

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Florence MERCERON

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 2004

**DHEA ET VIEILLISSEMENT
PHYSIOLOGIQUE**

Président : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie

**Membres du jury : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences
de Pharmacologie
Mme Eléna LAGISQUET, Pharmacien**

Je remercie

Madame Laurence COIFFARD,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Madame Christine BOBIN-DUBIGEON,

Je vous suis reconnaissante d'avoir bien voulu me confier ce travail particulièrement intéressant et enrichissant.
Vous m'avez aidée avec beaucoup de gentillesse et de confiance dans l'élaboration de cette thèse.
Votre disponibilité, vos conseils, votre patience ont été pour moi une aide précieuse.
Veuillez trouver ici l'expression de tous mes remerciements et de mon profond respect.

Madame Eléna LAGISQUET,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de tout l'intérêt que tu y a porté.

Je dédie cette thèse

A mes parents,

Pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles.

Pour votre patience, votre confiance et votre soutien dont vous avez fait preuve au cours de toutes ces années.

Recevez ici tout mon amour et toute ma reconnaissance.

A mes grands parents,

Pour tous les bons moments passés ensemble.

A Sandrine, Frédéric et leur moitié, Fred et Karina, ainsi qu'au petit Mathys,

Pour tous les bons moments que nous avons partagés et pour ceux à venir.

Pour notre complicité et notre entente.

A Seb,

Pour ta présence à mes côtés.

Pour ces années formidables que nous avons partagées et celles à venir.

Avec tout mon amour.

A Morgane, Delphine, Hélène et Béatrice

Pour les moments magiques passés à vos côtés durant toutes ces années.

J'espère que cette amitié durera toujours.

A tous mes amis de fac,

Eléna, Sophie, France, Maud, et leur moitié, Philippe, Charli, François et Fabien, et tous ceux que j'ai oubliés, pour notre amitié et toutes ces soirées inoubliables passés ensemble et celles à venir.

Table des matières :

<u>Introduction</u>	12
<u>1 Le vieillissement</u>	14
<u>1.1 Définitions</u>	14
<u>1.2 Méthodes d'étude du vieillissement</u>	15
<u>1.3 Effets du vieillissement sur l'organisme</u>	16
1.3.1 Effets du vieillissement sur les métabolismes	16
1.3.2 Effets du vieillissement sur le système nerveux	17
1.3.2.1 Les changements structuraux	22
1.3.2.2 Les changements biochimiques	23
2.3.2.3 Les changements vasculaires	24
2.3.2.4 Les changements fonctionnels	24
1.3.3 Effets du vieillissement sur les organes des sens	25
1.3.4 Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire	26
1.3.4.1 Vieillessement du cœur	26
1.3.4.2 Vieillessement de la paroi artérielle	27
1.3.5 Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire	29
1.3.6 Effets du vieillissement sur l'appareil digestif	29
1.3.7 Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur	30
1.3.7.1 Le vieillissement des muscles squelettiques	30
1.3.7.1.1 Morphologie et rôle du muscle squelettique	30
1.3.7.1.2 Les effets du vieillissement sur les muscles squelettiques	32
1.3.7.2 Le vieillissement des os	33
1.3.7.2.1 La structure et les fonctions de l'os	33
1.3.7.2.2 Le remodelage osseux et vieillissement	35
1.3.7.2.3 L'ostéoporose	36
1.3.7.2.4 La résistance osseuse et fractures	37
1.3.7.3 Vieillessement des articulations	38
1.3.8 Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire	39
1.3.9 Effets du vieillissement sur les organes sexuels	39
1.3.10 Effets du vieillissement sur la peau et ses annexes	40
1.3.10.1 Structure de la peau	40
1.3.10.2 Modifications de la peau et de ses annexes au cours du vieillissement	41
1.3.11 Effets du vieillissement sur le système immunitaire	43
<u>1.4 Vieillessement et maladies liées au grand âge: interactions et frontières</u>	45

<u>1.5 Mécanismes à l'origine du vieillissement</u>	46
<u>1.5.1 Les facteurs génétiques</u>	46
<u>1.5.2 La protection contre les radicaux libres et le stress oxydatif</u>	47
<u>1.5.3 La glycation non enzymatique des protéines</u>	48
<u>1.5.4 Les autres facteurs</u>	48
<u>1.6 Stratégies pour ralentir le vieillissement</u>	49
<u>1.6.1 La restriction diététique</u>	49
<u>1.6.2 L'activité physique</u>	49
<u>1.6.3 La lutte contre le stress oxydatif</u>	50
<u>1.6.4 L'inhibition de la glycation</u>	50
<u>1.6.5 La correction des déficits hormonaux</u>	50
<u>2 La DHEA</u>	53
<u>2.1 Structure de la DHEA</u>	53
<u>2.2 Généralités sur les stéroïdes</u>	54
<u>2.2.1 Synthèse des stéroïdes</u>	54
<u>2.2.2 Transport</u>	56
<u>2.2.3 Mécanisme d'action</u>	56
<u>2.3 Métabolisme de la DHEA</u>	58
<u>2.3.1 Biosynthèse</u>	58
<u>2.3.1.1 Synthèse de la DHEA dans les glandes surrénales</u>	58
<u>2.3.1.1.1 Rappel anatomique</u>	58
<u>2.3.1.1.2 Biosynthèse de la DHEA</u>	60
<u>2.3.1.1.3 Régulation de la production surrénalienne de DHEA</u>	62
<u>2.3.1.2 Synthèse de la DHEA dans les glandes sexuelles</u>	66
<u>2.3.1.3 Biosynthèse de la DHEA dans le cerveau</u>	66
<u>2.3.2 Transport de la DHEA et du DHEAS</u>	67
<u>2.3.3 Le catabolisme de la DHEA et son élimination</u>	68
<u>2.4 Mode d'action de la DHEA</u>	69
<u>2.4.1 Action indirecte de la DHEA : précurseur d'hormones sexuelles</u>	69
<u>2.4.1.1 La DHEA : une prohormone</u>	69
<u>2.4.1.2 Effets des androgènes</u>	71
<u>2.4.1.3 Effets des œstrogènes</u>	72
<u>2.4.2 Action directe de la DHEA comme neurostéroïde</u>	74

<u>2.5 Variations des taux de DHEA</u>	76
<u>2.5.1 Au cours de la journée</u>	76
<u>2.5.2 En fonction de l'âge et du sexe</u>	76
<u>2.5.3 En fonction des individus</u>	79

3 La DHEA : hormone anti-vieillessement ? **81**

<u>3.1 DHEA et fonctions cognitives et psycho-affectives</u>	81
<u>3.1.1 Rôle potentiel de la DHEA et de son sulfate sur les fonctions cognitives</u>	81
<u>3.1.2 Effets potentiels de la DHEA et de son sulfate sur les fonctions psychoaffectives</u> ..	84

<u>3.2 DHEA et le vieillissement vasculaire</u>	86
--------------------------------------------------------------	-----------

<u>3.3 DHEA et l'immunosénescence</u>	88
----------------------------------------------------	-----------

<u>3.4 DHEA et composition corporelle</u>	91
--------------------------------------------------------	-----------

<u>3.5 DHEA et prévention du vieillissement cutané</u>	94
---------------------------------------------------------------------	-----------

<u>3.6 Prévention de l'ostéopénie et de l'ostéoporose</u>	99
------------------------------------------------------------------------	-----------

<u>3.7 Prévention de la sarcopénie</u>	105
-----------------------------------------------------	------------

<u>3.8 Effets potentiels de la DHEA sur l'axe somatotrope</u>	108
----------------------------------------------------------------------------	------------

<u>3.9 Sécurité d'emploi</u>	113
-------------------------------------------	------------

<u>3.10 Modalités d'utilisation de la DHEA</u>	116
<u>3.10.1 Fabrication industrielle de la DHEA</u>	116
<u>3.10.1.1 Procédé par héli-synthèse</u>	116
<u>3.10.1.2 Procédé par synthèse totale</u>	117
<u>3.10.2 La Législation en France</u>	117

Conclusion générale **120** |

Table des illustrations :

• Figure 1: Lobes cérébraux	17
• Figure 2: Structures profondes du cerveau.....	17
• Figure 3: Structure d'un neurone.....	18
• Figure 4: Fonctionnement d'une synapses.....	19
• Figure 5: Structure du système limbique.....	20
• Figure 6: Effets de l'âge sur le poids du cerveau de la femme et de l'homme	22
• Figure 7: Le coeur et son fonctionnement	26
• Figure 8: Structure d'une artère	27
• Figure 9: Structure de la fibre musculaire squelettique	31
• Figure 10: Structure de l'os	34
• Figure 11: Les facteurs qui contribuent au maintien de la structure de l'os	35
• Figure 12: Les changements de la résistance de l'os (exprimée en kg /mm²) avec l'âge (exprimé en nombre d'années)	37
• Figure 13: La structure de la peau	40
• Figure 14: Changement histologique de la peau au cours du vieillissement	42
• Figure 15: Structure de la Déhydroépiandrostérone	53
• Figure 16: Structure de l'androstane	54
• Figure 17: Voies de synthèse des principales hormones stéroïdes	55
• Figure 18: Evènements suivant la liaison de l'hormone au récepteur	57
• Figure 19: Anatomie des glandes surrénales	59
• Figure 20: Biosynthèse de la DHEA et du DHEAS dans les corticosurrénales	61
• Figure 21: Le système hypothalamo-hypophysaire	63
• Figure 22: Rythme circadien de l'ACTH et des hormones corticostéroïdes	64

• Figure 23: Régulation de la sécrétion de la DHEA	65
• Figure 24: Le catabolisme de la DHEA	68
• Figure 25: Métabolisme de la DHEA	70
• Figure 26: Voies de synthèse des stéroïdes surrénaliens	76
• Figure 27: Evolution des taux de DHEA et DHEAS de la naissance à l'âge adulte	77
• Figure 28: Taux de DHEAS dans le sérum en fonction de l'âge et du sexe	78
• Figure 29: Variations interindividuelles du taux de DHEAS	79
• Figure 30: Résultats des 3 tests de mémoire extraits de l'étude de Wolf]	83
• Figure 31: Résultats de l'étude de Barnhart	83
• Figure 32: Résultats de l'étude de Morales évaluant la sensation de bien-être (sense of well-being) et la libido	84
• Figure 33: Résultats de l'étude de Villareal : variations de la composition corporelle chez 10 femmes et 8 hommes après la prise de DHEA ou du placebo pendant 6 mois	91
• Figure 34: Résultats de l'étude de Yen : variation du FBM et du LBM chez 8 femmes et 8 hommes après la prise de DHEA ou du placebo pendant 6 mois [66]	92
• Figure 35: Résultats de l'étude de Morales : variation du FBM chez 10 femmes et 9 hommes après la prise de DHEA ou du placebo pendant 6 mois	93
• Figure 36: Résultats de l'étude de Labrie : effet de l'administration percutanée de DHEA après 3, 6, 9, 12 mois de traitements sur la sécrétion de sébum	96
• Figure 37: Résultats de l'étude de Baulieu : hydratation, couleur et épaisseur de la peau après 12 mois de traitement par la DHEA ou par le placebo	97
• Figure 38: Résultats de l'étude de Labrie	100
• Figure 39: Résultats de l'étude de Villareal : modification de la densité de différents os chez 10 femmes et 8 hommes après 6 mois de traitement par la DHEA ou le placebo	102
• Figure 40: Résultats de l'étude de Baulieu : concentrations plasmatiques de l'ostéocalcine (Oc), des phosphatases alcalines (baP) et du Ctx au début de l'étude et après 6 mois et 12 mois de traitement par la DHEA ou le placebo (a) et modifications de la densité osseuse de différents os par rapport au début de l'étude chez des femmes et des hommes après 12 mois de traitement par la DHEA ou le placebo (b)	103

- [Figure 41: Relation entre la puissance maximale et les concentrations de DHEAS chez les femmes](#) 105
- [Figure 42: Résultats de l'étude de Morales : mesure de la force musculaire des muscles intervenant lors de la flexion et de l'extension du genou \(knee extension\) et des muscles lombaires \(lumbar back\) chez les femmes et les hommes au début de l'étude et après 6 mois de traitement par la DHEA ou le placebo](#) 106
- [Figure 43: Résultats de l'étude de Yen pour la mesure de la force des muscles intervenant dans la flexion et l'extension du genou](#)..... 107
- [Figure 44: Etude de Morales: taux d'IGF-1, d'IGFBP-1 et d'IGFBP-3 chez les femmes et les hommes au début de l'étude, après la prise de DHEA et après la prise de placebo](#) 109
- [Figure 45: Etude de Morales: taux d'IGF-1, d'IGFBP-1 et d'IGFBP-3 chez les femmes et les hommes au début de l'étude, après la prise de placebo et de DHEA](#) 110
- [Figure 46: Tableau récapitulatif de l'étude de Villareal : taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 chez des 10 femmes et des 8 hommes au début de l'étude \(before\) et après 6 mois de traitement par la DHEA ou le placebo \(after\)](#) 111

Table des abréviations :

ACTH : Adreno CorticoTropin Hormone
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGE products : Advanced Glycation End products
AMP: Adénosine MonoPhosphate
ARN : Acide RiboNucléique
ATP : Adénosine TriPhosphate
BAP : Bone-specific Alkaline Phosphatase
BMD : Body Mineral Density
CAT : Choline-Acétyl-Transférase
COMT : Cathécol-O-Méthyl-Transférase
CRH : Corticotropin Releasing Hormone
CTx : C-terminal telopeptide of Type I collagen
DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry
DHEA: DéHydroEpiAndrostérone
DHEAS: Sulfate de DéHydroEpiAndrostérone
DHT: DiHydroTestostérone
DSST: Digital Symbol Substitution Test
ERH: Elément de Réponse à l'Hormone
FBM : Fat Body Mass
FDA : Food and Drug Administration
GABA : Acide Gamma AminoButyrique
GH : Growth Hormone
GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone
HDL : High Density Lipoproteins ou Lipoprotéine de Haute Densité
HSP : Heat Shock Protein
IGF : Insulin-like Growth Factor
IGFBP : IGF Binding Protein
IL : Interleukine
LBM : Lean Body Mass
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LDL : Low Density Lipoproteins ou Lipoprotéines de Basse Densité
LTP : Long-Term Potentialisation
MAO : Mono-Amine-Oxydase
MCI : Maladie Cardiaque Ischémique
MMSE : Mini-Mental State Examination
NK : Natural Killer
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NO : Monoxyde d'azote
NTx : N-telopeptids of Type I collagen
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
Pmax : Puissance maximale
POMC : Pro-OpioMélanoCortine
PTH : Parathormone
SCT : Symbol Coping Test
SHBG : Sex Hormone Binding Protein
SNC : Système Nerveux Central
StAR : Steroidogenic Acute Regulatory
THS : Traitement Hormonal Substitutif
TNF α : Tumeur Necrosis Factor α
VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde
VOP : Vitesse de l'Onde du Pouls
Vopt : Vitesse optimale de contraction

Introduction

Le vieillissement reste aujourd'hui un phénomène inéluctable mais l'Homme a toujours essayé de le combattre. L'espérance de vie a beaucoup augmenté depuis le début du siècle dernier entraînant une augmentation du nombre de personnes âgées. Une des préoccupations principales de cette population est de mieux vieillir. Après la chirurgie esthétique qui fait fureur depuis une vingtaine d'années, les compléments nutritionnels à base d'Antioxydants (Vitamine E, Sélénium ...) voici aujourd'hui la Déhydroépiandrostènedione ou DHEA, une des hormones les plus médiatisées de notre début de siècle.

Sa découverte n'est pas récente. C'est en 1931 que l'allemand, Adolf BUTENAND, isole chimiquement dans les urines la Déhydroépiandrostérone (DHEA) sous sa forme libre.

En 1944, la forme sulfatée de la DHEA (DHEA-S) est à son tour isolée dans les urines.

En 1958, le français, Max Fernand JAYLE, Professeur de biochimie à la Faculté de Médecine de Paris, publie les premières courbes montrant une décroissance de la DHEA chez la femme et l'homme au cours de la vie.

En 1960, Etienne-Emile BAULIEU découvre que la DHEA est synthétisée dans les glandes surrénales sous forme de sulfate de DHEA.

Durant les années 70, des études réalisées chez des animaux de laboratoires laissent entrevoir les effets bénéfiques de la DHEA sur ces animaux : prolongation de l'existence, protection contre l'athérosclérose, prévention de certains cancer et de maladies à virus, ...

En 1994, le Professeur Samuel YEN de l'université de San Diego publie une étude menée chez l'homme, dont les résultats sont capitaux. Ainsi l'administration prolongée de DHEA chez des patients d'âge mûr entraînerait des modifications physiques, chimiques et psychologiques, suggérant une action anti-vieillesse.

La première conférence internationale sur la DHEA fut organisée par l'Académie des Sciences de New York en 1995 et cette même année la DHEA fut autorisée par la FDA (Food and Drug Administration), l'équivalent américain de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits

de Santé). La publicité autour de cette hormone, déclarée « source de jeunesse », commence alors aux Etats-Unis.

Elle est ensuite devenue célèbre en un temps record et est certainement l'une des hormones les plus médiatisées de notre début de siècle. [71]

Androgène précurseur des hormones stéroïdes sexuelles, la DHEA est produite par l'homme et la femme au niveau des surrénales et des gonades.

La caractéristique essentielle de cette hormone est l'évolution de sa concentration au cours de la vie, d'où l'intérêt des scientifiques à démontrer le rôle de celle-ci dans le vieillissement.

Ainsi de nombreux essais cliniques ont étudié l'hypothèse qu'un apport compensatoire en DHEA, semblable aux traitements de substitution qui remplacent les œstrogènes manquants chez la femme ménopausée, pourrait s'opposer à l'apparition des phénomènes liés à l'âge, tels que la fragilité osseuse, la baisse des facultés mnésiques et des défenses immunitaires,

Quels sont les effets du vieillissement sur l'organisme ?

Qu'est ce que la DHEA ?

Quels sont les effets de la DHEA sur le vieillissement physiologique ?

C'est à ces questions que je vais tenter de répondre dans ce travail.

1 Le vieillissement

1.1 Définitions

Le vieillissement correspond à un affaiblissement des facultés physiques et psychiques dû à l'âge. Les processus de vieillissement physiologique et psychologiques modifient la structure et les fonctions de l'organisme dès la fin de la croissance. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement ajoutés aux effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës. [41] [38]

La vieillesse répond à plusieurs définitions :

- L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) retient le critère d'âge de 65 ans et plus.
- Une définition sociale utilise l'âge de cessation d'activité professionnelle, ce qui revient à entrer dans la vieillesse à 55 - 60 ans.
- Si on calcul les taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées, l'âge de 75 ans est plus pertinent. Enfin, l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans. Cependant, la perception de sa vieillesse ou de celle des autres est très variable et personnelle. [41]

1.2 Méthodes d'étude du vieillissement

Le vieillissement des organes et de leurs fonctions peut être étudié de différentes façons :

- Méthodes *in vitro* :

- vieillissement *in vitro* de cellules en culture,
- étude *in vitro* de cellules provenant d'organismes jeunes et âgés,

- Méthodes *in vivo* :

- études *in vivo* d'animaux de laboratoire, jeunes et âgés (vers, drosophiles, souris, rats, lapins, singes, ...),
- études cliniques chez l'homme.

Les effets du vieillissement chez l'homme peuvent être étudiés selon deux méthodes :

- Les études transversales, qui comparent des individus de classes d'âge différentes. Elles sont plus faciles à réaliser que les études longitudinales, mais mesurent, en plus des effets du vieillissement, d'autres effets (différences entre générations, effets de sélection, différences entre groupes d'âge, ...).

- Les études longitudinales qui suivent le vieillissement d'un groupe d'individus pendant une période de temps assez longue. Elles sont plus difficiles à réaliser en raison de leur durée et de leur coût.

Ces deux types d'enquête imposent d'inclure seulement des personnes exemptes de maladies. Mais l'existence assez fréquente de maladies méconnues car asymptomatiques chez les personnes âgées pose en pratique un problème difficile qui peut affecter la qualité des résultats.

Par ailleurs, certaines maladies rares (syndrome de Werner, progéria, trisomie 21...) sont responsables d'un vieillissement prématuré et d'un raccourcissement de l'espérance de vie.

La progéria est une maladie rare provoquant un vieillissement accéléré de l'individu, apparaissant dès les premières années de vie et aboutissant à une mort, d'origine cardiaque, avant l'âge de 15 ans. Le syndrome de Werner (ou progeria de l'adulte) apparaît à l'adolescence comme un vieillissement accéléré aboutissant au décès vers l'âge de 40 ans. Cette maladie est héréditaire autosomique récessive. Enfin, le syndrome de Down résulte habituellement d'une trisomie 21 et se caractérise par un vieillissement précoce avec une espérance de vie d'environ 35 ans.

Ces maladies peuvent servir de modèle d'étude du vieillissement. [41]

1.3 Effets du vieillissement sur l'organisme

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression (effort, stress, maladies aiguës). Il faut souligner que cette réduction fonctionnelle liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre (vieillissement différentiel inter-organe).

De plus, à âge égal, l'altération d'une fonction donnée, varie fortement d'un individu âgé à l'autre (vieillissement inter-individuel). La population âgée est ainsi caractérisée par une grande hétérogénéité. En effet, les conséquences du vieillissement peuvent être très importantes chez certains sujets âgés et être minimales voire absentes chez d'autres individus du même âge (vieillissement réussi, vieillissement usuel, vieillissement avec maladies).

1.3.1 Effets du vieillissement sur les métabolismes

La composition corporelle se modifie au cours du vieillissement. Ce dernier s'accompagne à poids constant, d'une réduction de la masse maigre (en particulier chez le sujet sédentaire) et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse (en particulier viscérale). La masse maigre diminue de 27% chez l'homme et de 15% chez la femme entre 25 et 70 ans tandis que la masse grasse augmente de 18 % chez l'homme et de 12% chez la femme entre 18 et 85 ans. [4]

Les besoins alimentaires (qualitatifs et quantitatifs) des personnes âgées sont sensiblement identiques à ceux d'adultes plus jeunes ayant le même niveau d'activité physique.

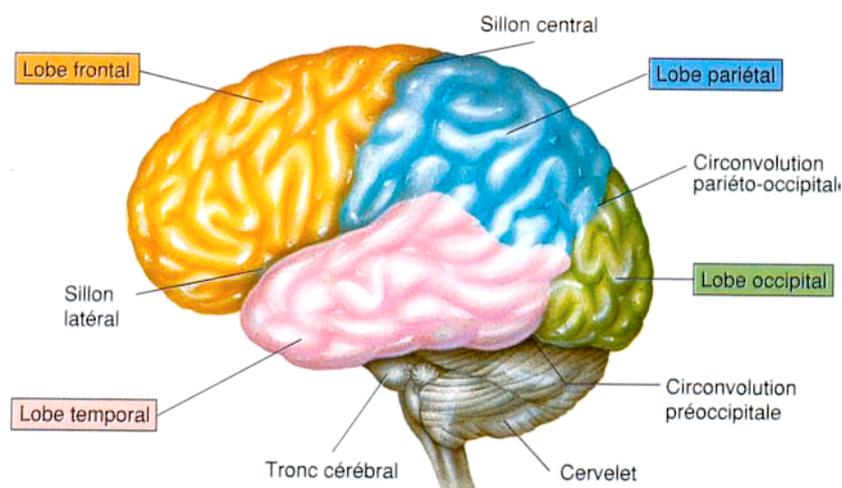
Le métabolisme des glucides est modifié au cours de l'avance en âge. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète sucré ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline.

