

UNIVERSITE DE LIMOGES  
Faculté de Pharmacie

Année 1998



Thèse n° 312/1

**DEHYDROEPIANDROSTERONE :  
UNE THERIAQUE ?**



**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 13 mai 1998*

par

**Anne GHESTEM**

née le 23 mai 1973 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

- Monsieur G. HABRIOUX, *Professeur de Biochimie, Assesseur du Doyen, Faculté de Pharmacie de Limoges* ..... **PRESIDENT**
- Monsieur P. CARDI, *Maître de Conférences de Physiologie, Faculté de Pharmacie de Limoges* ..... **JUGE**
- Monsieur A. PARVEAU, *Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (Limousin)* ..... **JUGE**
- Madame M. BARRAUD-AUDOUZE, *Pharmacien* ..... **JUGE**

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **GHESTEM** Axel

- ASSESEURS : Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard  
Monsieur **DREYFUSS** Gilles, Maître de Conférences

- PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	Biochimie
<b>BERNARD</b> Michel	Physique-Biophysique
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	Microbiologie
<b>BROSSARD</b> Claude	Pharmacotechnie
<b>BUXERAUD</b> Jacques	Chimie Organique - Chimie Thérapeutique
<b>CARDOT</b> Philippe	Chimie Analytique
<b>CHULIA</b> Albert	Pharmacognosie
<b>CHULIA</b> Dominique	Pharmacotechnie
<b>DELAGE</b> Christiane	Chimie Générale et Minérale
<b>GHESTEM</b> Axel	Botanique et Cryptogamie
<b>HABRIOUX</b> Gérard	Biochimie fondamentale
<b>LACHATRE</b> Gérard	Toxicologie
<b>MOESCH</b> Christian	Hygiène
<b>LOUDART</b> Nicole	Pharmacodynamie

- SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE  
ET CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : **POMMARET** Maryse

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

**Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX,**  
Professeur titulaire de Biochimie de la Faculté de Pharmacie de  
Limoges  
Assesseur du Doyen

Je vous suis reconnaissante de m'avoir proposé ce travail et  
m'avoir guidée dans sa réalisation.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider  
le jury de cette thèse et vous prie de croire à l'expression de mon  
profond respect.

A MON JURY DE THESE

**Monsieur Patrice CARDI,**

Maître de Conférences de Physiologie à la Faculté de Pharmacie de  
Limoges

Je vous suis particulièrement reconnaissante de votre participation au jury de cette thèse et vous assure de mon profond respect.

**Monsieur Alain PARVEAU,**

Pharmacien à Saint-Yrieix-la-Perche

Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'excellente formation que vous m'avez apportée lors du premier stage en pharmacie.

Je vous remercie d'avoir bien voulu participer au jury de cette thèse et soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

**Madame Martine BARRAUD-AUDOUZE,**

Pharmacien à Limoges

Vous avez été mon deuxième maître de stage et vous avez enrichi de votre expérience ma formation universitaire.

Aujourd'hui assistante dans votre pharmacie, je suis très heureuse de votre présence dans le jury de ma thèse. Soyez assurée de ma respectueuse reconnaissance et de toute ma sympathie.

**A Madame Catherine LEROUGE,**  
Secrétaire de la Station Universitaire du Limousin,

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité et le temps que vous avez bien voulu consacrer à la dactylographie de cette thèse.

Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de ma vive sympathie.

**A Madame Marie-Josèphe TRUFFIT**

Je vous remercie d'avoir consacré beaucoup de temps à la traduction des publications de cette thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance très affectueuse.

**A mes parents,**

**A mes frères Jean-Philippe et Jérôme,**

**A toute ma famille,**

**A mes amis,**

**A Jérôme ...**

# PLAN

## INTRODUCTION

## I – STRUCTURE ET METABOLISME

- 1 – Structure
- 2 – Sécrétion
- 3 – Métabolisme
- 4 – Régulateurs de la production

## II – DHEA ET PATHOLOGIES

### A – PATHOLOGIES LIEES A L'AGE

- 1 – Evolution des taux de S-DHEA avec l'âge
- 2 – Ménopause
- 3 – Ostéoporose
- 4 – Démences
- 5 – Effets cardio-vasculaires

### B – PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES

- 1 – Obésité
- 2 – Diabète
- 3 – Syndromes surrénaliens et maladie de Cushing
- 4 – La chorée d'Huntington

### C – PATHOLOGIE VIRALE = LE SIDA

### D - DHEA ET CANCER

## III – IMMUNOLOGIE

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## TABLE DES MATIERES

## THERIAQUE

« N.f. (du grec *theriacos* : relatif aux bêtes ; de *thêr* : bête féroce, allusion à la vipère). Electuaire dont la création est attribuée à ANDROMAQUE, premier médecin de NERON. La thériaque était composée de 50 à 60 constituants où dominaient les antiseptiques, les toniques ou stimulants, les diurétiques (en général la scille), des calmants (en général l'opium). La chair de vipère (supposée neutraliser son propre venin et d'autres poisons) qui y était ajoutée, a été supprimée dans la dernière formule de thériaque figurant au Codex 1884. Synonymes : électuaire opiacé, polypharmaque, électuaire thériacal. Actuellement synonyme de préparation apte à guérir tous les maux (avec un sens péjoratif ou humoristique). »

Définition extraite du Dictionnaire des Sciences Pharmaceutiques publié par l'Académie de Pharmacie (1997).

# **INTRODUCTION**

Depuis des millénaires, les hommes acceptent mal la vieillesse, bien qu'elle soit une étape inéluctable de la vie. Beaucoup de superstitions et de contes fantastiques donnent des « recettes » pour ne pas vieillir. En dépit d'exercices physiques appropriés et d'une hygiène de vie correcte, l'espoir d'atteindre une longévité plus grande réside dans les progrès de la science et dans la prévention. C'est pourquoi nombreux sont les chercheurs qui rêvent de trouver un remède contre les effets néfastes du vieillissement. Les plus optimistes pensaient l'avoir trouvé récemment sous la forme de la DHEA (déhydroépiandrostérone), baptisée hardiment « pilule anti-vieillesse ».

L'hormone DHEA participe à la synthèse des androgènes puis des estrogènes à partir du cholestérol. Elle est sécrétée principalement par les cortico-surrénales et peut se transformer en une forme sulfatée, le S-DHEA. Le sulfate de DHEA a été mis en évidence pour la première fois par Etienne-Emile Baulieu, actuellement Professeur au Collège de France, à la fin des années 1950, chez un patient souffrant d'une tumeur surrénalienne. Il s'étonna alors de constater qu'il est le stéroïde le plus important dans le sang.

Bien que le taux de production de cette hormone soit aussi élevé que celui du cortisol et le plus important de l'organisme humain, son rôle physiologique n'a jamais été démontré depuis sa découverte. Depuis qu'il a été prouvé que son taux circulant diminuait avec le vieillissement, l'idée d'utiliser des doses pharmacologiques de DHEA pour s'opposer aux pathologies du vieillissement a pris corps.

Vers 1970 et 1980, des expérimentations animales ont été entreprises aux Etats-Unis et ont montré que des fortes doses de DHEA pouvaient avoir un effet protecteur potentiel : diminution de tumeurs chez certains rongeurs prédisposés, effet anti-obésité, effet bénéfique sur la mémoire de souris vieillissantes ...

Chez l'homme, ces mêmes expériences eurent des résultats moins spectaculaires et difficilement reproductibles.

En fait, les études sont difficiles aussi bien chez l'animal que chez l'homme. En effet, il n'existe pas de modèle animal satisfaisant, la sécrétion surrénalienne de DHEA étant particulière aux primates. De plus, chez l'homme, l'utilisation de fortes doses (1600 mg/j) aboutit à la transformation de la DHEA en hormones sexuelles actives lesquelles, présentes en excès, risquent de provoquer des maladies hépatiques, des cancers du sein et de la prostate.

De plus l'avènement d'internet permettant de faire des commandes de S-DHEA et de les recevoir, comme beaucoup d'autres substances à visée thérapeutique n'ayant pas obtenu d'AMM en France, il est bon pour un pharmacien d'officine de connaître les intérêts et les inconvénients d'une telle supplémentation pour pouvoir conseiller scientifiquement, de façon objective, et donc utilement, le patient.

Après des rappels concernant la structure et le métabolisme de la DHEA, nous étudierons successivement l'implication de la DHEA dans certaines pathologies (pathologies liées à l'âge, pathologies endocriniennes, pathologie virale, cancer) puis son rôle éventuel dans le système immunitaire et enfin, en conclusion, nous évoquerons les excès d'utilisation de certaines drogues mais également les perspectives nouvelles.

## **Chapitre I**

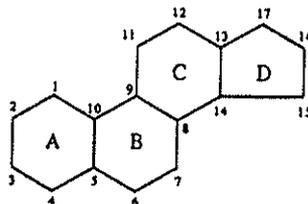
# **STRUCTURE et METABOLISME**

# 1 - STRUCTURE

La DHEA est une hormone stéroïde.

## Rappels :

D'un point de vue structural, les hormones stéroïdiennes possèdent en commun un squelette carboné à 17 atomes de C appelé STÉRANE souvent défini comme un cyclopentano-perhydrophénanthène.



Les hormones stéroïdiennes diffèrent les unes des autres par la nature des groupements substitués aux atomes d'hydrogène du noyau stérane, le degré d'insaturation des cycles (A et B) et la configuration des atomes ou groupements d'atomes fixés au stérane.

Ainsi, on classe les hormones en trois groupes (Fig. I-1) :

- 1 - les dérivés du 5  $\alpha$  prégnane à 21 atomes de C, dont les représentants sont le cortisol, l'aldostérone et la progestérone ;
- 2 - les dérivés de l'androstane à 19 atomes de C. La testostérone est un représentant important du groupe, mais également la DHEA ;
- 3 - les dérivés de l'estratriène à 18 atomes de C, représentés par l'estradiol.

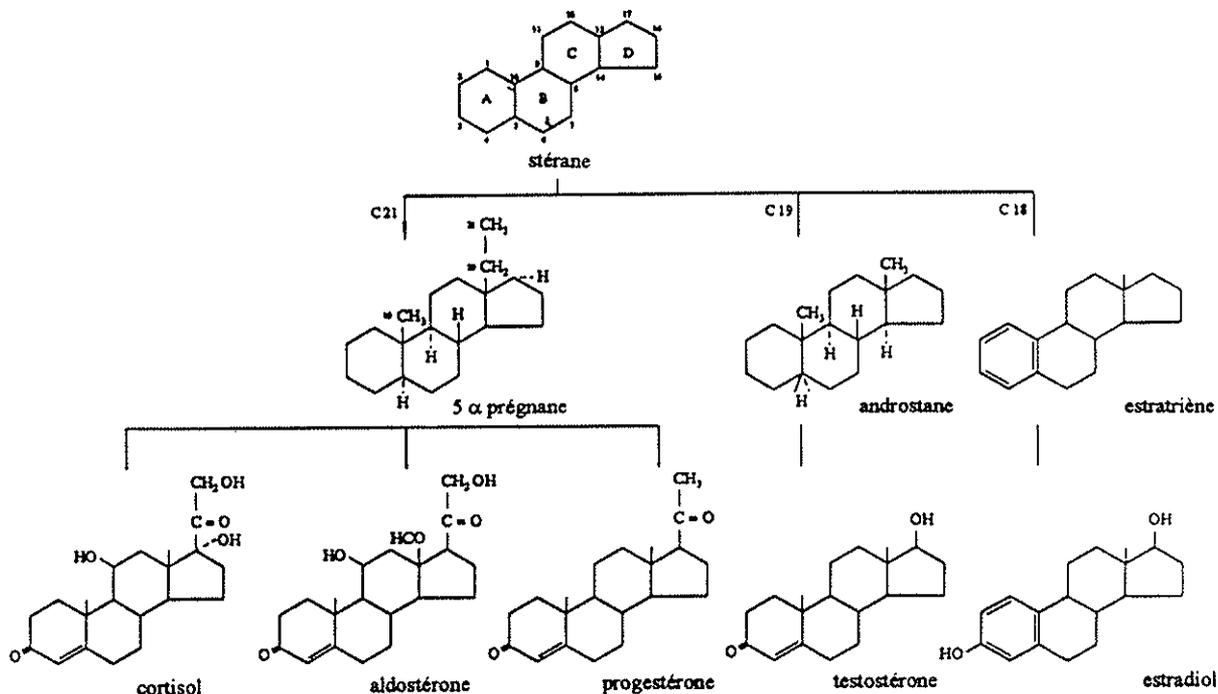
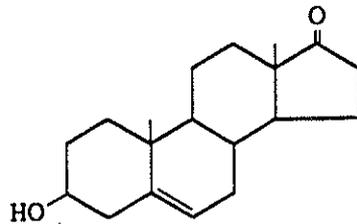


Fig. I-1 : Filiation structurale des hormones stéroïdes

La DHEA est le 5 androstène - 3 $\beta$  hydroxy, 17 cétone.

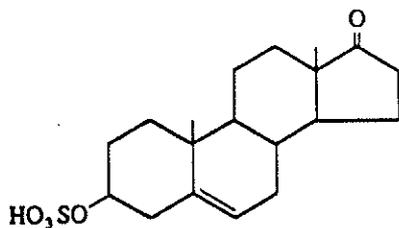


déshydroépiandrostérone  
(DHEA)

On remarque ainsi :

- un noyau stérane dont deux groupements méthyl sont fixés en C<sub>10</sub> et C<sub>13</sub> (androstane),
- la présence d'une fonction cétone en C<sub>17</sub>,
- une double liaison en 5-6,
- un groupement OH en 3 $\beta$  (comme le cholestérol).

La sulfoconjugaison aboutit à la formation de l'ester, le S-DHEA dont la formule est représentée ci-dessous.



sulfate de déshydroépiandrostérone  
(DHEA-S)

## 2 – SECRETION

*Rappels :*

Sur le plan physiologique, les hormones stéroïdiennes se classent en 4 catégories :

- \* les glucocorticoïdes, représentés par le cortisol intervenant surtout dans le métabolisme des glucides ;
- \* les minéralocorticoïdes, dont le représentant le plus important, l'aldostérone, influence l'équilibre salin ;
- \* les estrogènes représentés par l'estradiol, responsables des caractères sexuels féminins ;

\* les androgènes, dont le chef de file, la testostérone, responsable des caractères sexuels mâles, est secrétée en grande partie par les testicules. Les autres sont la dihydrotestostérone, l'androstènediol et l'androstànediol.

Mais le cortex surrénalien sécrète également des androgènes, dont les principaux sont la déshydroépiandrostérone ou DHEA, son dérivé sulfaté, le S-DHEA et l'androstènedione.

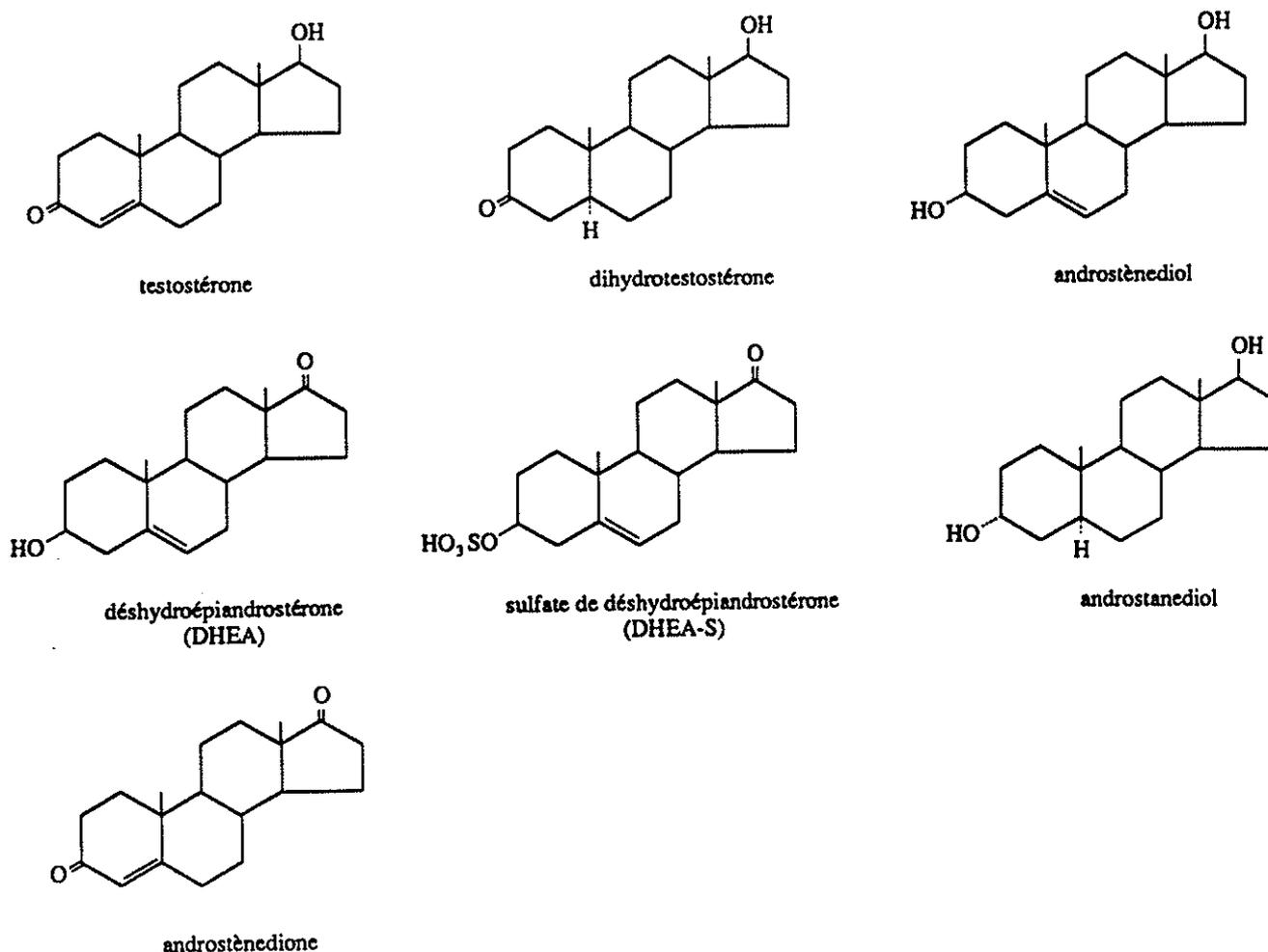


Fig. I-2 : Structure chimique des androgènes

La DHEA est une hormone stéroïdienne dite androgénique mineure.

