'espoir de trouver un jour une activité suffisamment forte et durable de cette hormone sur le vieillissement cutané.

L'existence de récepteurs cutanés à l'oestradiol a déjà été démontrée, et leur répartition varie selon les localisations (densité élevée au niveau de la peau génitale et des seins). Ils sont présents sur les cellules endothéliales, sur les fibroblastes dermiques, et peut-être même sur les kératinocytes (même s'il n'y a pas de preuves directes, on a constaté la présence d'une protéine liée aux récepteurs oestrogéniques dans les follicules pileux, les glandes sébacées, et les canaux des glandes sudoripares).

De plus, la peau contient aussi toutes les enzymes nécessaires au métabolisme et à l'inactivation de l'oestradiol (deshydrogénases, aromatasés), permettant la conversion périphérique des androgènes en oestrogènes, et de l'oestradiol en oestrone.

Or on a constaté dans les modèles animaux étudiés, que les oestrogènes augmentaient la vascularisation et l'épaisseur du derme, en stimulant la biosynthèse du collagène et la prolifération des fibroblastes.

On a noté aussi une augmentation de la prolifération des kératinocytes et de l'épaisseur de l'épiderme.

De plus la teneur accrue en mucopolysaccharides et en acide hyaluronique conduit à une plus forte concentration de la teneur en eau (du fait des propriétés hygroscopiques de l'acide hyaluronique). L'action des oestrogènes sur les fibres élastiques est cependant plus discutée.

La diminution du taux d'oestrogènes avec l'âge semble donc à l'origine du vieillissement cutané, qui se traduit par un amincissement de la peau, une baisse de la production de sébum, ainsi qu'une sécheresse cutanée.

Le professeur Baulieu (1997) a donc pensé que la DHEA, en tant que précurseur des oestrogènes, pourrait diminuer ces effets, en restaurant le degré d'hydratation, l'épaisseur du tissu cutané et la production de sébum.

Des études *in vitro* ont d'ailleurs montré que lors de l'incubation de peau humaine durant cinq jours, en présence de DHEA, la plus grande partie de cette hormone était métabolisée. Cela confirmerait le rôle de cette pré-hormone, en tant que précurseur de stéroïdes.

Ainsi l'épiderme utiliserait la DHEA circulante et son sulfate, comme source d'hormones stéroïdes, puisqu'il ne peut pas les synthétiser directement à partir du cholestérol ou de la prégnénolone.

Par ailleurs quelques études se sont penchées sur les relations entre la DHEA et les fibroblastes. La DHEA et son sulfate auraient un effet positif sur la production fibroblastique de collagène et de pro-collagène.

De plus la DHEA faciliterait la pénétration du glucose dans la cellule, en augmentant la synthèse des transporteurs membranaires de ce sucre. Cet effet semble favorable à une hausse du métabolisme cellulaire. Comme ceci a été démontré sur des fibroblastes, on s'attend à observer un effet positif de la DHEA sur le derme.

Afin de démontrer les effets réels de la DHEA sur la peau, on a comparé les résultats de deux études menées sur des femmes ménopausées; l'une comparant 49 femmes sous traitement hormonosubstitutif (THS) à 48 femmes sans aucun traitement de substitution et l'autre étudiant les effets de la DHEA par rapport à ceux d'un placebo.

La première étude réalisée par Callens et al.(1996) a donc comparé 48 femmes ménopausées sans THS avec 49 femmes traitées par des oestrogènes par voie percutanée ou transdermique.

Les deux groupes n'étaient pas randomisés, mais ils étaient comparables pour l'âge (57 ans versus 55 ans), l'ancienneté de la ménopause (9,1 ans vs 8,6 ans), le phototype et l'exposition solaire. Il a alors été constaté chez les femmes sous THS, une augmentation de l'épaisseur cutanée (derme et épiderme) grâce à une échographie ultrasonore cutanée, et ceci sur tous les sites évalués, à savoir les faces antérieures et postérieures de l'avant bras, le front, les seins et la zone d'application de l'oestrogène.

En revanche ils n'ont pas montré de modifications épidermiques aux épreuves fonctionnelles cutanées, qui sont le score de sécheresse cutanée, l'hydratation épidermique évalués par capacitance électrique, ou encore le microrelief que l'on étudie grâce à la technique des empreintes (celles-ci sont réalisées avec une pointe de silicone, forment des répliques que l'on étudie ensuite par analyse d'images, ce qui permet de définir la direction principale des microsillons, leur densité et leur profondeur moyenne).

L'index lipidique a aussi été évalué par mesure de l'excrétion sébacée. Il s'agit d'un film adhésif poreux qui "piège" le sébum au niveau des orifices folliculaires. Le pourcentage de surface occupée par les taches transparentes est une mesure de l'excrétion sébacée. Le test se fait sur le front. Or cet index lipidique était significativement plus élevé dans le groupe de femmes sous THS, par rapport aux autres femmes non traitées.

Par ailleurs, l'étude randomisée, en double aveugle, de DHEA contre placebo, menée par Baulieu sur des femmes ménopausées, a montré une augmentation de la production de sébum, et de l'épaisseur cutanée comparable quantitativement et qualitativement à celle observée dans l'étude concernant le THS.

Les modifications cutanées sembleraient être dues à une action de l'oestradiol plutôt qu'à un effet direct de la DHEA, car elles s'accompagnent d'une montée très nette de l'oestradiolémie. La DHEA agirait alors indirectement en tant que précurseur de l'oestradiol.

En outre, comme les glandes sébacées cutanées sont connues pour contenir toutes les enzymes nécessaires à la transformation de la DHEA en androgène (DHT ou dihydrotestostérone), et que ces androgènes sont les stimulateurs principaux de l'activité des glandes sébacées, Labrie et al. (1997) ont mesuré les effets d'un traitement par la DHEA sur la sécrétion de sébum après trois, six, neuf et douze mois de traitement.

On observe bien une augmentation significative de la sécrétion de sébum après trois mois de traitement, une autre à neuf mois, et une certaine stabilisation au bout du douzième mois. La sécrétion de sébum retrouve ensuite ses valeurs initiales, trois mois après l'arrêt du traitement par la DHEA.

Peut-on conclure que la DHEA exerce une réelle activité sur la peau ?

Bien que peu d'études aient été publiées, certains brevets font état des diverses activités de la DHEA sur la peau. Il est vrai que des modifications quantitatives et qualitatives de sébum ont été corrélées avec le taux plasmatique de DHEA.

De plus la DHEA stimule la sécrétion des glandes sébacées, sécrétion fortement ralentie durant le vieillissement, notamment chez la femme. La DHEA permettrait ainsi de restaurer le film hydrolipidique situé à la surface de la peau.

Mais à l'heure actuelle, les données restent encore insuffisantes pour affirmer que la DHEA est d'importance capitale dans le vieillissement cutané. D'ailleurs les hormones étant interdites en cosmétique, aucune crème ne peut se vanter de contenir de la DHEA.

Chaque marque a donc contourné le problème à sa façon; en utilisant une algue dont l'action ressemble à celle de la DHEA; un précurseur censé se retransformer en DHEA une fois appliqué sur la peau; ou encore un dérivé de la DHEA.

Ces crèmes qui affichent ces quatre lettres magiques renferment aussi toutes des actifs anti-âge qui ont déjà fait leur preuve (vitamine E, C, rétinol). Elles jouent alors sur les deux tableaux, pour laisser planer le mystère sur cette molécule soit disant "hormone de jeunesse", et de donner aux femmes l'occasion de rêver à l'éternelle jeunesse.

CONCLUSION

La DHEA ou Déhydroépiandrostérone est une hormone naturelle, dérivée du cholestérol, produite chez l'homme par les glandes surrénales.

Sa découverte dans les années 50 a suscité, depuis, la curiosité de nombreux chercheurs. En effet cette hormone synthétisée dès la naissance connaît un pic aux alentours de 20-30 ans, puis diminue ensuite régulièrement pour n'être plus présente qu'à 10 ou 20 % de sa concentration maximale après 70 ans.

C'est pourquoi certains scientifiques se sont posés la question de savoir si la baisse de concentration sanguine en DHEA au cours des ans ne pourrait pas être un facteur déclenchant ou aggravant les maladies de la vieillesse telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, ou le cancer ?

L'idée vient d'une constatation simple : le taux de cortisone n'est pas modifié avec l'âge, contrairement au taux de DHEA ; le vieillissement correspondrait donc à un état de déséquilibre entre le cortisol et la DHEA. Or les effets de la cortisone sur le corps sont nombreux : elle dévaste les muscles, amincit la peau, augmente la résistance à l'insuline, et favorise l'hypertension. Il semble donc qu'en corrigeant les taux de DHEA, on pourrait rétablir l'équilibre et agir ainsi sur le vieillissement.

L'idée est certes tentante et a séduit rapidement de nombreux scientifiques, mais aussi les médias et l'opinion publique.

L'être humain n'est-il pas prêt à tout, afin, si ce n'est d'acquérir l'éternelle jeunesse, au moins de vivre plus longtemps et dans de meilleures conditions ?