D'une façon générale, les tests biologiques d'exploration dynamique s'avèrent fréquemment perturbés en raison de la réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations de stress, sans que cette réponse ne soit obligatoirement le témoin d'une pathologie. [41] [4]

1.3.2 Effets du vieillissement sur le système nerveux

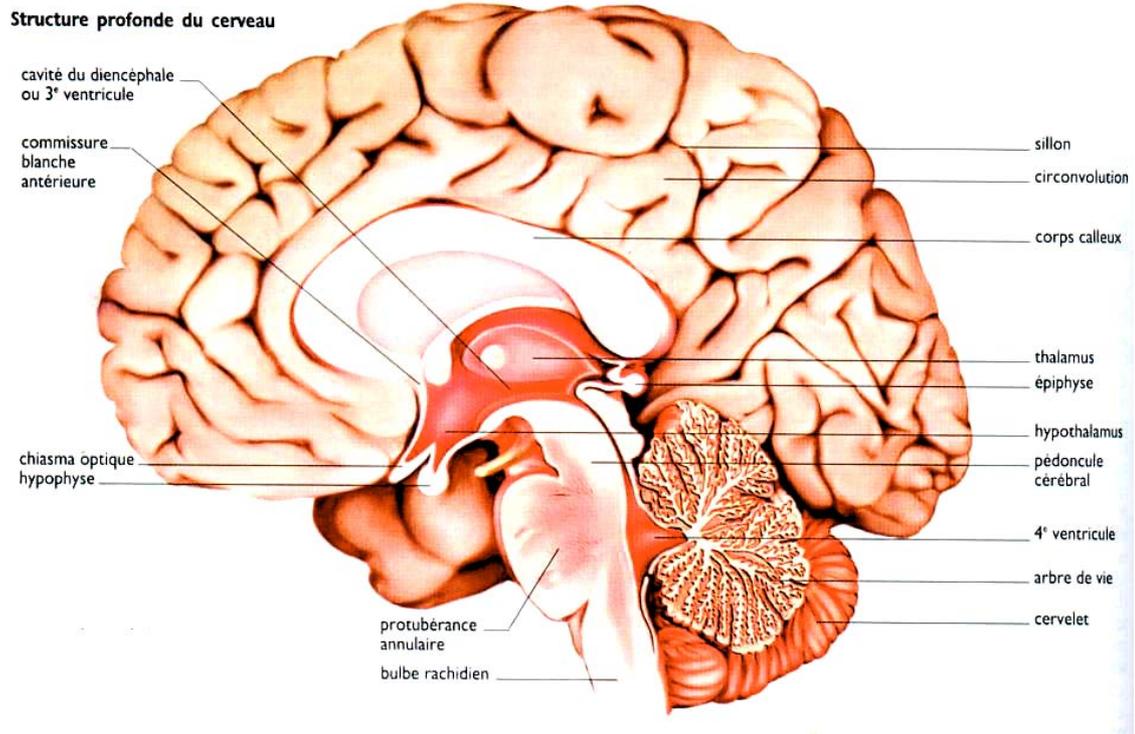
➔ Le cerveau, partie la plus volumineuse et la plus complexe de l'encéphale, est le siège des facultés intellectuelles.

Il comprend deux hémisphères, droit et gauche, réunis par le diencéphale et le corps calleux. Il se situe au dessus du tronc cérébral et du cervelet. Chaque hémisphère est subdivisé par des scissures formant les lobes (Figure 1) : les lobes frontaux en avant (siège de la motricité volontaire), occipitaux en arrière (siège des voies visuelles), pariétal (siège de la sensibilité consciente) et temporaux latéralement (siège notamment de l'audition). Les lobes sont creusés par des sillons formant des plis. [38]



• Figure 1: Lobes cérébraux [58]

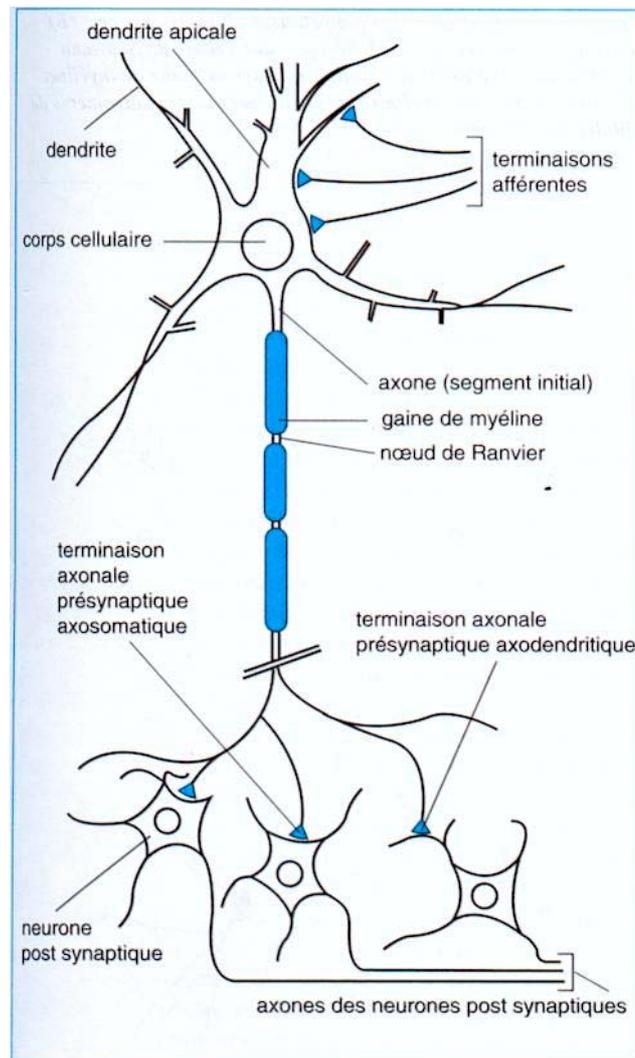
Le cerveau est également creusé de cavités, ou ventricules, remplies de liquide céphalorachidien nourricier et protecteur (Figure 2). Il est entouré des méninges.



• Figure 2: Structures profondes du cerveau [38]

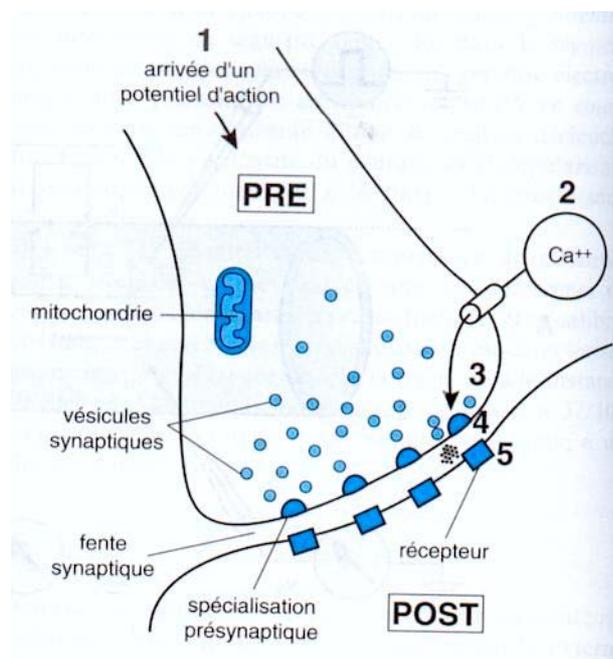
Chaque hémisphère est constitué, comme le reste du système nerveux, par une coquille périphérique de substance grise, le cortex cérébral, enveloppant l'abondante substance blanche sous-corticale. Dans la profondeur de la substance blanche est située une autre région de substance grise qui forme les noyaux gris centraux. La substance grise est essentiellement constituée de corps de neurones et de synapses. La substance blanche est, elle, constituée de fibres myélinisées. Le diencephale est composé essentiellement de deux gros noyaux gris symétriques, les thalamus. Ces derniers surmontent l'hypothalamus qui se prolonge par deux glandes, l'hypophyse en bas et l'épiphyse en arrière (Figure 2). [38]

➔ Le neurone (cellule nerveuse) est l'élément fonctionnel du système nerveux (Figure 3). Les neurones sont constitués d'un corps cellulaire, de multiples prolongements, les dendrites, qui reçoivent les messages, et d'une fibre nerveuse, appelée axone, qui transmet ces messages aux neurones suivants.



• Figure 3: Structure d'un neurone [24]

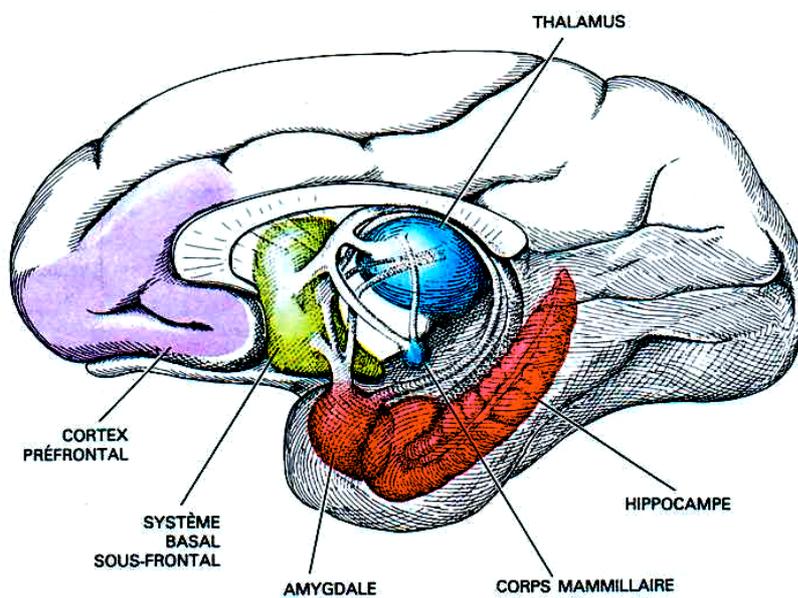
Le point de jonction entre deux neurones est appelé synapse et permet la transmission de messages entre les neurones par l'intermédiaire de neurotransmetteurs comme le montre la figure 4. La synapse est constituée d'une terminaison axonale (partie pré-synaptique) et de la membrane d'un neurone postsynaptique ; cette dernière est soit celle d'une dendrite soit celle du corps cellulaire. La partie présynaptique renferme des mitochondries, des vésicules synaptiques, des spécialisations membranaires. La partie postsynaptique contient les récepteurs des neurotransmetteurs. L'arrivée d'un potentiel d'action dépolarise la terminaison présynaptique (1), et entraîne l'entrée d'ions calcium (2). L'augmentation de la concentration en ions calcium déclenche la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane (3) puis la libération du neurotransmetteur (4) et enfin la fixation de ce dernier avec le récepteur postsynaptique (5). [24]



• Figure 4: Fonctionnement d'une synapse [24]

(PRE = présynaptique ; POST = postsynaptique)

→ Le système limbique, situé dans la région médiane et profonde du cerveau, est un ensemble de structures cérébrales jouant un rôle majeur dans la mémoire et les émotions, de même que dans l'élaboration des comportements. Il forme une sorte d'anneau situé à la face interne de chaque hémisphère cérébral et comporte notamment des formations nerveuses appelées amygdale et hippocampe (Figure 3). [38]

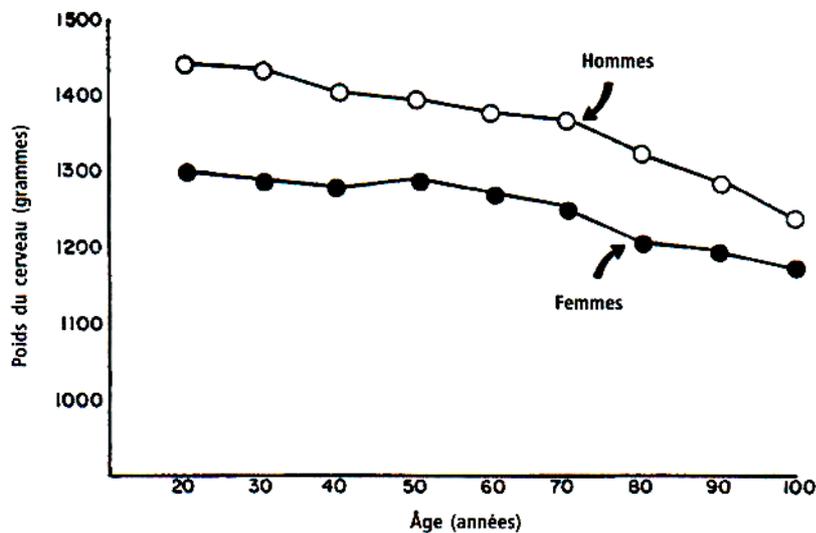


• Figure 5: Structure du système limbique [37]

Le vieillissement du cerveau se traduit par des changements structuraux, biochimiques, vasculaires et fonctionnels.

1.3.2.1 Les changements structuraux

Le poids du cerveau baisse après la cinquantaine d'environ 2% par décennie (Figure 6). Il se constitue une atrophie corticale qui prédomine au niveau du cortex frontal, temporal et au niveau de l'amygdale. De ce fait, le rapport LCR (Liquide Céphalo-Rachidien)/volume crânien augmente. En tomographie (examen radiologique utilisant un scanner à rayon X), une dilatation des ventricules, un élargissement des sillons et une légère atrophie corticale sont compatibles avec un vieillissement normal.



• Figure 3: Effets de l'âge sur le poids du cerveau de la femme et de l'homme [62]

Les neurones ne se divisent pas et ne se renouvellent pas. L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, survient inéluctablement et entraîne une diminution progressive du nombre de neurones. Elle est constatée préférentiellement dans le cortex frontal, le cortex temporal, l'amygdale et le locus niger. Le nombre de dendrites diminue également.

Les neurones se chargent progressivement de lipofuscine (« pigment de vieillesse »), pigment résultant d'une dégradation des organites intracellulaires, qui peut constituer 10 à 15% du volume cellulaire. La lipofuscine résulte de la peroxydation de lipides et elle est constituée d'une portion lipidique et d'une portion protéique.

On observe également l'accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires dans les neurones de l'hippocampe au cours du vieillissement normal. On trouve également ces enchevêtrements au niveau du cortex lors de pathologie comme la maladie d'Alzheimer (affection neurologique chronique, d'évolution progressive, caractérisée par une altération intellectuelle irréversible aboutissant à un état démentiel). [40] [41] [62]

1.3.2.2 Les changements biochimiques

Les neurones communiquent entre eux et avec leurs cibles cellulaires grâce à des neurotransmetteurs. Les systèmes de neurotransmission sont inégalement sensibles au vieillissement.

- Le système dopaminergique :

Il existe trois systèmes dopaminergiques principaux :

- La voie nigrostriée contrôle la motricité en particulier le tonus et l'initiation du mouvement.
- La voie méso-limbique contrôle l'émotivité et l'affectivité.
- La voie méso-corticale participe au contrôle de la vigilance, de l'attention, et de la motivation.

Il existe une réduction de 3 à 5% par décade du fonctionnement de la voie nigrostriée. Les enzymes, assurant la synthèse des neurotransmetteurs et leurs récepteurs, diminuent. A l'inverse, les enzymes d'inactivation telles que la monoamine-oxydase (MAO) ou cathécol-o-méthyl-transférase (COMT) augmentent.

- Les systèmes noradrénergique et sérotoninergique sont peu modifiés.

- Le système cholinergique :

Il est très influencé par l'âge. La concentration de l'enzyme de synthèse, la choline-acétyl-transférase (CAT) diminue dans le cortex frontal, temporal et dans l'hippocampe. L'atteinte de ce système entraîne des troubles mnésiques.

- L'activation du système gabaergique diminue avec l'âge. La glutamate décarboxylase, qui permet la synthèse de l'acide gamma aminobutyrique ou GABA par décarboxylation du glutamate, diminue. [40] [41] [62]

2.3.2.3 Les changements vasculaires

La circulation cérébrale est préservée en priorité quel que soit l'état circulatoire général. Le débit sanguin cérébral global n'évolue pas beaucoup avec l'âge chez le sujet normal. Quand il diminue, il serait plus la conséquence que la cause du vieillissement cérébral. [41]

2.3.2.4 Les changements fonctionnels

Les gestes moteurs fins deviennent plus lents et les mouvements grossiers, en particulier ceux qui ont trait à la posture et à la démarche, sont altérés.

Le vieillissement s'accompagne d'une réduction et d'une déstructuration du sommeil. Il faut plus de temps pour s'endormir et le nombre d'éveils par nuit augmente. La durée du sommeil profond diminue.

Les performances intellectuelles sont altérées avec l'âge, mais le vieillissement cognitif est cependant très hétérogène. Certains sujets conservent un haut niveau de performance intellectuelle, d'autres non. Chez les sujets qui subissent des modifications, toutes les capacités n'évoluent pas parallèlement.

Les capacités habituellement conservées sont :

- l'intelligence cristallisée qui correspond à la faculté de jugement et qui est d'avantage liée aux connaissances, aux expériences passées
- la capacité de comparaison et de confrontation avec des expériences antérieures
- la créativité artistique
- la mémoire des faits anciens.

Les capacités susceptibles de diminuer sont :

- l'intelligence fluide qui correspond à la faculté de raisonner, de résoudre de nombreux problèmes, de s'adapter à de nouvelles situations
- la mémoire d'acquisition ou d'apprentissage
- la vitesse d'exécution et de réponse.

On observe également des troubles psychoaffectifs qui sont très variés selon les individus. La diminution des capacités physiques intellectuelles sensorielles, auditives, visuelles, sexuelles ainsi que la solitude et le sentiment d'inutilité provoquent l'anxiété, l'angoisse, la mélancolie... La fréquence des états dépressifs est très importante chez les personnes âgées.

L'ensemble de ces modifications neuropsychologiques concourt à majorer la vulnérabilité cérébrale des personnes âgées et à faciliter l'apparition d'états confusionnels (faillite temporaire et réversible du fonctionnement cérébral) ou de syndromes démentiels (état d'altération progressive et irréversible des fonctions cognitives). [40] [41] [62]

1.3.3 Effets du vieillissement sur les organes des sens

Le vieillissement oculaire s'accompagne d'une réduction de l'accommodation (presbytie) gênant la lecture de près. Ce processus débute dès l'enfance, mais les conséquences fonctionnelles apparaissent vers l'âge de la cinquantaine. Il se produit également une opacification progressive du cristallin débutant à un âge plus tardif et diminuant la vision (cataracte). Il peut également se produire une accumulation de l'humeur aqueuse augmentant ainsi la pression intraoculaire et pouvant altérer le champ visuel (glaucome chronique).

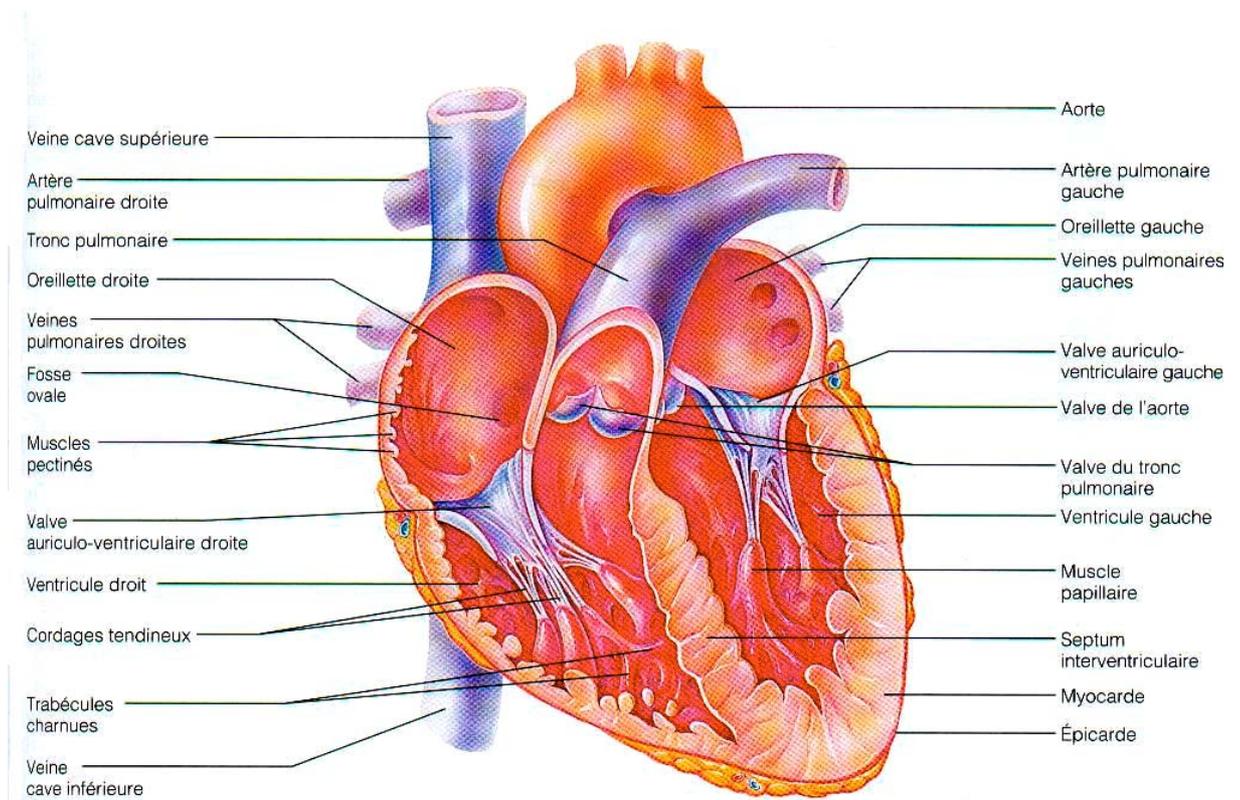
Le vieillissement de l'appareil cochléovestibulaire s'accompagne d'une perte progressive de l'audition (portant principalement sur les sons aigus) à l'origine d'une presbyacousie et d'une perte de l'équilibre.

Les modifications du goût et/ou de l'olfaction au cours du vieillissement ne sont pas encore bien définies. [41]

1.3.4 Effets du vieillissement sur le système cardiovasculaire

1.3.4.1 Vieillissement du cœur

Le cœur est une pompe qui permet, par ses contractions régulières, la circulation du sang dans l'organisme à l'intérieur des vaisseaux (Figure 7).