## 2.1 – Origine

La DHEA et son ester-sulfate sont sécrétés par les glandes surrénales dans les deux sexes et par les testicules chez l'homme. Sa sécrétion par l'ovaire, après de nombreuses controverses est actuellement démontrée.

La DHEA et son sulfate ont été ainsi isolés des parenchymes et des veines efférentes des glandes endocrines.

## **2.2 – Taux de sécrétion**

En dehors d'un contexte pathologique, selon Baulieu, 1963, le taux de sécrétion serait :

- chez l'homme jeune, adulte

. corticosurrénale = 20 à 30 mg / 24h

. testicule = 1 à 3 mg / 24h

- chez la femme jeune, la sécrétion de DHEA est égale aux 2/3 de celle de l'homme.

Les taux de sécrétion seraient, pour la DHEA et son ester sulfate, respectivement de 5 mg / jour et 15 mg / jour.

## **2.3 – Concentration plasmatique**

La DHEA, en tant que forme sulfatée, circule dans le plasma et représente le produit de sécrétion majeur de la glande surrénale. La concentration de la DHEA dans le plasma de l'adulte est comprise entre 0,01  $\mu\text{M}$  et 0,02  $\mu\text{M}$  (Regelson et al., 1994) alors que celle du S-DHEA se situe entre 5 et 7  $\mu\text{M}$ .

$$0,01 \mu\text{M} < [\text{DHEA}] \text{ plasma} < 0,02 \mu\text{M}$$

$$5 \mu\text{M} < [\text{S-DHEA}] \text{ plasma} < 7 \mu\text{M}$$

## **2.4 - Variations du taux de sécrétion**

Plusieurs facteurs agissent sur le taux de sécrétion :

### **\* L'âge**

Le S-DHEA est absent à la naissance. Il apparaît vers l'âge de 7 ans, âge que Baulieu qualifie de puberté surrénalienne.

Sa concentration moyenne sanguine augmente jusqu'à 25-30 ans, puis décline progressivement.

Vers 80-90 ans, le taux ne dépasse pas 10% de sa concentration chez l'adulte jeune.

### **\* Le sexe**

Comme nous l'avons vu précédemment, le taux de sécrétion de DHEA chez la femme est inférieur à celui de l'homme. Il correspond environ aux 2/3.

### \* Pathologies

Dans des pathologies d'hyperandrogénisme, la concentration plasmatique de DHEA peut atteindre 28 µmoles. De même, les taux sont particulièrement élevés chez les femmes présentant un syndrome d'ovaires polykystiques.

## 3 – METABOLISME

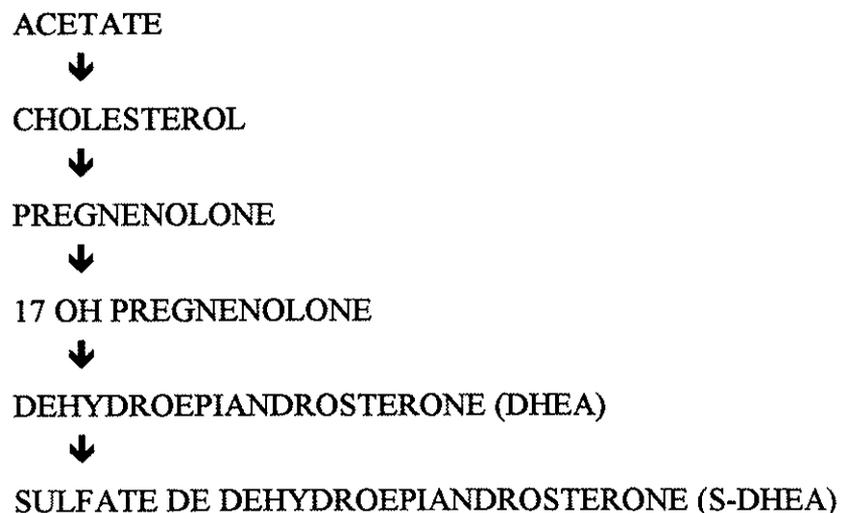
### 3.1 – Synthèse

La biosynthèse de la DHEA se fait à partir du cholestérol qui provient soit de la synthèse hépatique, soit de l'absorption intestinale. Une très faible partie du cholestérol est synthétisée localement à partir de l'acétate.

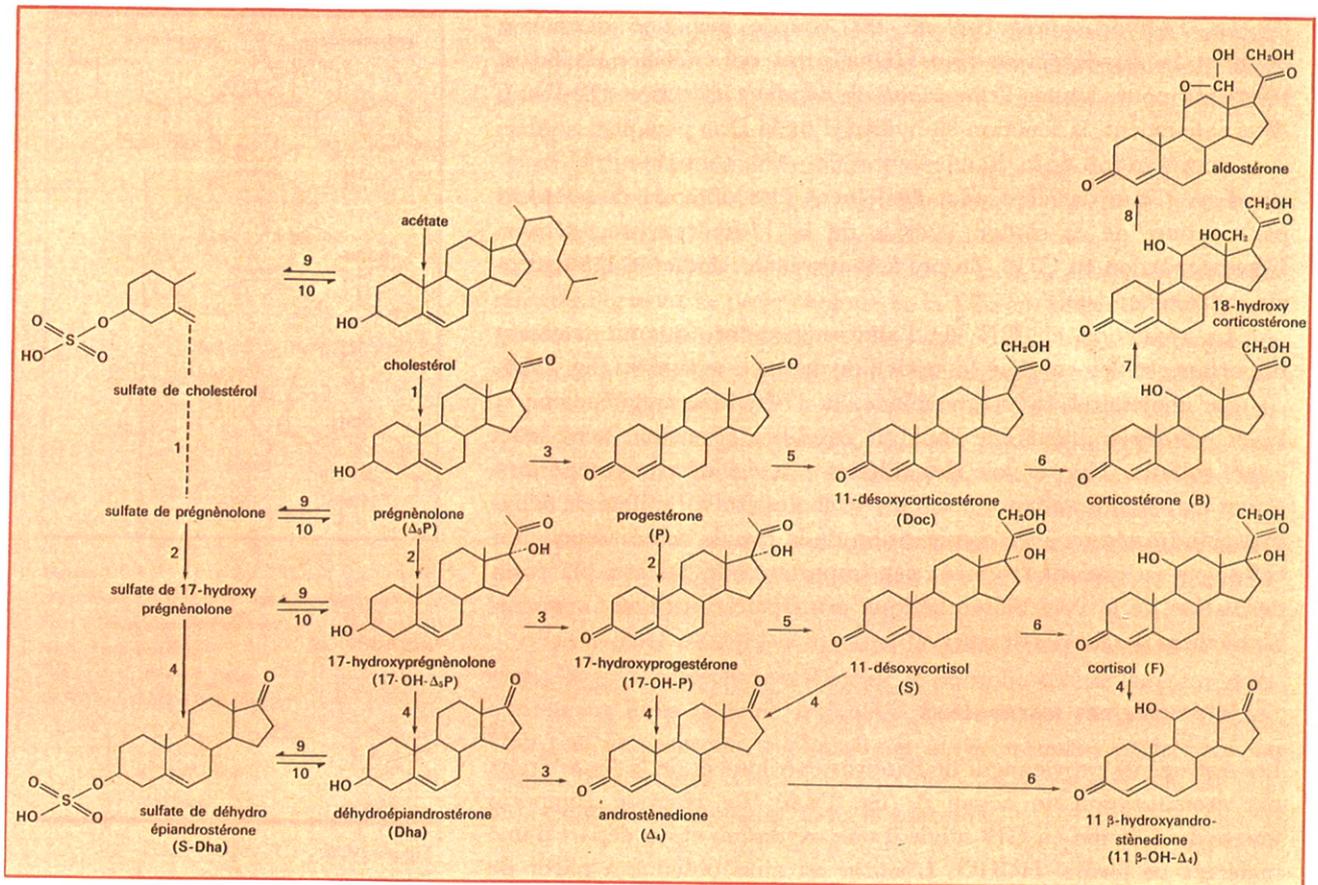
La coupure de la chaîne latérale du cholestérol se fait dans les mitochondries. Elle fait intervenir un système enzymatique d'hydroxylation en C<sub>20</sub> et C<sub>22</sub>, puis une desmolase. Le composé obtenu est la prégnénolone. C'est au niveau de cette étape que s'effectuent les régulations.

La prégnénolone subit une hydroxylation en 17 donnant la 17 OH prégnénolone.

Celle-ci est coupée par une desmolase pour donner la DHEA, qui à son tour est estérifiée de façon irréversible pour produire l'ester sulfate de DHEA.



La figure I-3-1, page suivante, résume de façon plus générale la biosynthèse des hormones stéroïdes dans les glandes surrénales.



**Figure I-3-1 : Biosynthèse des hormones stéroïdes dans les glandes surrénales (d'après Baulieu et al., 1983)**

- |   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| 1 système desmolase comportant des 20 et 22 hydroxylases et une desmolase                         | 5 21-hydroxylase                      |
| 2 17-hydroxylase  | 6 11β-hydroxylase                     |
| 3 3β-hydroxystéroïde oxydo-réductase + Δ <sub>3</sub> → Δ <sub>1</sub> , 3 ozo-stéroïde isomérase | 7 18-hydroxylase                      |
| 4 desmolase C <sub>17</sub> ,C <sub>20</sub>  | 8 18-hydroxystéroïdes oxydo-réductase |
|   | 9 sulfo-transférase                   |
|   | 10 sulfatase                          |

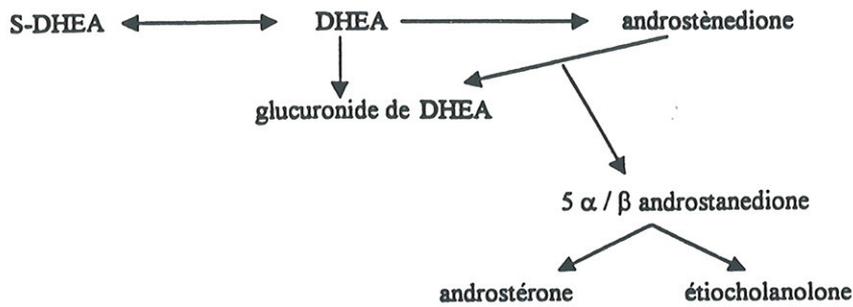
### 3.2 – Transport sanguin

La DHEA et son sulfate circulent dans le sang principalement liés à l'albumine. Mais une petite quantité reste libre.

### 3.3 – Catabolisme

La DHEA est en équilibre réversible avec son sulfate par le jeu des sulfotransférases et sulfatases, surtout hépatiques et rénales. Le conjugué est surtout éliminé sans changement ultérieur dans les urines.

Une fraction de la DHEA est métabolisée en particulier au niveau du foie pour donner l'androstènedione. Cette dernière est réduite d'abord sur sa double liaison donnant la 5 α et 5 β androstane-dione. La réduction de la cétone en C<sub>3</sub> donne divers isomères, dont les plus importants sont l'androstérone et l'étiocolanolone. Ces métabolites sont glucuro- et sulfoconjugués.



Dautre part, l'androst\u00e9dione peut, par r\u00e9duction en C<sub>17</sub>, donner la testost\u00e9rone, laquelle par r\u00e9duction donne successivement la 5  $\alpha$  /  $\beta$  dihydrotestost\u00e9rone puis les androstanediols (Figure I-3-3).

Les trois m\u00e9tabolites, \u00e9tiocholanolone, androst\u00e9rone et \u00e9piandrost\u00e9rone forment, avec la DHEA, le groupe des 17-c\u00e9tost\u00e9ro\u00efdes. Chez la femme, les 17-c\u00e9tost\u00e9ro\u00efdes urinaires ont pour origine la DHEA, l'androst\u00e9dione surr\u00e9nalienne et l'androst\u00e9dione ovarienne. Chez l'homme, les 17-c\u00e9tost\u00e9ro\u00efdes proviennent pour les 2/3 du cortex surr\u00e9alien et pour 1/3 des testicules.

La figure I-3-3 pr\u00e9sente les diff\u00e9rentes voies de catabolisme de la DHEA et de l'androst\u00e9dione.

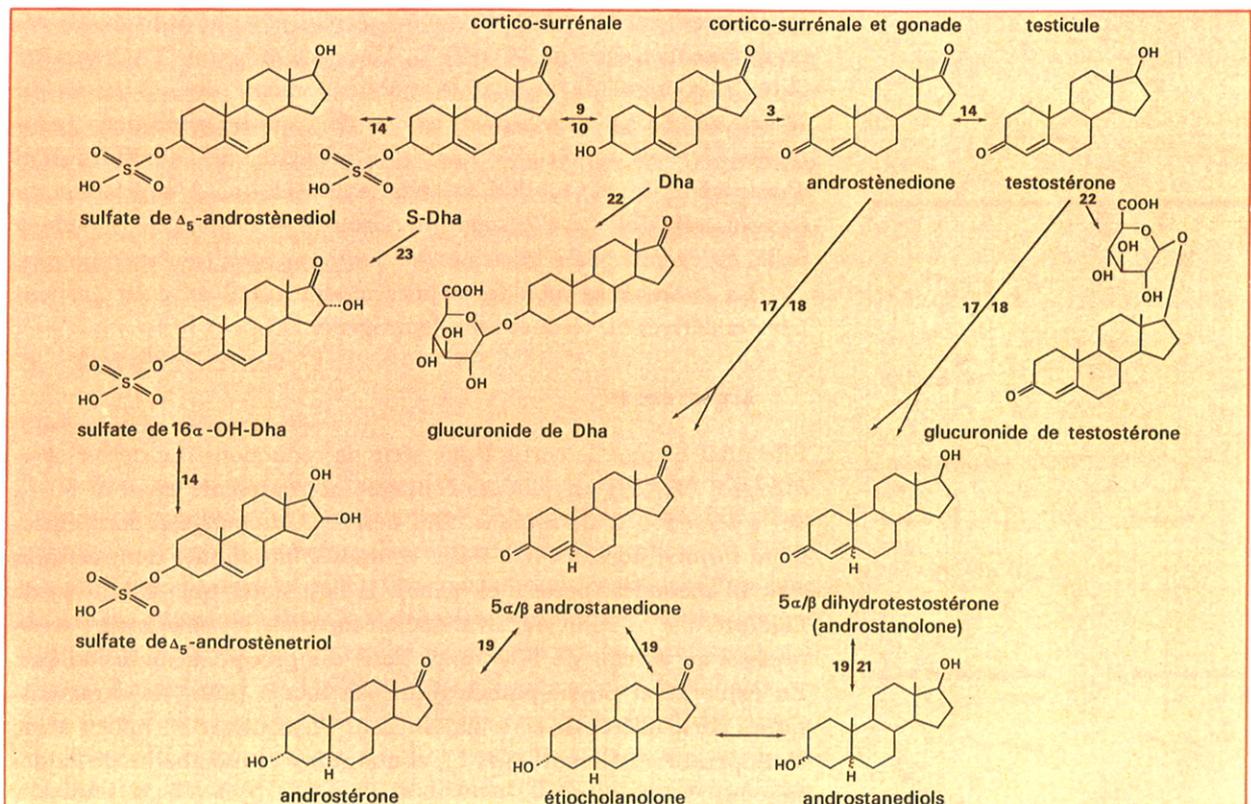


Figure I-3-3 : Catabolisme des androg\u00e8nes

- Abbr\u00e9viations d\u00e9signant les enzymes :**
- 22 =  $\beta$ -glucuronotransf\u00e9rase
  - 23 = 16 $\alpha$ -hydroxylase
  - 17 =  $\Delta_4$ -3-oxo-st\u00e9ro\u00efde 5  $\alpha$  oxydo-r\u00e9ductase
  - 18 =  $\Delta_4$ -3-oxo-st\u00e9ro\u00efde 5  $\beta$  oxydo-r\u00e9ductase
  - 19 = 3 $\alpha$  hydroxyst\u00e9ro\u00efde oxydo-r\u00e9ductase
  - 21 = 3 $\beta$  hydroxyst\u00e9ro\u00efde oxydo-r\u00e9ductase
  - 14 = 17 $\beta$  hydroxyst\u00e9ro\u00efde oxydo-r\u00e9ductase

### 3.4 – Régulation de la concentration plasmatique des hormones

La concentration plasmatique des hormones dépend de la production de ces hormones et de leur catabolisme. Il existe une relation mathématique liant les 3 termes :

$$\text{Production de l'hormone} = \text{Concentration sanguine} \times \text{Clearance métabolique}$$

*Tableau I-III-IV : Comparaison des concentrations plasmatiques et du Mcr de différentes hormones (Baulieu et al., Hormones, 1983)*

	Production µg/j	Concentration plasmatique ng/ml	Mcr l/j
		160 **	
Cortisol	15 000	50 **	200
Aldostérone	100	0,07	1 500
Progesterone Phase proliférative *	4 200	0,3-1,5	
Phase sécrétoire *	42 000	3-20	2 800
Testostérone Homme	7 000	7	1 000
Femme	200	0,3	700
Androstènedione Homme	2 000	1,2	2 300
Femme	4 000	1,6	2 000
Déhydroépiandrostérone	5 000	5	1 600
Déhydroépiandrostérone sulfate	15 000	1 000	15
Oestradiol Phase proliférative	40	0,06	600
24h avant ovulation		0,6	
Phase sécrétoire	200	0,2	800
Oestrone Phase proliférative	60	0,06	1 000
Phase sécrétoire	120	0,1	1 200

\* du cycle menstruel

\*\* cycle nyctéméral

Mcr = taux de clearance métabolique = volume de plasma totalement épuré du composé considéré par unité de temps

D'après le tableau ci-dessus, nous constatons que dans le cas de la DHEA, le Mcr est égal au flux plasmatique hépatique (1500 l/j). La totalité de l'hormone est donc détruite au cours d'un seul passage à travers le foie.