C'est pourquoi les médias se sont empressés de faire de la DHEA, la pilule miracle, l'hormone aux vertus extraordinaires. A peine a-t-on constaté que la DHEA aurait une action positive sur les récepteurs oestrogéniques cutanés, et permettrait ainsi de retrouver la souplesse et l'élasticité d'une peau jeune, que plusieurs laboratoires ont déjà commercialisés des crèmes " à base de DHEA " ou de dérivés, que de nombreuses femmes s'arrachent.

La DHEA semblerait réduire les risques de maladies cardiovasculaires, apaiser l'anxiété, augmenter le bien-être et la libido ; les personnes approchant la cinquantaine se ruent sur cette nouvelle pilule et témoignent, pour la plupart, que tout va mieux !

Effet placebo ou réelle action de cette hormone ?

Il est encore trop tôt pour le dire, puisque les études les plus sérieuses et surtout les plus longues ne sont réalisées que depuis quelques années.

Il me semble cependant que cet engouement comporte des risques à ne pas négliger.

D'une part les méthodes de fabrication de cette poudre de DHEA, à partir de végétaux naturels (entre autre le Yam) semblent douteuses. Les grossistes se la procurent en Chine ou ailleurs et garantissent ensuite aux pharmaciens que la poudre est authentique et de bonne qualité.

Cependant le pharmacien, qui est tenu d'identifier et de contrôler toute matière première qu'il achète et qu'il stocke dans son officine, ne peut le faire avec la DHEA : aucune méthode d'identification n'est inscrite à la pharmacopée et rien ne permet donc de certifier que la poudre blanche est bien de la déhydroépiandrostérone.

Faut-il faire confiance au fournisseur, qui fait lui même confiance au sien ?

D'autre part, la commercialisation de la DHEA ne suit pas les règles de l'AFSSAPS en France, ni de la FDA aux Etats Unis, puisqu'elle n'est pas considérée comme un médicament, et rien n'oblige donc le fabricant à tester sa stabilité à la chaleur, à la lumière et à l'humidité, et à garantir sa conservation à plus ou moins long terme.

De plus, en ce qui concerne les effets indésirables, même si les études déjà réalisées n'ont pas révélé d'effets délétères trop graves (juste quelques effets secondaires de type céphalées, hirsutisme ou acnée), a-t-on le recul nécessaire pour affirmer que la DHEA n'aura aucun effet nocif à long terme ?

En outre, la vente libre de DHEA pose problème. En effet, cette molécule n'est pas considérée comme un médicament mais comme un complément nutritionnel, et devient donc un produit de consommation courante et accessible à tous.

Plusieurs questions se posent alors : à quel âge doit-on commencer à prendre de la DHEA, à quelle dose, dans quelles circonstances, et pour combien de temps ?

Toutes ces informations devraient être à la disposition des consommateurs afin de prévenir les excès et surtout de mettre en garde contre les contre-indications (risques familiaux ou antécédents de cancers hormonodépendants).

C'est un problème qui rejoint celui causé par les alicaments, qui connaissent un engouement particulier depuis quelques années. Ce terme est né au Japon au milieu des années 80, d'un néologisme entre aliment et médicament. Il désigne des aliments conventionnels en apparence, mais qui ont pour caractéristiques de procurer des effets physiologiques bénéfiques dépassant leurs fonctions nutritionnelles habituelles ou de réduire le risque de maladies chroniques.

Les exemples sont nombreux : le sel auquel on a ajouté de l'Iode, un jus additionné de Calcium, ou encore les oeufs enrichis en Acides-Omega 3.

Mais comment être sûr du bénéfice-risque de telles molécules que l'on peut penser anodines mais qui ne le sont pas forcément ?

A l'heure d'internet, une molécule telle que la DHEA, se vend sans contrôle préalable sur de nombreux sites.

On peut cependant s'interroger sur l'origine du produit, la contenance exacte des gélules, etc... Le professeur Baulieu a d'ailleurs dosé plus de 200 gélules vendues sur Internet et il a constaté que l'on pouvait malheureusement trouver de « tout » ; certaines gélules sont parfaitement dosées, d'autres ne contiennent pas du tout de poudre de DHEA, et certaines en contiennent quatre fois plus, ce qui peut poser alors un problème de surdosage.

La médiatisation de cette molécule, à l'heure actuelle, ne peut, à mon avis, que lui faire du tort. En effet la DHEA semble avoir un rôle à jouer dans l'amélioration de la qualité de vie mais pour une population ciblée de femmes ménopausées, de plus de 70 ans. Les études réalisées jusqu'alors n'ont constaté, pour la plupart, de réels effets que sur cette catégorie de personnes.

En ce qui concerne le reste de la population, il est nécessaire d'approfondir les études en utilisant, par exemple, des doses plus appropriées (je pense particulièrement aux hommes).

De plus, même si la DHEA n'apparaît pas si miraculeuse que l'on aurait pu penser, elle semblerait agir de manière ciblée sur certaine affection comme le Lupus Erythémateux ou la Myotonie de Steinert.

Il est alors important de continuer les recherches dans ce sens, et de faire peut-être de la DHEA, un principe actif à part entière, ayant son rôle à jouer en tant que médicament dans le traitement de ces lourdes pathologies.

* * *
*

ANNEXES



ADP Laboratoire Pharmaceutique

Contrôle Qualité

DHEA - Bulletin d'Analyse

Produit : DEHYDROEPIANDROSTERONE (DHEA)	N° lot : 20010311
Formule : C ₁₉ H ₂₈ O ₂	N° CAS : 53-43-0
P.M. : 288,4	Date de péremption : 03/2004
Date d'analyse : 10/03/01	

Caractères : poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'éthanol, l'éther, le dichlorométhane et le toluène.

Contrôles	Normes	Résultats
Identification		
Spectro. Infra-Rouge	témoin. Acros	Conforme

Essais		
Point de fusion	149-152°C	149-150,5°C
Pouvoir rotatoire spécifique	+12,0° à +14,0°	+13,0°
Perte à la dessiccation	< 0,5%	0,25%
Métaux lourds	< 10 ppm	< 10 ppm
Résidu d'ignition	≤ 0,1%	0,04%
Germes totaux	< 3000 UFC / g	conforme
Levures et moisissures	< 300 UFC / g	conforme
E. coli & Salmonelles	absence	conforme
Staphylococcus	absence	conforme
Dosage / HPLC	> 98,0%	99,3%

Réglementation : La DHEA ne peut être utilisée qu'en préparation magistrale sur prescription médicale.

~~Lot refusé~~

Rayer la mention inutile

Lot accepté

Th. BERNARD

Pharmacien Responsable

ADP Laboratoire - Z.A. du Saluant - 38121 Reventin-Vaugris

Tél.: 04.74.15.98.98 - Fax : 04.74.15.98.97

10
[Signature]

Summary of the Influence of Activities and Other Factors Known to Influence Endogenous DHEA and DHEA-S Concentrations

Factor	Population Studied ^a	DHEA ^b	DHEA-S ^b	Comment	Reference
Diet (2 months: 1000 to 1400 kcal/d)	18 m (32 to 60) 29 w (28 to 62)	NR	↑	↑ body mass index and ↓ fasting serum insulin in m and w	Jakubowicz et al ⁸⁸
Exercise: acute submaximal challenge	12 m untrained (19 to 20)	↑	↑	80% maximal heart rate for 20 minutes	Diamond et al ⁶²
Exercise: maximal intensity challenge	5 m untrained (25 ± 1)	↑	NR	Exercise duration: 15 to 19 minutes	Cumming et al ⁶³
Exercise program: 36 sessions in 12 weeks	96 patients in cardiac rehabilitation	NR	↔	Single sample	Milani et al ⁶⁴
Food (noontime)	13 w obese (18 to 45) 11 w lean	↑ ↑ NS	NR	↑ at 20 and 40 minutes; also ↑ cortisol	Svec and Shawar ¹⁴¹
Smoking cigarettes	46 w smokers (60 to 79) 187 w nonsmokers	NR	↑	Greater ↑ with ↑ number of cigarettes/day	Khaw et al ¹⁴²
	93 m smokers (40 to 84) 450 m nonsmokers	NR	↑	Greater ↑ with ↑ number of cigarettes/day	Salvini et al ¹⁴³
	317 m smokers 924 m nonsmokers	↑	↑		Field et al ¹⁴⁴

a. Description indicates the number of subjects evaluated, gender (m is men/male, w is women, f is female animal), and age (in parentheses) when specified. Control subjects were age matched unless otherwise specified.

b. Concentrations in patients relative to control or other group as indicated, indicating increase (↑), decrease (↓), or no difference (↔). NR indicates not reported. NS is nonsignificant.

ANNEXE 3

Table 1 Mean DHEAS levels and covariates in breast cancer cases and noncases, women aged 50-79 yr at baseline, Rancho Bernardo, CA, 1972-1987
Incident cases were diagnosed 1 yr or more after baseline examination. Prevalent cases were diagnosed earlier. Cases with unknown date of diagnosis were identified in death certificates only.