• Figure 4: Le cœur et son fonctionnement [47]

Au cours du vieillissement, le fonctionnement du cœur s'altère. Le cœur sénile se caractérise par la perte de sa capacité de contraction et d'adaptation à des variations d'efforts, surtout rapides. Son affaiblissement avec l'âge est dû à plusieurs phénomènes concomitants dont les plus importants sont la perte d'éléments contractiles, l'augmentation relative de la proportion du tissu conjonctif intramusculaire (fibrose) et la multiplication des troubles du rythme cardiaque.

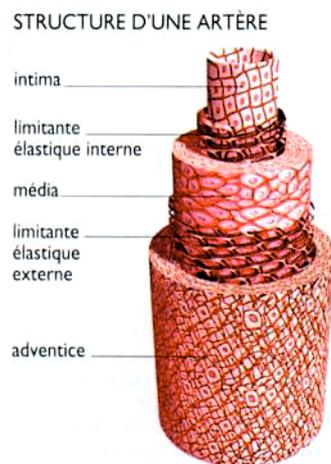
En effet, le débit cardiaque au repos est stable et peu diminué à l'effort avec l'avance en âge. Toutefois, le vieillissement cardiaque s'accompagne de modifications anatomiques: augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche à l'origine du moins bon remplissage ventriculaire par défaut de la relaxation ventriculaire. Cette altération de la fonction diastolique est habituellement compensée par la contraction des oreillettes (contribution de la systole auriculaire) et la préservation de la fonction systolique ventriculaire qui contribuent au maintien du débit cardiaque. [37]

1.3.4.2 Vieillissement de la paroi artérielle

Les artères subissent également des modifications au cours du vieillissement.

Elles sont constituées de trois couches qui sont de l'intérieur vers l'extérieur respectivement (Figure 8):

- l'intima qui est lisse et mince et constituée de cellules endothéliales,
- la média qui est épaisse, musculaire et élastique,
- l'adventice qui est fibreuse et résistante. [38]



• Figure 5: Structure d'une artère [38]

L'importance relative et la structure de ces couches varient selon le calibre et la fonction de l'artère. Certaines artères sont plutôt élastiques tandis que d'autres sont plutôt musculaires. Par exemple, l'artère radiale est une artère musculaire de petit calibre tandis que l'artère carotide est une artère élastique de gros calibre.

Le vieillissement de la paroi artérielle entraîne des modifications structurales entraînant elles-mêmes des modifications fonctionnelles.

- Modifications structurales :

On observe deux types de phénomènes au cours du vieillissement de la paroi artérielle:

- L'artériosclérose se caractérise par des dépôts diffus de calcium et de cholestérol s'observant tout au long de la paroi des vaisseaux. Le calcium et le cholestérol qui ont une forte affinité pour les fibres élastiques s'y accumulent entraînant une perte d'élasticité et un durcissement de la paroi des vaisseaux.
- L'athérosclérose correspond à une variété d'artériosclérose caractérisée par les plaques d'athéromes. Ces plaques correspondent à des dépôts lipidiques, dans l'intima, associés à une augmentation du tissu conjonctif dans les couches sous-intimales. Ces dépôts graisseux débutent dès l'enfance et évoluent avec le temps.

La calcification progressive des vaisseaux semble l'unique facteur étroitement lié à l'âge car les dépôts graisseux, même s'ils se déposent progressivement au cours de la vie, sont fortement liés avec un régime alimentaire riche en graisse. [37] [41] [62]

- Modifications fonctionnelles :

Ces modifications structurales entraînent une diminution de la compliance artérielle qui rend compte de l'augmentation de la pression artérielle systolique avec l'âge.

De plus, l'une des conséquences les plus sérieuses de l'athérosclérose est l'atteinte des artères coronaires responsables de l'irrigation du muscle cardiaque. L'athérosclérose des coronaires conduit à la maladie coronarienne, également appelée maladie cardiaque ischémique (MCI), qui se caractérise par une réduction d'apport sanguin au cœur avec, comme résultat, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde. [37] [41] [62]

1.3.5 Effets du vieillissement sur l'appareil respiratoire

La diminution de la compliance pulmonaire, de la compliance thoracique et la réduction de volume des muscles respiratoires rendent compte de la réduction de la capacité ventilatoire au cours du vieillissement. On constate une augmentation du volume aérien non mobilisable en fin d'expiration et une réduction du calibre des bronches distales qui diminue les débits expiratoires (c'est à dire la baisse du rapport volume expiré / unité de temps). Le débit expiratoire est étudié par le VEMS (Volume expiratoire maximum seconde) ou par le débit expiratoire de pointe.

Par ailleurs, la capacité de diffusion de l'oxygène et la pression partielle en oxygène du sang artériel diminuent progressivement avec l'âge. [41]

1.3.6 Effets du vieillissement sur l'appareil digestif

Le vieillissement s'accompagne de modifications de l'appareil bucco-dentaire, d'une diminution du flux salivaire, d'une diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et d'une hypochlorhydrie gastrique.

Par ailleurs, le transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme. La fonction pancréatique exocrine n'est que modérément altérée.

Le vieillissement est associé à une diminution de la masse et du débit sanguin hépatiques. La réduction de la clairance métabolique en résultant peut-être diminuée pour certains médicaments. [41]

1.3.7 Effets du vieillissement sur l'appareil locomoteur

Le vieillissement de l'appareil locomoteur correspond à un vieillissement des muscles squelettiques, des os et des articulations.

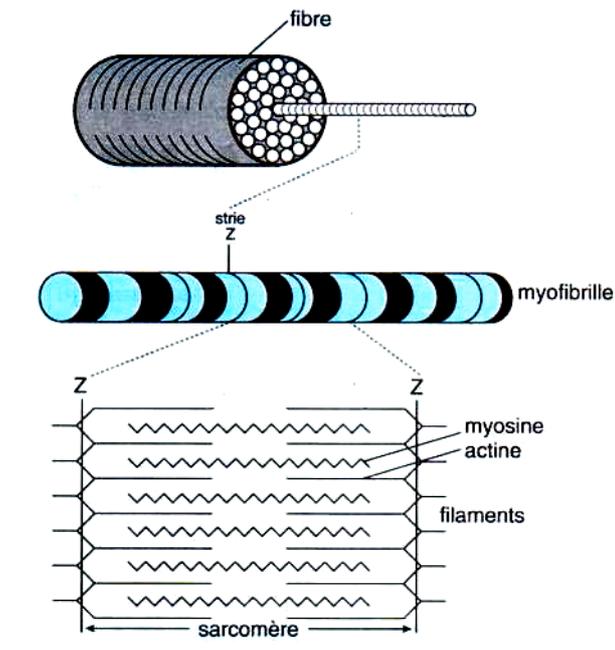
1.3.7.1 Le vieillissement des muscles squelettiques

Au cours du vieillissement, on observe une diminution de la force qui affecte tous les groupes musculaires. La force musculaire est maximale entre 20 et 30 ans et ensuite elle décline de façon continue, à un rythme qui s'accélère progressivement avec l'âge, mais qui varie selon les groupes musculaires étudiés. Le muscle du diaphragme est peu affecté par le vieillissement et il est actif tout au long de la vie. Par contre, le muscle soléaire, qui peut être inactif chez une personne en perte de mobilité, a tendance à s'affaiblir avec l'âge. Le vieillissement des muscles est un point important car les muscles sont très largement distribués dans tout l'organisme et représentent la majeure partie de la masse maigre corporelle qui correspond à la masse corporelle sans les os, les minéraux, la graisse et l'eau. [62]

1.3.7.1.1 Morphologie et rôle du muscle squelettique

Les muscles squelettiques ou muscles striés unissent les os et permettent ainsi la mobilité. Leur fonction principale est la contraction, contrôlée par le cerveau.

Le muscle est constitué de fibres musculaires (ou cellules musculaires). Les fibres musculaires contiennent des fibrilles ou myofibrilles, elles-mêmes constituées de filaments ou myofilaments épais et fins qui s'interpénètrent, disposés longitudinalement en sarcomères. La répétition des sarcomères rend compte de l'aspect unique en bandes du muscle strié. Un sarcomère va d'une ligne Z à l'autre. Les myofilaments sont constitués de protéines contractiles, myosine, actine, tropomyosine et troponine (Figure 9). La myosine correspond aux filaments musculaires épais et les trois autres, aux filaments fins. Les molécules d'actine et de myosine sont reliées entre elles par des ponts transversaux qui correspondent à des portions de molécules de myosines (têtes de myosines) qui s'étendent depuis la surface des filaments épais jusqu'aux filaments fins.



• Figure 6: Structure de la fibre musculaire squelettique [24]

Les fibrilles du muscle sont entourées d'un système sarcotubulaire qui est composé d'un système T (ou tubules T) et d'un réticulum sarcoplasmique. Le système T a pour fonction de transmettre rapidement à l'ensemble des myofibrilles le potentiel d'action de la membrane cellulaire. Le réticulum sarcoplasmique participe aux mouvements du calcium et au métabolisme musculaire. [24]

La contraction musculaire correspond au raccourcissement de chacun des sarcomères. Celui-ci résulte du glissement des filaments fins d'actine le long des filaments épais de myosine, lorsque des ponts de liaison se forment entre les sites actifs de ces deux structures. La formation de ces ponts de liaison est associée à l'hydrolyse de molécules d'ATP. Cette hydrolyse se produit suite à la dépolarisation de la jonction neuromusculaire et à la propagation du potentiel d'action par le système T qui déclenche la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique.

Les réactions des fibres musculaires aux stimulations nerveuses ne sont pas toutes identiques. Ils existent des fibres musculaires à contraction lente (type I) et des fibres musculaires à contraction rapide (type II). Les muscles sont un mélange de ces deux types de fibres dont la proportion de chacune varie d'un muscle à l'autre et d'un individu à l'autre. [24]

1.3.7.1.2 Les effets du vieillissement sur les muscles squelettiques

Le vieillissement du muscle squelettique se traduit par différents changements :

Des changements anatomiques :

- Les muscles s'atrophient entraînant une diminution de la masse musculaire (ou sarcopénie) qui est de l'ordre de 3 à 5% par décennie à partir de l'âge de 30 ans avec une nette accélération à partir de 60 ans.
- La couleur rouge-brun du muscle, due à la présence du pigment myoglobine, a tendance à pâlir.
- Le muscle jaunit en raison d'un dépôt de lipofuscine et d'une augmentation des cellules adipeuses ou prend une teinte grise à cause d'une augmentation du tissu conjonctif (fibreuse). [62]

Des changements histologiques :

- Les fibres musculaires de type II surtout diminuent en nombre et leur taille est plus variable tandis que les fibres I sont peu modifiées avec l'âge.
- Le système T et le réticulum sarcoplasmique prolifèrent.
- La synthèse des protéines contractiles diminue.
- Le nombre de mitochondrie diminue.

Des changements fonctionnels :

- La force musculaire diminue.

En même temps que se produisent ces changements musculaires, la jonction neuromusculaire se dégrade également et la transmission de l'influx nerveux se fait moins bien. [62]

<p>Le vieillissement du muscle squelettique se traduit au plan histologique par une diminution de la densité en fibres musculaires (principalement de type II), au plan anatomique par une réduction de la masse musculaire (sarcopénie) et au plan fonctionnel par une diminution de la force musculaire.</p>

1.3.7.2 Le vieillissement des os

Le squelette, la partie la plus lourde et la plus durable de l'organisme, est le tissu qui fournit la charpente du corps; ses propriétés découlent des caractéristiques uniques du tissu osseux. En plus de jouer un rôle de support pour les autres structures, l'os est une réserve de calcium et de d'autres minéraux et aide ainsi à préserver l'homéostasie des minéraux; de plus, en association avec le poumon et le rein, il participe au maintien de l'équilibre acidobasique en tant que source additionnelle de tampons phosphates et carbonates.

1.3.7.2.1 La structure et les fonctions de l'os

- **Structure de l'os**

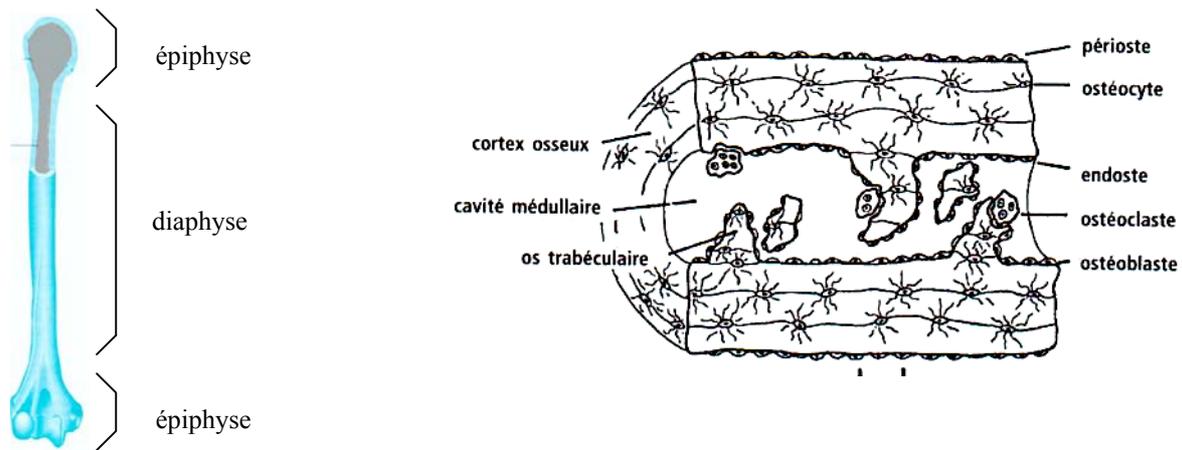
L'os est une forme particulièrement dure de tissu conjonctif composé de cellules osseuses, ou ostéocytes, enchâssées dans une matrice protéique collagénique, elle-même imprégnée de sels minéraux, principalement de phosphate de calcium. La matrice comprend deux phases: une organique, composée de collagène, de protéines et de glucosaminoglycanes, et une inorganique, surtout faite d'hydroxyapatite (phosphate de calcium) et de d'autres minéraux en petite quantité. Ce sont les fibres de collagène qui confèrent à l'os son élasticité et les minéraux, sa dureté. Malgré certaines variations individuelles, on peut dire que l'os est composé dans l'enfance de deux tiers de tissu conjonctif et dans la vieillesse, de deux tiers de minéraux. Ce changement rend l'os âgé moins flexible et plus fragile.

D'un point de vue histologique, un os long adulte comprend (Figure 10) :

- l'os spongieux ou « trabéculaire », situé aux extrémités (ou épiphyse), formé de travées qui s'enchevêtrent en formant un réseau tridimensionnel complexe et qui déterminent des cavités contenant les cellules de la moelle osseuse (ou moelle rouge ou moelle hématopoïétique)
- l'os « compact », entourant l'os spongieux au niveau de l'épiphyse et situé à la partie centrale de l'os (ou diaphyse), délimitant une cavité occupée par un tissu jaunâtre riche en adipocytes (ou moelle jaune).

Tant au niveau de l'os spongieux que de l'os compact, le tissu osseux est recouvert par un tissu conjonctif externe, le périoste, et un tissu conjonctif interne, l'endoste.

L'os réticulaire (ou « en sucre mouillé ») correspond à une forme immature de l'os qui participe à la réparation des fractures. [54]



• Figure 7: Structure de l'os [62], [31]

Les cellules de l'os interviennent principalement dans le remodelage osseux (processus de formation et de résorption osseuses).

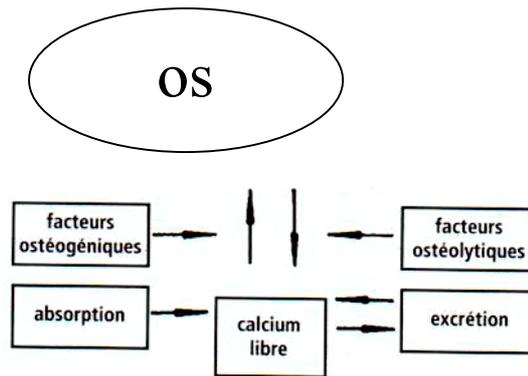
→ Les ostéoblastes, situés dans le périoste et dans l'endoste, fabriquent la matrice de l'os. Ils sécrètent le collagène qui constitue la matrice. La matrice se calcifie ensuite par un processus de minéralisation. Une fois qu'ils sont complètement inclus dans la matrice calcifiée, les ostéoblastes portent le nom d'ostéocytes.

→ Les ostéocytes ont de longs prolongements cytoplasmiques qui s'étendent dans tout l'os et forment les jonctions occlusives avec les autres ostéocytes.

→ Les ostéoclastes, qui se retrouvent aux mêmes endroits que les ostéoblastes, résorbent l'os par phagocytose et digestion à l'intérieur de leur cytoplasme. [31]

Les ostéoblastes assurant l'ostéogénèse et les ostéoclastes assurant la résorption osseuse permettent ainsi le maintien de la structure osseuse.

Le calcium des os provient du calcium libre du sang qui dépend lui-même d'une absorption adéquate, dans le tube digestif surtout. Le niveau du calcium circulant dépend aussi de l'excrétion, qui a lieu principalement au rein. Un certain nombre de facteurs stimulent l'ostéogénèse en activant les ostéoblastes et d'autres, la résorption osseuse en stimulant l'activité des ostéoclastes (Figure 11).



• Figure 8: Les facteurs qui contribuent au maintien de la structure de l'os [62]

• Les fonctions de l'os

Les fonctions de l'os sont diverses :

- supporter le corps et les charges contre la pesanteur
- assurer la rigidité qui permet la locomotion
- assurer la protection des organes internes (rôle de la cage thoracique, des vertèbres et du crâne)
- réguler la concentration plasmatique de calcium
- servir de réservoir de calcium, de phosphates inorganiques et de d'autres minéraux
- produire les globules sanguins à l'aide de la moelle osseuse. [31]

1.3.7.2.2 Le remodelage osseux et vieillissement

Grâce au remodelage osseux, l'os est en perpétuelle transformation. L'os n'est jamais inactif du point de vue métabolique et il remodèle et réutilise constamment ses réserves de minéraux en fonction des stress mécaniques qu'il subit. Le principal site de remodelage est l'os spongieux où se trouve logée la moelle osseuse.

Au début de la vie adulte, il y a très peu de changement de la masse nette de l'os. Avec le vieillissement, l'équilibre entre les taux de formation et de résorption osseuse est rompu et ceci finit par causer une diminution de la masse osseuse ou ostéopénie.

On peut suivre la progression de la perte osseuse en faisant le décompte des canaux de Havers, ou « ostéons » ; ces éléments de l'os sont constitués d'un

cylindre osseux qui contient les vaisseaux sanguins et les nerfs. À mesure que l'âge avance, il y a une augmentation de leur nombre qui coïncide avec un allongement de la diaphyse à partir des extrémités des os longs.

Passé l'âge de 40 ans, le taux d'ostéogénèse se maintient, mais la résorption s'accélère. Après plusieurs décennies, la masse squelettique peut avoir ainsi diminuée de moitié par rapport à celle qui existait à 30 ans. [62]

Cette perte osseuse est surtout confinée à la région interne de l'os. Avec le vieillissement, en effet, le tissu périoste à la surface externe de l'os a tendance à demeurer constant ou même, dans certains cas, à augmenter (comme les métacarpes de la main), contrairement au tissu endoste, situé du côté interne de l'os, où la résorption s'accélère. [62]

Ce phénomène de résorption osseuse peut s'accélérer et devenir pathologique. C'est l'ostéoporose.

1.3.7.2.3 L'ostéoporose

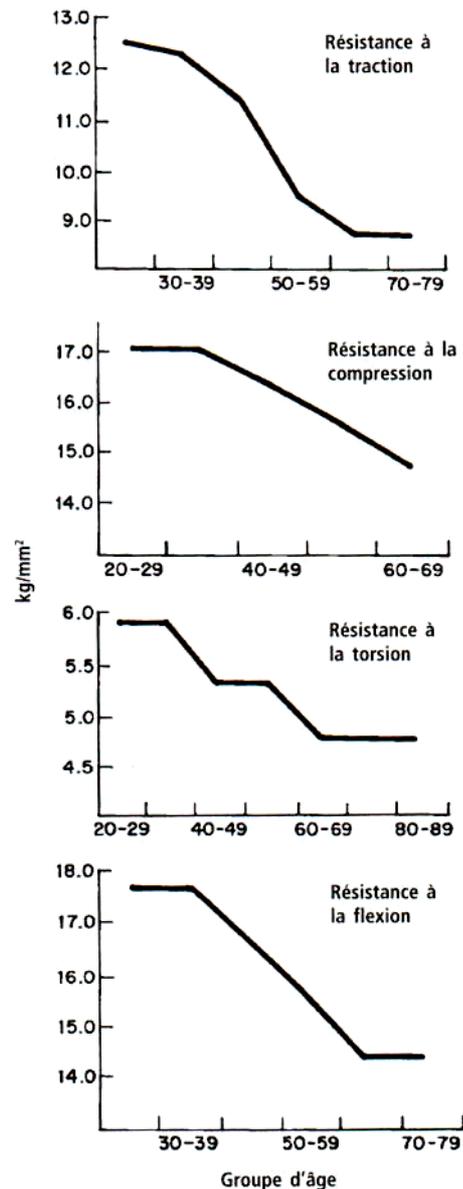
La définition de l'ostéoporose, retenue lors de la conférence internationale de consensus sur l'ostéoporose qui a eu lieu en 1993, est « **une maladie dans laquelle une masse osseuse basse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux contribuent à accentuer la fragilité osseuse et de ce fait, à augmenter le risque de fracture** ». La perte de résistance de la trame osseuse est étroitement liée aux bouleversements hormonaux de la ménopause. D'où la précocité de ce phénomène chez la femme, qui perd environ 40% de son capital osseux trabéculaire entre 40 et 80 ans, tandis que chez l'homme, ce déclin est plus progressif, 27% entre 20 et 80 ans.

La ménopause correspond à l'arrêt définitif des menstruations qui résultent de la perte d'activité folliculaire ovarienne. La sécrétion œstrogénique disparaît à ce niveau. La ménopause s'accompagne de différents symptômes dont les bouffées de chaleur, l'anxiété, l'irritabilité, la dépression parfois, la baisse de la libido...

On distingue deux grands types d'ostéoporose. Un premier type, de survenue précoce, concerne l'os trabéculaire et est imputable à la ménopause, auquel il fait généralement suite dans les 10 ans environ. Cette ostéoporose se manifeste surtout par des tassements vertébraux et des fractures du poignet. Le second type d'ostéoporose survient après 70 ans, et concerne principalement les femmes (2 contre 1 homme) : il se manifeste surtout par des fractures du col du fémur et intéresse aussi bien l'os trabéculaire que l'os cortical.