Par contre, le Mcr du S-DHEA est très petit (15 l/j) : l'hormone est protégée contre le catabolisme.

Ce métabolisme direct du S-DHEA a été particulièrement étudié par Baulieu et Corpechot (1965).

## 4 – REGULATEURS DE LA PRODUCTION

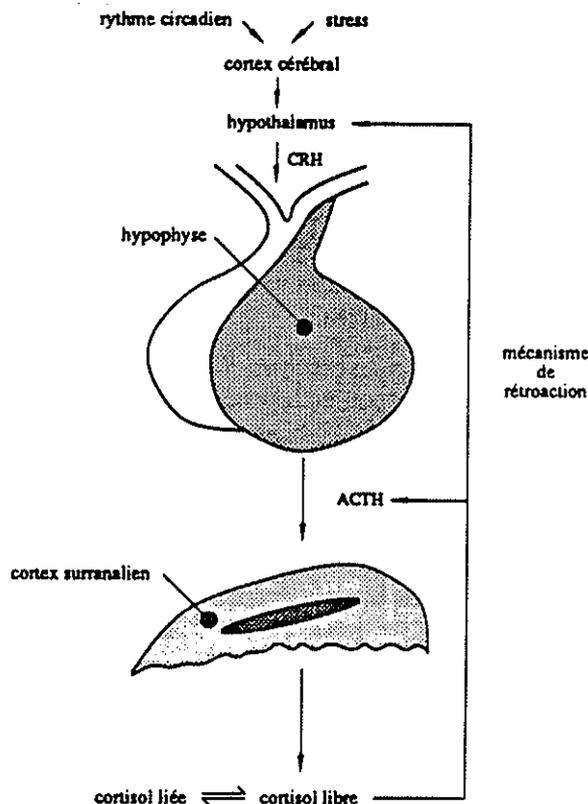
### 4.1 – DHEA / Cortisol

La biosynthèse des hormones surrénaliennes est gouvernée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le mécanisme de contrôle fait intervenir deux hormones peptidiques (Schéma I-4-1) :

- dans un premier temps, l'hypothalamus libère une hormone peptidique de 41 acides aminés appelée CRH ou Corticotropin Releasing Hormone ;
- la CRH est ensuite transportée par le système porte-hypophysaire vers l'adénohypophyse, où elle stimule la libération d'une deuxième hormone peptidique : l'ACTH ou Adreno Corticotropin Hormone.

L'ACTH a deux types d'effets au niveau de la surrénale :

- un effet rapide en activant la réaction initiale de transformation du cholestérol en prégnénolone ; en agissant à l'étape initiale de la stéroïdogénèse, l'ACTH favorise la synthèse non seulement du cortisol, mais aussi des androgènes ;
- d'autre part, elle exerce un effet plus lent en agissant sur la croissance du tissu corticosurrénalien.



*Schéma I-4-1 : Régulation de la cortisolémie*

La régulation par le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien possède trois propriétés :

① l'hypothalamus libère la CRH selon un rythme circadien relié au sommeil. Pour un rythme normal, les concentrations plasmatiques du cortisol et de l'ACTH atteignent leur maximum le matin au réveil, décroissant en dents de scie au cours de la journée pour devenir minimales deux heures après le coucher ;

② la sécrétion hypophysaire de l'ACTH est contrôlée par le cortisol libre circulant selon un mécanisme de rétrocontrôle négatif ;

③ le stress provoque une décharge subite d'ACTH et de cortisol.

Des études ont ainsi été menées parallèlement sur la DHEA et le cortisol. Elle ont montré :

- que la sécrétion de la DHEA diminuait chez les personnes âgées, contrairement à celle du cortisol qui est maintenue. L'augmentation du rapport Cortisol / DHEA dans le sang semble partiellement responsable du catabolisme qui se développe pendant le vieillissement ;

- que pour des personnes de même âge et en bonne santé, il existe des variations de concentrations plasmatiques de DHEA, ce qui a fait remettre en cause son intérêt ;

- enfin, que la concentration plasmatique en DHEA ne subissait pas de variations circadiennes, contrairement à celle du cortisol.

#### **4.2 – DHEA / Mélatonine**

La mélatonine est une hormone dérivée du tryptophane, sécrétée par la glande pinéale. Elle module l'activité de nombreuses fonctions s'établissant selon des rythmes biologiques spécifiques : veille – sommeil, activité sexuelle ...

Sécrétée en grande quantité chez l'enfant (maximum de concentration à 7 ans), elle diminue au cours de la vie comme la DHEA. En raison de cette similitude, des études ont été entreprises parallèlement sur la mélatonine et la DHEA.

Hans et al. (1996) réalisent l'expérience suivante : ils incubent des surrénales de souris mâles jeunes adultes à des temps différents,

- d'une part avec 0,4 UI d'ACTH synthétique dans 2 ml de mélange KR (Krebs-Ringer buffer),
- et d'autre part avec 50, 150 et 450  $\mu$ moles de mélatonine dans le mélange KR contenant déjà 0,4 UI d'ACTH.

L'addition de mélatonine à l'ACTH conduit à une stimulation dose-dépendante de sécrétion de DHEA sans tenir compte des rythmes circadiens (Figure I-4-2).

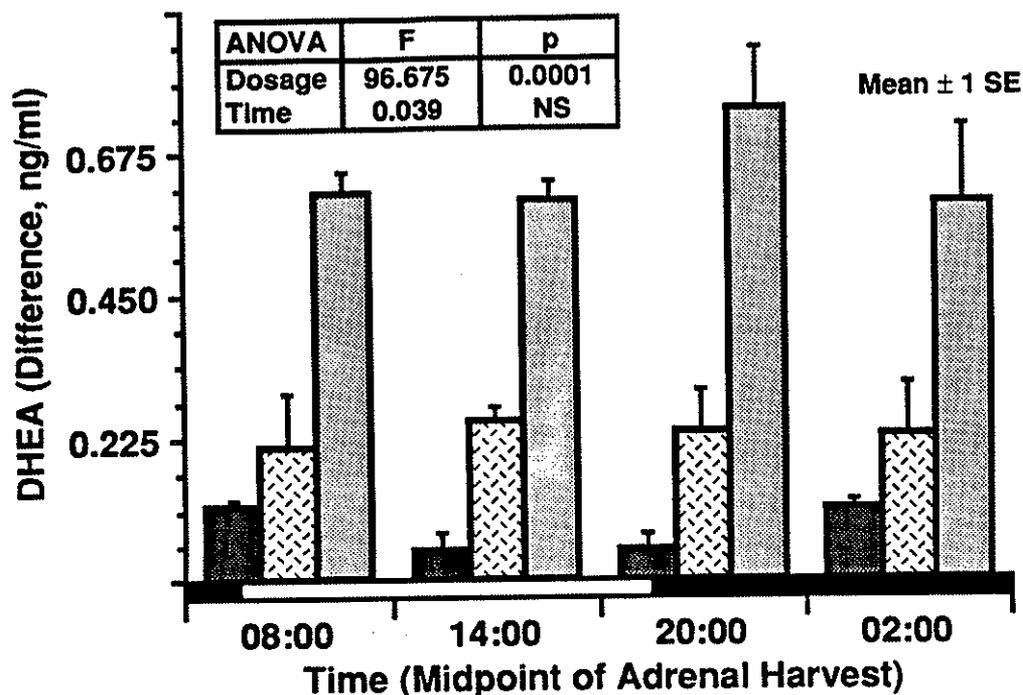


Figure I-4-2 : Stimulation de la production de DHEA par la mélatonine *in vitro* par des surrénales de souris (d'après Hans et al., 1996)

- 50  $\mu$ M de mélatonine
- ▨ 150  $\mu$ M de mélatonine
- 450  $\mu$ M de mélatonine

#### 4.3 – DHEA / Joining peptide

Une autre étude, dirigée par Orso (1996) a examiné les effets de la séquence de 18 acides aminés du Joining-peptide (J-P 1-18) (Fig. I-4-3) de la proopiomélanocortine humaine (POMC = glycoprotéine de 264 acides aminés donnant naissance à plusieurs molécules hormonales) sur la production de cortisol, corticostérone, aldostérone, DHEA et S-DHEA par les cellules corticosurréaliennes.

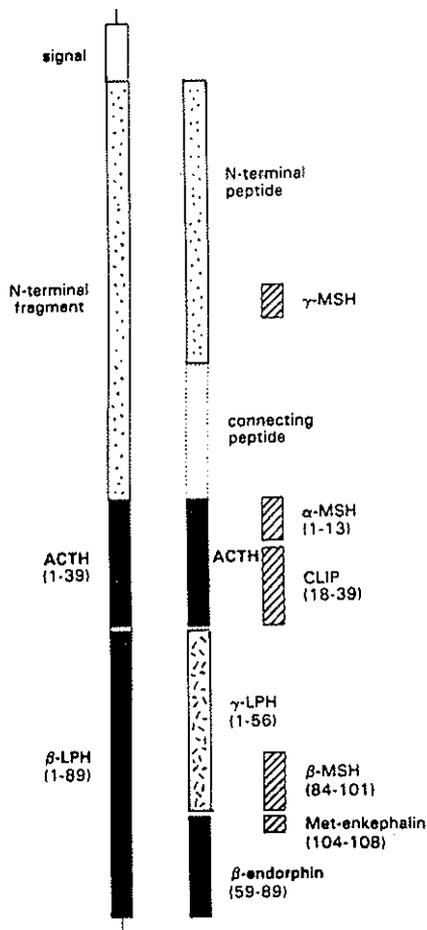


Fig. 1-4-3 : Destinées de la proopiomélanocortine humaine  
(d'après Liotta et Krieger, 1990)

Dans un autre temps, ils ont étudié les effets de l'histamine et de l'ACTH (peptide dérivé de la POMC) sur la production de stéroïdes corticosurréaliens.

Cette étude a donc rapporté que :

- ① le J-P (1-18) ajouté seul à des concentrations de  $10^{-13}$  à  $10^{-7}$  M aux cellules corticosurréaliennes humaines n'a pas d'effet sur la production basale de DHEA et S-DHEA ;
- ② le J-P (1-18) potentialise la production des stéroïdes stimulée par l'ACTH ;
- ③ ils ont ensuite étendu leur étude en combinant les effets du J-P (1-18) et de l'histamine sur la synthèse de DHEA et S-DHEA. Ils ont montré que le J-P à des concentrations de  $10^{-8}$  à  $10^{-10}$  M, associé à l'histamine à des concentrations de  $10^{-8}$  à  $10^{-3}$  M, augmente la synthèse de DHEA et S-DHEA.

Le J-P associé à l'histamine pourrait donc jouer un rôle dans la régulation de la production de DHEA et S-DHEA. Si la production de DHEA et de son ester sulfate semble bien établie, par contre la régulation de la production reste obscure (production presque exclusive par les surrénales fœtales, variations au cours de la vie, absence de corrélation avec le taux de cortisol ...).

## **Chapitre II**

# **DHEA et PATHOLOGIES**

## A – PATHOLOGIES LIEES A L'AGE

Le rôle de la DHEA dans le vieillissement a été suggéré par :

- la diminution de son taux plasmatique avec l'âge,
- diverses études épidémiologiques ou expérimentales animales montrant un possible rôle préventif de maladies dont la fréquence augmente avec l'âge.

### 1 – EVOLUTION DES TAUX DE S-DHEA AVEC L'AGE

Watson et al. (1996) étudient l'évolution du taux de S-DHEA avec l'âge. Ils montrent que, bien que hommes et femmes aient des productions similaires à la puberté, les taux plasmatiques sont tout de même plus bas chez les femmes que chez les hommes au cours de la vie.

L'augmentation de la production de la DHEA et du S-DHEA à la puberté est attribuée à une grande synthèse d'hormones surrénaliennes. Les taux de S-DHEA augmentent chez les hommes jusqu'à 24 ans, puis diminuent tout au long de la vie (Figure II-A-1).

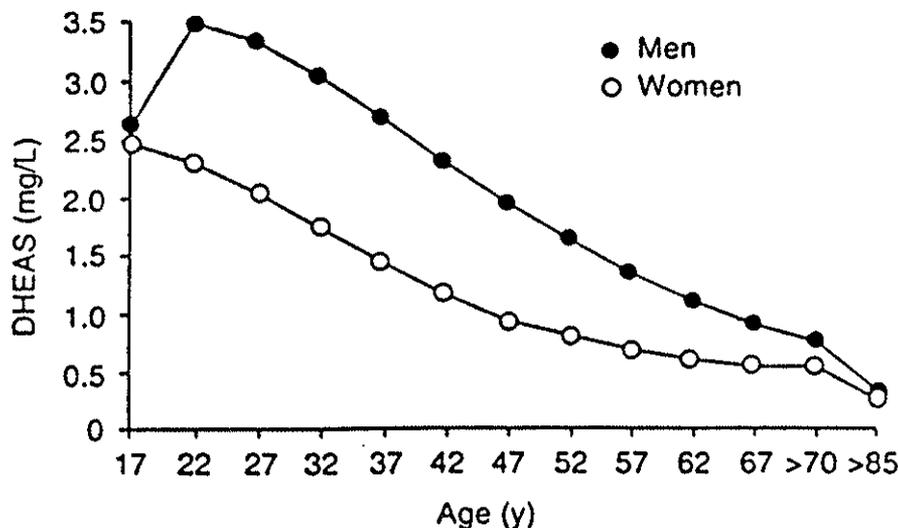


Figure II-A-1 : Evolution des taux sanguins de S-DHEA au cours de la vie (d'après Watson et al., 1996)

Mais le caractère transversal de cette étude ne permet pas d'éliminer un éventuel biais de sélection.

Orentreich et al. (1992) réalisent une étude longitudinale de 97 hommes sains avec un suivi moyen de 13 ans, confirmant la tendance à la baisse générale ainsi que la grande variabilité inter-individuelle des taux.

Cette étude met de plus en évidence une grande variabilité dans l'évolution des taux. Si on observe chez 67% des individus une diminution des taux de S-DHEA au cours du suivi, 13% des sujets ont des taux stables et 20% ont une augmentation des taux. Rien ne permet actuellement d'expliquer les différences observées.

Les mécanismes de cette diminution au cours de la vie restent mal élucidés. Cette évolution n'est pas expliquée par une diminution de la corticostimuline, ACTH (taux basal et stimulé normaux). Par contre, alors que la réponse du cortisol à la stimulation reste normale, on observe une diminution de la réponse de la DHEA à l'ACTH avec l'âge suggérant soit une baisse de l'activité enzymatique de la 17-20 desmolase, soit une « apoptose » (mort cellulaire) progressive des cellules de la zone réticulée corticosurrénaliennne.

Une autre hypothèse est celle de l'existence d'un facteur régulateur de la sécrétion de DHEA qui diminuerait avec l'âge.