Baseline factor	Incident cases ^a		Prevalent cases ^b		Unknown date of diagnosis ^c		Total cases		Noncases
	Mean ± SD	P	Mean ± SD	P	Mean ± SD	P	Mean ± SD	P	Mean ± SD
All women	n = 21		n = 20		n = 10		n = 51		n = 483
Age (yr)	64.0 ± 5.8	NS ^d	65.2 ± 6.4	NS	66.7 ± 7.3	NS	65.0 ± 6.3	NS	66.1 ± 6.3
DHEAS (µg/ml)	0.79 ± 0.55	NS	0.75 ± 0.36	NS	0.95 ± 0.47	NS	0.81 ± 0.46	NS	0.88 ± 0.60
Age adjusted	0.75	NS	0.74	NS	0.96	NS	0.79	NS	0.88
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 3.6	NS	25.6 ± 5.1	NS	22.5 ± 1.6	<0.01	24.4 ± 4.0	NS	24.6 ± 3.7
Age adjusted	24.3	NS	25.7	NS	22.5	0.07	24.6	NS	24.6
Current cigarette smoker (%)	19.0	NS	21.1	NS	20.0	NS	20.0	NS	24.6
Currently taking estrogen (%)	28.6	NS	5.3	NS	10.0	NS	16.0	NS	17.2
Women not using estrogen	n = 15		n = 18		n = 9		n = 42		n = 400
Age (yr)	65.0 ± 5.9	NS	64.9 ± 6.5	NS	66.3 ± 7.6	NS	65.3 ± 6.4	NS	66.6 ± 6.4
DHEAS (µg/ml)	0.87 ± 0.61	NS	0.77 ± 0.36	NS	1.01 ± 0.47	NS	0.86 ± 0.48	NS	0.91 ± 0.61
Age adjusted	0.84	NS	0.73	NS	1.00	NS	0.83	NS	0.91
BMI (kg/m ²)	25.0 ± 3.8	NS	26.3 ± 4.9	0.10	22.5 ± 1.6	<0.01	25.0 ± 4.2	NS	24.7 ± 3.8
Age adjusted	25.0	NS	26.3	0.09	22.5	0.08	25.0	NS	24.7
Current cigarette smoker (%)	13.3	NS	11.8	NS	22.2	NS	14.6	NS	24.7

NS, P > 0.10.

Table 2 Age-specific and age-adjusted rates of breast cancer by tertiles of DHEAS, women aged 50-79 yr at baseline, Rancho Bernardo, CA, 1972-1987

DHEAS tertile	No. of cases	Population at risk ^a	Rate (%)	Age-adjusted rate (%)	Age-adjusted relative risk ^b	P (χ ²) ^c
All women						
Incident cases ^d						
Low	7	170	4.1	5.3	1.0	
Middle	8	166	4.8	4.8	0.9	NS ^e
High	6	168	3.6	0.7	0.7	NS
Prevalent cases ^d						
Low	6	169	3.6	3.8	1.0	
Middle	9	167	5.4	5.3	1.4	NS
High	5	167	3.0	3.2	0.8	NS
Cases with unknown date of onset ^d						
Low	2	165	1.2	1.0	1.0	
Middle	4	162	2.5	2.6	2.7	NS
High	4	166	2.4	2.4	2.4	NS
Total cases						
Low	15	178	8.4	9.5	1.0	
Middle	21	179	11.7	11.8	1.2	NS
High	15	177	8.5	8.6	0.9	NS
Women not using estrogen						
Incident cases ^d						
Low	5	139	3.6	4.1	1.0	
Middle	5	135	3.7	3.7	0.9	NS
High	5	141	3.5	3.5	0.8	NS
Prevalent cases ^d						
Low	5	139	3.6	4.0	1.0	
Middle	9	139	6.5	6.4	1.6	NS
High	4	140	2.9	3.0	0.8	NS
Cases with unknown date of onset ^d						
Low	1	135	0.7	0.6	1.0	
Middle	6	136	4.4	4.5	7.5	NS
High	2	138	1.4	1.3	2.1	NS
Total cases						
Low	11	145	7.6	8.2	1.0	
Middle	20	150	13.3	13.4	1.6	NS
High	11	147	7.5	7.4	0.9	NS

^a For each case type, population at risk includes members of that case type plus noncases.

^b Low tertile used as reference.

^c For definition of case types, see Table 1.

^d NS, P > 0.05. Middle and high tertiles were compared with low tertiles, and tests for trend across all three tertiles were done.

Table 1. Characteristics of women in the three menopausal status groups

	Group 1 Pre-menopausal N = 50	Group 2 Peri-menopausal N = 37	Group 3 Post-menopausal N = 54	ANOVA or χ^2
Age (years)				
Mean (s.d.)	47.6 (3.7)	50.6 (3.6)	55.3 (3.1)	$F = 66.47$ $P < 0.0001$ for all
Married (%)	94.0	94.6	98.1	NS
Employment (%)				
Full-time	52.0	35.1	42.6	$\chi^2 11.7$
Part-time	40.0	62.2	37.0	4 df
Other	8.0	2.7	20.4	$P = 0.02$
Health status (%)				
Good	80.0	78.4	85.2	NS
Average	18.0	21.6	13.0	
Poor	2.0	0.0	1.9	
Smoking (%)				
Current	14.0	16.2	16.7	NS
Ex-smoker	24.0	35.1	24.1	
Non-smoker	62.0	48.6	59.3	
Social class (%)				
I + II	66.0	66.7	53.7	NS
III N + III M	30.0	27.8	35.2	
IV + V	4.0	5.6	11.1	
Body mass index				
Mean (s.d.)	25.9 (4.2)	23.5 (3.8)	24.4 (4.0)	$F = 3.95$, $P = 0.02$ 1 v. 2 $P = 0.007$ 1 v. 3 $P = 0.06$

Table 2. Ratings of 'menopausal symptoms' in the three menopausal status groups

Menopausal symptom	Group 1 Pre-menopausal N = 50 (%)	Group 2 Peri-menopausal N = 37 (%)	Group 3 Post-menopausal N = 54 (%)	Correlation with menopausal status
Hot flushes				
Not at all	70.0	51.4	37.0	$r = 0.3260$
A little	28.0	35.1	13.5	$P < 0.0001$
Quite a bit/extremely	2.0	13.5	25.9	
Night sweats				
Not at all	72.0	62.2	53.7	$r = 0.1658$
A little	18.0	10.8	27.0	$P = 0.025$
Quite a bit/extremely	10.0	27.0	22.2	
Vaginal dryness				
Not at all	56.0	37.8	24.1	$r = 0.3680$
A little	32.0	45.9	16.2	$P < 0.0001$
Quite a bit/extremely	24.1	25.9	50.0	
Loss of interest in sex				
Not at all	44.0	37.8	27.8	$r = 0.2305$
A little	38.0	35.1	29.6	$P = 0.003$
Quite a bit/extremely	18.0	27.0	42.6	

Table 3. Variables from the interview ratings of sexual function (IRSF) at initial interview by menopausal status group

IRSF variable for previous 3 months	Group 1 'Pre' N = 50 (%)	Group 2 'Peri' N = 37 (%)	Group 3 'Post' N = 54 (%)	Correlation with menopausal status
Intercourse frequency				
Less than monthly	10.0	8.1	27.8	
Monthly	12.0	16.2	14.8	
2-3 times a month	18.0	21.6	18.5	$r = -0.240$
Once a week	26.0	21.6	24.1	$P = 0.0002$
More than weekly	34.0	32.4	14.8	
Vaginal dryness				
% of occasions of intercourse				
None	59.2	45.9	27.1	
< 25%	8.2	8.1	10.4	$r = 0.316$
25-50%	20.4	10.8	17.0	$P < 0.0001$
> 50% or more	12.2	35.1	45.8	
Pain				
% of occasions of intercourse				
None	69.4	86.5	47.9	$r = 0.265$
25-50%	28.6	8.1	16.7	$P < 0.001$
> 50%	2.0	5.4	35.4	
Frequency of sexual thoughts				
Never	16.0	18.9	38.9	
Once per month or less	30.0	37.8	37.0	$r = -0.234$
Once a week or less	50.0	37.8	22.2	$P = 0.003$
More than once a week	4.0	5.4	1.9	

Table 4. Sexual Experience Scales (SES)* by the three menopausal status groups

SES scale	Group 1 Pre-menopausal N = 50 Mean (S.D.)	Group 2 Peri-menopausal N = 37 Mean (S.D.)	Group 3 Post-menopausal N = 54 Mean (S.D.)	ANOVA and <i>post hoc</i> comparisons
SES1 Sexual morality	0.43 (0.43)	0.26 (0.50)	0.24 (0.42)	$F = 2.85, P = 0.06$ 1 v. 3 $P = 0.026$
SES2 Psychosexual stimulation	0.42 (0.52)	0.39 (0.59)	0.12 (0.54)	$F = 4.54, P = 0.01$ 1 v. 3 $P = 0.006$ 2 v. 3 $P = 0.024$
SES3 Sexual motivation	0.04 (0.61)	0.04 (0.49)	-0.3 (0.68)	$F = 5.28, P = 0.006$ 1 v. 3 $P = 0.005$ 2 v. 3 $P = 0.009$
SES4 Attraction to marriage	-0.22 (0.77)	-0.15 (0.55)	-0.22 (0.61)	NS

* The norm for all scales is 0; a positive score means a positive measure of sexuality or relationship.