1.3.7.2.4 La résistance osseuse et fractures

L'une des grandes propriétés de l'os est sa résistance qui lui permet de supporter les forces occasionnées par les mouvements de la vie quotidienne. Cette résistance diminue de façon constante au cours de la vie (Figure 12). A partir de la trentaine, la résistance à la traction, à la compression, à la torsion et à la flexion diminue progressivement jusqu'à une stabilisation vers la soixantaine.



• Figure 9: Les changements de la résistance de l'os (exprimée en kg /mm²) avec l'âge (exprimé en nombre d'années) [62]

La diminution de la résistance des os, due à une perte progressive de la masse osseuse, peut entraîner des fractures.

Chez le vieillard le type de fractures est très différent de celui de l'adulte jeune. En effet entre 20 et 50 ans, il faut un événement très violent pour causer une fracture, alors que chez le vieillard il suffit parfois d'un traumatisme d'une faible intensité ou modérée.

Les conséquences de cette perte osseuse apparaissent habituellement à 40, 45 ans chez la femme et à 50, 60 ans chez l'homme. Le taux de résorption osseuse étant plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Cela est la conséquence de la ménopause qui accélère les pertes osseuses.

Vers l'âge de 60 ans, l'incidence des fractures de compression des vertèbres lombaires est de 25% plus élevée chez les femmes que chez les hommes et celle des fractures du radius, 10 fois plus fréquentes.

Après l'âge de 60 ans, chez la femme, l'incidence des fractures du fémur proximal double tous les 10 ans et vers l'âge de 75 ans, 50% des femmes présentent des fractures de compression de la colonne. L'os devient tellement fragile que de simples forces de tension occasionnées par les activités de la vie normale peuvent être suffisantes pour causer des fractures. [62]

Le vieillissement osseux se caractérise par la réduction de la densité minérale osseuse ou ostéopénie (principalement chez la femme sous l'effet de la privation oestrogénique de la ménopause) et par la diminution de la résistance mécanique de l'os. [62] [38]

1.3.7.3 Vieillissement des articulations

Le vieillissement du cartilage articulaire se caractérise essentiellement par la diminution de son contenu en eau, la réduction du nombre de chondrocytes et la modification de sa composition en glycosaminoglycanes. Ces modifications génèrent un amincissement du cartilage et une altération de ses propriétés mécaniques à l'origine d'une fragilité, accentuée par l'existence d'ostéophytes marginaux. [41]

1.3.8 Effets du vieillissement sur l'appareil urinaire

Au cours du vieillissement il se produit une perte du nombre de néphrons fonctionnels (variable d'un individu à l'autre), induisant une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein. La clairance de la créatinine des personnes âgées de 80 ans est d'environ la moitié de celle de sujets de 20 ans ayant le même poids. Cependant les résultats de certaines études telles que l'étude longitudinale de Baltimore [43] démontrent que cette modification de la fonction rénale épargne certains individus âgés et résulterait plus des effets cumulés de différents processus pathologiques (immunologiques, infectieux, toxiques, ischémiques...) que des effets propres du vieillissement.

La fonction tubulaire est aussi modifiée au cours du vieillissement. Les capacités de concentration et de dilution des urines diminuent progressivement avec l'avance en âge. [41]

1.3.9 Effets du vieillissement sur les organes sexuels

Chez la femme, le vieillissement des organes sexuels correspond aux conséquences de la ménopause décrite précédemment.

Chez l'homme, il se produit une diminution progressive de la sécrétion de testostérone qui est variable d'un individu à l'autre. Une proportion importante d'hommes âgés conserve une spermatogenèse suffisante pour procréer. Le vieillissement s'accompagne d'une augmentation du volume de la prostate.

Le retentissement du vieillissement sur la fonction sexuelle est variable d'un individu à l'autre, et est influencé par le statut hormonal, mais aussi par des facteurs sociaux, psychologiques et culturels. [41]

1.3.10 Effets du vieillissement sur la peau et ses annexes

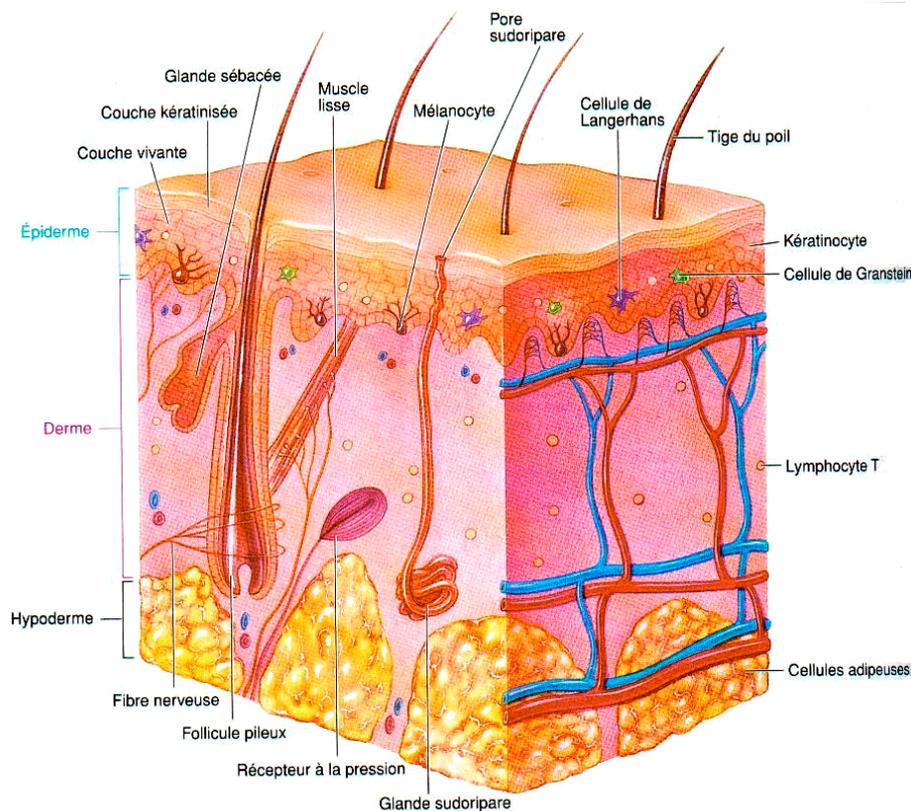
La peau représente environ 16% du poids du corps humain. Elle assure la protection de l'organisme vis-à-vis du milieu extérieur et joue le rôle d'intermédiaire entre l'environnement et le milieu intérieur de l'organisme. Son vieillissement, influencé à la fois par les facteurs externes et internes, est souvent considéré comme révélateur de la santé de l'ensemble de l'organisme.

Les fonctions biologiques de la peau sont multiples :

- isolement physique et protection de l'organisme
- régulation thermique et hydrique
- capacité d'autoréparation
- réception de stimuli sensoriels (toucher, pression, température et douleur)
- excrétion de déchets métaboliques par les glandes sudoripares

1.3.10.1 Structure de la peau

La peau est constituée de trois couches superposées l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 13) :



• Figure 10: La structure de la peau [58]

➔ L'épiderme est un épithélium comprenant différents types de cellules :

- Les kératinocytes, les plus abondantes, synthétisent une protéine protectrice, la kératine.
- Les mélanocytes sécrètent la mélanine, pigments dont la synthèse augmente le bronzage de la peau et la protège des effets du soleil.
- Les cellules de Langerhans interviennent dans les mécanismes immunitaires

La couche cornée, la plus superficielle et la plus mince, est composée par les kératinocytes de l'épiderme, modifiés et transformés progressivement en kératine. L'hydratation de cette couche est assurée par le film hydrolipidique.

La lame basale dermo-épidermique sépare l'épiderme et le derme. Elle est élaborée par les kératinocytes de l'épiderme et les fibroblastes du derme.

➔ Le derme est un tissu conjonctif dense constitué de :

- fibroblastes (l'élément cellulaire majeur du derme)
- fibres collagènes (constituées de protéines de collagène)
- fibres élastiques (constituées de protéines d'élastine)

Entre les cellules et les fibres se trouve une substance constituée de mucopolysaccharides dont la fibronectine (glycoprotéine de structure).

Le derme contient également les vaisseaux sanguins et les nerfs de la peau.

➔ L'hypoderme est constitué de cellules musculaires et d'adipocytes. [37] [62]

La peau est associée à des phanères, très riches en kératine (ongles, poils et cheveux), à des glandes (glandes sébacées et sudoripares) et à des terminaisons nerveuses.

1.3.10.2 Modifications de la peau et de ses annexes au cours du vieillissement

Au cours du vieillissement la structure de la peau et de ses annexes (glandes et phanères) se modifient.

➔ Les changements de l'épiderme (Figure 14) :

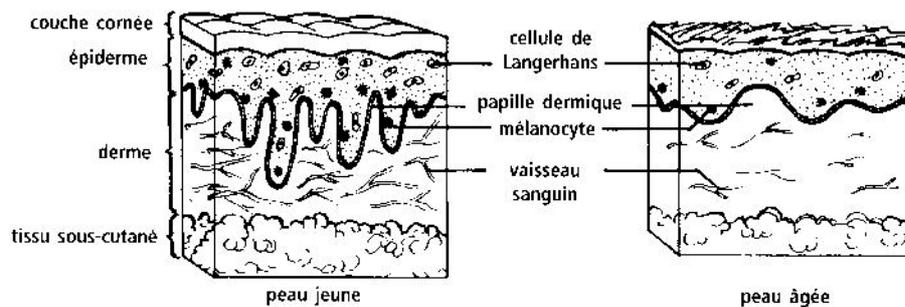
La peau vieillissante devient sèche et rugueuse.

Un aplatissement de la lame basale dermo-épidermique est également observée d'où une plus grande prédisposition des personnes âgées aux ampoules.

Le taux de renouvellement des cellules épidermiques est diminué. Ce phénomène entraîne un ralentissement de la guérison des blessures.

On a également une diminution des mélanocytes qui entraîne une pigmentation moins régulière (tâches brunes) et une capacité de bronzage diminuée.

La diminution des cellules de Langerhans conduit à une diminution des réponses immunes de la peau.



• Figure 11: Changement histologique de la peau au cours du vieillissement [62]

➔ Les changements du derme (Figure 14) :

Le derme devient moins dense chez la personne âgée : il contient moins de cellules et de vaisseaux sanguins.

Au cours de la vie adulte, son contenu en collagène diminue de 1% par année. L'épaisseur de la peau diminue donc progressivement. Les fibres de collagène et d'élastine perdent de leur souplesse. La peau perd donc de son élasticité. Elle devient plus fragile et se répare moins vite.

La pâleur de la peau résulte de la diminution des vaisseaux sanguins qui explique également la plus basse température à la surface de la peau.

➔ Les changements des glandes et des phanères au cours du vieillissement :

Les sécrétions sébacées et sudoripares diminuent et contribuent à la sécheresse cutanée et à la rudesse de la peau.

La diminution des sécrétions sébacées associée à l'amincissement de la peau et à la diminution de la vascularisation sont des obstacles à la thermorégulation.

Les ongles s'amincissent et poussent moins vite.

Les cheveux deviennent grisonnants par la perte de mélanocytes et les follicules pileux diminuent. [37] [41] [62]

1.3.11 Effets du vieillissement sur le système immunitaire

Le système immunitaire confère à l'organisme la capacité à se reconnaître lui-même, le soi, et à le distinguer de l'étranger, le non soi.

Cette reconnaissance du *soi* et du *non soi* est assurée par des cellules mobiles : les lymphocytes. On appelle « antigènes » les substances qui peuvent être perçues par ce système de reconnaissance. Les lymphocytes portent des sites de récepteurs à l'antigène.

La réponse immunitaire peut être de deux types :

- La réponse immunitaire à médiation cellulaire est assurée par des lymphocytes T cytotoxiques qui en sont les effecteurs.
- La réponse à médiation humorale est assurée par les lymphocytes B qui sécrètent des anticorps qui en sont les effecteurs.

Il existe différents types de lymphocytes T :

- Les lymphocytes T cytotoxiques ont une activité cytolytique et détruisent par contact les cellules devenues étrangères.
- Les lymphocytes T auxiliaires ou Helper, Th, sont des cellules régulatrices qui permettent la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps et des lymphocytes T en effecteurs cytotoxiques. Il existe deux sous populations de lymphocytes Th, les lymphocytes Th1 et Th2 qui se distinguent par les cytokines qu'ils produisent. Les cytokines, molécules « message » ou médiateurs solubles, jouent un rôle important en participant aux communications intercellulaires. Elles sont produites par de nombreux types de cellules en réponse à un signal activateur. Par exemple, les lymphocytes Th1 produisent l'IL-2 qui permet le développement d'une immunité à médiation cellulaire, aboutissant à la génération de cellules cytotoxiques, au détriment de la production d'anticorps, tandis que les lymphocytes Th2 produisent l'IL-6 qui favorise l'immunité humorale, avec la production d'anticorps.
- Les lymphocytes T suppresseurs régulent négativement les fonctions des lymphocytes B et de certains lymphocytes T.

Les cellules NK (Natural Killer) sont capables de détruire des cellules infectées ou transformées sans sensibilisation préalable à la différence des lymphocytes T cytotoxiques.

Les macrophages phagocytent les antigènes et peuvent les présenter ensuite à d'autres cellules ou les détruire. [37] [46]

Le vieillissement est caractérisé par un déficit immunitaire global.

La réponse immunitaire humorale est globalement préservée chez les personnes âgées. Cependant les taux circulants de lymphocytes B diminuent avec une moindre affinité des anticorps pour l'antigène. De même, la production d'anticorps par les lymphocytes B dérive vers la production d'autoanticorps (anticorps qui se dirige contre un constituant de l'organisme qui le produit) à l'origine des maladies auto-immunes.

En revanche, les réponses immunitaires à médiation cellulaire sont diminuées, notamment celles impliquant les lymphocytes T.

On note une diminution des lymphocytes T auxiliaires Th1 et cytotoxiques et des cellules NK.

Inversement, les taux de lymphocytes T suppresseurs, des lymphocytes auxiliaires Th2 et du rapport lymphocytes B / lymphocytes T augmentent.

Il se produit également une diminution du poids et des sécrétions du thymus qui est un organe lymphoïde qui joue un rôle important dans l'immunité en particulier dans la maturation des lymphocytes T.

La production des cytokines est également modifiée au cours du vieillissement. La production d'IL-2 est diminuée tandis que celle de l'IL-6 est augmentée.

→ L'IL-2, sécrétée principalement par les lymphocytes Th1 mais également par les macrophages et cellules NK, permettent la croissance et l'activation des cellules T cytotoxiques, l'activation des cellules NK et la division des lymphocytes B. De plus, le nombre de ses récepteurs diminue.

→ L'IL-6, produite par de très nombreuses cellules, induit la synthèse des protéines de l'inflammation et stimule la différenciation des lymphocytes B. Le récepteur de l'IL-6 est exprimé sur certaines cellules tumorales (dans les lymphomes, les myélomes). Cette dernière pourrait ainsi favoriser la prolifération de cellules cancéreuses.

L'immunisation conférée par la vaccination n'est pas altérée chez les personnes âgées en bonne santé, même si les taux d'anticorps produits sont inférieurs à ceux observés chez des sujets plus jeunes. [37] [41] [62] [4]

Au cours du vieillissement, le système immunitaire subit de nombreuses altérations (modification des productions de lymphocytes, de cytokines et apparition d'autoanticorps). Le déclin des défenses immunitaires chez la personne âgée se manifeste par une fragilité excessive aux infections qui représentent environ 50% des causes de décès après 65 ans et par une augmentation des phénomènes auto-immuns et de certains cancers.

1.4 Vieillessement et maladies liées au grand âge: interactions et frontières

Certaines maladies ou syndromes dont la fréquence augmente avec l'âge ont longtemps été confondues avec l'expression du vieillissement.

Il en est ainsi :

- de la maladie d'Alzheimer à début tardif, longtemps considérée comme l'expression du vieillissement cérébral,
- de l'insuffisance cardiaque comme le témoin du vieillissement cardiaque,
- de l'athérosclérose comme celui du vieillissement artériel,
- de l'incontinence vésicale comme la conséquence du vieillissement urinaire.

En fait, on sait aujourd'hui que ces troubles sont en rapport avec des processus pathologiques, certes très fréquents chez les personnes âgées, mais non obligatoires. D'ailleurs, l'étude des centenaires qui illustre le vieillissement extrême est particulièrement intéressante. Le fait que certains centenaires soient indemnes de maladie d'Alzheimer ou d'insuffisance cardiaque, indique que ces troubles ne sont pas l'expression du vieillissement.

L'augmentation de la fréquence de certaines maladies chez les sujets âgés peut s'expliquer de différentes façons :

→ La durée d'exposition à certains facteurs de risque de maladies augmente avec l'avancée en âge (effet cumulatif du temps).

→ Les modifications induites par le vieillissement peuvent dans certains cas faciliter la survenue de maladies.

Par exemple, l'altération de la fonction diastolique et l'augmentation de charge des oreillettes, rendent ces dernières plus vulnérables à un facteur pathologique responsable d'hyperexcitabilité et peuvent ainsi faciliter la survenue d'un trouble du rythme auriculaire.

→ Les progrès de la prise en charge de certaines maladies chez les adultes d'âge moyen contribuent à allonger l'espérance de vie de ces patients et à augmenter la prévalence de certaines maladies.

Par exemple, la diminution de la mortalité résultant d'une meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle et des progrès dans le traitement de l'infarctus du myocarde va révéler l'apparition d'autres affections à un âge plus avancé.

Dans certains cas et en l'état actuel des connaissances, certains effets du vieillissement peuvent contribuer à l'apparition de certaines pathologies. Par exemple, l'ostéopénie qui résulte du vieillissement peut favoriser les tassements vertébraux ou les fractures par insuffisance osseuse, même en l'absence de traumatisme. [41]

1.5 Mécanismes à l'origine du vieillissement

Les différents mécanismes à l'origine de toutes les dégradations liés au vieillissement ne sont pas tous élucidés. Les progrès de la recherche permettent toutefois aujourd'hui de mieux appréhender certains facteurs intervenant dans le processus de vieillissement, mais ce dernier reste un phénomène complexe et multifactoriel. Le génome, les radicaux libres et la glycation non enzymatique des protéines pourraient intervenir dans le vieillissement.

1.5.1 Les facteurs génétiques

Il existerait des relations étroites entre certains facteurs génétiques et le vieillissement. Plusieurs arguments vont dans ce sens.

Il existe tout d'abord une remarquable constance de la durée de vie des espèces. La longévité maximale de la drosophile est d'environ 1 mois, celle de la souris de 3 ans, et celle de l'homme d'environ 120 ans. De plus, la manipulation de certains gènes a pu allonger cette longévité maximale chez le nématode *Caenorabditis elegans* et chez la mouche *Drosophila*. [41]

Chez l'homme, la différence moyenne de longévité entre de faux jumeaux est deux fois plus grande que celle de vrais jumeaux. Ceci montre que la durée de vie est fortement liée à des facteurs génétiques. Chez les centenaires, certains génotypes sont retrouvés plus fréquemment que chez des sujets plus jeunes, indiquant qu'un terrain génétique particulier est associé à une plus grande longévité. Enfin, l'origine génétique des syndromes de vieillissement prématuré comme la progéria, le syndrome de Werner et le syndrome de Down, met en relief le rôle des facteurs héréditaires dans le contrôle du vieillissement.

On sait également que la cellule a une mort génétiquement programmée (apoptose).

De plus, certaines altérations acquises du matériel génétique pourraient intervenir dans le vieillissement. La fréquence des altérations de l'ADN (délétions, mutations) et des anomalies de sa réparation augmente de façon importante avec l'âge. Ces anomalies sont particulièrement fréquentes au niveau de l'ADN mitochondrial entraînant une diminution de la production d'ATP (source d'énergie pour la cellule) et pourraient être induites par des facteurs extérieurs, comme par exemple l'exposition aux radiations, ou bien à des facteurs intrinsèques, comme par exemple la division cellulaire. Il a été

démontré également que les cellules renouvelables n'ont pas un capital de renouvellement illimité. Des travaux menés par Hayflick ont montré qu'il existe un capital de divisions pour plusieurs lignées cellulaires [28] [29]. Il est proportionnel à la longévité de l'espèce et connaît des écarts entre les individus d'une même espèce. A chaque cycle de division cellulaire, l'extrémité des chromosomes (télomère) perd un fragment d'ADN. Après plusieurs divisions, la fonction du télomère, qui contribue à maintenir la stabilité de l'ADN du chromosome, est altérée. Ceci pourrait être à l'origine du renouvellement limité de la cellule.

L'altération de l'ADN a de nombreuses conséquences en modifiant l'expression de certains gènes et la synthèse des protéines qu'ils commandent, ou encore en perturbant le cycle cellulaire.

Toutes ces données montrent que le vieillissement pourrait être génétiquement programmé. [41] [18]

1.5.2 La protection contre les radicaux libres et le stress oxydatif

Les radicaux libres, espèces très réactives produites au cours du métabolisme de l'oxygène, exercent un stress oxydatif prononcé capable d'altérer l'ADN et les acides gras de la membrane cellulaire. L'organisme se protège contre ces radicaux par plusieurs systèmes : les superoxyde dismutases, les catalases, la glutathion peroxydase séléno-dépendante et les vitamines anti-oxydantes (A, E, C). Au cours du vieillissement, l'équilibre entre les radicaux libres et les systèmes de protection est altéré avec d'une part une production de radicaux libres augmentée au sein des mitochondries et d'autre part des systèmes de protection moins efficaces. L'importance de ce mécanisme dans le vieillissement a été soulignée par l'induction expérimentale d'une surexpression du gène de la superoxyde dismutase et de la catalase chez le drosophile qui s'est traduite par une augmentation de leur longévité.

Un autre système de protection de l'organisme, les heat shock protéines (HSP), est altéré au cours du vieillissement. Les HSP représentent une famille de protéines produites en réponse aux agressions, au choc thermique, aux traumatismes ou aux glucocorticoïdes. Ces protéines rendent les cellules plus résistantes à une nouvelle agression et stimulent les systèmes de réparation et le catabolisme des macromolécules endommagées. Au cours du vieillissement, la synthèse de ces protéines est diminuée et leurs effets cellulaires sont réduits en raison d'un défaut de transduction du signal intra-cellulaire. [41]

1.5.3 La glycation non enzymatique des protéines

Les protéines à demi-vie longue subissent des modifications au contact du glucose. Le glucose réagit spontanément sans intervention enzymatique avec les groupements NH₂ des acides aminés pour former une base de Schiff, ce qui conduit à former des produits terminaux de la glycation, appelés AGE products (advanced glycation end products). Les protéines de la matrice extracellulaire, dont la durée de vie dans l'organisme est très longue, sont très touchées par la glycation. La glycation modifie les propriétés de ces protéines, les rendant plus résistantes à la protéolyse et empêchant leur renouvellement. De plus, les AGE induisent la formation de pontages moléculaires entre les fibres de collagène, le rendant plus rigide et moins soluble. Enfin, les AGE pourraient avoir d'autres actions en se liant à des récepteurs spécifiques présents sur les macrophages, les cellules endothéliales et mésangiales, en induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ou de facteurs de croissance. La glycation des protéines peut aussi se produire à partir du pentose, conduisant à la formation de pentosidine.