## **2 - MENOPAUSE**

Vers l'âge de 50 ans, chez les femmes, les cycles menstruels deviennent irréguliers et sur une période de quelques mois ou quelques années, ils cessent complètement.

A ce stade, la production d'estrogène et de progestérone par l'ovaire est très faible. Le traitement estro-progestatif mis en œuvre cherche à rétablir l'équilibre hormonal et à corriger ainsi les troubles liés à la ménopause (bouffées de chaleur, irritabilité, prise de poids ...).

Diamond et al. ont tenté de substituer ce traitement habituel par une administration percutanée quotidienne de DHEA chez des femmes post-ménopausées pendant une période d'un an. Les études anthropométriques n'ont montré aucun changement de poids corporel, par contre, une diminution de l'épaisseur graisseuse au niveau des hanches et une augmentation de la masse maigre corporelle.

Le traitement à la DHEA n'a eu aucun effet sur le profil lipidique.

La figure II-A-2 montre que l'administration de DHEA entraîne une stimulation de la glande sébacée d'où sécrétion de sébum, connu pour décliner à la post-ménopause (la production de sébum augmente à la puberté, atteint une activité maximale à la fin de l'adolescence, reste stable à la vie adulte et décline ensuite).

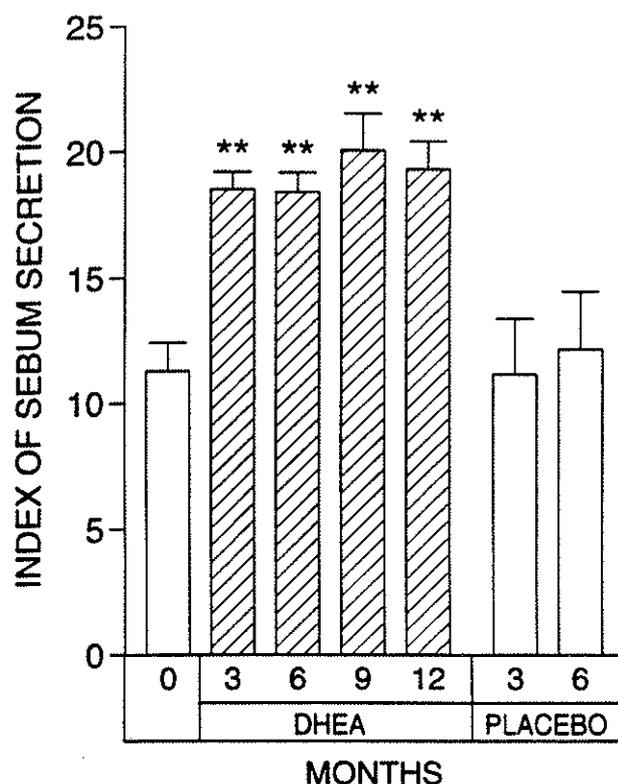


Figure II-A-2 : Effet d'une administration percutanée de DHEA pendant 3, 6, 9 et 12 mois sur la sécrétion sébacée (Diamond et al., 1996)

Ainsi, les données suggèrent que le traitement de remplacement par la DHEA chez les femmes post-ménopausées entraîne des effets bénéfiques grâce à sa transformation en androgènes et/ou estrogènes actifs dans les tissus spécifiques sécréteurs.

La chute de la masse grasseuse et l'augmentation de la masse maigre corporelle peut expliquer l'amélioration de bien-être chez plus de 80% des femmes. De plus un retour à la normale de la DHEA stimule la maturation cytologique de l'épithélium vaginal sans prolifération de l'endomètre (Labrie et al., obs. non publiée in Diamond et al., 1996). L'absence de stimulation de l'endomètre élimine le besoin d'une thérapie progestative.

### 3 – OSTEOPOROSE

Le vieillissement osseux se traduit principalement par l'ostéoporose, lésion caractéristique de l'os vieilli. Dans ce type de décalcification, le calcium et le phosphore ne peuvent plus se fixer du fait de l'altération de l'osséine de la trame protéique de l'os. La masse osseuse diminue en moyenne de 15%, entre 20 et 80 ans chez l'homme, et de 40% chez la femme.

Le sujet atteint d'ostéoporose perd plus d'os qu'il n'en fabrique par absence d'hormone nécessaire à l'édification du tissu osseux.

L'effet « osseux » de la DHEA a été suggéré par les études animales : stimulation de la croissance osseuse chez la souris, différenciation de l'os embryonnaire de poulet.

Chez l'homme, durant l'adolescence, une corrélation entre taux de S-DHEA et âge osseux a été décrit. Pourtant, les études portant sur la minéralisation osseuse des sujets plus âgés apportent des résultats contradictoires. Elles ont surtout concerné la femme (Watson et al., 1996). Une relation positive entre les taux de S-DHEA et la densité minérale de l'os, située dans la partie lombaire de la colonne vertébrale, le col du fémur et la partie médiane du radius, a été trouvée chez les femmes âgées de 45 à 69 ans. Le S-DHEA ne pourrait avoir aucun effet estrogénique sur l'os, car il n'y a eu aucune différence notable dans les taux d'estrogènes parmi les femmes ayant des densités osseuses différentes.

Plusieurs faits sont avancés pour expliquer l'effet anti-ostéoporose du S-DHEA :

- le S-DHEA peut être converti par des ostéocytes osseux en estrogènes empêchant une résorption osseuse ;

- un métabolite de DHEA et S-DHEA, le 5 androstène 3 $\beta$ , 17 $\beta$  diol, a une affinité pour les récepteurs estrogéniques et peut agir en tant qu'agent « anti-résorption » comme le fait l'estrogène ;

- un très fort dosage de DHEA (1600 mg/j), administré à des femmes pendant 28 jours a provoqué une augmentation des taux d'estrone et d'estradiol ;

- de plus, le S-DHEA pouvant normaliser les fonctions immunes chez les souris âgées, elle devrait stimuler l'activité des ostéoblastes (cellules lymphoïdes perdues pendant la vieillesse). Ainsi, la DHEA aiderait à augmenter l'absorption du calcium dans l'ostéoporose et jouerait un rôle dans la conservation de la masse osseuse.

#### 4 - DEMENCES

L'action cérébrale de la DHEA chez l'animal est suggérée par le fait qu'elle semble être synthétisée in situ dans le cerveau de rat et de souris. La clearance cérébrale est rapide, impliquant un taux de renouvellement rapide. In vitro, la DHEA maintient la croissance et l'intégrité du tissu cérébral embryonnaire de souris. Elle bloque l'action du GABA (Acide  $\gamma$  Amino Butyrique) sur son récepteur et modifie l'excitabilité neuronale. L'administration de DHEA intra-cérébrale, orale, ou sous-cutanée chez la souris accroît la mémoire. Elle permet aussi de combattre l'attitude d'agressivité « naturelle » que manifestent les mâles castrés vis à vis de leurs congénères allaitantes. Enfin, son action anxiolytique a été testée chez la souris (Melchior et al., 1993).

Chez l'homme, un trait courant de la vieillesse est la perte d'activité cérébrale, cette perte étant beaucoup plus rapide dans le cas de sénescence cérébrale pathologique que dans le cas d'un vieillissement normal. Cette sénescence cérébrale pathologique est à l'origine de maladies chroniques dégénératives, dont la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer.

En 1906, un neuropathologiste allemand, Alois Alzheimer décrit des altérations anatomiques observées sur le cerveau d'une malade de 51 ans atteinte de démence. Depuis cette date, on utilise le terme « Maladie d'Alzheimer » pour définir exclusivement une démence pré-sénile (apparue avant 65 ans) confirmée à l'autopsie par la présence de signes histologiques (plaques séniles, dégénérescence neuro-fibrillaire, dégénérescence granulo-vasculaire) et sans modification vasculaire importante. (Schéma II-A-4-1, page suivante)

Cette maladie représente 60% au moins des démences observées chez la personne âgée. Sa prévalence est de l'ordre de 5% à 65 ans, mais elle augmente avec l'âge et à partir de 80 ans, elle est d'environ 10 à 15%.

Le vieillissement de la population donne à cette affection un avenir redoutable : on a pu l'appeler « l'épidémie silencieuse », « la maladie n°1 de l'an 2000 » ou encore « la peste noire du XX<sup>ème</sup> siècle ».

## LES TROIS PRINCIPALES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES

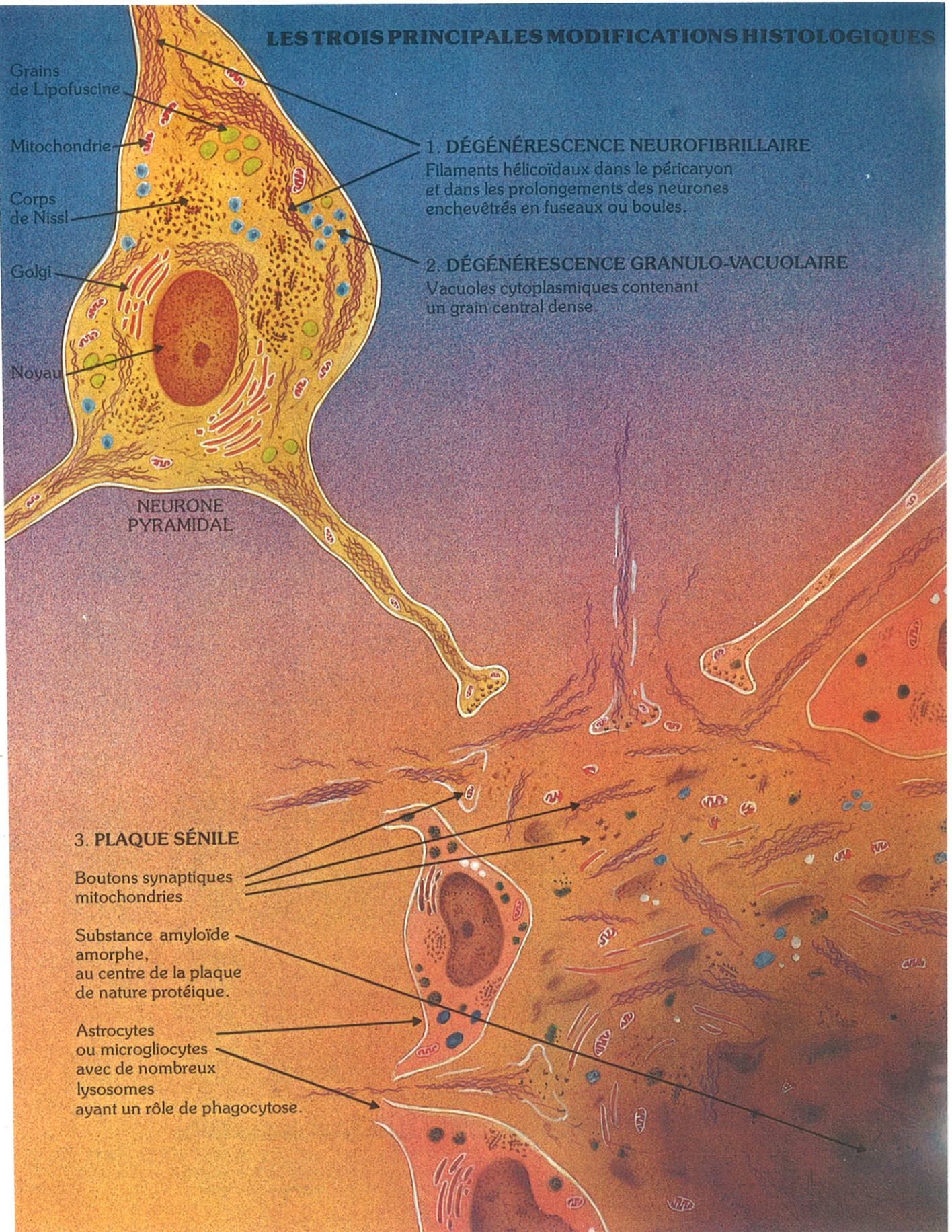


Schéma II-A-4-1 : Signes histologiques de la maladie d'Alzheimer (I.P.S.E.N., 1992)

En l'absence de traitement médicamenteux efficace, des chercheurs se sont penchés sur un rôle possible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la maladie d'Alzheimer. En effet, des investigations supposent une possible relation entre le dysfonctionnement de cet axe et un affaiblissement cognitif. Le sulfate de DHEA étant sécrété par le cortex surrénalien, des études ont été menées par Leblhuber et al., afin d'établir une relation entre le taux de S-DHEA et la maladie d'Alzheimer.

Elles montrent :

1 - d'une part, une forte corrélation négative entre l'âge de 60 sujets en bonne santé et les taux de S-DHEA dans le sérum ( $r = -0,79$  pour les femmes et  $r = -0,73$  pour les hommes)

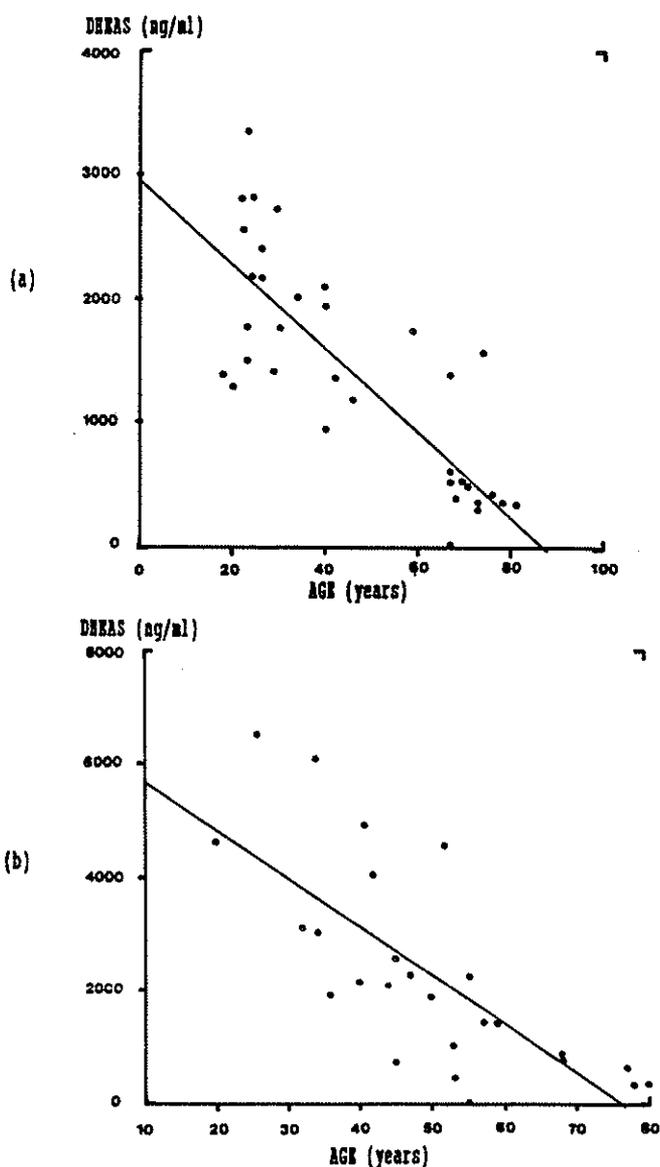


Figure II-A-4-2 : Corrélation des concentrations sériques de S-DHEA avec l'âge chez (a) 34 femmes et (b) 26 hommes (Leblhuber et al., 1991)

2 – d'autre part, aucune différence significative entre les taux de S-DHEA mesurés chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) et ceux observés chez les sujets témoins dans la même tranche d'âge (Tableau II-A-IV).

*Tableau II-A-IV : Valeurs moyennes (MV) et standard déviations (SD) des taux sériques de S-DHEA chez 18 patients AD et 16 témoins de même âge et même sexe (Leblhuber et al., 1991)*

	SEX	N	AGE		S-DHEA	
			MV	SD	MV	SD
NORM	Female	10	72,0	4,4	566,4	366,7
AD	Female	10	75,4	4,6	475,4	496,0
			n.s.		n.s.	
NORM	Male	6	72,6	8,1	718,8	391,8
AD	Male	8	74,4	5,4	762,6	528,0
			n.s.		n.s.	

*N = Nombre de cas étudiés  
n.s. = non significatif*

Ces résultats sont controversés par Sunderland et al. dont les études montrent que les concentrations sériques de S-DHEA sont 48% plus faibles chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer ce qui pourrait s'expliquer, entre autres, par l'âge plus avancé des sujets étudiés.

Les résultats sont également controversés par ceux de Yanase et al.. Ces auteurs comparent les concentrations sériques de DHEA et de S-DHEA chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et des sujets atteints de démence cérébrovasculaire (CVD).

La figure II-A-4-3, page suivante, montre que les concentrations sériques de DHEA sont sensiblement identiques dans les trois cas : sujets témoins, sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) et sujets atteints de démence cérébrovasculaire (CVD), qu'il s'agisse de sujets hommes ou femmes.