Table 5. Frequency of intercourse and of sexual thoughts, MAACL scores of hostility, depression and positive affect plus sensation seeking from the four weekly assessments, by menopausal status group (mean, S.D.)

Variable	Pre-menopausal N = 50 Mean (S.D.)	Peri-menopausal N = 37 Mean (S.D.)	Post-menopausal N = 54 Mean (S.D.)
Frequency of intercourse*	4.4 (2.7)	4.1 (3.4)	3.4 (3.5)
Frequency of sexual thoughts	3.0 (4.4)	2.6 (3.0)	2.0 (3.5)
Hostility score	50.6 (10.5)	49.8 (11.9)	50.3 (10.2)
Depression	52.1 (7.9)	52.2 (9.9)	52.1 (9.4)
Positive affect plus sensation seeking	48.5 (6.2)	49.0 (6.2)	49.1 (6.4)

* Kruskal-Wallis χ^2 6.43. $P = 0.04$.

Table 6. Multiple regression analysis of predictors of sexuality

Independent variables	Dependent variables (β -coefficients and <i>P</i> values) <i>N</i> = 133					
	Frequency sexual intercourse (<i>N</i> = 121)	SES3	Frequency sexual thoughts	SES2	Negative feeling factor (<i>N</i> = 100)	Positive response factor (<i>N</i> = 100)
E2	--	--	--	--	--	--
E1	--	--	--	--	--	--
Pre-menopausal	--	--	--	--	--	--
Post-menopausal	--	--	--	--	--	--
BMI	--	--	--	--	0.209 0.03	--
Age	--	--	--	-0.266 0.05	--	--
Depression	--	--	--	--	0.2602 0.006	--
Hostility	--	--	--	--	0.1861 0.06	--
Poss. affect + sens. seeking	--	0.235 0.002	0.2101 0.04	0.2957 0.002	--	--
Vaginal dryness	-0.2377 0.01	--	--	--	--	-0.3058 0.01
Smoker	--	--	--	--	--	--
Non-smoker	--	--	--	--	--	--
Social class						
I + II	--	--	--	--	-0.1858 0.04	--
IV + V	--	--	--	0.211 0.03	--	--
SES4	0.2693 0.005	0.599 < 0.00001	--	--	-0.4099 < 0.00001	--
SES1	0.236 0.02	--	--	--	--	--

Table 7. Multiple regression analysis of predictors of well-being

Independent variables	Dependent variables (β -coefficients and <i>P</i> values) <i>N</i> = 133		
	Positive affect plus sensation seeking	Depression	Hostility
E1	--	--	--
E2	--	--	--
Pre-menopausal	--	--	--
Post-menopausal	--	--	--
BMI	--	--	--
Age	--	--	-0.2454 0.055
Smoker	--	--	--
Non-smoker	--	--	--
SES4	--	--	0.3023 0.007
Hot flushes	--	--	--
Night sweats	--	--	--
Tiredness	-0.2789 0.004	0.2248 0.02	--
DHEA	0.2136 0.03	--	--

TABLE 2. SCORES ON THE REVISED VERSION OF THE 90-ITEM SYMPTOM CHECKLIST BEFORE, DURING, AND AFTER TREATMENT WITH DEHYDROEPIANDROSTERONE OR PLACEBO.*

VARIABLE	BASE LINE	1 Mo	4 Mo	FINAL EXAMINATION	NORMAL RANGE FOR WOMEN†
Somatization				0.71 ± 0.65	0.41 ± 0.31
Placebo	0.61 ± 0.45	0.53 ± 0.43	0.64 ± 0.55		
DHEA	0.70 ± 0.51	0.57 ± 0.53	0.56 ± 0.43		
Obsessive-compulsive traits				0.79 ± 0.79	0.51 ± 0.39
Placebo	0.68 ± 0.42	0.67 ± 0.49	0.67 ± 0.64		
DHEA	0.77 ± 0.70	0.59 ± 0.61	0.52 ± 0.46‡		
Interpersonal sensitivity				0.48 ± 0.53	0.47 ± 0.41
Placebo	0.48 ± 0.42	0.39 ± 0.38	0.38 ± 0.44		
DHEA	0.47 ± 0.42	0.33 ± 0.48	0.34 ± 0.40		
Depression				0.76 ± 0.77	0.49 ± 0.42
Placebo	0.61 ± 0.46	0.54 ± 0.47	0.66 ± 0.74		
DHEA	0.74 ± 0.59	0.52 ± 0.54	0.41 ± 0.37§		
Anxiety				0.53 ± 0.63	0.35 ± 0.35
Placebo	0.48 ± 0.44	0.44 ± 0.46	0.45 ± 0.54		
DHEA	0.58 ± 0.52	0.40 ± 0.54	0.35 ± 0.34¶		
Hostility				0.45 ± 0.52	0.38 ± 0.36
Placebo	0.39 ± 0.42	0.35 ± 0.29	0.45 ± 0.61		
DHEA	0.47 ± 0.54	0.32 ± 0.35	0.30 ± 0.34		
Phobic anxiety				0.28 ± 0.37	0.17 ± 0.26
Placebo	0.26 ± 0.39	0.19 ± 0.36	0.23 ± 0.48		
DHEA	0.24 ± 0.36	0.19 ± 0.41	0.17 ± 0.28		
Paranoid ideation				0.39 ± 0.54	0.38 ± 0.38
Placebo	0.42 ± 0.54	0.32 ± 0.37	0.26 ± 0.36		
DHEA	0.44 ± 0.49	0.26 ± 0.42	0.28 ± 0.31		
Psychotic tendencies				0.26 ± 0.32	0.21 ± 0.26
Placebo	0.20 ± 0.26	0.19 ± 0.23	0.18 ± 0.27		
DHEA	0.21 ± 0.24	0.17 ± 0.26	0.15 ± 0.23		
Global severity index				0.56 ± 0.54	0.39 ± 0.26
Placebo	0.49 ± 0.35	0.43 ± 0.33	0.48 ± 0.46		
DHEA	0.55 ± 0.40	0.40 ± 0.42	0.37 ± 0.31**		

*Plus-minus values are means ± SD. Scores can range from 0.00 to 4.00; higher scores indicate poorer well-being. DHEA denotes dehydroepiandrosterone.

†A total of 505 women were evaluated.¹⁵

‡P=0.08 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.03 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

§P=0.02 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.05 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

¶P=0.01 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.09 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

||P=0.03 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.13 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

**P=0.02 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.07 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

TABLE 2. SCORES ON THE MULTIDIMENSIONAL MOOD QUESTIONNAIRE BEFORE, DURING, AND AFTER TREATMENT WITH DEHYDROEPIANDROSTERONE OR PLACEBO.*

SUBSCALE	BASE LINE	1 Mo	4 Mo	FINAL EXAMINATION
Degree of unpleasantness (unpleasant-pleasant)				32±7
Placebo	31±7	33±6	29±9	
DHEA	32±6	34±6	34±6†	
Degree of alertness (sleepy-awake)				29±8
Placebo	29±8	30±6	28±8	
DHEA	29±7	31±7	31±6‡	
Degree of restlessness (restless-calm)				32±7
Placebo	30±8	32±6	30±7	
DHEA	30±6	32±7	33±6§	

*Plus-minus values are means ±SD. The lowest possible score is 8 (unpleasant, sleepy, and restless), and the maximal score is 40 (pleasant, awake, and calm). DHEA denotes dehydroepiandrosterone.

†P=0.03 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.008 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

‡P=0.08 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.03 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

§P=0.05 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.01 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

TABLE 3. SCORES ON VISUAL ANALOGUE SCALES OF SEXUAL ACTIVITY BEFORE, DURING, AND AFTER TREATMENT WITH DEHYDROEPIANDROSTERONE OR PLACEBO.*

VARIABLE	BASE LINE	1 Mo	4 Mo	FINAL EXAMINATION
Frequency of sexual thoughts or fantasies				31±20
Placebo	40±21	34±23	27±19	
DHEA	29±14†	44±23‡	42±23§	
Degree of sexual interest				35±22
Placebo	33±24	35±19	27±20	
DHEA	31±15	48±23‡	45±22§	
Level of mental satisfaction with sex				46±30
Placebo	41±26	44±31	36±30	
DHEA	34±25	46±28	55±25**	
Level of physical satisfaction with sex				42±27
Placebo	44±26	43±31	34±29	
DHEA	32±20†	49±27	51±26††	

*Plus-minus values are means ±SD. The total length of the scale was 100 mm; lower values indicate a lower frequency, degree of interest, or level of satisfaction. DHEA denotes dehydroepiandrosterone.

†P=0.04 for the comparison with the placebo group at base line.

‡P=0.007 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.07 for the comparison with the value at one month in the placebo group.