L'importance de la glycation des protéines a été mise en évidence par l'effet de médicaments (exemple : aminoguanidine) qui inhibent la glycation, se traduisant par un ralentissement du vieillissement de certaines fonctions chez des animaux d'expérience. Au cours du diabète sucré, il se produit aussi une glycation exagérée des protéines, liée à l'élévation de la glycémie (l'hémoglobine glyquée est un marqueur bien connu de l'équilibre glycémique). Aussi, le diabète est considéré par certains aspects comme un modèle de vieillissement accéléré, et il existe de nombreuses analogies entre les effets du diabète et ceux du vieillissement. [41]

1.5.4 Les autres facteurs

Du fait de la complexité du vieillissement et de la diversité des facteurs mis en cause, de nombreux autres mécanismes sont proposés pour expliquer ce processus. Il existe de nombreuses « théories du vieillissement » (théorie génétique, théorie des radicaux libre, théorie neuro-endocrinienne, théorie immunologique, ...). Toutefois, les progrès de la biologie permettent, sur la base de faits expérimentaux, d'étayer ou de réfuter certaines de ces théories et les années à venir apporteront d'autres éléments pour mieux comprendre le vieillissement et ses mécanismes. [41] [18]

1.6 Stratégies pour ralentir le vieillissement

Le vieillissement est un phénomène obligatoire et inéluctable. Toutefois, plusieurs travaux de recherche ont montré qu'il était possible d'influencer le vieillissement ou la longévité par différents moyens.

1.6.1 La restriction diététique

Une restriction calorique effectuée chez des animaux d'expérience (nématodes, insectes, rongeurs), a montré un allongement de leur durée de vie. La ration calorique restreinte doit être inférieure à 70% de la ration ingérée spontanément et doit être débutée tôt dans la vie, juste après la maturation sexuelle. La restriction diététique diminue la fréquence de certaines maladies, comme les cancers et les infections chez les animaux et ralentie le vieillissement de certains organes ou fonctions.

La restriction calorique agirait en ralentissant la glycation des protéines ou en améliorant la protection de l'organisme contre les radicaux libres, le stress ou l'infection.

Chez l'homme adulte, le respect d'un poids «idéal» est un facteur de longévité tandis que, chez le sujet âgé, la restriction calorique est au contraire néfaste. [41]

1.6.2 L'activité physique

L'activité physique a des effets qui s'opposent à ceux du vieillissement. Une activité physique régulière ralentit la perte de masse musculaire liée à l'avancée en âge. De même, l'activité physique permet de limiter l'augmentation de la masse grasse ainsi que les problèmes métaboliques associés comme l'intolérance au glucose due à une insulino-résistance. Une activité physique régulière permet également de préserver les fonctions cardio-vasculaire et respiratoire chez les sujets âgés.

Même si elle est débutée à un âge avancé, l'activité physique a un effet bénéfique sur la santé, notamment en réduisant le risque de maladie cardio-vasculaire et en prévenant le risque de chute à l'origine des fractures osseuses. [41]

1.6.3 La lutte contre le stress oxydatif

L'administration au long cours de substances anti-oxydantes (vitamine E, vitamine C, vitamine A et dérivés) a représenté une première voie de recherche mais les effets anti-vieillessement varient selon les travaux expérimentaux. Les premières études chez l'homme d'administration au long cours de la vitamine E et de β -carotènes se sont avérées décevantes pour prévenir les maladies cardiovasculaires et les cancers, mais leurs effets sur le vieillissement n'ont pas été étudiés. Une des limites à cette approche pharmacologique est la difficulté à induire une protection anti-radicalaire au niveau intra-cellulaire.

Actuellement, les chercheurs s'intéressent à une autre voie de recherche basée sur le transfert et l'expression des gènes du superoxyde dismutase et de la catalase qui semble particulièrement intéressante et prometteuse. [41]

1.6.4 L'inhibition de la glycation

L'inhibition de la glycation des protéines est une voie de recherche intéressante pour s'opposer aux complications du diabète et aussi du vieillissement. Le traitement de rats non diabétiques par l'aminoguanidine (inhibiteur de la glycation) permet de retarder l'augmentation de la rigidité artérielle et de ralentir l'hypertrophie cardiaque qui se produisent au cours du vieillissement. [41]

1.6.5 La correction des déficits hormonaux

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), à base d'œstrogènes et de progestérone, par son action sur l'os, la peau, le cerveau et les organes urogénitaux, s'opposent à certains effets du vieillissement chez la femme.

Les concentrations plasmatiques de l'hormone de croissance (GH) et du facteur de croissance, l'Insulin-like Growth Factor (IGF-1) s'altèrent avec l'âge. L'IGF-1 et la GH ont des propriétés anabolisantes. La GH est synthétisée par l'hypophyse sous le contrôle de deux hormones hypothalamiques, le GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) et la somatostatine. En se liant à ses récepteurs membranaires, elle stimule la production d'IGF-1 au niveau du foie. Certains symptômes du vieillissement s'apparentent à ceux observés chez les sujets ayant un déficit en hormone de croissance : diminution de la masse

maigre, de la force musculaire, de la masse osseuse et de l'épaisseur de la peau, altération du bien-être et augmentation de la masse grasse. L'administration de GH à des hommes âgés ayant des concentrations basses a permis d'augmenter leur masse maigre et de réduire certains effets du vieillissement sur la peau. [41] [4]

La déhydroépiandrostérone (DHEA), stéroïde produit principalement par le cortex surrénalien, voit également sa concentration plasmatique diminuer progressivement avec l'âge. Des chercheurs ont donc émis l'hypothèse qu'une supplémentation pourrait ainsi corriger certains effets du vieillissement sur l'organisme. De nombreuses études ont été effectuées pour évaluer les effets d'une prise de DHEA. À l'heure actuelle, même si les avis sur ces effets restent contradictoires, cette hormone est utilisée par de nombreuses personnes. [41] [4]

➔ Le vieillissement physiologique se traduit par des modifications de la structure et des fonctions de l'organisme. Il en résulte un affaiblissement des métabolismes, du système nerveux, cardiovasculaire et immunitaire, de l'appareil locomoteur, respiratoire, digestif et urinaire, des organes des sens, des organes sexuels, de la peau et des phanères.

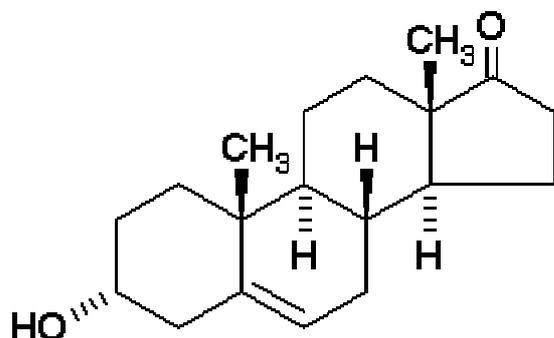
Différentes stratégies sont déjà proposées pour ralentir le vieillissement mais les scientifiques sont toujours à la recherche de nouvelles « molécules anti-vieillissements ». La DHEA, l'une des dernières proposée, a séduit rapidement le grand public lors de sa médiatisation. Ainsi, de nombreuses personnes d'abord aux USA puis rapidement en Europe ont commencé à l'utiliser sans « mode d'emploi » précis. Cependant, même si la DHEA a une possible action anti-vieillissement, elle est avant tout une hormone physiologique ayant une action biologique propre. Cette seconde partie va donc nous permettre de présenter la DHEA.

2 La DHEA

Molécule porteuse du mythe de la santé et de la jeunesse éternelle, la DHEA est apparue, depuis quelques années, comme une solution miracle. Mais sa notoriété explosive s'accompagne d'une grande confusion sur sa véritable nature, ses possibilités et ses dangers. Si la DHEA est médicalement passionnante, elle est surtout un produit actif qui a d'importantes conséquences biologiques.

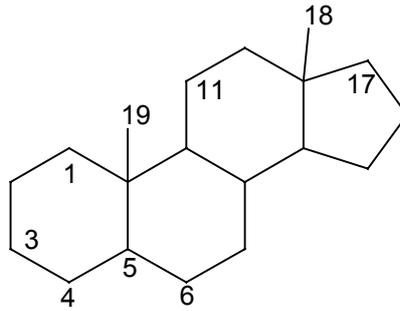
Pour comprendre les effets et les risques potentiels encourus par la prise de DHEA, il est nécessaire de connaître la place de la DHEA dans le fonctionnement hormonal de l'organisme.

2.1 Structure de la DHEA



• Figure 12: Structure de la Déhydroépiandrostérone [68]

La DHEA est une hormone stéroïde à 19 atomes de carbones (Figure 15). Le sigle DHEA (DéHydroEpiAndrostérone) indique que c'est un dérivé de l'androstane (noyau stéroïde à 19 atomes de carbones) (Figure 16), avec une double liaison entre les carbones 5 et 6 d'où le « déhydro » (enlever de l'hydrogène). Il a un groupement hydroxyl en C3, en configuration « β », et « épi » veut dire β . Comme beaucoup d'autres substances chimiques, la DHEA est aussi dotée d'un nom distinctif, la « prastérone », sans signification chimique ou biologique évidente.



• Figure 13: Structure de l'androstane [68]

2.2 Généralités sur les stéroïdes

La DHEA appartient à la grande famille chimique des stéroïdes comme nous venons de le voir. Tous les stéroïdes ont un grand nombre de points communs.

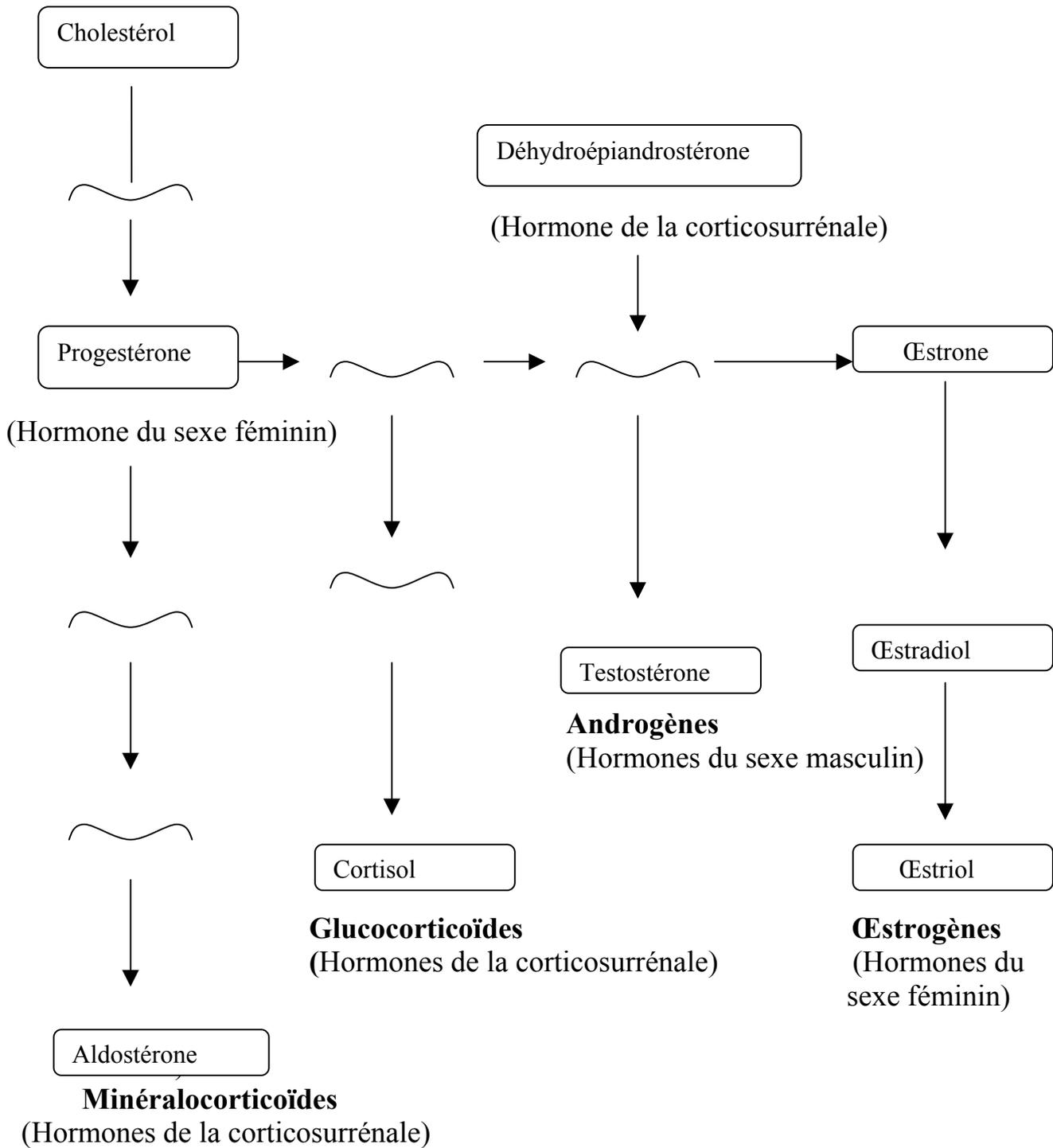
2.2.1 Synthèse des stéroïdes

Le précurseur commun est le cholestérol, synthétisé dans tous les organismes animaux et est largement utilisé dans la composition des membranes qui entourent les cellules et en délimitent les différents compartiments.

Le cholestérol est transformé dans les cellules, dites stéroïdogènes, en stéroïdes dits intermédiaires (pregnénolone et DHEA) qui sont eux-mêmes transformés en hormones actives (corticostéroïdes et hormones sexuelles). L'ensemble des voies de synthèse est présenté Figure 17. Ces cellules appartiennent principalement à des glandes endocrines : corticosurrénales, testicules, ovaires et très accessoirement sur le plan quantitatif, au système nerveux.

La molécule de cholestérol va être modifiée par une succession de réactions enzymatiques pour aboutir aux divers stéroïdes. La spécificité de ces réactions repose sur la présence d'enzymes particulières à chaque glande productrice qui peut seulement produire le stéroïde correspondant à son équipement enzymatique.