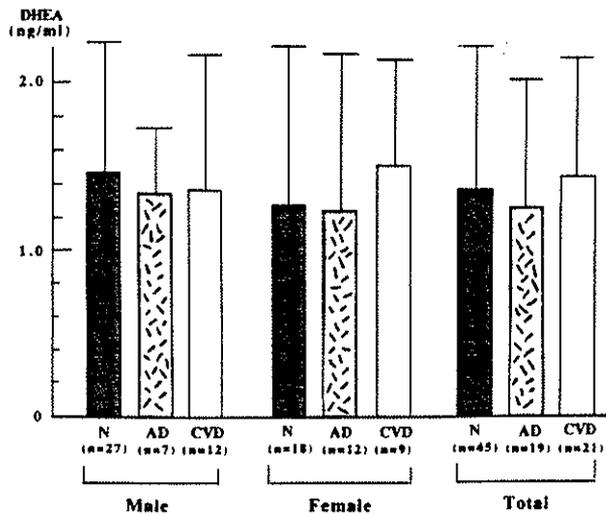


Figure II-A-4-3 : Comparaison des concentrations sériques de DHEA entre des témoins (N), des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) et des patients atteints de démence cérébrovasculaire (CVD) (Yanase et al., 1996)

La figure II-A-4-4 montre que les concentrations sériques de S-DHEA diffèrent de façon significative chez les sujets hommes ou femmes atteints de la maladie d'Alzheimer et de démence cérébrovasculaire.

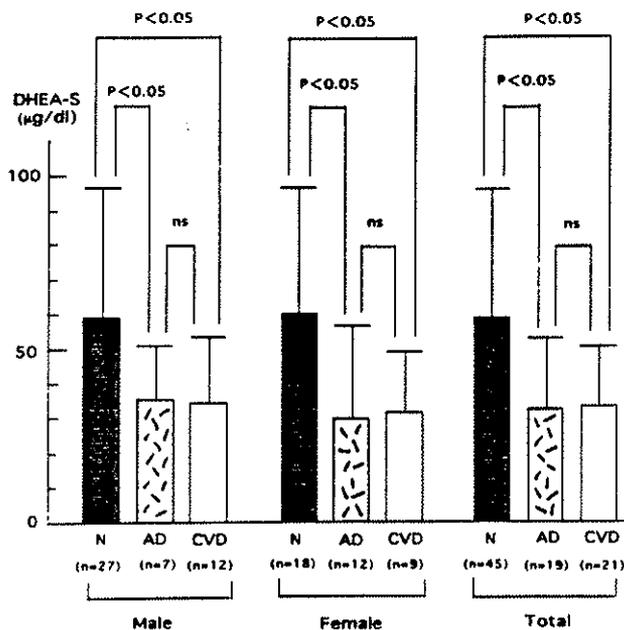


Figure II-A-4-4 : Comparaison des concentrations sériques de S-DHEA entre des témoins (N), des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) et des patients atteints de démence cérébrovasculaire (CVD) (Yanase et al., 1996)

En conséquence, globalement (Yanase et al., 1996) les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) et de démence cérébrovasculaire (CVD) montrent un ratio S-DHEA / DHEA plus bas que celui des témoins.

L'analyse plus fine des résultats montre que c'est seulement chez la femme que le rapport est nettement plus bas que chez les femmes témoins (Figure II-A-4-5).

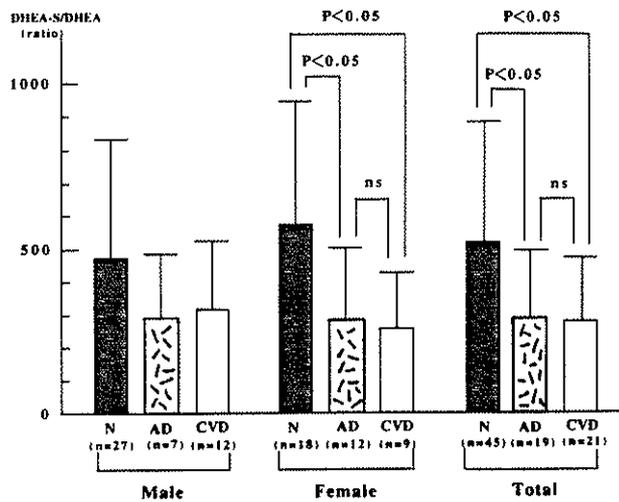


Figure II-A-4-5 : Comparaison du ratio S-DHEA / DHEA chez des témoins (N), des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) et des patients atteints de démence cérébrovasculaire (CVD) (Yamase et al., 1996)

Ces résultats, avec ceux de Näsman et al., montrent qu'une concentration réduite de S-DHEA dans le sérum pourrait être un phénomène général observé dans la démence plutôt qu'être un phénomène spécifique observé uniquement dans la maladie d'Alzheimer. D'autre part, la baisse du ratio S-DHEA / DHEA dans le sérum suggère une relative diminution de la conversion de DHEA en S-DHEA ou une relative augmentation dans la conversion de S-DHEA en DHEA chez des malades atteints de démence. Ce mécanisme d'interconversion entre ces deux androgènes surrénaliens reste peu clair, ainsi que l'importance physiologique de la DHEA dans la démence.

## 5 – EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Les études animales étayant un rôle protecteur cardio-vasculaire de la DHEA : inhibition de l'athérosclérose par action sur l'endothélium, effet anti-agrégant plaquettaire et amélioration du profil lipidique.

### 5.1 – Ischémie progressive dermique

L'expérience de l'équipe d'Aranéo (1995) consista à administrer des doses différentes d'hormones à des souris présentant une brûlure à l'oreille, comparativement à un lot témoin.

Les résultats ont prouvé qu'une administration sous-cutanée de DHEA à la dose de 1 mg/kg/j permettait une protection optimale contre le développement de l'ischémie dermique.

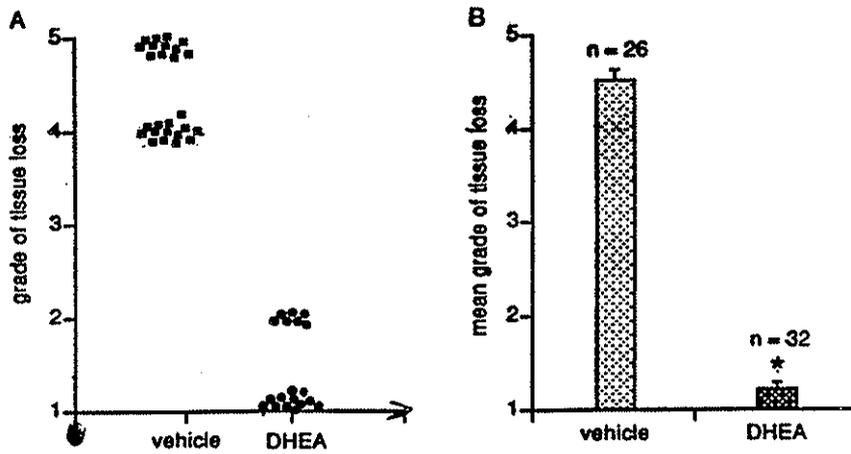


Figure II-A-5-1 : Comparaison entre le groupe traité au propylène glycol (témoin) et les groupes traités à la DHEA (Araneo et al., 1995)

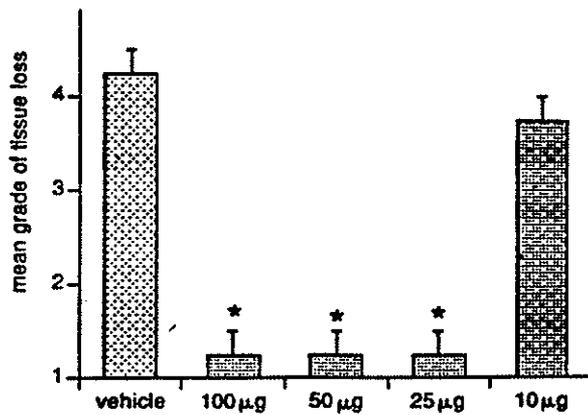


Figure II-A-5-2 : Influence de la concentration de la DHEA sur les pertes tissulaires (Araneo et al., 1995)

Etudiant les effets dans le temps, l'effet protecteur de la DHEA est optimum pour une administration réalisée maximum 4 heures après.

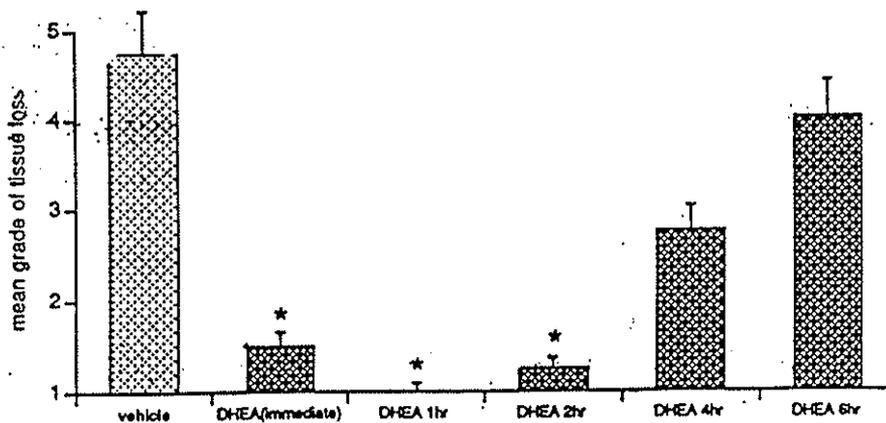


Figure II-A-5-3 : Administration de DHEA après la brûlure à  $t_0$ ,  $t_{1h}$ ,  $t_{2h}$ ,  $t_{4h}$ ,  $t_{6h}$  (Araneo et al., 1995)

L'examen microvasculaire des tissus brûlés permet de supposer que la DHEA intervient en permettant la maintenance d'une architecture normale des capillaires et veinules.

Parmi les hormones étudiées par les auteurs, seules celles qui présentent une structure  $3\beta$  OH,  $\Delta$  5-6 ont un effet protecteur (17  $\alpha$  OH prégnénolone, androsténediol, 16  $\alpha$  bromo DHEA et DHEA). La présence d'un ester sulfate (S-DHEA) abolit cet effet protecteur.

*Tableau II-A-V : Effet protecteur de la DHEA et de ses métabolites, précurseurs et dérivés synthétiques (Araneo et al., 1995)*

Treatment	Mean grade	SEM	Clinical value	p $\leq$ vehicle	N
Vehicle	4.519	0.098	Nonprotective		27
DHEA	1.219	0.074	Protective	0.001	32
16 $\alpha$ bromo DHEA	1	0	Protective	0.001	10
S-DHEA	4	0.236	Nonprotective	1	10
16 $\alpha$ bromo S-DHEA	4	0.236	Nonprotective	1	10
17 $\alpha$ OH prégnénolone	1.857	0.261	Protective	0.001	8
Androsténediol	1.143	0.143	Protective	0.001	9
Androsténedione	4	0	Nonprotective	0.001	4
17 $\beta$ estradiol	4.375	0.236	Nonprotective	0.197	8
Dihydrotestostérone	4.429	0.202	Nonprotective	0.078	8

En conclusion, ces résultats suggèrent que la DHEA ou toute autre hormone stéroïde ayant une structure similaire pourrait être utilisée en prévention d'une destruction tissulaire causée par ischémie progressive. Mais il n'est pas démontré si cet effet résulte d'un mécanisme direct ou indirect.

## **5.2 – Mortalité cardio-vasculaire**

Les données épidémiologiques ont mis en évidence une corrélation moins significative entre taux de S-DHEA et mortalité cardio-vasculaire chez l'homme. L'étude a été réalisée par Mitchell et al. en 1993 sur des patients hommes ayant présenté un infarctus prématuré avant 56 ans, comparativement à des hommes en bonne santé de même âge.

Les analyses des sérums de ces patients ont porté sur différentes hormones (S-DHEA, testostérone, estradiol) ainsi que sur des facteurs de risque connus de l'infarctus (TG, cholestérol total, HDL, apo A1, apo A2, masse corporelle).

Les résultats prouvent que les taux de S-DHEA dans le sérum sont inversement liés à l'infarctus du myocarde prématuré chez l'homme et cette relation est indépendante des facteurs de risque. Une baisse de 100 ng/ml du S-DHEA augmente le risque d'environ 8%.

Mais les conclusions de ces auteurs sont limitées par l'analyse rétrospective de l'étude.

Ces recherches furent complétées par celles de Barrett-Connor et al. en 1994 étudiant l'incidence du S-DHEA sur les maladies cardio-vasculaires fatales chez des femmes post-ménopausées.

Des taux de S-DHEA sont corrélés positivement avec des taux élevés de cholestérol total, pression artérielle, fumée de cigarettes et non utilisation d'estrogènes en post-ménopause. Certains de ces facteurs (pression artérielle et fumée) ne furent pas analysés dans la publication précédente. D'autre part, il est à souligner que chez la femme, le taux de S-DHEA est initialement plus faible que chez l'homme.

Enfin, les femmes soumises à un traitement estrogénique censé les protéger contre les maladies cardio-vasculaires ont cependant un taux plasmatique encore plus faible de S-DHEA.

Il semble donc que le S-DHEA ne soit pas à retenir comme indicateur dans les maladies cardio-vasculaires fatales chez la femme post-ménopausée.

Des études menées simultanément à Helsinki par Hautanen et al. en 1994 ont montré que parmi les facteurs de risque cardio-vasculaires, les taux de S-DHEA sont associés positivement avec la fumée, la consommation d'alcool, le taux des triglycérides et la pression artérielle. Par contre, ils sont associés négativement à l'âge et au HDL.

Il est à remarquer que ces observations sont en contradiction avec celles de Mitchell et al. Les résultats de l'étude finlandaise suggèrent que des taux élevés de S-DHEA sont associés avec le risque de maladie cardio-vasculaire chez des femmes dyslipidémiques.

En conclusion, les résultats sont trop contradictoires pour permettre d'attribuer à la DHEA ou au S-DHEA, un rôle dans les maladies cardio-vasculaires.

## B – PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES

L'étude de différents paramètres métaboliques a permis de discuter l'action possible de la DHEA dans l'obésité, le diabète et la maladie de Cushing.

### 1 – OBESITE

En 1995, des études animales réalisées par Wise et al. testent l'action de la DHEA et de l'hormone de croissance GH sur des porcs mâles, maigres, obèses et à viande (animaux sélectionnés pour leur masse musculaire et leur faible épaisseur de graisse). Il apparaît que la concentration de DHEA / S-DHEA est beaucoup plus élevée chez les porcs obèses que chez les porcs maigres ou type « à viande ». De plus, un traitement avec l'hormone GH diminue l'obésité et la concentration de DHEA / S-DHEA dans les trois cas.

En 1997, Lea-Currie et al. montrent que l'administration aiguë de S-DHEA à des rats en croissance réduit la masse du tissu adipeux ainsi que les TG dans le sérum.

Parallèlement, des études furent menées sur l'homme. En 1995, Daniela et al. montrent qu'une perte de poids (due à un régime) accompagnée d'une réduction du BMI (Body Mass Index) et d'insuline dans le sang sont associées à une hausse sensible de S-DHEA chez les hommes ; alors que chez les femmes, il n'y avait pas de modification du S-DHEA.

Cette étude fut contestée par T. Remer, lequel explique cette différence par l'existence d'une sécrétion de DHEA par les testicules chez l'homme.

D'autres chercheurs, notamment Hendrix et al. en 1968 étudiant l'influence du jeûne chez des sujets adultes obèses, observent une augmentation nette du S-DHEA circulant spécialement chez des femmes et une excrétion urinaire de S-DHEA extrêmement réduite après une semaine de jeûne. Un des mécanismes par lequel la concentration de S-DHEA dans le plasma augmente et sa clearance plasmatique diminue est probablement le lien accru de ce sulfate stéroïde avec l'albumine plasmatique. Le jeûne est connu pour faire augmenter l'albumine plasmatique, cette dernière étant la protéine majeure liée au S-DHEA.

Tegelman et al., en 1986, confirment que le jeûne induit des augmentations d'albumine circulante et des taux de S-DHEA à la fois chez l'homme et la femme.