§P<0.001 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.006 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

¶P=0.03 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.06 for the comparison with the value at one month in the placebo group.

||P=0.01 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.002 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

**P=0.002 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.009 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

††P=0.001 for the comparison with the absolute change from base line in the placebo group. P=0.02 for the comparison with the value at four months in the placebo group.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

ACTH = Adreno Cortico Tropic Hormone = Corticotropine : hormone polypeptidique de 39 acides aminés, contenue dans le lobe antérieur de l'hypophyse, et stimulant la sécrétion des hormones corticoïdes par les glandes surrénales.

Activité autocrine : activité réalisée par une hormone, qui agit à la surface des cellules ayant produit cette hormone.

Activité endocrine : activité produite par une hormone, libérée dans la circulation, et transportée, pour agir sur des tissus à distance.

Une glande endocrine est une glande dont les produits de sécrétion se déversent directement dans le sang.

Activité intracrine : se dit de l'activité de la majorité des androgènes et des estrogènes, synthétisés dans les tissus cibles périphériques, à partir de précurseurs stéroïdes d'origine surrénalienne; et qui agissent directement sur les cellules qui les ont synthétisés, sans passer par le milieu extracellulaire.

L'activité intracrine représente un système économique, qui nécessite une quantité minimale d'hormone pour exercer une action maximale (tandis que dans le système endocrine classique, une large quantité d'hormone est nécessaire, pour avoir une petite fraction active, et une majorité métabolisé, donc inactive).

Activité paracrine : activité produite par une hormone, qui influence les cellules avoisinant la cellule de synthèse de cette hormone.

Une substance paracrine est une substance sécrétée dans un lieu proche de son lieu d'action et vers lequel elle diffuse librement.

AFSSAPS : Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Astrocyte : cellule névroglique d'origine ectodermique, présentant des prolongements cytoplasmiques fibreux, qui lui donne l'apparence d'une étoile.

L'ensemble des astrocytes forment un tissu, l'astroglie.

Axone : prolongement constant, unique de la cellule nerveuse, de longueur très variable, représentant la partie essentielle de la fibre nerveuse.

L'axone reçoit les impulsions nerveuses de la cellule dont il provient, et les transmet à d'autres cellules nerveuses ou à des organes effecteurs appelés neurites ou cylindraxes.

Cervelet : partie de l'encéphale qui occupe la zone postérieure et inférieure du crâne.

Il est constitué de trois portions, une médiane, le vermis; et deux latérales, les hémisphères cérébelleux.

Il contrôle l'équilibre, le tonus de posture et les mouvements automatiques.

Circadien : (du latin "circa" = environ et "dies" = jour)

Rythme de variation au cours du nyctémère, d'une fonction biologique dont la période est d'environ 24 heures plus ou moins 4 heures.

Se référer à la chronobiologie :

1) Haute fréquence = 1 seconde à 12 heures = rythme ultradien (par exemple FSH, LH, GNRH ...).

2) Moyenne fréquence = 20 à 28 heures = rythme circadien (prolactine, cortisol, TSH, TRH ...).

Un rythme exactement de 24 heures est dit nyctéméral.

3) Basse fréquence = quelques jours à un an = rythme circannuel ou infradien (comme la sécrétion de testostérone).

Un rythme d'exactement un an est dit annuel.

Cortisol = hydrocortisone : hormone glucocorticostéroïde isolée du cortex surrénal, où elle est synthétisée sous l'action de la corticotropine, à partir du cholestérol et de la progestérone.

Créatine : composé azoté cristallisable présent dans l'organisme.

Son phosphate constitue un important dépôt d'énergie.

Dans le sang, la créatine se trouve essentiellement dans les globules rouges au taux de 30 mg/l.

Créatinine : substance basique, formée essentiellement dans les muscles aux dépens de la créatine et du créatine-phosphate, par perte irréversible d'une molécule d'eau.

Son taux normal dans le sang est de 12 à 15 mg/l. Son excrétion urinaire par 24 heures est constante chez un individu donné.

Cytokines : médiateurs intercellulaires solubles produits et libérés par des cellules diverses, notamment les lymphocytes T, en réponse à un stimuli, et dont l'action s'exerce sur des cellules cibles porteuses de récepteurs spécifiques.

Ce sont des glycoprotéines appartenant aux immunoglobulines.

Elles ont toutes des sites de glycosylation, c'est pourquoi elles sont relarguées avec des structures et des poids moléculaires assez différents, en fonction du stade de l'activation cellulaire.

En font parties les lymphokines, les interleukines, les interférons et des facteurs divers (de croissance, de nécrose, des mitogènes ...).

Dystrophie myotonique ou maladie de Steinert : cette maladie appartient au groupe des myopathies myotoniques, groupe de maladies caractérisées par un relâchement anormalement lent après contraction d'un muscle volontaire, due à une anomalie de la membrane musculaire.

La maladie de Steinert est une maladie autosomique dominante qui associe un déficit musculaire dystrophique à une myotonie.

Elle survient à tout âge et sa gravité est variable. La myotonie domine au niveau des muscles de la main, et un ptosis est fréquent même chez les sujets peu touchés.

Les cas sévères présentent une diminution marquée de la force musculaire distale associée fréquemment à une cataracte, à une atrophie testiculaire, à une calvitie précoce, à des anomalies de la conduction cardiaque, à un visage en lame de couteau et à des troubles endocriniens (comme le diabète sucré).

Un retard mental survient fréquemment. Le décès survient vers 50 ans dans les familles gravement atteintes.

EDTA = Acide édétique : Abréviation désignant l'Acide-Ethylène-Diamino-Tétraacétique.

Agent chélateur des métaux divalents et trivalents, il est utilisé sous forme de sel calcique dans le traitement de l'intoxication au plomb.

Le sel sodique, lui, est utilisé pour son action hypocalcémiant, dans le diagnostic et le traitement de certaines anomalies du métabolisme du calcium.

Etianolone : métabolite de la testostérone et d'hormones corticosurrénales, constitué par le 3 α -ol, 17-one étiane, dépourvu d'action hormonale.

FDA : Food and Drug Administration. Equivalent de l'AFSSAPS aux Etats Unis.

FSH = Follicle Stimulating Hormone : hormone folliculostimulante, sécrétée par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse. Elle stimule les glandes génitales.

Chez la femme, elle développe les cellules glomérulées du follicule primordial de l'ovaire.

Chez l'homme, elle stimule la spermatogénèse dans les tubes séminifères du testicule.

Gaine de Schwann : enveloppe protectrice située à l'extérieur de la gaine de myéline des fibres nerveuses cérébrospinales.

Elle est composée de cellules de Schwann.

G6PD = Glucose-6-Phosphate Deshydrogénase érythrocytaire : première enzyme de la voie métaboliques des pentoses, dite des hexoses monophosphates.

Elle catalyse la transformation :



NADPH₂ étant le coenzyme de l'enzyme glutathion réductase, qui assure la présence de glutathion réduit, qui, lui même, élimine les peroxydes et protège l'hématie de la dénaturation oxydative de l'hémoglobine, et des lipides membranaires, qui entraîne l'hémolyse.

Le déficit en G6PD entraîne des accidents hémolytiques, se manifestant en particulier, après absorption de certains médicaments (comme les sulfamides, les nitrofuranes ...), et quelques aliments (comme les fèves).

Glutathion = tripeptide = acide glutamique + cystéine + glycine : il est présent dans toutes les cellules vivantes animales et végétales.

Sous sa forme réduite (R-SH), c'est un thiol qui transfère aisément un hydrogène à des oxydants ou des radicaux libres.

Le glutathion réduit est ensuite régénéré par l'action du NADPH.

Il joue un rôle biologique important, en particulier en permettant de maintenir les résidus cystéine des protéines sous leur forme réduite.

Il intervient aussi dans la conservation de la structure des globules rouges dont il freine la lyse.

Gonadotrophine = gonadostimuline : toute hormone qui stimule les gonades.

→ **chorionique** : sécrétée par le chorion puis les villosités placentaires au cours de la grossesse. Sa présence dans le sang et les urines est à la base des tests biologiques de grossesse (fraction spécifique β HCG).

→ **hypophysaire** : chacune des deux gonadotrophines sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse.

La *gonadotrophine A* ou *FSH* induit la maturation du follicule ovarien et, associée à la LH, déclenche la sécrétion des oestrogènes.

Chez l'homme, la FSH active la spermatogénèse.

La *gonadotrophine B* ou *LH* provoque la ponte ovulaire et la formation du corps jaune; elle déclenche la sécrétion de la progestérone chez la femme et des androgènes chez l'homme, en association avec la prolactine.

Hydroxyproline : acide aminé principal du collagène.

Son élimination urinaire est augmentée dans la maladie osseuse de Paget et les ostéolyses.

Hypothalamus : ensemble des formations grises du cerveau, situées autour du troisième ventricule, en avant et en dedans de la région sous-thalamique.

Il représente le centre principal de la vie végétative.

L'hypothalamus est relié à l'hypophyse par la tige pituitaire.

IGF = Insuline Like Growth Factor : facteur de croissance de type insulinique. C'est un polypeptide qui stimule la croissance cellulaire.

Les facteurs de croissance jouent un rôle important dans l'embryogénèse, la cicatrisation, la carcinogénèse.