Les hormones stéroïdes ne sont pas stockées après la synthèse. Dès qu'ils sont produits, les stéroïdes diffusent à travers la membrane lipidique des cellules pour gagner le sang. Seul le précurseur, le cholestérol, est stocké dans les cellules sécrétrices. [58]



~~~~~ = Intermédiaires sans activité biologique chez les humains

• Figure 14: Voies de synthèse des principales hormones stéroïdes d'après [58]

## **2.2.2 Transport**

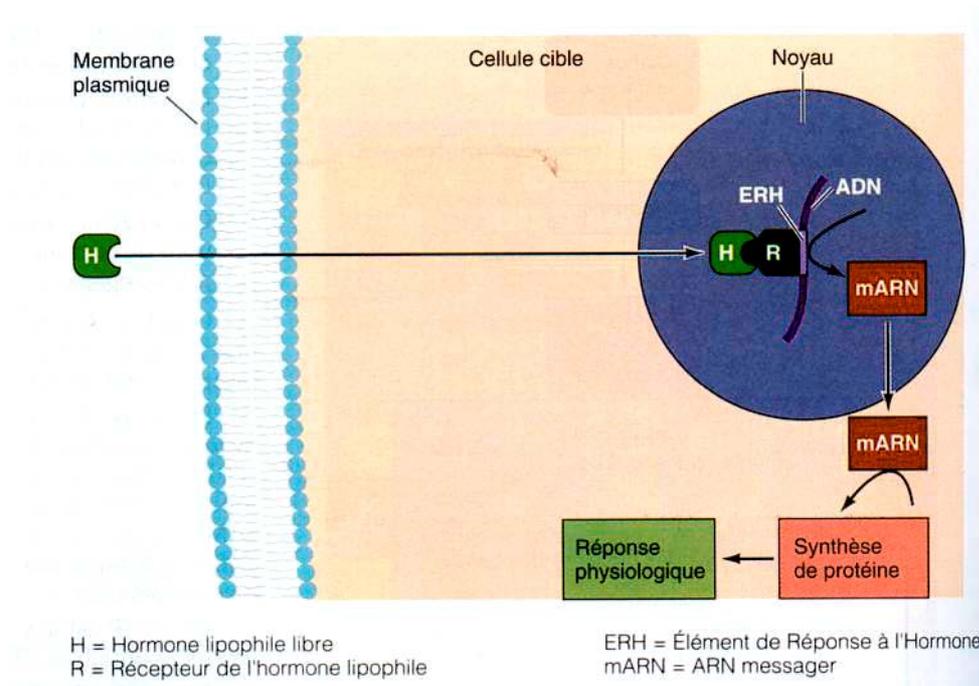
Les hormones stéroïdes sont lipophiles donc peu solubles dans l'eau et ne peuvent pas se dissoudre en quantité suffisante dans le plasma. Elles circulent donc essentiellement liées de façon réversible à des protéines plasmatiques qui peuvent être des protéines transporteurs spécifiques d'un type d'hormone ou non spécifiques d'un type d'hormone comme l'albumine. Seule la faible fraction de l'hormone libre dissoute est biologiquement active (c'est-à-dire qu'elle peut franchir la paroi capillaire puis la membrane plasmique de la cellule cible et se lier à son récepteur).

## **2.2.3 Mécanisme d'action**

Ces hormones exercent leurs effets en provoquant ou renforçant la synthèse de protéines de structure ou d'enzymes protéiques. Cet effet résulte de l'activation de gènes.

L'hormone liposoluble libre diffuse à travers la membrane plasmique des cellules cibles et se lie à son récepteur spécifique dans le noyau.

Chaque récepteur a un site de liaison à l'hormone et un site de liaison à l'ADN. Une fois l'hormone liée au récepteur, le complexe hormono-récepteur se lie à un site de liaison spécifique de l'ADN appelé l'élément de réponse à l'hormone (ERH). Les différentes hormones liées à leur récepteur se fixent à différents ERH de l'ADN. La figure 18 résume le mécanisme d'action.



• Figure 15: Evènements suivant la liaison de l'hormone au récepteur [58]

La liaison du complexe hormone-récepteur à l'ADN active un gène spécifique dans la cellule cible.

L'activation du gène entraîne la formation de l'ARN messager qui passe dans le cytoplasme et se fixe à un ribosome, qui permet la synthèse de la protéine.

Les protéines nouvellement synthétisées sont à l'origine de la réponse physiologique à l'hormone. [58]

## **2.3 Métabolisme de la DHEA**

### **2.3.1 Biosynthèse**

La DHEA est synthétisée et sécrétée dans la circulation sanguine, sous sa forme sulfate principalement, par le cortex des glandes surrénales.

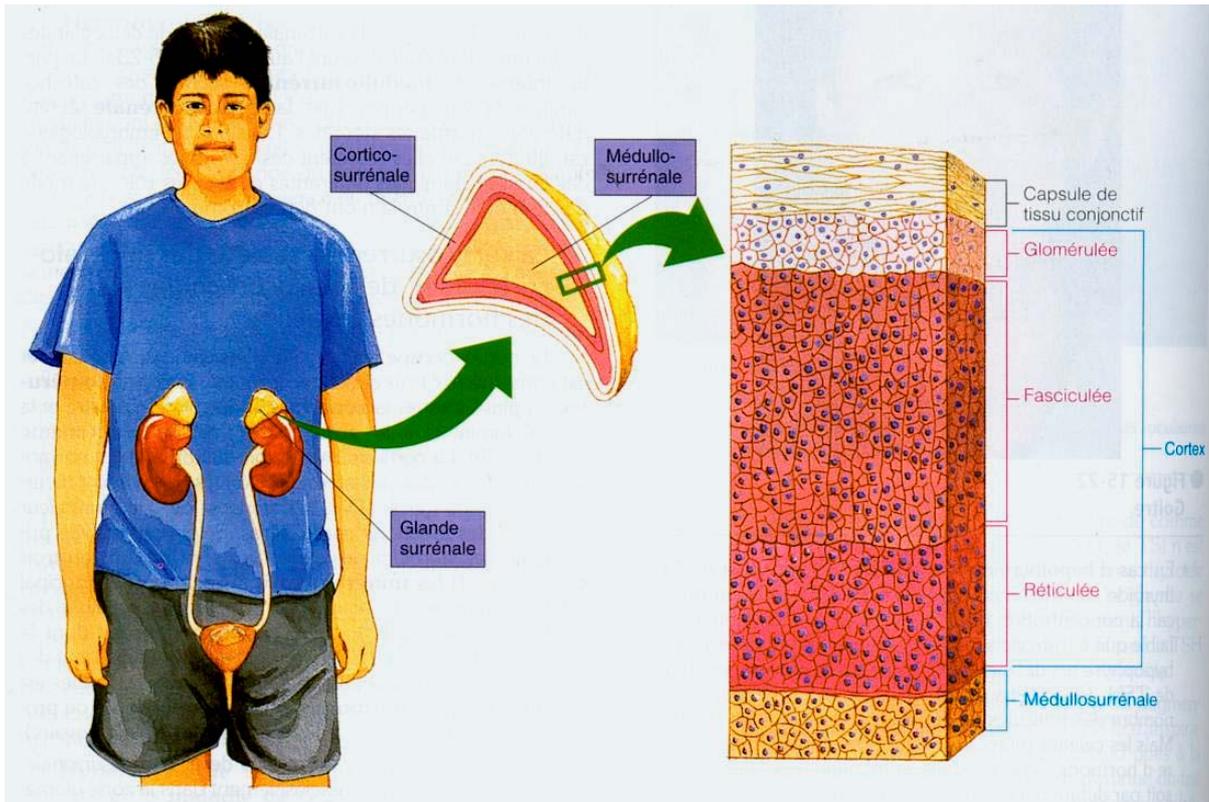
Il y a également formation de DHEA dans les glandes sexuelles comme « intermédiaire » de la synthèse des hormones sexuelles, mais elle n'en sort pas, elle n'est pas sécrétée à ce niveau.

La DHEA serait également synthétisée au niveau du cerveau mais cette hypothèse reste à confirmer.

#### **2.3.1.1 Synthèse de la DHEA dans les glandes surrénales**

##### **2.3.1.1.1 Rappel anatomique**

Les glandes surrénales sont deux petites glandes rétropéritonéales d'environ 5g et coiffant les pôles supérieurs des reins. Elles sont constituées de deux entités fonctionnelles distinctes : la partie externe, ou cortex, est la source des hormones stéroïdes et constitue 80% de la glande ; la partie interne dite médullaire produit les catécholamines (Figure 19).



• Figure 16: Anatomie des glandes surrénales [58]

Le cortex surrénalien apparaît dès la 8<sup>ème</sup> semaine et il est initialement beaucoup plus gros que le rein. A ce stade, il contient deux zones : un néocortex périphérique (15%) inactif et indifférencié, et un cortex fœtal (85%) actif responsable de la production des stéroïdes pendant toute la vie intra-utérine. A la naissance, cette zone fœtale s'atrophie et disparaît en quelques mois, tandis que la zone externe se différencie en cortex adulte, avec ses trois couches bien différenciées qui sont de l'extérieur vers l'intérieur respectivement:

- la zone glomérulaire qui sécrète l'aldostérone,
- la zone fasciculée, la plus épaisse, qui est responsable de la sécrétion des glucocorticoïdes dont le principal est le cortisol
- la zone réticulée qui sécrète les androgènes dont le principal est la DHEA (Figure 19). [24]

### 2.3.1.1.2 Biosynthèse de la DHEA

Elle a lieu principalement dans la couche réticulée du cortex surrénalien et également un peu dans la zone fasciculée. Le précurseur de cette synthèse est le cholestérol qui provient essentiellement du cholestérol circulant dans le plasma, présent dans les lipoprotéines de basse densité (LDL). Il peut également être synthétisé localement à partir de l'acétyl CoA via le mévalonate et le squalène, mais c'est là une voie mineure.

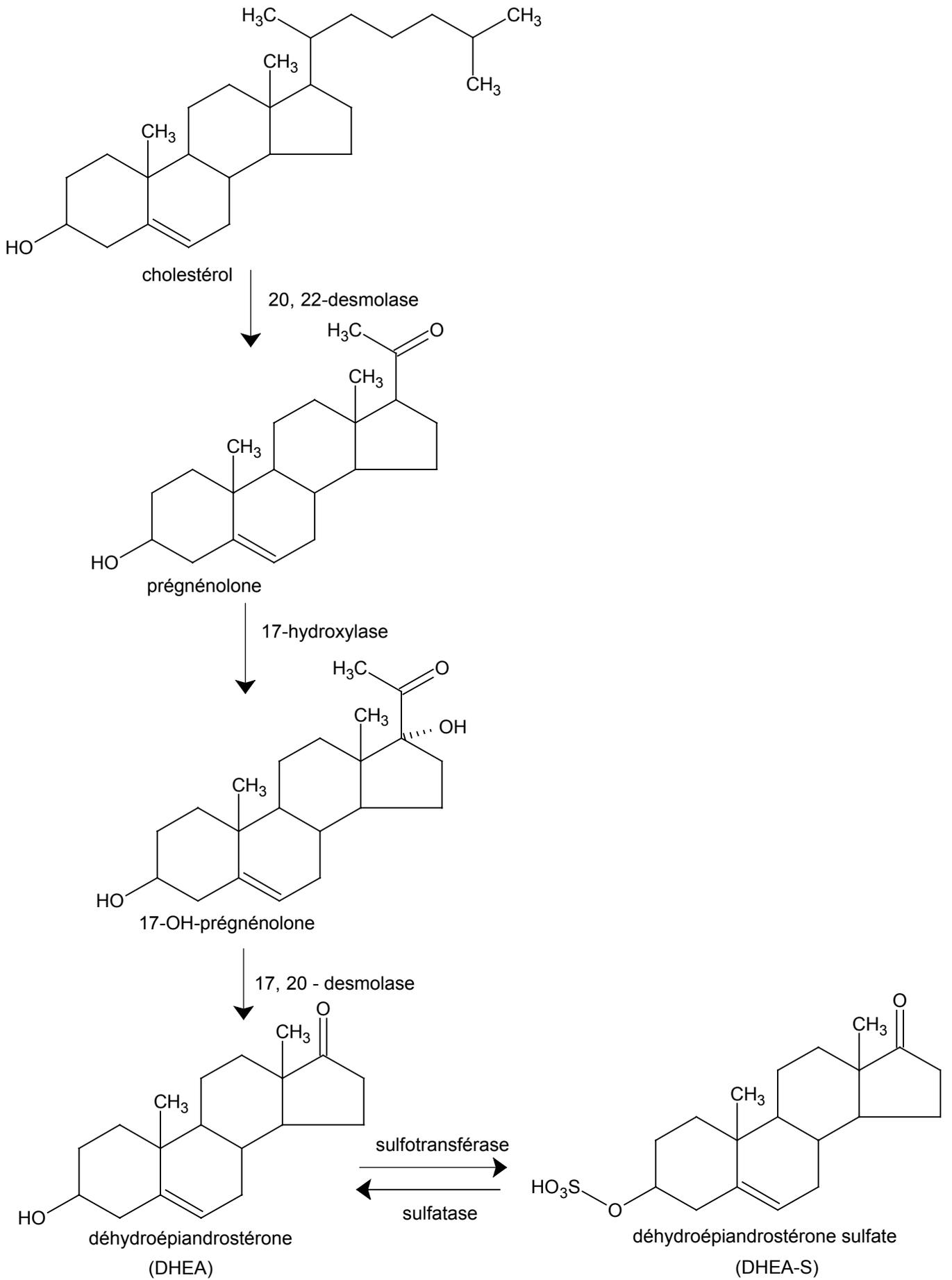
La synthèse de la DHEA s'effectue en deux étapes (Figure 20) :

- Cholestérol →prégnénolone :

Dans les surrénales, le cholestérol est en grande partie estérifié et emmagasiné dans des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques. La stimulation des surrénales par l'ACTH (Adreno Corticotropin Hormone), hormone hypophysaire, active une estérase et le cholestérol libre formé est transporté dans la mitochondrie grâce à la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein). Le cholestérol est alors transformé en prégnénolone par clivage de sa chaîne latérale. Cette réaction est catalysée par le cytochrome P450<sub>sc</sub> (side-chain cleavage), qui a une activité 20,22-desmolase. Le clivage de la chaîne latérale comporte des hydroxylations séquentielles, d'abord en C22 et ensuite en C20, suivies du clivage de la chaîne latérale (enlèvement du fragment isocaproaldéhyde à 6 atomes de carbone) pour donner le stéroïde à 21 atomes de carbones.

- Prégnénolone →DHEA :

La prégnénolone est hydroxylée en C17 sous l'action de la 17 $\alpha$ -hydroxylase en 17-hydroxyprégnénolone. La plus grande partie de celle-ci emprunte la voie des glucocorticoïdes, mais une petite fraction subit une scission oxydative et la chaîne latérale bicarbonée est éliminée grâce à l'action de la 17,20-lyase. Les deux réactions de cette deuxième étape s'effectuent grâce au cytochrome P450<sub>c17</sub> qui a une activité 17 $\alpha$ -hydroxylase et 17,20-lyase. On obtient ainsi la DHEA. La 17 $\alpha$ -hydroxylase est présente dans les surrénales et les gonades, et agit exclusivement sur les molécules contenant un groupement 17 $\alpha$ -hydroxylé. La production des androgènes surrénaliens augmente de façon marquée si la synthèse des glucocorticoïdes est empêchée par l'absence d'une des hydroxylases, enzymes de la voie de synthèse des glucocorticoïdes.



• Figure 17: Biosynthèse de la DHEA et du DHEAS dans les corticosurrénales [15]

La majorité de la DHEA est rapidement modifiée par sulfatation (Figure 20) ; la moitié de cette addition s'effectue dans les surrénales et le reste dans le foie. Cette addition de sulfate correspond à une estérification de la DHEA par l'acide sulfurique catalysée par une enzyme, la sulfotransférase ou sulfokinase. On trouve cette enzyme au niveau du foie, des surrénales, du tube digestif, du rein, du système nerveux central et des muscles. La sécrétion d'un sulfate par une glande endocrine est exceptionnelle car généralement la sulfo-conjugaison est un mécanisme de détoxification. Le sulfate de DHEA est donc la forme principalement sécrétée par les glandes corticosurrénales mais il peut être hydrolysé en DHEA par l'action d'une enzyme, la sulfatase, qui est très largement distribuée dans tout l'organisme. On peut donc dire que la forme libre DHEA et la forme sulfoconjuguée DHEA-S sont en interconversion métabolique permanente. [32] [15]

La DHEA et le DHEA-S sont libérés dans le plasma dès qu'ils sont formés car les cellules des surrénales emmagasinent peu ou pas d'hormones stéroïdes.

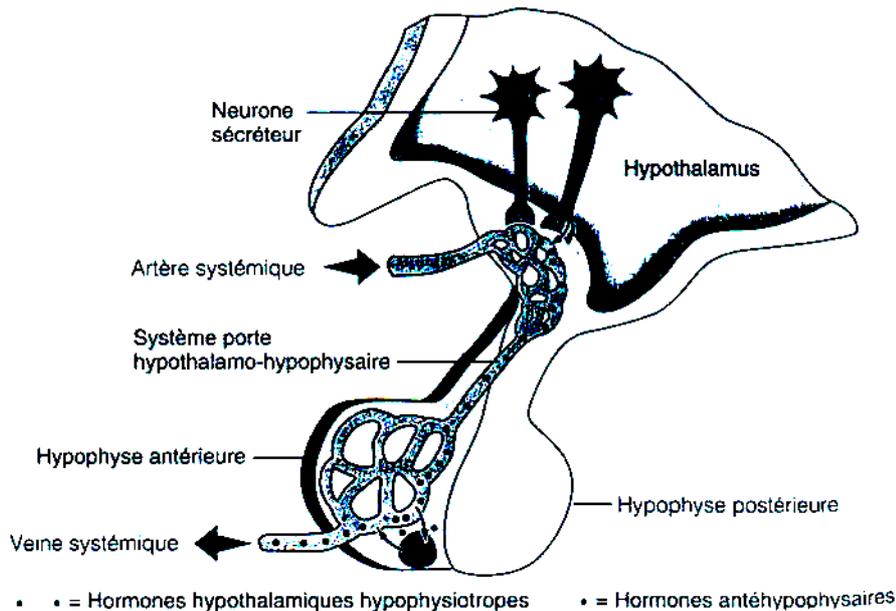
### **2.3.1.1.3 Régulation de la production surrénalienne de DHEA**

La synthèse de DHEA est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les cellules de la zone réticulée possèdent des récepteurs membranaires pour l'ACTH, hormone hypophysaire, qui contrôle la synthèse des androgènes surrénaux comme le cortisol. La sécrétion d'ACTH est elle-même contrôlée par la CRH (Corticotropin Releasing Hormone), hormone hypothalamique.

#### **• Rappels sur le système hypothalamo-hypophysaire**

L'hypothalamus, localisé sous le troisième ventricule, est formé de différents noyaux nerveux. Il reçoit et intègre des signaux de l'ensemble du système nerveux (informations organiques et sensorielles).

L'hypophyse est appendue à l'hypothalamus par l'éminence médiane puis la tige pituitaire qui fait suite. L'hypophyse comprend deux lobes, le lobe postérieur, (25% de l'hypophyse) qui est une formation nerveuse endocrine en relation de continuité avec l'hypothalamus et le lobe antérieur (75% de l'hypophyse) qui est une formation glandulaire endocrine d'origine non nerveuse. Elle est aussi appelée hypophyse antérieure, ou antéhypophyse, ou adénohypophyse, ou glande pituitaire antérieure. Certains neurones hypothalamiques sécrètent les hormones hypophysiotropes qui règlent les sécrétions hormonales de l'hypophyse antérieure via le système veineux porte (Figure 21). [8]



• Figure 18: Le système hypothalamo-hypophysaire [58]

• Régulation de la production de DHEA

L'hypothalamus, l'hypophyse et la surrénale forment un axe neuroendocrine qui permet la régulation de la production de DHEA (Figure 23). La CRH (hormone hypothalamique) contrôle la sécrétion d'ACTH (hormone hypophysaire) qui contrôle elle-même la synthèse des androgènes surrénaliens.

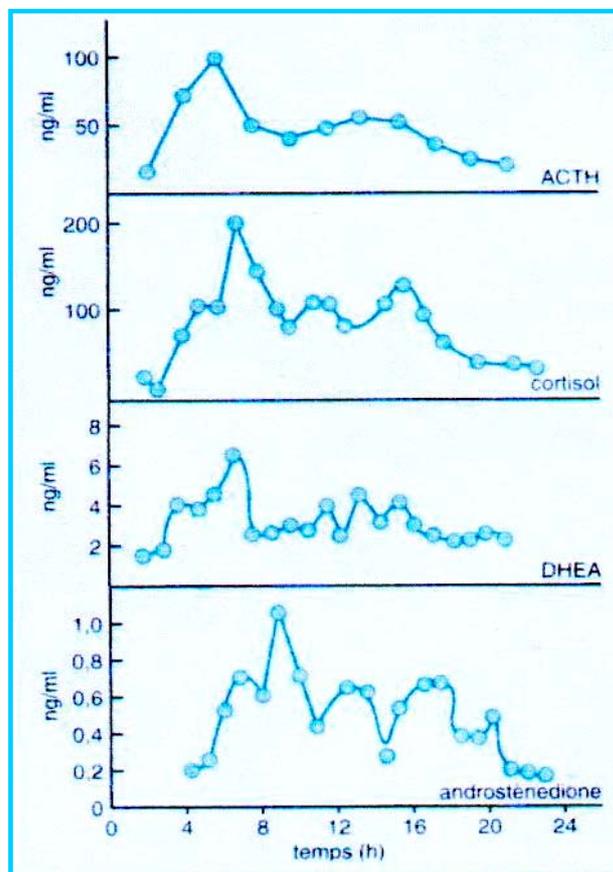
▪ La CRH (Corticotropin Releasing Hormone) :

La CRH ou corticolibérine est sécrétée par l'hypothalamus dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire, ce qui permet l'exposition de l'antéhypophyse à des concentrations élevées de cette hormone hypothalamique. Sa sécrétion est stimulée par l'acétylcholine, la sérotonine et la noradrénaline et elle est inhibée par le GABA, le NO et la  $\beta$  endorphine. L'acétylcholine apparaît être le neurotransmetteur essentiel médiant la sécrétion de CRH sous l'influence du stress. L'interleukine-1 et le TNF- $\alpha$  produits au cours des réponses immunitaires et inflammatoires peuvent également stimuler la sécrétion de CRH [8]. La CRH stimule la synthèse d'ACTH dans les cellules corticotropes et sa libération dans la circulation générale après interaction avec un récepteur membranaire (récepteur de la CRH de type 1: CRH-R1). [15]

▪ L'ACTH (Adreno Corticotropin Hormone) :

L'ACTH ou adrénocorticotropine ou hormone adrénocorticotrope ou corticostimuline, à son tour, stimule la biosynthèse et la libération des stéroïdes surrénaliens après interaction avec un récepteur membranaire (récepteur à la mélanocortine de type 2: MC2-R). Ces récepteurs membranaires sont présents sur les cellules de la zone fasciculée qui produit les glucocorticoïdes mais également sur les cellules de la zone réticulée qui produit les androgènes surrénaliens dont la DHEA [3]. L'action de l'ACTH est complexe et porte sur toutes les étapes de la synthèse et de la libération des hormones. À court terme et en quelques minutes, l'ACTH augmente la libération d'hormones dans le sang et accélère la production de prégnénolone à partir du cholestérol. À moyen terme, elle augmente aussi la transcription des différents cytochromes impliqués dans les voies de biosynthèse. À long terme, elle a un effet trophique, augmentant la taille et le nombre des cellules corticosurréaliennes.

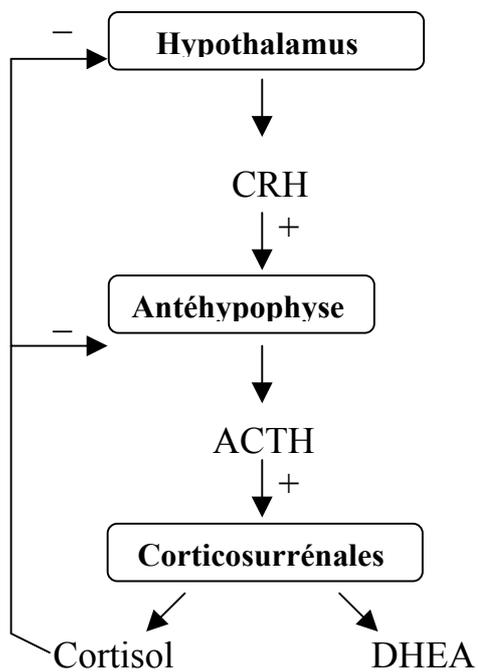
La sécrétion de la CRH suit un rythme circadien qu'elle transmet à l'ACTH qui le transmet elle-même à la DHEA et au cortisol. Ces hormones enregistrent leur plus bas niveau d'activité sécrétoire entre vingt-deux heures et minuit, pour augmenter progressivement, et atteindre un pic d'activité sécrétoire entre six et huit heures le matin (Figure 22). [27]



• Figure 19: Rythme circadien de l'ACTH et des hormones corticostéroïdes [24]

▪ **Rétroaction négative :**

Le cortisol est le régulateur principal des hormones corticostéroïdes, agissant par rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien ; il détermine ainsi les taux de sécrétion de toutes les hormones corticostéroïdes, à l'exception de l'aldostérone. [26]



• Figure 20: Régulation de la sécrétion de la DHEA

### **2.3.1.2 Synthèse de la DHEA dans les glandes sexuelles**

La DHEA est synthétisée dans les glandes sexuelles, ovaires et testicules, mais elle n'est pas sécrétée à ce niveau ou très peu.

Dans les ovaires et les testicules, la DHEA n'est qu'un intermédiaire dans la synthèse des hormones sexuelles, les principales étant la testostérone (hormone mâle) et l'œstradiol (hormone femelle).

De la même façon que dans les surrénales, le cholestérol est transformé en DHEA qui est ensuite transformée en androgènes plus actifs comme la testostérone, l'androstènedione et la dihydrotestostérone. Ces androgènes peuvent ensuite être transformés en oestrogènes par l'action d'une enzyme, l'aromatase. Le métabolisme de la DHEA en hormones sexuelles sera développé plus tard (voir partie 2.5.1).

Dans les testicules, la synthèse de ces hormones se fait dans les cellules de Leydig et la testostérone, surtout mais également l'androstènedione, sont les principales hormones produites. Il y a également une faible production d'œstradiol.

Dans les ovaires, les cellules, de la granulosa et de la tèque, produisent des oestrogènes (œstradiol et œstrone) et des androgènes. [24]

### **2.3.1.3 Biosynthèse de la DHEA dans le cerveau**

La DHEA et le DHEAS ont été retrouvés dans le cerveau des rats [18]. Ceci était inattendu car on ne retrouve pratiquement pas de DHEA ni de DHEAS dans le sang des rongeurs car leurs surrénales n'en produisent que très peu. C'est pourquoi on a pensé à une possible synthèse de DHEA dans le système nerveux central (SNC).

Le terme neurostéroïde a été défini en 1981 et s'applique aux stéroïdes qui peuvent s'accumuler dans le SNC indépendamment, du moins en partie, de la production périphérique, c'est-à-dire par les glandes endocrines. Ils peuvent aussi être synthétisés *de novo* dans le cerveau à partir de stérols précurseurs.

Cette définition est valable pour la DHEA. Pour démontrer que la DHEA cérébrale est indépendante d'une production périphérique par les glandes endocrines, des essais sont effectués sur des rats. La suppression des sources glandulaires potentielles de la DHEA chez les rats par ablation des surrénales et des gonades ne modifie pratiquement pas la teneur du cerveau en DHEA, d'où la

notion de production cérébrale de la DHEA et l'assimilation de celle-ci à un neurostéroïde. [13]

Il est logique de penser que la synthèse de DHEA s'effectue à partir du cholestérol comme celle décrite dans les glandes surrénales et avec les mêmes catalyseurs enzymatiques (Cyt. P450scc et P450c17).



En effet, la prégnénolone a été mise en évidence dans le cerveau à des concentrations suffisamment importantes pour permettre la synthèse de DHEA [14]. De plus, on a retrouvé la présence des cytochromes P450scc et P450c17 dans le cerveau des rongeurs [11].

Cette synthèse se ferait principalement dans les astrocytes (cellules en forme d'étoile assurant une fonction de soutien, de protection et d'isolement des neurones) [67].

Cependant, la synthèse de DHEA chez l'homme reste une hypothèse car ces essais ont été réalisés chez des rongeurs.

### **2.3.2 Transport de la DHEA et du DHEAS**

La DHEA circule dans le sang liée à 90% à l'albumine, et à 3 à 8% à la SHBG (Sex Hormone Binding Protein). La SHBG est aussi une protéine de liaison pour les hormones sexuelles. Ainsi, seule une petite partie de la DHEA est libre. La liaison à l'albumine est faible et donc celle-ci n'interfère pas dans le métabolisme de la DHEA.

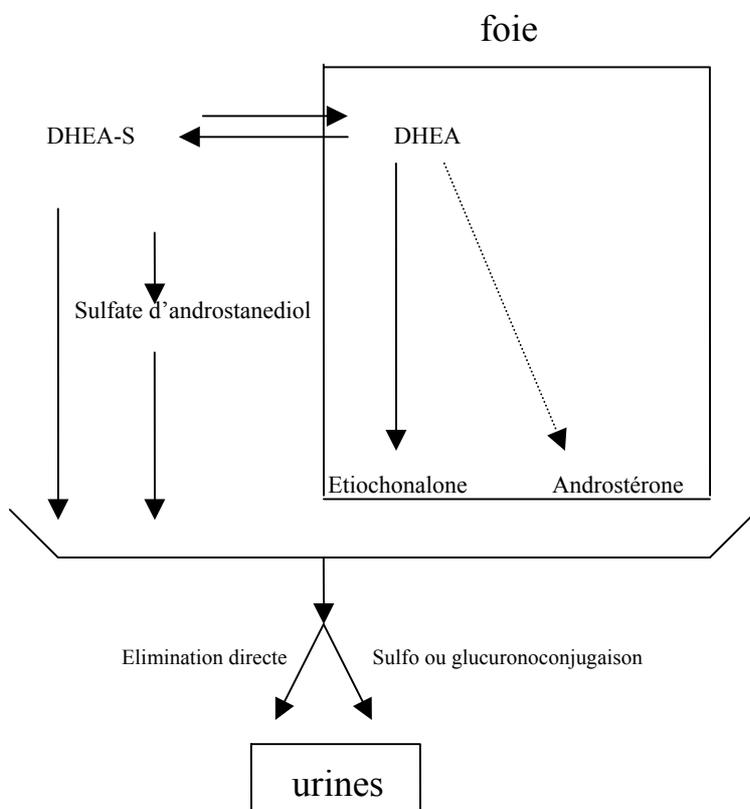
Le DHEAS est lui fortement lié à l'albumine (97 à 99%) et il n'est jamais lié aux SHBG. Sa liaison à l'albumine est suffisamment forte pour influencer son métabolisme et de plus le groupement sulfate le protège de l'attaque des enzymes. Une petite partie (environ 1%) est libre dans le sang. [55]

### 2.3.3 Le catabolisme de la DHEA et son élimination

La DHEA est véhiculée par le sang vers différents tissus. La nature de ces tissus détermine le type de transformations qu'elle va subir. Elle peut être transformée en hormones sexuelles, métabolites actifs, dans les tissus périphériques et dans le foie et également en dérivés inactifs, principalement dans le foie, qui seront éliminés. Nous nous attarderons sur la transformation de la DHEA en métabolites actifs au niveau des tissus périphériques dans la partie développant le mode d'action de la DHEA.

Le sulfate de DHEA provenant des surrénales ou produit dans le foie par sulfoconjugaison de la DHEA est éliminé tel quel dans les urines. Il a une demi-vie de 7 à 10 heures [5]. Une faible fraction peut également être réduite en sulfate d'androstenediol excrété dans les urines (Figure 24).

La DHEA non sulfatée est métabolisée sous forme de métabolites inactifs au niveau du foie principalement en étiocholanolone et également par des voies mineures en androstérone comme le montre la figure 24. Ces métabolites sont éliminés tels quels ou sous formes glucuro- et sulfo-conjugués. La DHEA libre a une demi-vie de 15 à 30 minutes. [25] [5]



• Figure 21: Le catabolisme de la DHEA [25]

## **2.4 Mode d'action de la DHEA**

Le mode d'action de la DHEA reste encore assez flou et aucun récepteur spécifique de la DHEA n'a encore été trouvé. Les données actuelles montrent que la DHEA aurait une action indirecte sur les tissus cibles périphériques sensibles à l'action des hormones sexuelles par transformation en androgènes et en œstrogènes et une action directe comme neurostéroïde au niveau du cerveau. La DHEA est métabolisée en hormones sexuelles dans les tissus périphériques et également directement dans les surrénales mais en quantité infime.

### **2.4.1 Action indirecte de la DHEA : précurseur d'hormones sexuelles**

La DHEA agit de façon indirecte par conversion extrasurrénalienne en hormones sexuelles. Elle joue ainsi un rôle de prohormone.

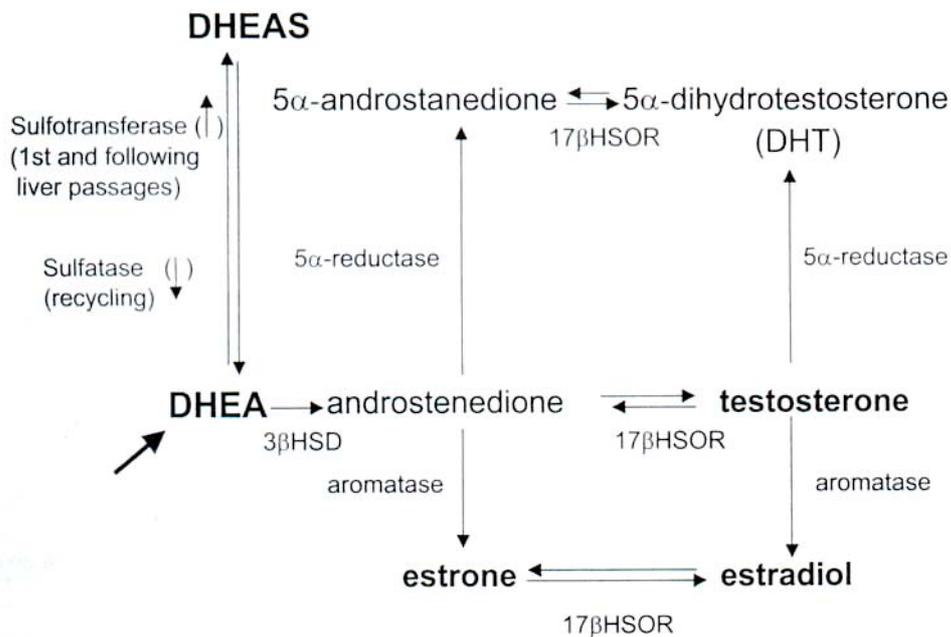