Une autre étude (Pergola et al., en 1996) s'intéresse au rôle de différentes hormones chez des femmes obèses pré-ménopausées. L'augmentation de graisse chez la femme obèse est liée à des taux bas de DHEA circulante. La corrélation négative entre les taux de DHEA dans le sérum et le VAT (Visceral Adipose Tissue area) expliquerait la tendance qu'ont les femmes obèses à développer des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. De plus, parmi les hormones androgènes, la DHEA semble être l'hormone la plus sensible à l'accumulation de graisse. (Tableau II-B-I)

*Tableau II-B-I : Corrélations entre les paramètres anthropométriques, l'insuline et autres variables (Pergola et al., 1996)*

	BMI	WHR	TBF	VAT	SAT	Insulin
WHR	0.397*					
TBF	0.928***	0.378*				
VAT	0.470**	0.620****	0.509**			
SAT	0.888***	0.195	0.953***	0.224		
Insulin	0.431*	0.538**	0.378*	0.422*	0.243	
T	0.029	0.071	0.009	-0.257	0.100	0.024
FT	0.185	0.234	0.224	0.174	0.192	0.269
DHEAS	0.173	0.284	0.165	-0.083	0.216	0.137
DHEA	-0.573**	-0.085	-0.610***	-0.390*	-0.560**	-0.272
$\Delta_4$	-0.084	-0.404	-0.137	-0.008	-0.151	0.158
SHBG	-0.452*	-0.388*	-0.509**	-0.378*	-0.449*	-0.627***

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$

List of abbreviations: TBF: Total Body Fat, VAT: Visceral adipose tissue area, SAT: Subcutaneous adipose tissue area, T: Total testosterone, FT: Free testosterone, DHEA: dehydroepiandrosterone, DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate,  $\Delta_4$ : Androstenedione, SHBG: sex hormone binding globulin

Malgré toutes les études réalisées dans ce domaine, et contrairement aux études animales, le rôle anti-obésité de la DHEA n'est pas établi. Selon John N. Clore en 1995, les résultats observés chez l'animal seraient dus à une activation des mécanismes détoxifiants. Chez l'homme, il est possible que les études réalisées jusqu'à ce jour, n'aient pas eu une durée adéquate. De plus, le métabolisme de la DHEA en androgènes et/ou estrogènes dans les tests cliniques peut avoir masqué un effet bénéfique.

## 2 – DIABETE

Des études animales furent menées sur les « zucker rats », rats diabétiques, d'obésité diabétique se rapprochant le plus de l'obésité humaine. Ces animaux ont pour caractéristique l'hyperphagie. Cette prise d'énergie élevée n'est pas nécessaire au développement de l'obésité, mais elle amplifie sa pathologie.

Wright et al., en 1994, étudient le rôle de la DHEA dans la prise de nourriture chez ces rats. Ils présentent à des rats « zucker » obèses et maigres, de la nourriture mélangée à de la DHEA, de la nourriture seule et de la DHEA seule. Dans un deuxième temps, ils examinent l'énergie prise à la suite d'une administration parentérale de DHEA.

Une première constatation est que la présence de la DHEA dans la nourriture entraîne un dégoût de nourriture pour ces rats. Aux faibles concentrations (0,015%), le dégoût est plus fort chez les rats obèses, mais à forte concentration (0,6%) le dégoût est identique chez les deux catégories de rats.

Ceci suggère que les rats obèses sont plus sensibles au « goût » (à la présence) de la DHEA que les rats maigres. De plus, les résultats montrent que si la DHEA entraîne un dégoût de nourriture à de faibles concentrations, elle ne modifie la prise d'énergie qu'à de hautes concentrations. Par ailleurs, l'administration parentérale de DHEA (200 mg/kg/j) diminue la prise d'énergie.

En 1995, Wright et al. reprennent leur étude et suggèrent que des neurotransmetteurs (monoamines) peuvent jouer un rôle important dans l'effet anti-obésité de la DHEA chez les gros rats diabétiques.

Watson et al. en 1996 confirment ceci en mettant en évidence qu'une supplémentation en DHEA augmente les taux de sérotonine dans le cerveau, en même temps qu'elle réduit la graisse et la prise de calories chez les rats « zucker » obèses et maigres.

Chez l'homme, Yamachi et al., en 1996, indiquent qu'il existe une corrélation négative entre les taux circulants de DHEA et S-DHEA et les taux de glucose sanguin chez des patients japonais, présentant un diabète type 2 (NIDDM) ou une tolérance au glucose insuffisante (IGT).

Cependant, cette étude reste à approfondir car ils n'ont pas pris en compte les composants génétiques (indispensables du diabète) déterminants dans les concentrations de S-DHEA. Les auteurs n'ont pas pu démontrer une corrélation négative entre les taux de S-DHEA et l'insulinémie, même si des études précédentes (Slowinska et al. – Srzednicka, 1995) ont montré qu'une injection intraveineuse d'insuline exogène entraînait une diminution des concentrations de DHEA et S-DHEA circulants.

De plus, une administration orale de DHEA expérimentée sur l'animal (lapins hypercholestérolémiques) et sur l'homme a suggéré un rôle protecteur du S-DHEA contre le

développement d'athérosclérose (une des plus importantes pathologies secondaires du diabète). Ces effets protecteurs peuvent disparaître chez des sujets (surtout les hommes) rendus expérimentalement hyperinsulinémiques chez qui on a observé une chute des taux de DHEA et S-DHEA.

Ainsi, un syndrome X associant NIDDM ou IGT, à une hypertension chronique, une hyperlipidémie et à un risque élevé de maladie cardio-vasculaire propose la DHEA comme étant le chaînon manquant entre l'hyperinsulinémie et l'athérosclérose.

Haffner et al., en 1993, ont examiné dans une étude de 178 hommes cardiaques et diabétiques, l'association de différentes hormones (testostérone libre et totale, S-DHEA, estradiol et SHBG) avec les concentrations d'insuline et de glucose avant et pendant un test oral de tolérance au glucose.

La testostérone libre et totale, ainsi que le S-DHEA sont associés à des concentrations basses d'insuline. La testostérone libre et S-DHEA sont également corrélés à des concentrations basses de glucose. Ceci est en contraste frappant avec les femmes (pré- et post-ménopausées) où une androgénicité élevée est associée à une résistance à l'insuline et à un hyperinsulinisme.

En conclusion, il semblerait que le rôle de la DHEA dans le diabète reste à définir. Malgré tout, on peut tout de même envisager qu'elle jouerait un rôle au niveau de la modulation des neurotransmetteurs hypothalamiques. Par contre, la relation entre la DHEA et la balance insuline – glycémie reste assez vague.

### **3 – SYNDROMES SURRENALIENS ET MALADIE DE CUSHING**

Le syndrome de Cushing est l'ensemble des manifestations liées à une surproduction de glucocorticoïdes.

#### *Causes*

Les processus physiopathologiques qui poussent les surrénales à sécréter des glucocorticoïdes en quantité excessive se rangent en trois catégories :

- syndromes associés à une production excessive d'ACTH,
- syndromes associés à une production excessive de glucocorticoïdes par les surrénales, indépendant de contrôle hypophysaire,
- syndromes associés à une production d'auto-Anticorps.

La production excessive d'ACTH est provoquée

- soit par une tumeur de l'hypophyse = Maladie de Cushing,
- soit par une tumeur non hypophysaire bronchique, pancréatique, thymique, ou ovarienne.

Adénome et carcinome surrénalien sont deux autres causes du syndrome de Cushing. L'hyperfonctionnement de la glande est à l'origine de la production de glucocorticoïdes.

Des études menées par Flecchia et al. en 1994 ont montré que, chez des patients atteints d'un syndrome de Cushing résultant d'un adénome corticosurrénalien, le taux plasmatique de S-DHEA est bas, alors que chez des patients atteints de la maladie de Cushing, ce taux se situe dans les valeurs rencontrées chez des individus témoins. Le S-DHEA pourrait être un marqueur de la tumeur surrénalienne.

Cette étude fut confirmée et approfondie par Mario et al. en 1996, comparant les profils hormonaux de patients atteints de pathologies suivantes :

- 1 – adénome surrénalien produisant du cortisol (ASCA) sans preuve clinique du syndrome de Cushing = adénome surrénalien,
- 2 – syndrome de Cushing,
- 3 – tumeur surrénalienne non fonctionnelle.

La figure II-B-3 montre les concentrations sériques de S-DHEA observées dans ces pathologies en fonction de l'âge et du sexe. Tous les patients atteints d'ASCA et de syndrome de Cushing montrent des taux sériques de S-DHEA particulièrement bas.

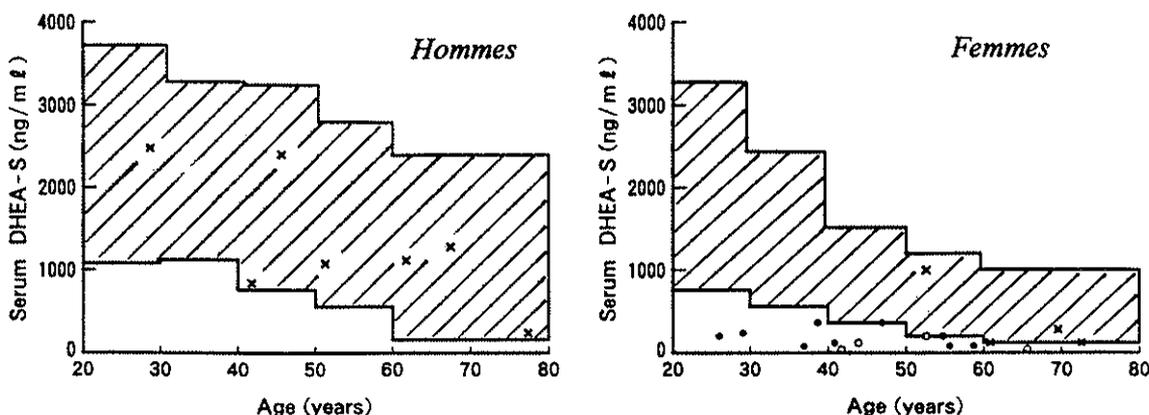


Figure II-B-3 : Taux sériques de S-DHEA chez des patients atteints d'ASCA (o) de syndrome de Cushing (●) et de tumeur surrénalienne non fonctionnelle (x) (Mario et al., 1996)  
en hachuré : limites des taux chez les individus normaux

Le tableau II-B-III montre les données cliniques pour les patients atteints d'ASCA, du syndrome surrénalien de Cushing et de tumeur surrénalienne fonctionnelle. On note ainsi un taux de cortisol bas dans l'ASCA et dans la tumeur surrénalienne non fonctionnelle, un taux d'ACTH plasmatique plus haut dans l'ASCA que dans le syndrome de Cushing, mais par contre plus bas que dans la tumeur surrénalienne non fonctionnelle. On note également que le taux de S-DHEA est plus bas dans l'ASCA et le syndrome de Cushing, et nettement plus élevé dans la tumeur surrénalienne.

*Tableau II-B-III : Données cliniques de patients atteints d'ASCA, de syndrome de Cushing et de tumeur surrénalienne non fonctionnelle (Mario et al., 1996)*

	Asymptomatic cortisol producing adrenal adenoma	Adrenal Cushing's syndrome	Non-functional adrenal tumor
Number	4	10	11
Age (yr)	51.3 ± 9.5	43.1 ± 10.6	57.6 ± 14.1
Sex			
male	0	0	7
female	4	10	4
Tumor size (by CT; cm)	2.3 ± 0.4	2.8 ± 0.4	3.1 ± 2.6
Serum cortisol level (µg/dl)	9.3 ± 1.9	24.3 ± 5.5**	13.2 ± 5.2**
Plasma ACTH concentration (pg/ml)	11.2 ± 9.1	6.2 ± 1.4	23.0 ± 17.6
Urinary cortisol excretion (µg/day)	128.5 ± 74.9	492.3 ± 191.2*	77.4 ± 28.6**
Serum DHEA-S level (ng/ml)	103.3 ± 59.9	179.8 ± 115.7	963.3 ± 772.2

Data are expressed as the mean ± SD. \* P<0.05 vs. ASCA. \*\* P<0.01 vs. ASCA. \*\* P<0.01 vs. adrenal Cushing's syndrome.

En conclusion, ces études prouvent que les taux de S-DHEA sont très divers dans les trois pathologies.

#### **4 – LA CHOREE D'HUNTINGTON**

La chorée d'Huntington est une affection rare, héréditaire, se manifestant chez l'adulte par l'association de troubles mentaux (altération du caractère : impulsivité, agressivité ou dépression ; déficit intellectuel), de mouvements choréiques lents, débutant à la face et prédominant aux mains, de rigidité, d'akinésie (manque complet de mouvements) et parfois d'épilepsie. Son évolution se fait en 20 ou 30 ans vers la mort dans la cachexie et la démence.

L'équipe de Leblhuber en 1995 a mesuré chez des patients atteints de la chorée d'Huntington, les taux sériques de S-DHEA et de cortisol (CRT) comparativement à des sujets témoins de même âge.

Le tableau II-B-IV montre une différence statistique entre les taux de S-DHEA, les taux de CRT et le rapport S-DHEA / CRT des sujets malades et des individus normaux.

*Tableau II-B-IV : Comparaison des taux de S-DHEA et CRT sériques et ratio S-DHEA / CRT entre des témoins et des patients atteints de la chorée d'Huntington (Leblhuber et al., 1995)*

n	Age		DHEAS (ng/ml)			CRT (µg/dl)		Ratio D/C				
	mv	SD	mv	SD	med	lqu	uqu	mv	SD			
NC	25	37.8	10.2	3121.0	1499.3	2976	2105	3932	18.0	3.8	17.5	7.8
HC	11	39.4	13.8	2076.5	1143.8	1897	1105	3313	21.4	3.8	9.8	5.2
			ns		$p < 0.05$					$p < 0.05$		$p < 0.01$

*n (number of cases), NC (normal controls), ns (not significant), mv (mean value), SD (standard deviation), med (median), lqu (lower quartile), uqu (upper quartile)*

Cette constatation semble indiquer un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et pourrait suggérer un rôle du S-DHEA comme « anti-glucocorticoïde » dans la chorée d'Huntington.

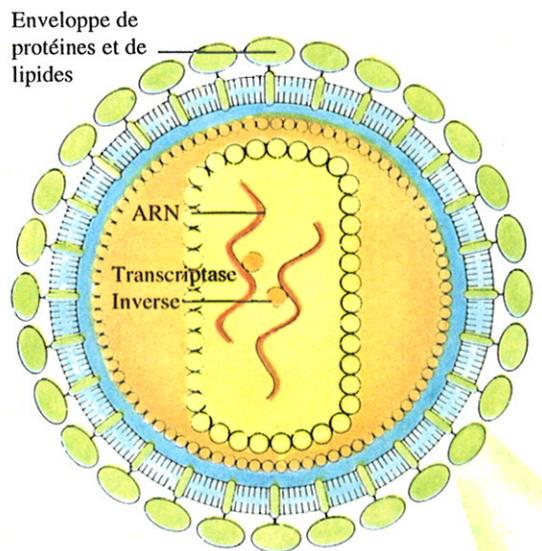
## C – PATHOLOGIE VIRALE = LE SIDA

D'un point de vue pathologique et du risque épidémique, le SIDA représente une menace réelle pour l'avenir de la jeunesse et pour toute notre société (aujourd'hui le SIDA est déjà la première cause de mortalité parmi les jeunes de cent grandes villes). Bien que des progrès très importants aient été réalisés dans les domaines de la connaissance de la maladie et du traitement de certaines de ses complications, nous n'avons encore ni vaccin, ni thérapeutique capable de guérir cette maladie fatale .

Rappelons quelques notions concernant cette maladie.

Le SIDA ou Syndrome d'Immuno-Déficienc e Acquis e est dû à un virus appelé HIV et dont le premier isolé est le VIH<sub>1</sub>.

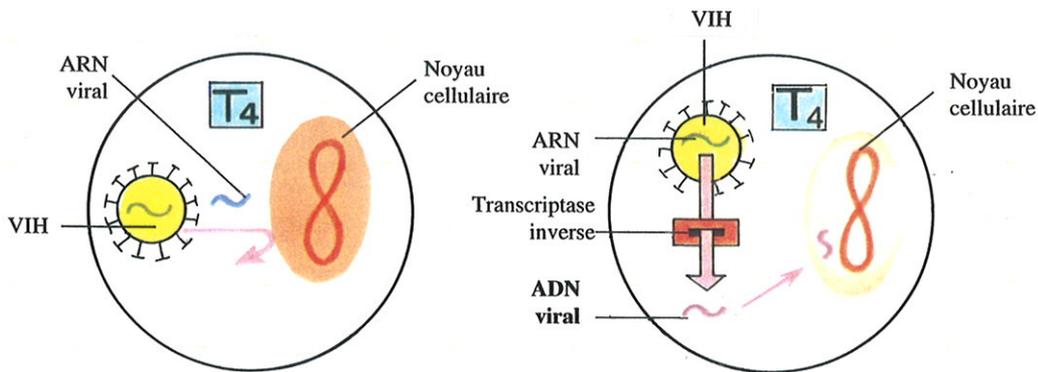
Ce virus est constitué par une coque de protéines qui entourent la molécule d'ARN qui elle, porte le code génétique du virus. L'ensemble de ce noyau est recouvert par une enveloppe composée de protéines et de lipides.



*Schéma II-C-1 : Virus du SIDA (SIDA, 8<sup>e</sup> édition, Institut Pasteur, 1993)*

Comme les autres virus, le VIH ne peut survivre de façon indépendante ; il ne peut se développer qu'à l'intérieur d'une cellule. Le VIH a la redoutable particularité d'attaquer les lymphocytes T<sub>4</sub> ( $\lambda$  T<sub>4</sub>), chefs d'orchestre des défenses immunitaires. Il paralyse ainsi progressivement ce système.

Mais pour infecter les  $\lambda$  T<sub>4</sub>, le virus du SIDA doit insérer son code génétique composé d'ARN dans le code génétique des  $\lambda$  T<sub>4</sub> formé, lui, d'ADN. Pour cela, il doit transformer au préalable son code génétique d'ARN en un code ADN et ceci grâce à une enzyme particulière qu'il possède, la Transcriptase Inverse.