Ils agissent sur des récepteurs de la membrane plasmique, à activité tyrosine kinase.

Interleukine : substance sécrétée par certains lymphocytes et les macrophages, l'interleukine stimule à son tour d'autres cellules immunocompétentes.

Interleukine 1 : cytokine synthétisée par les macrophages quand ils sont en présence de l'alloantigène.

C'est un facteur d'activation des lymphocytes.

Cette Il1 permet aux lymphocytes T Helper, la sécrétion de l'Il2.

Interleukine 2 : glycoprotéine de 15 à 22000 Da (différence de glycosylation).

C'est un facteur de croissance des lymphocytes.

Tous les lymphocytes T synthétisent l'Il2 et expriment à leur surface des récepteurs pour l'Il2, leur permettant d'être sensible à l'action mitogène de l'Il2 (régulation autocrine).

Le récepteur à l'Il2 est une molécule présente à la surface des lymphocytes et constituée de deux polypeptides, une chaîne α et une chaîne β .

Les lymphocytes T au repos ont un récepteur de faible affinité pour l'Il2, seulement constitué par des chaînes β . Tandis que les lymphocytes T activés ont des récepteurs complets, de forte affinité pour l'Il2.

La liaison de l'Il2 avec son récepteur, entraîne une internalisation rapide du complexe, et une synthèse d'ADN.

Parallèlement, les lymphocytes T stimulés par l'Il2, synthétisent de nouvelles lymphokines.

Interleukine 6 : interleukine qui joue un rôle central dans l'inflammation, mais exerce, en plus, une action sur la différenciation des lymphocytes B.

Elle est synthétisée par de très nombreuses cellules telles que les monocytes, les macrophages, les lymphocytes T, B, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules endothéliales, les cellules mésangiales, et même certaines cellules tumorales.

L'Il 1, l'Il 6, le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et l'IFN β sont les principaux activateurs de la synthèse d'Il 6 pour les autres cellules.

En fait, tout facteur entraînant l'augmentation de l'AMPc intracellulaire, ou activant la protéine kinase C entraîne la synthèse d'Il 6.

Celle-ci est freinée par les glucocorticoïdes (comme l'Il 1 et le TNF).

Il existe une régulation locale de la synthèse d'Il 6 : elle se fixe sur les récepteurs présents, en faible quantité, sur les lymphocytes T au repos, sur les lymphocytes B activés, sur les monocytes, les hépatocytes et certaines cellules tumorales.

L'activation des nombreux récepteurs entraîne l'arrêt de la synthèse d'Il 6.

L'action de l'Il 6 est multiple :

* au niveau du système immunitaire : elle augmente la synthèse d'Ig G, A, et M par les lymphocytes B, préalablement activés par les autres Il.

Elle active les lymphocytes T, et induit donc la synthèse d'Il 2, en synergie avec l'Il 1.

Enfin, elle induit la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques, en présence d'Il 2.

* au niveau des divers organes :

Dans le système nerveux central, elle entraîne la différenciation de certaines cellules nerveuses et la synthèse de corticotropine (ACTH), et donc de glucocorticoïdes.

Dans le rein, elle active les cellules mésangiales qui sécrètent l'I_l 6.

Dans le foie, elle synthétise les protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

* au niveau inflammatoire : en plus de son action dans le foie, elle active les fibroblastes et provoque la différenciation des monocytes en macrophages.

* au niveau pathologique : l'I_l 6 est un facteur de croissance de certaines tumeurs telles que les plasmocytomes ou les myelomes.
Elle induit également l'activation polyclonale des lymphocytes B, dans certaines maladies autoimmunes comme la PAR.

Lupus Erythémateux Disséminé (LED) : affection inflammatoire du tissu conjonctif d'étiologie inconnue, survenant surtout chez les femmes mais aussi chez les enfants.

Maladie autoimmune : le sérum de la plupart des patients contient des anticorps antinucléaires notamment des anticorps anti-ADN.

Dans 90% des cas, il y a des symptômes articulaires (polyarthrite), mais aussi des manifestations cutanées (erythème cutané facial caractéristique « en aile de papillon » par exemple.

Lymphocytes : cellules sanguines mononuclées au rapport nucléocytoplasmique élevé (le noyau occupe la quasi totalité de la cellule).

Il existe des petits, des moyens et des grands lymphocytes (7 à 15 μ), mais cette différence ne correspond pas à d'importantes différences fonctionnelles.

Les lymphocytes jouent un rôle fondamental dans la réponse immunologique de l'organisme.

Ils se trouvent à l'origine, dans les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate, thymus), puis circulent ensuite dans le sang.

La transformation lymphoblastique : certains lymphocytes peuvent, en présence d'antigène vis à vis duquel ils sont sensibilisés, de cellules allogéniques, ou de substances mitogéniques non spécifiques, se transformer en lymphoblastes puis proliférer.

La transformation lymphoblastique peut être induite par de très nombreuses substances mitogéniques comme par exemple la **Concanavaleine A** (CON A), qui stimule les lymphocytes T.

Lymphocytes B et T :

- lymphocyte T : sa maturation dépend du thymus.

Il est responsable de l'immunité cellulaire.

• lymphocyte B : sa maturation dépend de la bourse de Fabricius chez les oiseaux, et elle se fait directement dans la moëlle osseuse chez les mammifères.

C'est un petit lymphocyte responsable de l'immunité humorale, en sécrétant des immunoglobulines.

Les lymphocytes B et T ont la même morphologie, mais ils diffèrent par leurs antigènes, leurs récepteurs et leurs fonctions.

Il y a différentes catégories de lymphocytes T :

1) les lymphocytes T cytolytiques : ils agiraient directement grâce à leurs récepteurs spécifiques de surface, indépendamment des anticorps et du complément.

Ils reconnaîtraient sur la membrane, le couple "antigène viral et antigène d'histocompatibilité".

Ils ont un rôle essentiel dans le rejet des allogreffes, mais moins dans la lyse des cellules tumorales.

2) les cellules tueuses ou cellules Natural Killer (NK) : cellules lymphoïdes particulières dont la cible est constituée par certaines cellules lymphoblastiques. Elles sont responsables de la lyse des cellules tumorales. Elles ne synthétisent pas d'immunoglobulines de membrane, et seraient incapables, par elles-mêmes, de reconnaître des cellules tumorales.

La présence d'anticorps Ig G ou de complexe Ag-Ac sur la cellule cible permet leur action cytolytique.

3) les lymphocytes T Helper : ils interviennent dans la coopération avec les lymphocytes B, déclenchant la formation d'anticorps spécifiques de l'antigène qui les a stimulés.

4) les lymphocytes T Supresseur : ils élaboreraient un facteur immunosuppresseur non spécifique.

Ils auraient également un rôle inhibiteur spécifique et non spécifique sur les cellules T.

Lymphokine : substance sécrétée par les lymphocytes T, responsable des réactions d'immunité cellulaire.

Microsome : élément granuleux de petite taille présent dans le protoplasme cellulaire (la substance constitutive des cellules).

Myeline : substance constituée de lipides phosphorés et de protéines, et formant une espèce de manchon isolant autour de certaines fibres nerveuses dites "myélinisées".

Myotonie : diminution de la relaxation musculaire après une contraction prolongée ou après percussion directe du muscle lui-même. Elle s'observe particulièrement dans la dystrophie myotonique (maladie de Steinert) et peut produire une gêne liée, par exemple, à l'incapacité à relâcher et à ouvrir rapidement la main fermée.

Neurone = cellule nerveuse : unité fondamentale, morphologique et fonctionnelle du système nerveux.

Élément cellulaire des centres nerveux, de taille très différente, de forme sphérique, ovoïde ou polyédrique.

On lui distingue un prolongement constant, unique, l'axone; et des prolongements protoplasmiques inconstants et de nombre variable, les dendrites.

Les neurones conduisent l'influx nerveux, par l'intermédiaire de leur axone (ou neurite).

Selon leur fonction, on distingue des neurones moteurs, sensitifs, sensoriels ou sécrétoires.

Névroglie : tissu de soutien du système nerveux, formé de cellules de grande taille ou macroglies (astrocytes, oligodendrocytes d'origine ectodermique) et de cellules de petite taille ou microglies (petites cellules d'origine mésodermique).

Nyctémère : espace de temps de 24 heures consécutives, correspondant à un cycle biologique, notamment hormonal.

Un rythme nyctéméral est un rythme de 24 heures, contrairement à un rythme circadien qui est d'une journée.

Oligodendrocytes : cellules de l'oligodendroglye, type de névroglie dont les cellules possèdent un noyau petit et arrondi, et de très rares prolongements peu ramifiés.

L'oligodendroglye se rencontre aussi bien dans la substance blanche (où elle est à l'origine de la formation de la gaine de myéline) que dans la substance grise.

Ostéocalcine : protéine de l'os, présente à la concentration de 10 g/kg de squelette.

Elle comporte des molécules d'acide glutamique carboxylées par un système enzymatique à la vitamine K, dont la carence entraîne des troubles de l'ossification.