#### **2.4.1.1 La DHEA : une prohormone**

La majorité de la DHEA circule sous forme sulfatée dans le sang puisque celle-ci est sécrétée principalement sous cette forme par les glandes surrénales. Mais seule la DHEA non sulfatée peut être convertie en hormones sexuelles. En effet le DHEA-S, hydrophile, peut-être considéré comme une forme de réserve de la DHEA circulant dans le sang. Seule la DHEA, lipophile, peut traverser les membranes et peut ainsi être convertie au niveau cellulaire en androgènes et en œstrogènes. On peut donc considérer que la DHEA est la forme active et que le DHEA-S est la forme inactive (« de stockage »). [1]

Au niveau de tissus cibles, représentés principalement par le tissu adipeux, les os, les muscles, la peau, la prostate, les seins, la DHEA est convertie en hormones sexuelles actives. Selon le bagage enzymatique de ces cellules, elle est transformée en androgènes et /ou en œstrogènes qui exercent ainsi leur action directement dans la cellule qui les a produits. On parle de mode d'action intracrine. [5]

Au niveau du foie, également, la DHEA est métabolisée en hormones sexuelles actives qui rejoindront les tissus cibles par la circulation sanguine. [5]

Le métabolisme de la DHEA en hormones sexuelles est représenté sur le schéma suivant. [42]



• Figure 22: Métabolisme de la DHEA [42]

La DHEA, androgène à faible activité androgénique, est transformé sous l'action de la 3β-ol-déshydrogénase et de la Δ5, 4 isomérase en androstènedione qui a une activité androgénique plus puissante. La réduction de l'androstènedione en position C17 par la 17β-OH-stéroïde déshydrogénase la transforme en testostérone, androgène ayant une activité androgénique encore plus puissante. L'androstènedione peut également être transformé en 5α-androstènedione sous l'action de la 5α-réductase.

La testostérone, par action de la 5α-réductase, et la 5α-androstènedione, par la 17β-OH-stéroïde déshydrogénase, sont métabolisées en 5α-dihydrotestostérone (DHT) qui est le plus puissant des androgènes et la forme active de la testostérone dans la plupart des tissus.

Par l'action d'aromatase sur l'androstènedione et la testostérone, les œstrogènes (œstrone et œstradiol) sont produits.

La formation d'hormones sexuelles à partir de la DHEA produite dans les surrénales n'a pas une incidence très importante sur l'organisme car les quantités produites sont infimes par rapport aux quantités produites dans les glandes sexuelles.

Par contre chez la femme, une fois que la ménopause est bien installée et que les ovaires n'ont plus d'activité hormonale, les androgènes surrénaux sont la seule source d'œstrogènes et d'androgènes.

La DHEA est un précurseur d'hormones sexuelles, donc ses effets se confondent avec ceux des androgènes et des œstrogènes.

### **2.4.1.2 Effets des androgènes**

La testostérone et la dihydrotestostérone agissent sur le même récepteur mais la dihydrotestostérone a plus d'affinité pour ce récepteur que la testostérone. Schématiquement, la dihydrotestostérone est l'hormone active au niveau sexuel, tandis que la testostérone paraît active comme anabolisant et comme freinateur de la sécrétion des stimulines hypophysaires. [69]

- **Effets sexuels [69] [25] :**

Les androgènes sont impliqués dans les différentes phases de développement de l'ensemble des caractères sexuels.

- Chez le fœtus mâle :

- implication dans la différenciation et le développement de l'appareil génital

- Chez le garçon à la puberté :

- développement des caractères sexuels primaires et secondaires (signes de virilisation)
- mue de la voix
- développement de la pilosité
- développement de la spermatogenèse

- Chez l'homme adulte :

- entretien de la persistance des caractères sexuels primaires et secondaires
- alopécie
- maintien de la spermatogenèse et de la libido

- Chez la femme :

- implication dans le développement de la pilosité axillaire et pubienne et de la libido

• **Effets généraux [69] [25]:**

- sur le métabolisme protéique : effet anabolisant  
Les androgènes entraînent une augmentation du poids, un développement musculaire, en particulier des muscles squelettiques
- croissance osseuse et accélération de la soudure des cartilages de conjugaison
- augmentation de la minéralisation de l'os et en cas de déficience développement de l'ostéoporose
- action sur l'hématopoïèse en stimulant la production d'érythropoïétine et donc le nombre de globules rouges
- augmentation de la rétention sodée et élévation de la calcémie
- action sur les glandes sébacées avec apparition de l'acné à la puberté
- incidence sur le comportement émotionnel par action sur le système nerveux central (augmentation possible de l'agressivité)

**2.4.1.3 Effets des œstrogènes**

Les effets des œstrogènes résultent de leur interaction avec des récepteurs présents principalement au niveau des organes sexuels féminins mais aussi au niveau d'autres organes comme l'hypothalamus, l'hypophyse, le foie et l'os. Outre leurs effets génomiques, les estrogènes, l'estradiol en particulier, ont des effets rapides non génomiques comme la vasodilatation qui s'explique par activation directe des canaux potassiques de la membrane plasmique conduisant à une sortie de potassium et à une relaxation de la fibre lisse vasculaire. Une augmentation de la libération de NO par l'estradiol est également possible. [68]

On peut distinguer deux types d'effets, les effets sexuels et les effets métaboliques.

• **Effets sexuels [69] [25]:**

▪ **À la puberté :**

- développement des caractères sexuels primaires au niveau des organes sexuels (vulve, vagin, utérus, trompes de Fallope) et secondaires (croissance mammaire, multiplication des canaux galactophores et dépôts de graisse dans les tissus sous-cutanés tels que les seins, les hanches, la région fessière)

▪ À l'état adulte :

- maintien des caractères sexuels
- action sur l'appareil génital

Sur l'utérus ils stimulent la croissance de l'épithélium glandulaire de l'endomètre et du myomètre.

Sur le col de l'utérus, ils stimulent la sécrétion de la glaire cervicale favorable à la pénétration des spermatozoïdes.

Sur le vagin, ils maintiennent la trophicité de la muqueuse et son hydratation. La ménopause entraîne l'atrophie de la muqueuse et son hypovascularisation.

• **Effets métaboliques [69] [25] :**

- maintien de la densité osseuse par inhibition de la résorption osseuse :  
Les œstrogènes agissent sur le métabolisme osseux en favorisant la fixation du calcium. Ce sont de bons inhibiteurs de résorption ostéoclastique probablement par une action inhibitrice sur les récepteurs œstrogéniques des ostéoclastes et par l'intermédiaire de la modulation de production (par les ostéoblastes) de différentes cytokines qui vont inhiber l'ostéoclastogénèse. Ils augmentent aussi les effets positifs de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sur la masse osseuse.  
Ils sont responsables de l'arrêt de la croissance osseuse à la fin de la puberté. La chute du taux d'œstrogènes lors de la ménopause entraîne l'ostéoporose.
- stimulation de l'anabolisme protéique (inférieure à celle observée avec les androgènes)
- réduction de la fréquence des accidents cardiovasculaires, coronaropathies et infarctus du myocarde chez la femme avant la ménopause qui s'expliquerait par une diminution des lipoprotéines LDL, une augmentation des HDL et une vasodilatation par ouverture des canaux potassiques.
- modification sérique de certains facteurs de la coagulation
- incidence sur le comportement (modification de l'émotivité et effet antidépresseur).

## **2.4.2 Action directe de la DHEA comme neurostéroïde**

Depuis que la présence de DHEA dans le cerveau a été détectée, les chercheurs se sont intéressés aux effets que pourrait avoir celle-ci au niveau du cerveau.

Des effets neurotrophiques chez des rats ont été mis en évidence en particulier par les travaux de Compagnone et Mellon [12]. Ils ont montré que la DHEA et le DHEAS avaient, *in vitro*, des effets directs et différentiels sur la croissance neuronale. Ils ont observé que la DHEA stimulait la croissance axonale et le DHEAS la croissance dendritique de façon dose-dépendante.

De plus, il semble que la DHEA et le DHEAS moduleraient l'action de récepteurs du système nerveux central.

Le DHEAS agirait comme un antagoniste allostérique du récepteur GABA-A. La DHEA aurait le même effet mais moins puissant [19] [45].

Le récepteur GABA-A est un récepteur-canal perméable aux ions chlore. Le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) est l'agoniste principal de ce récepteur c'est-à-dire qu'il entraîne l'ouverture du canal en se fixant sur son site de fixation. L'activation du récepteur GABA-A inhibe la neurotransmission. Ces récepteurs sont nombreux dans le SNC mais ils sont très répandus dans des noyaux gris centraux (striatum, globus pallidus, la substance noire réticulée) dans le cervelet mais également dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le thalamus.

Le DHEA-S est un antagoniste allostérique c'est-à-dire qu'il inhibe l'effet du GABA en se fixant sur un site de fixation autre que celui du GABA et entraîne la fermeture du canal. Au niveau du système nerveux central la fermeture du canal entraîne des effets anxiogènes, stimulant, proconvulsivant et promnésiant. [69]

De plus, le DHEAS potentialise faiblement l'effet du glutamate par l'intermédiaire des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) [12] et significativement par le récepteur sigma ( $\sigma$ 1) [6] [48].

Le récepteur sigma 1 n'est pas encore bien identifié mais la DHEAS, par son effet agoniste sigma, potentialise l'effet du NMDA comme par exemple la libération de la norépinéphrine induite par le NMDA dans l'hippocampe [48].

Le récepteur NMDA est un récepteur-canal qui s'ouvre lors de la fixation du glutamate et également du NMDA, agoniste de synthèse très puissant. L'ouverture du canal laisse passer les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  et provoque une stimulation de la neurotransmission. Ces récepteurs sont très répandus dans le système nerveux mais ils sont présents principalement dans l'hippocampe, les noyaux gris centraux et le cervelet.

L'activation des récepteurs NMDA favorisent la mémorisation et les processus d'apprentissage et sont impliqués dans la neuroprotection (anti-ischémique). Ils interviennent dans la potentialisation à long terme ou LTP (long-term potentialisation) qui consiste en une augmentation des réponses post-synaptiques pendant une longue durée après une stimulation brève. Les récepteurs sigma 1 sont également impliqués dans les effets mnésiques et neuroprotecteurs mais également dans les effets anti-dépresseurs et antistress.

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L'effet antagoniste du GABA-A et agoniste NMDA et sigma, confère au DHEAS un rôle de neurostéroïde excitateur. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 2.5 Variations des taux de DHEA

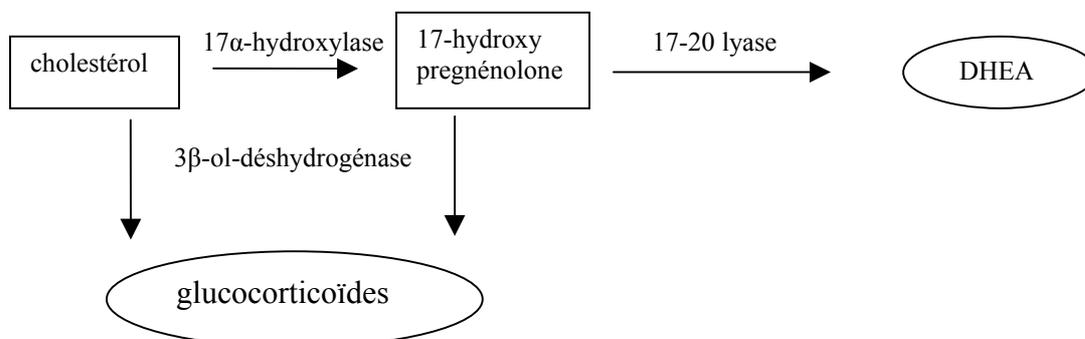
Les taux de DHEA et DHEAS subissent des variations au cours de la journée et au fil des années. D'autres facteurs influent également sur leur taux.

### 2.5.1 Au cours de la journée

La sécrétion de la DHEA suit un rythme circadien parallèle à celui du cortisol comme on l'a vu précédemment (Figure 22). Les taux varient de  $\sim 1,5$  ng/mL à  $\sim 6,5$  ng/mL au cours de la journée. Il semblerait que le taux maximum apparaisse vers huit heures avec un taux minimum la nuit. Le DHEAS n'a pas de variation de concentration au cours de la journée.

### 2.5.2 En fonction de l'âge et du sexe

Au cours de la vie fœtale les surrénales n'expriment pas la  $3\beta$ -ol-déshydrogénase qui permet d'accéder à la voie de synthèse des glucocorticoïdes à partir de la pregnénolone et donc la synthèse de sulfate de DHEA est augmentée (Figure 26). Une partie de la DHEA est transformée en œstrogènes au niveau du plasma. Ces derniers circulent ensuite chez le fœtus et chez la mère. On ne sait pas encore si la DHEA joue un rôle en particulier pour le développement du fœtus. [70] [15]



• Figure 23: Voies de synthèse des stéroïdes surrénaliens

Ensuite, le néocortex très développé pendant la vie fœtale régresse à la naissance et pendant la première enfance, jusqu'à 7 ans environ le taux de DHEAS est pratiquement nul dans le plasma ou le sérum sanguin (Figure 27). En effet, à cet âge, les surrénales produisent essentiellement du cortisol car seule l'activité de la 17 $\alpha$ -hydroxylase est exprimée. L'activité 17-20 lyase permettant la synthèse de la DHEA n'est pas exprimée (Figure 26). [15]

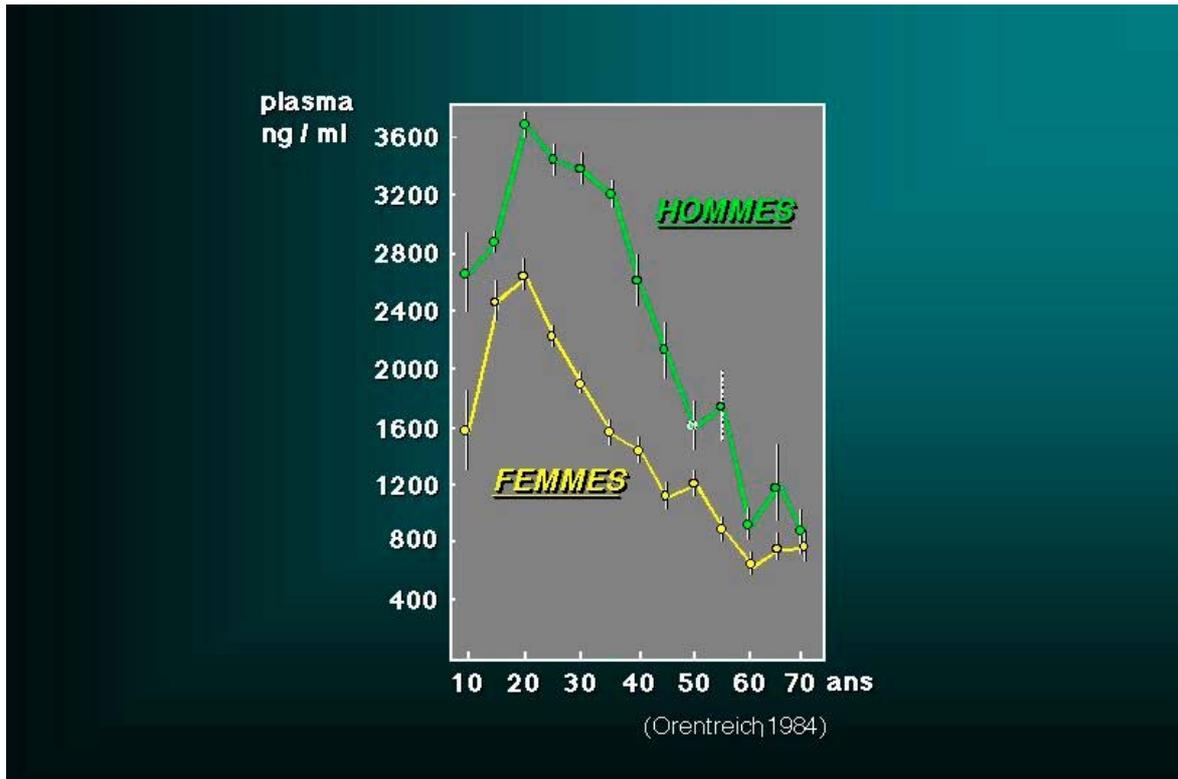
Ensuite, à partir de 7 ans environ, c'est le début de l'adrénarchie (« puberté surrénalienne ») et les surrénales commencent à produire de la DHEA. Cette biosynthèse est associée à une augmentation de l'activité 17-20 lyase indépendante de toute variation de la sécrétion de cortisol et d'ACTH. Le taux de DHEAS continue à augmenter, y compris pendant toute l'adolescence, atteignant un maximum vers 20, 25 ans pour les hommes et vers 15, 20 ans pour les femmes (Figure 27 et 28). [52]

|                                    | Jour 1                       | >1j<1mois                       | 1-6 mois                           | 6-12 mois                          | 1-7 ans                              | 7-10 ans                           | 10-12 ans                       | adultes                         |
|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| DHEA<br>ng /mL<br>nmol /L          | 9,2 $\pm$ 3,1<br>32 $\pm$ 11 | 2,9 $\pm$ 0,9<br>10 $\pm$ 3     | 1,5 $\pm$ 0,6<br>5,2 $\pm$ 2,2     | 0,8 $\pm$ 0,5<br>2,8 $\pm$ 1,7     | 0,25 $\pm$ 0,09<br>0,9 $\pm$ 0,3     | 0,95 $\pm$ 0,35<br>3,3 $\pm$ 1,2   | 1,9 $\pm$ 0,6<br>6,7 $\pm$ 2,1  | 4.2 $\pm$ 2.1<br>14.5 $\pm$ 7.3 |
| DHEAS<br>$\mu$ g/mL<br>$\mu$ mol/L | 1,4 $\pm$ 1,2<br>5 $\pm$ 4   | 0,3 $\pm$ 0,12<br>0,8 $\pm$ 0,3 | 0,06 $\pm$ 0,05<br>0,16 $\pm$ 0,13 | 0,03 $\pm$ 0,03<br>0,08 $\pm$ 0,08 | 0,023 $\pm$ 0,006<br>0,06 $\pm$ 0,04 | 0,12 $\pm$ 0,05<br>0,32 $\pm$ 0,12 | 0,4 $\pm$ 0,15<br>1,1 $\pm$ 0,4 | 2,3 $\pm$ 1,5<br>6,2 $\pm$ 4.1  |

• Figure 24: Evolution des taux de DHEA et DHEAS de la naissance à l'âge adulte [56]

Il est très difficile de donner des chiffres précis sur les valeurs normales de DHEA et DHEAS car les taux peuvent varier du simple au triple en fonction des individus. Pour donner un ordre d'idée, les valeurs normales, chez les adultes jeunes (20-35 ans), dans le plasma sont comprises entre 2 et 6 ng/ml (~ 13 nmoles/L) pour la DHEA et entre 1 et 4  $\mu$ g/mL (~ 6.5  $\mu$ moles/L) pour le DHEAS. Les valeurs sont 10 à 20% plus importantes chez l'homme que chez la femme. A ces âges (20-35 ans) la sécrétion surrénalienne est environ de 4 mg/jour pour la DHEA et de 25 mg/jour pour le DHEAS. [5]

Le taux sérique de la DHEAS diminue ensuite progressivement avec l'âge de l'ordre de 60-70 $\mu$ g/ml/an ou environ 2%/an jusqu'à 70-80 ans (voir figure 28). Le rapport DHEA/DHEAS a tendance à augmenter avec l'âge chez les femmes. Après cet âge, l'évolution de la courbe de décroissance est mal connue mais le taux de DHEAS continue à diminuer mais de façon moins importante. [70]



- Figure 25: Taux de DHEAS dans le sérum en fonction de l'âge et du sexe [52]

### 2.5.3 En fonction des individus

Le niveau des taux sanguin de DHEAS chez des individus du même âge varie du simple au triple. Donc il n'y aurait pas de taux « normal » de DHEAS dans le sang. Mais la pente descendante du taux reste identique pour tout les individus (en dehors de circonstances pathologiques) avec un niveau différent au début et à la fin de la vie. On ne connaît pas la raison de cette différence mais elle pourrait être due à une détermination génétique. La figure suivante représente la variation interindividuelle des taux de DHEAS chez douze hommes en fonction de l'âge. Chaque courbe représente le taux de DHEAS chez un homme. [52] [53]

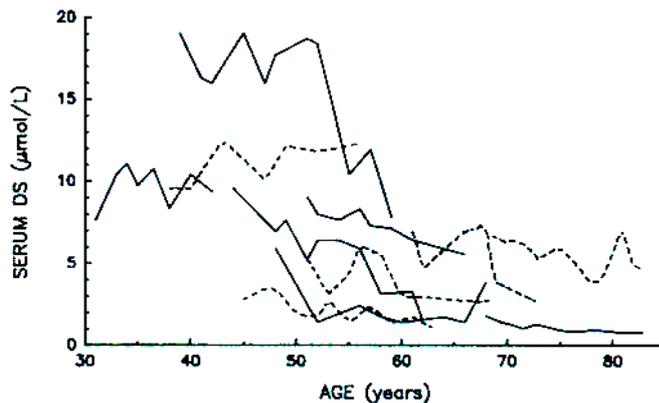


FIG. 1. Longitudinal changes in serum DS in 12 normal men. —, ———, distinguish between individual plots.

- Figure 26: Variations interindividuelles du taux de DHEAS [53]

➡ La DHEA est le stéroïde dont la concentration plasmatique est la plus élevée. Il est produit, dans les deux sexes, principalement par la zone réticulée du cortex surrénalien, sous le contrôle de l'ACTH. C'est un précurseur androgénique et œstrogénique dont les fonctions propres restent encore floues. Ce stéroïde voyant son taux décliner avec l'avancée dans l'âge, des études ont été effectuées pour définir son effet « anti-âge ». Suite aux résultats de certaines études, la DHEA a été présentée comme une hormone anti-vieillessement pouvant remédier aux effets du vieillissement. L'engouement pour cette nouvelle « pilule de jeunesse » a conduit beaucoup de personnes, d'abord aux États-Unis puis ensuite dans les autres pays, à l'utiliser. En France, elle est actuellement disponible sur Internet où elle n'est soumise à aucun contrôle et en pharmacie, sur prescription médicale, sous forme de préparation magistrale, dont la matière première est contrôlée. Cependant, les avis sur ces effets restent très contradictoires. Dans cette troisième partie nous allons faire le point sur les données cliniques disponibles concernant l'intérêt de la DHEA comme hormone anti-vieillessement.

## **3 La DHEA : hormone anti-vieillessement ?**

Indépendamment de toute affection pathologique, le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques entraînant l'altération de différentes fonctions de l'organisme comme nous l'avons rappelé dans la première partie. Le taux de DHEA et DHEAS diminuant également avec l'âge, une action possible de la DHEA sur certains phénomènes du vieillissement a été proposée. Ainsi de nombreuses études cliniques entre autres ont été conduites dans ce sens.

Seuls les effets sur le vieillissement physiologique vont être développés dans cette partie. La DHEA aurait une action sur le système nerveux central, les muscles, les os, les vaisseaux, la peau, la proportion masse maigre/masse grasse et le système immunitaire.

### **3.1 DHEA et fonctions cognitives et psycho-affectives**

#### **3.1.1 Rôle potentiel de la DHEA et de son sulfate sur les fonctions cognitives**

Les effets neuromodulateurs de la DHEA et du DHEAS, sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>, NMDA et sigma 1 (voir partie 2), évoquent un rôle potentiel dans la plasticité neuronale et les processus mnésiques.

➔ Roberts et al. en 1987 et Flodd et al. en 1988 [57] [21] ont montré, que l'administration intracérébrale ou sous-cutanée de DHEA ou du DHEAS, améliore les capacités mnésiques chez la souris. Cependant, les tests mnésiques, employés dans ces études, comportent une récompense ou une punition ce qui rend l'interprétation des résultats délicates, du fait de la participation affective.