*Schéma II-C-2 : Incorporation du VIH au programme génétique du lymphocyte T<sub>4</sub> (SIDA, 8<sup>e</sup> édition, Institut Pasteur, 1993)*

Une fois que le virus du SIDA a implanté son code génétique dans les  $\lambda$  T<sub>4</sub>, il va se multiplier aux dépens de ces  $\lambda$  T<sub>4</sub> et les détruire. Ainsi le système immunitaire est progressivement compromis.

Parmi les médicaments actuellement utilisés, figure l'AZT (3' Azido - 3' déoxythymidine), inhibiteur de la transcriptase inverse, efficace dans le traitement de patients infectés dans les stades avancés de la maladie. Mais son utilisation doit être malheureusement arrêtée après un an ou deux de traitement en raison de l'apparition d'une résistance du virus et des effets toxiques de cette molécule.

Yang et al. en 1994 se sont alors interrogés sur le rôle possible de la DHEA dans le traitement du SIDA en raison de son éventuel large spectre d'activités biologiques, de sa voie d'administration simple (orale) et de sa relative non toxicité.

Ils ont montré d'une part, que les malades atteints du SIDA présentaient des taux plasmatiques de DHEA plus bas que la normale et qu'un déficit en DHEA, chez les personnes atteintes, pouvait aggraver le système immunitaire.

Ils ont montré d'autre part, que la DHEA pouvait inhiber la réplication du HIV, résistant à l'AZT (Figure II-C-2 et Tableau II-C-II) aussi bien que le HIV<sub>1</sub> type « sauvage » (Figure II-C-1 et Tableau II-C-I). L'effet inhibiteur avait par ailleurs été déterminé par l'effet cytopathologique (CPE) et par accumulation de la Reverse-Transcriptase (RT).

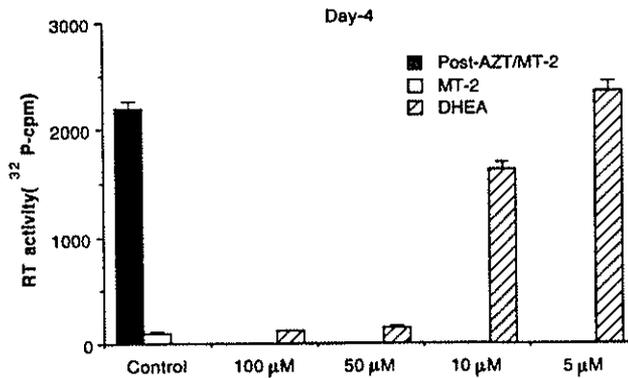


Figure II-C-2 : Inhibition de la réplication du HIV<sub>1</sub> résistant à l'AZT par la DHEA, par accumulation de la Reverse Transcriptase (Yang et al., 1994)

Tableau II-C-II : Inhibition de la réplication du HIV<sub>1</sub> résistant à l'AZT par la DHEA, par effet cytopathologique (Yang et al., 1994)

Treatments	CPE-day 3	CPE-day 4
MT-2 cells	-	-
Post-AZT/MT-2	++	+++
AZT-5 μM	++	++
AZT-1 μM	++	+++
DHEA-100 μM	-	-
DHEA-50 μM	+	+
DHEA-10 μM	++	+++
DHEA-5 μM	++	+++

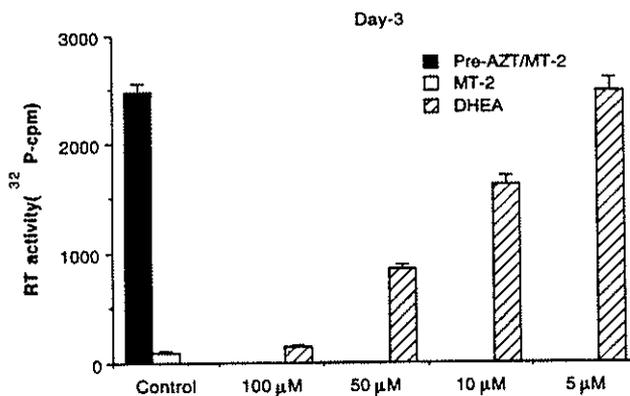


Figure II-C-1 : Inhibition de la réplication du HIV<sub>1</sub> type « sauvage » par la DHEA, par accumulation de la Reverse Transcriptase (Yang et al., 1994)

Tableau II-C-1 : Inhibition de la réplication du HIV<sub>1</sub> type « sauvage » par la DHEA, par effet cytopathologique (Yang et al., 1994)

Treatments	CPE-day 2	CPE-day 3
MT-2 cells	-	-
Pre-AZT/MT-2	+++	++++
AZT-5 $\mu$ M	-	-
AZT-1 $\mu$ M	-	-
DHEA-100 $\mu$ M	-	-
DHEA-50 $\mu$ M	+	+
DHEA-10 $\mu$ M	+++	++++
DHEA-5 $\mu$ M	+++	++++

En 1997, Christeff et al. étudient les relations pouvant exister entre les concentrations sériques de cortisol et de DHEA chez les malades atteints du virus du SIDA à différents stades de la maladie.

Ils montrent qu'il existe une corrélation négative linéaire entre les concentrations de CD4 et le cortisol et une corrélation positive et linéaire avec la DHEA.

	Stages of HIV-infection	
	early stages	advanced stages
<b>CORTISOL</b>	↑	↑↑
<b>DHEA</b>	↑↑↑	↓
<b>CD4</b>	= or ↓	↓↓↓
<b>WEIGHT LOSS</b>	<5%	>10%

Figure II-C-3 : Corrélation entre DHEA, cortisol et cellules CD4 au cours des différents stades du SIDA (Christeff et al., 1997)

Les infections opportunistes occupant une place fondamentale dans le SIDA, des études ont été faites sur l'une d'entre elles, la **cryptosporidiose**. Il faut rappeler que ces maladies correspondent à un envahissement massif et à une multiplication active de germes et de parasites, habituellement inoffensifs chez un sujet normal, dans un organisme privé de ses moyens de défense.

Dans le cas présent, il s'agit d'un parasite coccidien, le *Cryptosporidium parvum* responsable de maladie diarrhéique. L'étude réalisée par Rasmussen et al. en 1995 sur des souris malades a montré que la DHEA pouvait réduire de façon significative la multiplication du parasite.

La DHEA pourrait intervenir dans les mécanismes de défense immunitaire que nous évoquerons ultérieurement.

## D – DHEA ET CANCER

L'incidence des tumeurs augmentant avec l'âge, l'action de la DHEA a été étudiée dans le développement de divers cancers. A ce jour, les résultats restent encore très contradictoires.

Des études faites chez les animaux ayant des taux normaux de DHEA, ont montré à plusieurs reprises qu'un traitement de DHEA ralentit le développement de plusieurs cancers. Cependant, les études faites sur les animaux doivent être interprétées avec méfiance car on donne souvent aux animaux de très hautes doses de DHEA ou S-DHEA en fonction de leur poids corporel (25 à 100 fois plus importantes que celles administrées aux humains).

L'administration de DHEA à des souris et des rats de laboratoire inhibe le développement de tumeurs expérimentales des poumons, du colon, du foie, de la peau, des tissus lymphatiques et mammaires.

Schartz et al. (1993, 1995) étudient un traitement de DHEA par voie topique sur un modèle de souris ayant tendance à développer une tumeur de la peau : la DHEA inhibe le début de la tumeur, l'hyperplasie épidermique et la progression de papillomas. Cette équipe met en évidence que la DHEA produit ses effets antiprolifératifs et préventifs de la tumeur en inhibant la glucose - 6 - P - déhydrogénase et la voie des pentoses P, laquelle génère NADPH et le ribose - 5 - P (synthèse des déoxyribonucléotides).

Le traitement à long terme de DHEA (Schartz et al., 1993) chez des souris entraîne une perte de poids (apparemment en augmentant la thermogénèse) et produit de nombreux effets bénéfiques de restriction de nourriture laquelle inhibe le développement de nombreuses maladies liées à l'âge (obésité ...) et exercerait un effet inhibiteur de tumeur.

Utilisant le DMBA (7, 12 - diméthylbenz (a) anthracène), inducteur de carcinome mammaire chez le rat, Li et al. (1993) étudient l'effet d'une augmentation des taux sériques de DHEA exogène sur l'incidence des tumeurs : la DHEA entraîne une diminution de la surface tumorale. L'étude montre aussi l'effet inhibiteur de la DHEA sur le développement des tumeurs mammaires induites par le DMBA.

Inano et al., en 1995, administrent un comprimé de diéthylstilbestrol (DES) à des rates gestantes irradiées. Une incidence élevée de tumeurs mammaires a été observée. Une administration de DHEA, associée à l'administration de DES a diminué significativement l'incidence des tumeurs mammaires. La première apparition de tumeurs palpables dans le groupe de rates supplémentées en DHEA a été observée 4,5 mois après le groupe témoin. La DHEA a empêché l'hypertrophie des glandes hypophysaires induite par le DES et diminué le taux élevé de prolactine des glandes hypophysaires induit par le DES.

Cette étude, confirmant ainsi l'étude de Li et al., suggère que la DHEA a une activité préventive contre la progression de tumeur mammaire induite par irradiation.

Chez des rats F-344, le cancer des testicules se développant spontanément chez les animaux de tout âge, a été complètement enrayé chez ces animaux par administration orale de DHEA (nourriture supplémentée avec la DHEA).

La DHEA et ses analogues non androgéniques ont réduit le cancer du pancréas chez les animaux.

La DHEA a augmenté l'efficacité du cisplatine et du 3' déoxy 3' azidothymidine dans le traitement du carcinome colorectal chez les souris.

Chez l'homme, le rôle d'un traitement à la DHEA dans la prévention du cancer n'est pas clair. cependant, des études épidémiologiques ont montré que le risque de développement de cancer gastrique, pulmonaire et de la vessie chez les humains diminue en présence de taux élevés de DHEA et S-DHEA.

Dans les leucémies, on a remarqué que des patients avaient des taux réduits de DHEA et S-DHEA, si on les comparait avec des sujets témoins de même âge. On a postulé que la croissance des cellules leucémiques pourrait être facilitée par une faible production de cette hormone surrénalienne.

Dans le cancer de la prostate, aucune association dose-réponse n'a été trouvée pour la DHEA et S-DHEA in vivo.

Le cancer du sein représentant un réel problème de santé publique, les chercheurs se sont intéressés tout particulièrement aux effets de la DHEA sur ces cellules cancéreuses.

Thatcher (Thèse F. Boucher, 1992), en 1979, a constaté que la concentration plasmatique de la DHEA était plus élevée chez les patientes ayant eu un cancer du sein après la ménopause, et plus faible si le cancer était apparu avant la ménopause : ceci est en accord avec un risque supérieur de cancer du sein chez la femme obèse, puisque l'obésité entraîne une augmentation de la production de DHEA.

D'autre part, au niveau de la tumeur mammaire, Bonney et al. (Thèse F. Boucher, 1992), en 1984, ont noté une augmentation significative de la DHEA alors que le taux de S-DHEA reste inchangé.

Etudiant l'action des androgènes sur la prolifération de cellules cancéreuses mammaires estrogénodépendantes, l'étude expérimentale de Boucher en 1992 a montré que la DHEA et son sulfate stimulaient la prolifération de ces cellules (Figure III), prolifération toutefois inhibée en présence de Tamoxifène ( $10^{-6}$  M).

Cet histogramme représente le rapport entre la prolifération en présence de DHEA et la prolifération en l'absence de DHEA dans un milieu déstéroïdé.

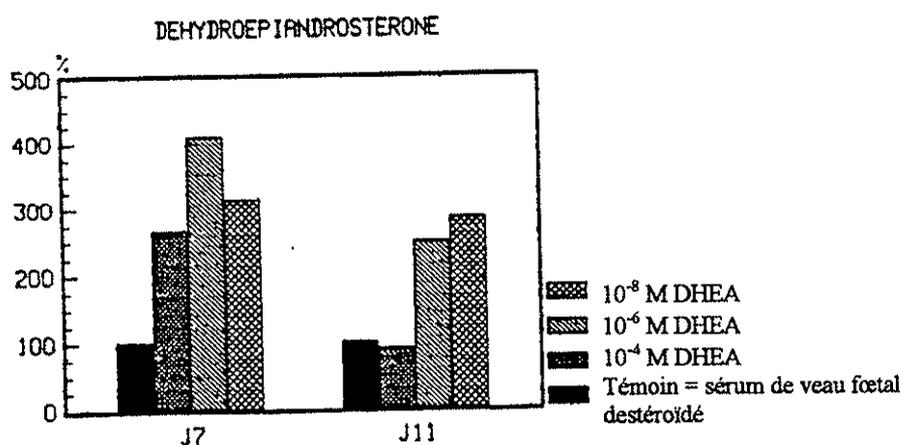


Figure III : Effet mitogénique de la DHEA, au 7<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> jour de prolifération d'une lignée cancéreuse mammaire humaine (MCF<sub>7</sub>)

Une des hypothèses du mode d'action de la DHEA dans les cancers mammaires est que la DHEA pourrait être métabolisée en estradiol (par action d'une aromatasé).

En conclusion, le rôle de la DHEA et de son ester sulfate dans les processus tumoraux semble être complexe. Il semblerait que la DHEA et le S-DHEA soient bénéfiques vis à vis du développement de certaines tumeurs non hormonodépendantes. Par contre, on peut légitimement penser que la DHEA et le S-DHEA, métabolisables en hormones estrogéniques ou androgéniques, favoriseraient le développement de tumeurs hormonodépendantes.

**Chapitre III**

**IMMUNOLOGIE**

L'action immunostimulante de la DHEA a été démontrée chez des animaux. Elle est dite « état dépendant » car elle nécessite, pour s'exprimer, la présence d'une infection ou d'un stimulus antigénique. En l'absence d'infection, la DHEA n'exerce pas d'effet significatif sur la réponse immune.

La DHEA semble agir de deux façons :

① en bloquant l'action des corticoïdes

En général, des taux élevés de glucocorticoïdes observés après une infection virale entraînent une immunosuppression responsable d'une charge virale importante, d'une involution de la rate et du thymus et d'une augmentation de la mortalité. Loria et Padgett ont montré que, in vivo, l'androstènediol et la DHEA ne réduisent pas la charge virale mais augmentent la résistance de l'hôte et limitent l'immunopathologie due à une l'infection.

La figure II-C-3, dans l'étude du SIDA, montre bien la corrélation négative qui existe entre le cortisol et la DHEA dans les stades avancés de la maladie.

Mais, selon Araneo et al., en 1995, l'effet immunologique de la DHEA ne paraît cependant pas limité à une action inverse de celle des glucocorticoïdes, car elle a une action supérieure à celle du RU 486 (antiglucorticoïde) chez des animaux soumis à un stress thermique.

② en stimulant la prolifération des cellules T et la production d'IL<sub>2</sub>

Daynes et al. (Regelson et al., 1994) ont montré que la DHEA représente un stimulant potentiel de la production de IL<sub>2</sub> par les cellules T activées par un antigène ou un mitogène. De même, Suzuki et al. (Regelson et al., 1994) ont établi que la DHEA stimule la production d'IL<sub>2</sub> par les lymphocytes T stimulés par des mitogènes.

Leurs études démontrent l'augmentation de la transcription du gène de l'IL<sub>2</sub> et la stabilisation du mRNA de l'IL<sub>2</sub>. La sécrétion d'IL<sub>2</sub> en retour, augmente la fonction effectrice des lymphocytes en régulant le nombre de cellules T cytotoxiques CD<sub>4</sub> ou CD<sub>8</sub><sup>+</sup> (ce qui représente un intérêt énorme dans le SIDA).

Daynes et al. ont montré plus tard que la DHEA dépasse l'effet dépressif des corticoïdes sur la production d'IL<sub>2</sub>. Enfin, l'activité antivirale in vivo peut s'expliquer par l'action de la DHEA sur la production d'interféron  $\gamma$ .

On pourrait ainsi penser que si la DHEA stimule la réponse immunitaire, à contrario, une faible production de DHEA favoriserait le développement de processus malins ou une diminution de la réponse immunitaire. Cliniquement, en effet, de faibles taux plasmatiques de DHEA ont été observés chez des patients présentant des tumeurs gastriques, pulmonaires ou vésicales, et chez des patients présentant une infection HIV. Il ne serait donc pas étonnant de constater l'émergence de tumeurs à un certain stade de la vie, puisqu'il a été démontré aussi que les taux de DHEA diminuaient avec le temps.

En conclusion, les différents éléments expérimentaux mentionnés font penser que la DHEA jouerait un rôle dans la résistance aux infections.

## **CONCLUSION**

En conclusion, nous pouvons dire qu'à l'heure actuelle rien ne permet d'affirmer que la DHEA améliorerait l'état de santé et le vieillissement des individus. La difficulté à propos de la recherche sur cette molécule avait été pressentie par Etienne-Emile Baulieu, qui dans une communication à l'Académie des Sciences, écrivait en 1995 : « plusieurs années seront nécessaires pour passer d'observations précises et limitées à un produit sûr, efficace et utilisable par beaucoup ».