Phosphatase alcaline :

→ **phosphatase** : toute enzyme qui catalyse l'hydrolyse des esters monophosphoriques, avec libération de l'acide phosphorique. On trouve des phosphatases dans le sang et dans la plupart des tissus de l'organisme.

→ **alcaline** : phosphatase produite par les ostéoblastes et les cellules prolifératives du cartilage et du périoste. Elle intervient dans :

- 1) la précipitation du phosphate calcique dans les os,
- 2) l'absorption de phosphates par l'intestin,
- 3) la synthèse des protéines tissulaires et l'hydrolyse des esters phosphatiques du rein et du foie avec libération de glucose, qui passe dans le sang.

La phosphatase alcaline est augmentée, entre autres au cours de la croissance, de la maladie osseuse de Paget, de l'ostéomalacie, du rachitisme et du cancer secondaire des os.

REM = Rapid Eye Movement Sleep : mouvements très nombreux et très rapides des yeux, qui s'observent durant le sommeil maximum, profond, qui représente environ 10 % du sommeil total, et que l'on appelle aussi le sommeil paradoxal.

Somatotrophine = GH : (du grec "sôma" = corps et "tropein" = se tourner vers)

Hormone synthétisée et sécrétée par les cellules éosinophiles du lobe antérieur de l'hypophyse, et qui stimule la croissance corporelle. Elle a un effet anabolisant sur les protéides, et agit sur les équilibres phosphocalciques, glucidiques et lipidiques.

Elle est de nature polypeptidique, et compte 191 acides aminés.

Elle stimule la croissance osseuse.

Substance blanche : partie d'aspect blanchâtre du système nerveux central qui correspond aux voies nerveuses et dont la couleur est due à la présence de myéline.

Elle occupe la périphérie de la moëlle et du tronc cérébral, et le centre du cervelet et du cerveau.

Substance grise : partie du système nerveux central qui correspond aux centres nerveux, et dont l'aspect grisâtre est dû aux cellules nerveuses qui la constituent.

Elle occupe la partie centrale de la moëlle et du tronc cérébral, et, à la fois, la partie centrale (noyaux gris du cervelet et du cerveau) et la partie périphérique (cortex cérébelleux et cortex cérébral) de l'encéphale.

Thalamus : formé de chacun des deux volumineux noyaux de substance grise situés de part et d'autre de la cavité du troisième ventricule.

Il représente l'un des principaux relais des voies sensitives (allant vers le cortex cérébral).

Références bibliographiques du glossaire :

1) Académie Nationale de Pharmacie
Dictionnaire des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Edition LOUIS PARIENTE

2) Assim
Immunologie Générale - 1992 - p 188,204
Edition ARNETTE

3) Charlemagne J.
Le Système Immunitaire - 1989 - p 222,224
Edition HERMANN

4) Jacotot, Reinert
Abrégé d'ImmunoPathologie - 1978 - p318,319
Editions MASSON

5) Manuila L., Manuila A., Lewalle P., Nicoulin M.
Dictionnaire Médical - 9 ième édition -
Edition MASSON

6) Quevanvilliers J. et Fingerhut A.
Dictionnaire Médical
Edition MASSON

7) Richard D., Orsel D.
Neurophysiologie 2 ième cycle Capes - Agrèg. Tome 2
Edition DUNOD

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ARLT W., CALLIES F., VAN VLIJMEN J. C., et al.
Dehydroepiandrosterone Replacement in Women with Adrenal Insufficiency
The New England Journal of Medicine - 1999 - (341) : 1013-1020
2. BARRETT-CONNOR E., EDELSTEIN S.
A Prospective Study of Dehydroepiandrosterone Sulfate and Cognitive Function in an Older Population : The Rancho Bernardo Study
J. Am. Geriatr. Soc. - 1994 - (42) : 420-423
3. BARRETT-CONNOR E., FRIEDLANDER N., KHAW K.T.
Dehydroepiandrosterone Sulfate and Breast Cancer Risk
Cancer Research - 1990 - (50) : 6571-6574
4. BARRETT-CONNOR E., KHAW K.T., YEN S.
A Prospective Study of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Mortality, and Cardiovascular Disease
The New England Journal of Medicine - 1986 - (315) : 1519-1524
5. BAULIEU E.E.
Verte Vieillesse
Concours Medical - 1999 - (121) : 1809-1811
6. BAULIEU E.E.
Dehydroepiandrosterone (DHEA) : A Fountain of Youth ?
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1996 - (81) : 3147-3151
7. BAULIEU E.E., ROBEL P.
Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids
Proc. Natl. Acad. Sci. USA - 1998 - (95) : 4089-4091
8. BAULIEU E.E., THOMAS G., LEGRAIN S., et al.
Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue
PNAS - 2000 - (97) : 4279-4284
9. BAULIEU E.E., FORETTE F., LEGRAIN S., et al.
Supplémentation de la Femme Agée en DHEA : Promesses Tenues
Genesis - 2000 - (55) : 9-11

10. BERR C., LAFONT S., DEBUIRE B., et al.
Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality : A French community-based study
Proc. Natl. Acad. Sci. USA - 1996- (93) : 13410-13415
11. BUSTER J., CASSON P., STRAUGHN A., et al.
Postmenopausal steroid replacement with micronized dehydroepiandrosterone : Preliminary oral bioavailability and dose proportionality studies
Am. J. Obstet. Gynecol. - 1992 - (166) : 1163-1170
12. CASSON P., ANDERSEN R., HERROD H., et al.
Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women
Am. J. Obstet. Gynecol. - 1993 - (169) : 1536-1539
13. CAWOOD E., BANCROFT J.
Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women
Psychological Medicine - 1996 - (26) : 925-936
14. CENTURELLI M.A., ABATE M.A.
The Role of Dehydroepiandrosterone in AIDS
Ann. Pharmacother. - 1997 - (31) : 639-642
15. CHRISTEFF N., LORTHOLARY O.
Relationship Between Sex Steroid Hormone Levels and CD 4 Lymphocytes in HIV Infected Men
Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes - 1996 - (104) : 130-136
16. DAYNES R.A., ARANEO B.A., DOWALL T.A.
Regulation of Murine Lymphokine Production in vivo : the Lymphoid Tissue Microenvironnement exerts Regulatory Influences over T Helper Cell Function
J. Exp. Med. - 1990 - (171) : 979-996
17. DIAMOND P., CUSAN L., GOMEZ J.L., et al.
Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women
Journal of Endocrinology - 1996 - (150) : S43-S50
18. DRUCKER W., BLUMBERG J., GANDY H., et al.
Biologic Activity of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Man
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1972 - (35) : 48-54
19. EBERLING P., KOIVISTO V.
Physiological importance of Dehydroepiandrosterone
Lancet - 1994 - (343) : 1479-1481
20. FLYNN M.A., WEAVER-OSTERHOLTZ D., SHARPE-TIMMS K.L., et al.
Dehydroepiandrosterone Replacement in Aging Humans
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1999 - (84) : 1527-1533

21. GORDON G.B., BUSH D.E., WEISMAN H.F.
Reduction of atherosclerosis by administration of DHEA.
Journal of Clinical Investigation - 1988 - (82) : 712-720
22. HADEN S.T., GLOWACKI J., HURWITZ S., et al.
Effects of Age on Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate, IGF-1, and IL-6 Levels in Women
Calcified Tissue International - 2000 - (66) : 414-418
23. HERBERT J.
The age of dehydroepiandrosterone
Lancet - 1995 - (345) : 1193-1994
24. HERRINGTON D.M., GORDON G.B.
DHEA and DHEAS in Patients Undergoing Diagnostic Coronary Angiography
Journal of American College of Cardiology - 1990 - (16) : 862-870
25. HOPPER B.R., YEN S.S.C.
Circulating Concentrations of Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate During Puberty
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1975 - (40) : 458-461
26. HAUTANEN A., MANTTARI M.
Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study
Atherosclerosis - 1994 - (105) : 191-200
27. KHAW K.T.
Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and cardiovascular disease
Journal of Endocrinology - 1996 - (150) : S149-S153
28. KHORRAM O., VU L., YEN S.S.C.
Activation of Immune Function by Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Age-Advanced Men
J. Gerontol. A. Bio. Sci. Med. Sci. - 1997 - (52) : M1-M7
29. KROBOTH D., SALEK F., PITTENGER A., et al.
DHEA and DHEAS : A Review
J Clin Pharmacol - 1999 - (39) : 327-348
30. LABRIE F.
At the Cutting Edge. Intracrinology
Molecular and Cellular Endocrinology - 1991 - (78) : C113-C118
31. LABRIE F., BELANGER A., SIMARD J., et al.
DHEA and Pheripheral Androgen and Estrogen Formation : Intracrinology
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1995 - (774) : 16-28
32. LABRIE F., DIAMOND P., CUSAN L., et al.
Effect of 12-Month Dehydroepiandrosterone Replacement Therapy on Bone, Vagina, and Endometrium in Postmenopausal Women
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1997 - (82) : 3498-3505

33. LACROIX A.Z., YANO K.
DHEAS, Incidence of Myocardial Infarction and Extent of Atherosclerosis in Men
Circulation - 1992 - (86) : 1529-1535
34. LAVALLEE B., PROVOST P.R., ROY R., et al.
Dehydroepiandrosterone-fatty acid esters in human plasma : formation, transport and delivery to steroid target tissues
Journal of Endocrinology - 1996 - (150) : S119-S124
35. LEGRAIN S., FORETTE F., BAULIEU E.E.
DHEA et gérontologie : la Déhydroépiandrostérone, une hormone pour prévenir certains maux du grand âge ?
La Revue du Praticien - 1997 - (47) : 1629-1630
36. LEGRAIN S., MASSIEN C., LAHLOU N., et al.
Dehydroepiandrosterone Replacement Administration: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 2000 - (85) : 3208-3216
37. LEPHART E.D., BAXTER C.R., PARKER C.R.Jr.
Effect of burn traumatism on adrenal and testicular steroid hormone production
J. Clin. Endocr. Metab. - 1987 - (64) : 842-848
38. LONGCOPE C.
Dehydroepiandrosterone metabolism
Journal of Endocrinology - 1996 - (150) : 125-127
39. LUPPA P., MUNKER R., NAGER D.
Serum androgens in intensive-care patients : correlations with clinical findings
Clin. Endocr. - 1991 - (34) : 305-310
40. MAJEWSKA M.D., DERMIRGOREN S., SPIVAK C., et al.
The neurosteroid Dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABA_A receptor
Brain Research - 1990 - (526) : 143-146
41. MARMORSTON J., GRIFFITH G.C.
Urinary steroids in the measurement of aging and of atherosclerosis
Journal of the American Geriatric Society - 1975 - (23) : 481-492
42. MATEO L., NOLLA J.M., BONNIN M.R., et al.
Sex Hormone Status and Bone Mineral Density in Men with Rheumatoid Arthritis
The Journal of Rheumatology - 1995 - (22) : 1455-1459
43. MIGEON C., KELLER A., LAWRENCE B., et al.
Dehydroepiandrosterone and Androsterone levels in human plasma. Effect of Age and Sex; Day-To-Day and Diurnal Variations
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1957 - (17) : 1051-1062

44. MITCHELL L.E., SPRECHER D.L.
Evidence for an association between DHEAS and nonfatal, premature myocardial infarction in males
Circulation - 1994 - (89) : 89-93
45. MORALES A.J., HAUBRICH R.H., HWANG J.Y., et al.
The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women
Clinical Endocrinology - 1998 - (49) : 421-432
46. MORALES A., NOLAN J., NELSON J., et al.
Effects of Replacement Dose of Dehydroepiandrosterone in Men and Women of Advancing Age
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1994 - (78) : 1360-1367
47. MORTOLA J.F., YEN S.S.C.
The effects of Oral Dehydroepiandrosterone on Endocrine-Metabolic Parameters in Postmenopausal Women
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1990 - (71) : 696-704
48. NESTLER J.E., BARLASCANI C.O., CLARE J.N., et al.
DHEA reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men
J. Clin. Endocr. and Metab. - 1988 - (66) : 57-61
49. OELKERS W.
Dehydroepiandrosterone for Adrenal Insufficiency
Editorials
New England Journal of Medicine - 1999 - (341) : 1073-1074
50. ORENTREICH N., BRIND J., RIZER R., et al.
Age Changes and Sex Differences in Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations throughout Adulthood
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism - 1984 - (59) : 551-555
51. ORENTREICH N., BRIND J., VOGELMAN J., et al.
Long-Term Longitudinal Measurements of Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate in Normal Men
J. Clin. Endocr. Metab. - 1992 - (75) : 1002-1004
52. ROBEL P., BAULIEU E.E.
Dehydroepiandrosterone (DHEA) Is a Neuroactive Neurosteroid
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1996 - (774) : 82-110
53. ROTTER J., WONG L., LIFRAK E., et al.
A Genetic Component to the Variation of Dehydroepiandrosterone Sulfate
Metabolism - 1985 - (34) : 731-736

54. SCHWARTZ A., PASHKO L., WHITCOMB J.
Inhibition of Tumor Development by Dehydroepiandrosterone and Related Steroids
Toxicologic Pathology - 1986 - (14) : 357-362
55. SOUSA A., TICKU M.
Interactions of the Neurosteroid Dehydroepiandrosterone Sulfate with the GABA_A Receptor Complex Reveals that it may Act via the Picrotoxin Site
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics - 1997 - (282) : 827-833
56. SPENCER N.F.L., NORTON S.D., HARRISSON L.L.
Dysregulation of IL-10 Production with Aging : Possible Linkage to the Age-Associated Decline in DHEA and its Sulfated Derivative
Exp. Gerontol. - 1996 - (31) : 393-408
57. SUSUKI T., SUZUKI N., DAYNES R., et al.
Dehydroepiandrosterone Enhances IL2 Production and Cytotoxic Effector Function of Human T Cells
Clinical Immunology and Immunopathology - 1991 - (61) : 202-211
58. TCHERNOF A., LABRIE F., BELANGER A., et al.
Obesity and metabolic complications : contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones
Journal of Endocrinology - 1996 - (150) : S155-S164
59. THOMAS G., FRENOY N., LEGRAIN S., et al.
Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels as an Individual Marker
J. Clin. Endocr. Metab. - 1994 - (79) : 1273-1276
60. WADE C.E., LINDBERG J.
Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients
J. Clin. Endocr. Metab. - 1988 - (67) : 223-227
61. WATSON R.R., HULS A.
Dehydroepiandrosterone and Diseases of Aging
Drugs and Aging - 1996 - (9) : 274-291
62. WILD R., BUCHANAN J., MYERS C., et al.
Declining Adrenal Androgens : An Association with Bone Loss in Aging Women
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine - 1987 - (186) : 355-360
63. WOLF O., NEUMANN O., HELLHAMMER D., et al.
Effects of a Two-Week Physiological Dehydroepiandrosterone Substitution on Cognitive Performance and Well-Being in Healthy Elderly Women and Men
J. Clin. Endocr. Metab - 1997 - (82) : 2363-2367

64. YOUNG J., COUZINET B., NAHOUL K., et al.
Panhypopituitarism as a Model to Study the Metabolism of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Humans
J. Clin. Endocr. Metab - 1997 - (82) : 2578-2585
65. ZUMOFF B., BRADLOW L.
Sex Difference in the Metabolism of Dehydroepiandrosterone Sulfate
J. Clin. Endocr. Metab. - 1980 - (51) : 334-336
66. ZUMOFF B., LEVIN J., ROSENFELD R., et al.
Abnormal 24-Hr Mean Plasma Concentrations of Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Women with Primary Operable Breast Cancer
Cancer Research - 1981 - (41) : 3360-3363
67. ZUMOFF B., TROXLER R.G., O'CONNOR J.
Abnormal Hormone Levels in Men with Coronary Artery Disease
Arteriosclerosis - 1982 - (2) : 58-67
68. Disponible sur Internet : < <http://www.dheage.com> >.
69. Gyn-info N° 50 - Octobre 2001 -





DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présente par **Marie SCHIOCHET**

Sujet :

Intérêt thérapeutique de la DHEA

Jury :

Président : M. Alain ASTIER, Professeur

Juges :

M. Gérard LEFAURE, Médecin Biologiste

M. Bertrand CHARON, Dr en Pharmacie

Vu,

Nancy, le 25 février 2002

Le Président du Jury, Le Directeur de Thèse

M. Alain ASTIER, Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le 12 mars 2002

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 18 mars 2002 n° 1231

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I



N° d'identification : PH Nancy 02 n° 22

TITRE

INTERET THERAPEUTIQUE DE LA DHEA

Thèse soutenue le 19 Avril 2002
Par Marie SCHIOCHET

RESUME

La DHEA ou Déhydroépiandrostérone est une hormone stéroïde dérivée du cholestérol, et synthétisée principalement par les glandes surrénales. Elle est sécrétée dans la circulation sanguine, en majorité sous sa forme sulfate, le DHEAS.

Le DHEAS est le stéroïde hormonal circulant le plus abondant dans l'espèce humaine. Mais les productions de DHEA et de DHEAS déclinent progressivement et profondément avec l'âge. Cette diminution, bien que physiologique, a conduit à penser que le manque de DHEA pouvait être lié aux grandes pathologies liées à l'âge telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, le cancer ou la dépression.

C'est pourquoi de nombreuses études menées depuis les années 50 tentent de lever le mystère sur cette hormone dite de « jeunesse », et de démontrer si celle-ci peut être considérée comme « une fontaine de jouvence » comme beaucoup le prétendent, ou si, au contraire, cette molécule a bénéficié, à tort, d'un engouement excessif de la part des médias et du public.

MOTS CLES

DHEA – Vieillessement – Hormone – Glande Surrénale

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Alain ASTIER	Laboratoire de Pharmacie Clinique	<input type="checkbox"/> Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème

Thèmes

- 1- Sciences fondamentales
- 3- Médicament
- 5- Biologie

- 2- Hygiène - Environnement
- 4- Alimentation - Nutrition
- 6- Pratique professionnelle