Mais le temps presse pour ne pas vieillir, et malgré le manque d'information suffisante sur divers produits, nous assistons à une quête effrénée de cure de jeunesse. Aux Etats-Unis, la mélatonine et la DHEA sont en libre service jusque dans les aéroports, et les responsables du National Institute on Aging (Institut national du vieillissement) ont exhorté les journalistes à plus de modération dans leurs propos.

En France, les études continuent. En ce qui concerne la DHEA, des essais préliminaires ont permis de déterminer la dose ne présentant pas de danger pour l'organisme : 50 mg (l'Express, n° 2435, Mars 1998). L'absence d'indication sur le rythme des prises (journalière ou hebdomadaire), la posologie, la voie d'administration concernant cette affirmation montre à quel point l'information dite « médicale ou pharmaceutique » manque singulièrement de précision et fait plus état d'une approche sensationnaliste que scientifique avérée.

Les travaux, coordonnés par le Docteur Sylvie Legrain de l'hôpital Bichat à Paris, débutent actuellement. Il s'agira d'apprécier les bienfaits de l'hormone sur différents organes : cœur, os, muscles, peau et système immunitaire, d'évaluer l'amélioration des performances cognitives des patients et d'apprécier leur sensation de bien-être. Actuellement, 280 personnes âgées de 60 à 80 ans se sont portées volontaires pour cette épreuve.

Quant à la mélatonine, interdite en France, elle fait actuellement l'objet de nombreuses expérimentations. Efficace contre les troubles du sommeil, elle préviendrait aussi la maladie d'Alzheimer et freinerait les effets de la sénescence.

Enfin, l'hormone de croissance utilisée à l'origine chez des enfants atteints de nanisme, illicitement utilisée par les sportifs pour se doper, serait susceptible de redonner du tonus aux personnes âgées et fait ainsi l'objet de nombreuses recherches.

DHEA, Mélatonine, Hormone de croissance, autant de traitements qui finiront peut-être par nous faire mourir vieux et en bonne santé. Tout espoir est permis pour un heureux vieillissement au XXI<sup>e</sup> siècle.

Ces deux dernières années, la DHEA est devenue une vedette médiatique. A travers cet exemple, on peut imaginer que le public soit à même de s'interroger sur les bienfaits d'une telle molécule et par là même devenir soupçonneux de son efficacité. Cette hypermédiatisation, non médicalement vérifiée pourrait, au lieu d'informer, induire un résultat inverse. En conséquence le public doit rechercher des arguments scientifiques soit pour se rassurer, soit pour se faire une idée précise des messages véhiculés. Aussi, la personne la mieux adaptée et la plus proche pour répondre à cette attente semble « encore » être le pharmacien d'officine. Il est donc important que celui-ci, pour faire face à ces évolutions, puisse bénéficier d'une formation continue s'articulant sur une culture scientifique de base, acquise durant sa formation initiale, la plus large et la plus approfondie possible.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- ARANEO B.A., SI-YUN-RYU, BARTON S. and DAYNES R.A. – Dehydroepiandrosterone reduces progressive dermal ischemia caused by thermal injury. *Journal of Surgical Research*, 1995, 59 : 250-262.
- ARDITI S. – Vieillessement : la DHEA doit faire ses preuves. *La Recherche*, 1995, 281 : 37-39.
- BARETT-CONNOR E. and GOODMAN-GRUEN D. – Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. *Circulation*, 1995, 91 (6) : 1757-1760.
- BARROU Z., CHARRU P. et LIDY C. – Actions de la déhydroépiandrostérone : possibles liens avec le vieillissement. *La Presse Médicale*, 1996, 25(38) : 1885-1889.
- BAULIEU E.E. - Contribution à l'analyse et à l'étude du métabolisme des 17-oxostéroïdes. 1963. Thèse Unité de recherches sur le métabolisme moléculaire et la physiopathologie des stéroïdes. Service de Chimie biologique. Faculté de Médecine, Rue des St Pères, Paris 6<sup>e</sup>, 342 p.
- BAULIEU E.E. and ROBEL P. – Neurosteroids : a new brain function ? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1990, 37 : 395-403.
- BAULIEU E.E. et CORPECHOT C. – Métabolisme « Direct » du sulfate de déhydroépiandrostérone. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1965, 47, (3) : 443-470.
- BAULIEU E.E., CORVOL P., DESBUQUOIS B., FREYCHET P., HANOUNE J., JARD S., LABRIE F., LISSITZKY S., MENARD J., MILGROM E. et ROYER P. – Hormones, 2<sup>e</sup> éd. 1983, Hermann éd. Paris, 550 p.
- BAULIEU E.E., Dehydroepiandrosterone (DHEA) : A Fountain of Youth ? *Journ. of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81 (89) : 3147-3151.
- BELANGER A., CANDAS B., DUPONT A. et al.. - Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year old men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79 : 1086-1090.
- BOUCHER-AGRINIER F. – Influence des androgènes surrénaliens et du tamoxifène sur les cellules cancéreuses mammaires en culture MCF-7. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Limoges, 1992, 63 p.

- CAMUS Y. - Le vieillissement, un processus permanent de transformation ; approche psychosocio-économique, biologique et éducative. 1997, Dossier n°34. Editions Revue EPS, Paris, 142 p.
- CHRISTEFF N., GHERBI N., MAMMES O., DALLE M.T., GHARAKHANIAN Sh., LORTHOLARY O., MELCHIOR J.C. and NUNEZ E.A. – Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. *Psychoneuroendocrinology*, 1997, 22 (suppl. 1) : S11-S18.
- CLORE J.N. – Dehydroepiandrosterone and body fat. *Obesity research*, 1995, 3 (suppl. 4) : 613<sup>s</sup>-616<sup>s</sup>.
- DEPERGOLA G., ZAMBONI M., SCIARAFFIA M., TURCATO E., PANNACCIULLI N., ARMELLINI F., GIORGINO F., PERRINI S., BOSELLO O. and GIORGINO R. – Body fat accumulation is possibly responsible for lower dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women. *International Journal of Obesity*, 1996, 20 : 1105-1110.
- DIAMOND P., CUSAN L., GOMEZ J.L., BELANGER A. and LABRIE F. –Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepidrosterone replacement therapy in post menopausal women. *Journal of Endocrinology*, 1996, 150 : 543-550.
- DORE D. Biochimie clinique, 1994, Maloine éd. Paris, 878 p.
- FLECCHIA D., MAZZA E., CARLINI M., BLATTO A., OLIVIERI F., SERRA G., CAMANNI F. and MESSINA M. – Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in adrenal incidentalomas : a marker of adrenocortical tumor. *Clinical Endocrinology*, 1995, 42 : 129-134.
- HAUG M., SPETZ J.F., OUSS-SCHLEGEL M.L., BAULIEU E.E. et ROBEL P. – Rôle de la déhydroépiandrostérone et de la prégnénolone dans l'expression du comportement d'agression vis à vis de femelles allaitantes chez la souris. *Pathol. Biol.*, 1988, 36 : 995-1001.
- HAUS E., NICOLAU G.Y., GHINEA E., DUMITRIU L., PETRESCU E. and SACKETT-LUNDEEN L. – Stimulation of the secretion of dehydroepiandrosterone by melatonin in mouse adrenals in vitro. *Life Sciences*, 1996, 58 (14) : 263-267.
- HAUTANEN A., MÄNTTÄRI M., MANNINEN V., TENKANEN L., HUTTUNEN J.K., FRICK M.H. and ADLERCREUTZ H. – Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. *Atherosclerosis*, 1994, 105 : 191-200.

- HENDRIKX A., HEYNS W. and de MOOR P. – Influence of a low-calorie diet and fasting on the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate in adult obese subjects. *J. Clin. Endocrinol.*, 1968, 28 : 1525-1533.
- INANO H., ISHII-OHBA H., SUZUKI K., YAMANOUCHI H. ONODA M. and WAKABAYASHI K. – Chemoprevention by dietary dehydroepiandrosterone against promotion / progression phase of radiation –induced mammary tumorigenesis in rats. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1995, 54 (1/2) : 47-53.
- INSTITUT PASTEUR – SIDA : les faits, l'espoir. Mise au point sous la direction du Professeur Luc Montagnier. 8<sup>ème</sup> édition 1993, 64 p.
- IPSEN – Institut de Produits de synthèse et d'extraction naturelle. Maladie d'Alzheimer. 5<sup>ème</sup> édition, 1992, 63 p.
- JAKUBOWICZ D.J., BEER N.A., BEER R.M. and NESTLER J.E. – Disparate effects of weight reduction by diet on serum dehydroepiandrosterone-sulfate levels in obese men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995, 80 (11) : 3373-3376.
- LEA-CURRIE Y.R., WU S-M. and MACINTOSH M.K. – Effects of acute administration of dehydroepiandrosterone-sulfate on adipose tissue mass and cellularity in male rats. *International Journal of Obesity*, 1997, 21 : 147-154.
- LEBLHUBER F., PEICHL M., NEUBAUER C., REISECKER F., STEINPARZ F.X., WINDHAGER E. and MASCHEK W. – Serum dehydroepiandrosterone and cortical measurements in Huntington's chorea. *Journal of the neurological sciences*, 1995, 132 : 76-79.
- LEBLHUBER F., WINDHAGER E., STEINPARZ F.X., DIENSTL E., REISECKER F. and RITTMANNBERGER H. – Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) serum levels in normal aging and Alzheimer's disease (AD). *Age*, 1991, 14 : 116-118.
- LI S., YAN X., BELANGER A. and LABRIE F. – Prevention by dehydroepiandrosterone of the development of mammary carcinoma induced by 7, 12 –dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) in the rat. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1993, 29 : 203-217.
- LIOTTA A.S. and KRIEGER D.T. – ACTH and related peptides, in : Hormones From molecules to disease, dir. E.E. Baulieu et P.A. Kelly. Paris, Hermann, 1990 : 227-251.

- LORIA R.M. et PADGETT D.A. – Androstenediol regulates systemic resistance against lethal infections in mice. *Arch. Virol.*, 127 : 103-115.
- MELCHIOR C.L. and RITZMANN R.F. – Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1994, 47 (3) : 437-441.
- MITCHELL L.E., SPRECHER D.L., BORECKI I.B., RICE T., LASKARZEWSKI P.M. and RAO D.C. – Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and non fatal, premature myocardial infarction in males. *Circulation*, 1994, 89 (1) : 89-93.
- MORIO H., TERANO T., YAMAMOTO K., TOMIZUKA T., OEDA T., SAITO Y., TAMURA Y. and SASANO H. – Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in patients with asymptomatic cortisol producing adrenal adenoma : comparaisn with adrenal Cushing's syndrome and non-functional adrenal tumor. *Endocrine Journal*, 1996, 43 : 387-396.
- ORENTREICH N., BRIND J.L., VOGELMAN J.H., ANDRES R. and BALDWIN M.R. – Long term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 75 : 1002-1004.
- ORSO E., SZALAY K. Sz., SZABO D., STARK E., FEHER T., PERNER F. and HIDVEGI M. – *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1996, 58 (2) : 207-210.
- PAVLOV E.P., HARMAN S.M., CHROUSOS G.P., LORIAUX D.L. and BLACKMAN M.R. – Responses of plasma adrenocorticotropin, cortisol and dehydroepiandrosterone to ovine corticotropin-releasing hormone in healthy aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 62 : 767-772.
- RASMUSSEN K.R., HEALEY M.C., CHENG L. and YANG Sh. – Effects of dehydroepiandrosterone in immunosuppressed adult mice infected with *Cryptosporidium parvum*. *J. Parasitol.*, 1995, 81 (3) : 429-433.
- REGELSON W. et KALIMI M. – Dehydroepiandrosterone (DHEA) the multifunctional steroid. II. Effects on the CNS, cell proliferation, metabolic and vascular, clinical and other effects. Mechanism of action ? *Ann. NY Acad. Sciences*, 1994, 719 : 564-575.
- REGELSON W., LORIA R. and KALIMI M. – Dehydroepiandrosterone (DHEA). The « Mother steroid » - I. Immunologic Action. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994, 719 : 553-563.

- REMER Th. – Disparate effects of weight reduction by diet on serum dehydroepiandrosterone-sulfate levels in obese men and women? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 87 (7) : 2751.
- SCHWARTZ A. and PASHKO L. – Cancer chemoprevention with the adrenocortical steroid dehydroepiandrosterone and structural analogs. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1993, 17 : 73-79.
- SCHWARTZ A. and PASHKO L. – Cancer prevention with dehydroepiandrosterone and non androgenic structural analogs. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1995, 22 : 210-217.
- TEGELMAN R., LINDESKOG P., CARLSTRÖM K., POUSETTE A. and BLOMSTRAND R. – Peripheral hormone levels in healthy subjects during controlled fasting. *Acta Endocrinol*, 1986, 113 : 457-462.
- WATSON R.R., HULS A., ARAGHINIQUAM M. and CHUNG S. – Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs and Aging*, 1996 (4) : 274-291.
- WISE T., KLINDT J. and BUONOMO F.C. – Obesity and dehydroepiandrosterone / dehydroepiandrosterone sulfate relationships in lean, obese, and meat – type cross – bred boards : responses to porcine growth hormone. *Endocrinology*, 1995, 136 (8) : 3310-3317.
- YANASE T., FUKAHORI M., TANIGUCHI S., NISHI Y., SAKAI Y., TAKAYANAGI R., HAJI M. and NAWATA H. – Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-Sulfate (DHEA-S) in Alzheimer's disease and in cerebrovascular dementia. *Endocrine Journal*, 1996, 43 (1) : 119-123.
- YANG J.Y., SCHWARTZ A. and HENDERSON E.E. – Inhibition of 3'Azido-3'deoxythymidine – resistant HIV-1 infection by dehydroepiandrosterone in vitro. *Biochemical and biophysical research Communications*, 1994, 201 (3) : 1424-1432.

# **TABLE DES MATIERES**

	Page
<b>INTRODUCTION</b> .....	8
<b>I – STRUCTURE ET METABOLISME</b> .....	11
1 – Structure .....	12
2 – Sécrétion .....	13
2.1 – Origine .....	14
2.2 – Taux de sécrétion .....	15
2.3 – Concentration plasmatique .....	15
2.4 – Variations du taux de sécrétion .....	15
* L'âge .....	15
* Le sexe .....	15
* Pathologies .....	16
3 – Métabolisme .....	16
3.1 – Synthèse .....	16
3.2 – Transport sanguin .....	17
3.3 – Catabolisme .....	17
3.4 – Régulation de la concentration plasmatique des hormones .....	19
4 – Régulateurs de la production .....	20
4.1 – DHEA / Cortisol .....	20
4.2 – DHEA / Mélatonine .....	21
4.3 – DHEA / Joining peptide .....	22
<b>II – DHEA ET PATHOLOGIES</b> .....	24
<b>A – PATHOLOGIES LIEES A L'AGE</b> .....	25
1 – Evolution des taux de S-DHEA avec l'âge .....	25
2 – Ménopause .....	26
3 – Ostéoporose .....	28
4 – Démences .....	29

5 – Effets cardio-vasculaires .....	34
5.1 – Ischémie progressive dermique .....	34
5.2 – Mortalité cardio-vasculaire .....	36
<b>B – PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES .....</b>	<b>38</b>
1 – Obésité .....	38
2 – Diabète .....	39
3 – Syndromes surrénaux et maladie de Cushing .....	41
4 – La chorée d’Huntington .....	43
<b>C – PATHOLOGIE VIRALE = LE SIDA .....</b>	<b>45</b>
<b>D - DHEA ET CANCER .....</b>	<b>50</b>
<b>III – IMMUNOLOGIE .....</b>	<b>54</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>66</b>

ON A IMPRIMER N° 12

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**GHESTEM Anne** – Déhydroépiandrostérone : une thériaque ? 68 p.,  
Thèse Pharmacie Limoges, 1998.

### **RESUME**

La déhydroépiandrostérone (DHEA) est l'hormone « androgénique » corticosurrénalienne dont le taux de production chez l'Homme est aussi important que celui du cortisol. En raison de la diminution avec l'âge du taux plasmatique circulant de cette hormone, il a semblé que la DHEA pourrait jouer un rôle dans les pathologies liées au vieillissement.

Dans la première partie de ce travail, la structure, l'origine et le métabolisme de cette hormone sont rappelés.

Dans une seconde partie, les résultats concernant les expérimentations, à la fois humaine et animales, pour montrer l'intérêt de la DHEA dans diverses pathologies (obésité, diabète, cancer ...) sont rassemblés.

A ce jour, les résultats de la recherche sont encore insuffisants pour faire de la DHEA un médicament « anti-vieillessement ».

### **MOTS CLES**

- DHEA ; S-DHEA
- Hormones
- Vieillessement
- Obésité
- Diabète
- SIDA

### **JURY**

*Président* : M. G. HABRIOUX, Professeur

*Juges* :

M. P. CARDI, Maître de Conférences

M. A. PARVEAU, Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens

Mme M. BARRAUD-AUDOUZE, Pharmacien