Plusieurs études visant à évaluer les effets de la DHEA sur les fonctions cognitives ont été réalisées chez l'Homme par la suite.

➔ Une étude menée par Kalmijn et al. en 1998 a été réalisée pour savoir si il y avait une corrélation entre le taux de DHEAS et les fonctions cognitives [33]. Les fonctions cognitives ont été évaluées chez 189 personnes d'un âge moyen de 67,3 ans. 50% des sujets sont des femmes.

Cette étude est réalisée sans administration de DHEA.

Les fonctions cognitives ont été évaluées grâce au test appelé 30-point MMSE (Mini-Mental State Examination). Ce test est constitué de questions concernant l'orientation temporelle et spatiale, la faculté d'enregistrement, l'attention, le calcul, les souvenirs, le langage. Le score maximal est de 30 points. On considère que les personnes ayant un score inférieur à 26 ont une détérioration des fonctions cognitives et que celles ayant un score diminuant de plus de un point par an ont un déclin des fonctions cognitives. Deux tests sont effectués à 1,9 ans d'intervalle.

Après ajustement de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation et des symptômes de dépression, le taux de DHEAS est inversement, mais non significativement, corrélé avec une détérioration des fonctions cognitives et un déclin des fonctions cognitives.

D'autres chercheurs ont étudié l'effet d'une administration de DHEAS sur les fonctions cognitives chez les personnes âgées.

➔ Oliver T. Wolf et al. ont réalisé une étude en double aveugle, contre placebo, en crossover chez 14 hommes âgés de 59 ans à 81 ans [64].

La moitié de ces hommes a pris 50 mg par jour de DHEA par voie orale pendant deux fois deux semaines séparées par une semaine pendant laquelle ils n'ont reçu aucun traitement. L'autre moitié a pris un placebo.

Trois tests de mémoire ont été effectués :

- un test de mémoire visuelle (« visual memory ») d'objets avec rappel immédiat (« immediate recall ») et différé (« delayed recall »),

- un test de mémoire spatiale (« spatial memory ») dans lequel les sujets doivent redessiner des routes après visualisation d'une carte routière,

- un test de fluence verbale (« semantic memory ») qui évalue l'évocation rapide de mots en un temps limité.

Des scores sont attribués en fonction des résultats. La figure 30 résume ces résultats.

|                                   | Placebo    | DHEA       | t-value | p-level |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|---------|
| Visual memory                     |            |            |         |         |
| Immediate recall                  | 8.0 ± 0.4  | 8.1 ± 0.6  | 0.4     | NS      |
| Delayed recall                    | 6.8 ± 0.5  | 6.6 ± 0.8  | 0.6     | NS      |
| Spatial memory                    |            |            |         |         |
| Correct decisions<br>(maximum 31) | 15.7 ± 1.5 | 16.7 ± 1.4 | 0.8     | NS      |
| Semantic memory                   |            |            |         |         |
| Open category                     | 13.5 ± 0.8 | 13.8 ± 1.4 | 0.2     | NS      |
| Closed category                   | 11.6 ± 1.1 | 12.7 ± 0.6 | 0.8     | NS      |

Note: Data are given as mean ± SEM. NS, not significant.

• Figure 27: Résultats des 3 tests de mémoire extraits de l'étude de Wolf [64]

Ces résultats montrent que la prise de DHEA n'a pas influencé les performances de mémoire au cours de l'étude. Il n'y a pas de différence significative entre les personnes qui ont pris la DHEA et celles qui ont pris le placebo.

➔ D'autres chercheurs, Barnhart et al., en 1999, ont étudié l'effet d'un apport de DHEA chez 60 femmes en péri-ménopause âgées de 45 à 55 ans [2]. On considère qu'une femme est en péri-ménopause quand elle a eu entre 2 mois et 12 mois d'aménorrhée dans l'année précédente. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo.

Ces femmes présentent des symptômes de fatigue, d'anxiété, d'irritabilité, de dépression, d'insomnie, de difficulté de concentration, de tendance aux oublis et de sensation de mal être.

La moitié des femmes prennent des capsules de 50 mg de DHEA tous les jours et l'autre moitié le placebo pendant trois mois.

Des tests de mémoire (the Buschke Immediate Recall and Delayed Recall tests) sont effectués pour évaluer la mémoire à court terme (short-term memory) et la mémoire à moyen terme (intermediate term memory). Les fonctions cognitives sont également évaluées à l'aide de deux tests, le SCT (Symbol Coping Test) et le DSST (Digit Symbol Substitution Test).

Les résultats présentés dans le tableau suivant (Figure 31) nous montrent qu'un apport journalier de 50 mg de DHEA n'a pas amélioré significativement la mémoire et les fonctions cognitives.

|                          | Baseline scores <sup>a</sup> |          |                      | Change scores <sup>a,b</sup> |             |                      |
|--------------------------|------------------------------|----------|----------------------|------------------------------|-------------|----------------------|
|                          | Placebo                      | DHEA     | P value <sup>c</sup> | Placebo                      | DHEA        | P value <sup>d</sup> |
| Cognition                |                              |          |                      |                              |             |                      |
| SCT <sup>e</sup>         | 132 ± 21                     | 129 ± 26 | 0.6                  | 13.9 ± 14.4                  | 18.8 ± 11.5 | 0.2                  |
| DSST                     | 60 ± 9                       | 62 ± 18  | 0.4                  | 8.0 ± 20                     | 6.9 ± 10    | 0.6                  |
| Memory                   |                              |          |                      |                              |             |                      |
| Short-term memory        | 6.7 ± 2                      | 6.6 ± 2  | 0.6                  | 1.8 ± 2.2                    | 2.2 ± 2.4   | 0.7                  |
| Intermediate term memory | 5.0 ± 2                      | 4.8 ± 2  | 0.5                  | 1.79 ± 2.5                   | 1.9 ± 2.5   | 0.9                  |

• Figure 28: Résultats de l'étude de Barnhart [2]

Ces études semblent montrer que la DHEA n'améliore pas de façon significative la mémoire et les fonctions cognitives chez l'homme. De plus, le nombre de personnes participant à ces études (60 femmes et 14 hommes) ainsi que la durée des traitements (1 mois et 3 mois) ne permettent pas d'évaluer avec précision les effets d'un apport de DHEA.

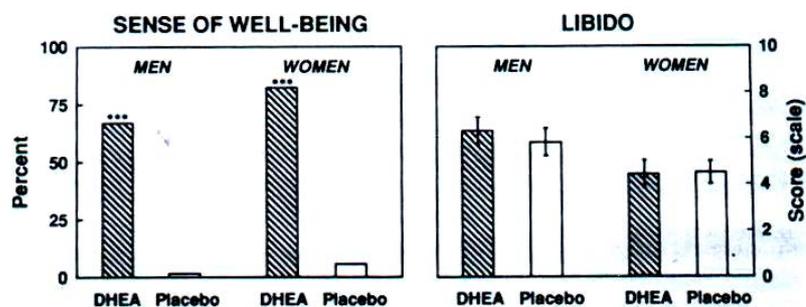
### **3.1.2 Effets potentiels de la DHEA et de son sulfate sur les fonctions psychoaffectives**

L'état psychoaffectif a tendance à s'altérer avec l'âge (voir partie 2). Ceci se traduit très souvent par une sensation de mal-être, de l'anxiété, une baisse de la libido, un manque d'énergie. Des études ont été réalisées chez l'homme pour évaluer l'effet de la DHEA sur l'état psychoaffectif.

➔ Morales et al. ont réalisé, en 1994, une étude randomisée, contre placebo en cross-over, chez 13 hommes et 17 femmes âgés de 40 à 70 ans [49].

Ils ont reçu pendant 12 semaines 50 mg de DHEA par jour et pendant 12 autres semaines un placebo.

Lors de cette étude, le pourcentage de femmes et d'hommes ayant ressentis une amélioration de la sensation de bien-être (sommeil, anxiété, regain ou diminution d'énergie) et de la libido suite à la prise de la DHEA et du placebo a été évalué (Figure 32).



• Figure 29: Résultats de l'étude de Morales évaluant la sensation de bien-être (sense of well-being) et la libido [49]

Une amélioration de la sensation de bien-être a été ressentie chez 82% des femmes et chez 67% des hommes suite à la prise de DHEA alors qu'elle a été ressentie chez moins de 10% des sujets après la prise du placebo. Plus spécifiquement, il y a eu une amélioration du sommeil, une diminution de l'anxiété et un regain d'énergie. Par contre il n'y a eu aucune différence d'amélioration de la libido entre la prise de DHEA ou du placebo qu'elle que soit le sexe.

➔ Dans l'étude menée par Barnhart et al. [2], décrite précédemment (voir partie 3.1.1), où la dose journalière de DHEA et la durée de traitement sont identiques, une amélioration du bien-être et de la libido a été observée dans les deux groupes de femmes, celles qui ont pris la DHEA (50 mg par jour) et celles qui ont pris le placebo. Mais l'amélioration n'est pas plus importante chez les femmes qui ont pris la DHEA.

➔ Dans l'étude menée par Oliver T.Wolf et al. également décrite précédemment, où les hommes ont pris 50 mg par jour de DHEA pendant 4 semaines, il n'y a eu aucune amélioration significative de la sensation de bien-être et de la libido. Seulement 3 hommes sur 14 ont rapporté avoir plus d'«énergie» [64].

Ces études contradictoires ne permettent pas d'attribuer un effet positif de la DHEA sur l'état psychoaffectif. De plus, certaines études ont montré une amélioration même sous placebo ce qui démontre qu'une partie de l'effet pourrait être psychologique.

## **3.2 DHEA et le vieillissement vasculaire**

L'effet de la DHEA sur le vieillissement vasculaire n'a été vraiment étudié que dans l'étude DHEAge, menée par le Professeur Baulieu [4], développée un peu plus loin, car les mécanismes qui conduisent au vieillissement vasculaire étaient jusque là largement inconnus.

Une étude, conduite par Laurent et al. en 1996, montre que deux artères de structure histologique et de propriétés fonctionnelles différentes, l'artère radiale (artère musculaire de petit calibre) et l'artère carotide (artère élastique de gros calibre) ne vieillissent pas de la même façon. On a une prédominance des lésions d'artériosclérose, unique facteur étroitement lié à l'âge, pour l'artère radiale et des lésions d'athérosclérose pour l'artère carotide. La géométrie artérielle (diamètre et épaisseur) n'évolue pas de façon comparable avec le vieillissement selon le site artériel. Le diamètre artériel augmente avec l'âge sur les artères élastiques mais pas sur les artères musculaires, alors que l'épaisseur artérielle augmente avec l'âge sur les deux territoires [39].

Baulieu et al. ont choisi d'étudier l'effet de l'administration de la DHEA sur des hommes de plus de 70 ans, donc ayant un taux de DHEAS bas, car des études antérieures ont montré que un taux bas de DHEAS était un facteur de risque dans la survenue de maladies cardiovasculaires chez les hommes.

En effet, la publication en 1986 des résultats de l'étude prospective de Barret-Connor [3], réalisée auprès de 242 hommes âgés de 50 à 79 ans, a montré une corrélation significative et inverse entre les concentrations de DHEAS mesurées initialement et la mortalité cardiovasculaire recueillie 12 ans plus tard. Cette corrélation avec la mortalité cardiovasculaire, et de façon plus précise avec la mortalité secondaire à une coronaropathie, persistait après ajustement sur l'âge et les principaux facteurs de risque vasculaire.

De plus, Lacroix, en 1992 [36], a confirmé qu'un taux bas de DHEAS était un facteur de risque pour l'apparition d'une maladie cardiovasculaire mortel en comparant les taux de DHEAS ajustés sur l'âge de 82 hommes décédés d'infarctus du myocarde à ceux de 476 hommes indemnes de toute coronaropathie.

Par contre, Barrett-Connor n'a pas retrouvé de relation similaire chez 289 femmes ménopausées, âgées de 60 à 79 ans ayant participé à la même étude que celle décrite précédemment [3].

Ces deux études démontrent qu'un taux bas de DHEAS est un facteur de risque dans la survenue de maladies cardiovasculaires fatales chez les hommes, c'est pourquoi Baulieu et al. ont choisi pour leur étude des hommes et non des femmes ayant plus de 70 ans.

De plus, des données épidémiologiques concernant les relations entre le DHEAS et la morbidité cardiovasculaire ont également été obtenues, le plus souvent à partir d'études cas-témoin, mais elles sont contradictoires.

L'étude de Lacroix réalisée sur une période de 18 ans n'a pas retrouvé de corrélation significative entre le taux initial de DHEAS et la survenue ultérieure d'un infarctus du myocarde non mortel.

Herrington et al. ont mesuré les taux sériques de DHEAS et de DHEA chez 103 femmes et 103 hommes d'âge moyen avant la réalisation d'une coronarographie. Les taux de DHEAS étaient significativement plus bas chez les hommes qui avaient au moins une sténose coronarienne de plus de 50% que chez ceux qui n'en n'avaient pas. De plus les taux de DHEAS étaient inversement corrélés au nombre de coronaires atteintes et cette association était indépendante de l'âge et des autres facteurs de risque vasculaire.

Chez les femmes aucune association n'a été retrouvée entre les taux plasmatiques de DHEAS ou de DHEA et la maladie coronaire. [30]

Toutes ces études expliquent le choix de cohorte (hommes de plus de 70 ans) du Professeur Baulieu pour évaluer l'effet de la DHEA sur le vieillissement de la paroi artérielle [4].

#### ➔ Etude DHEAge et vieillissement vasculaire [4]:

- *Objectif :*

L'un des objectifs de l'étude DHEAge est d'évaluer l'effet de l'administration de DHEA sur le vieillissement vasculaire, chez des hommes âgés de plus de 70 ans en bonne santé, par une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

- *Méthodes :*

Soixante hommes âgés de 70 à 80 ans considérés comme étant en bonne santé ont été randomisés pour recevoir pendant 1 an, soit 50mg/j de DHEA, soit un placebo.

Les paramètres artériels de structure (épaisseur intima-média, diamètre) et de fonction (distensibilité) ont été évalués au niveau de l'artère carotide et de l'artère radiale en utilisant des échographes de haute résolution (NIUS-02® et Wall Track System®). La rigidité artérielle a été évaluée par la mesure de la vitesse de l'onde du pouls (VOP) carotidofémorale à l'aide d'un Complior®. Toutes les mesures ont été réalisées à l'inclusion et après un an de traitement.

• *Résultats :*

Après un an de suivi, la pression artérielle est restée stable chez tous les patients. Une augmentation significative de la VOP a été observée (14,9 à 16,3 m/s). Au niveau de l'artère radiale, il existe des modifications significatives de la distensibilité (5,1 à 4,2 kPa.10<sup>-3</sup>) et de l'épaisseur intima-média (251 à 266µm). Toutes ces modifications ont été observées aussi bien chez les personnes ayant reçu la DHEA que chez celles ayant reçu le placebo. Aucune modification n'a été retrouvée pour les paramètres vasculaires au niveau de l'artère carotide. Aucune lien entre l'administration de DHEA et les modifications vasculaires n'a donc été observée.

Ces résultats indiquent qu'après 70 ans, le vieillissement modifie la géométrie des artères radiales et altère leur distensibilité. L'administration de DHEA ne semble pas avoir d'effet direct sur ces modifications vasculaires et n'agirait donc pas sur le vieillissement vasculaire. De plus, une seule étude ne permet pas de conclure sur un éventuel effet ou non.

### **3.3 DHEA et l'immunosénescence**

Le dysfonctionnement du système immunitaire observé au cours du vieillissement ou immunosénescence, comme nous l'avons vu précédemment, se traduit biologiquement par la réduction ou l'amplification de certaines activités immunologiques. La réponse immunitaire devient à la fois inefficace et inappropriée. Cette immunosénescence explique la plus grande susceptibilité aux maladies infectieuses des personnes âgées. Il est probable que cette défaillance de la surveillance immunitaire facilite la carcinogénèse, ce qui pourrait expliquer, en partie, l'augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge.

De nombreux travaux expérimentaux plaident en faveur d'une action immuno-modulatrice de la DHEA.

Des études menées *in vitro* et *in vivo* chez la souris montrent que la DHEA est un puissant inducteur de la production d'IL-2 par des lymphocytes T activés. Cela a été montré par Daynes en 1990 qui a traité par la DHEA, d'une part des souris normales ou recevant des glucocorticoïdes (inhibiteurs de la production d'IL-2 par les lymphocytes T), d'autres part des lymphocytes de souris en culture traités ou non par des glucocorticoïdes. Il a montré que la DHEA augmentait la production d'IL-2 par les lymphocytes et qu'elle s'opposait à l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes. [16]

De même, Suzuki, en 1991, indique que l'exposition des lymphocytes T humains à des concentrations physiologiques de DHEA (8 nmoles/L à 10 nmoles/L) augmente l'expression de l'ARNm de l'IL-2, et par conséquent, la sécrétion d'IL-2. Une augmentation de la production d'IL-2 aboutit à une augmentation des cellules cytotoxiques. Cette étude démontre cependant que l'effet de la DHEA sur la sécrétion d'IL-2 chez l'homme est limité aux lymphocytes T CD4+ et n'agit pas sur les lymphocytes T CD8+. [60]

Une étude menée par Daynes, en 1993, montre que la production d'IL-6 est plus élevée chez les hommes âgés et les souris âgées. L'administration de DHEA à ces souris âgées réduit la production d'IL-6 ainsi que la synthèse d'immunoglobulines (de toutes classes et de tous isotypes) et d'autoanticorps. [17]

Ces résultats expérimentaux ont incité plusieurs chercheurs à entreprendre chez l'homme des essais thérapeutiques.

Casson et al. (1993) [10] ont réalisé une étude randomisée, en double aveugle, en cross over, sur onze femmes postménopausées, auxquelles on a donné 50 mg/j de DHEA pendant trois semaines, à heure fixe.

Ils ont pu constater que les taux moyens des cellules NK ont doublé chez les femmes traitées avec de la DHEA par rapport à celles sous placebo. De plus le augmentation de la cytotoxicité induit après traitement par la DHEA est significativement plus élevé que celui observé après traitement avec un placebo. Cette augmentation des cellules NK a été observée pour chacun des onze sujets. Un déclin léger mais significatif des cellules T Helper a été observé sous DHEA et non sous placebo.

Cette étude montre qu'une supplémentation en DHEA chez la femme ménopausée, entraîne une diminution des cellules T CD4+ ou cellule T helper, et une augmentation des cellules T CD8+ ou cellules NK (Natural Killer), ainsi qu'une hausse dramatique de la cytotoxicité de ces cellules NK.

Une autre étude menée par Khorram et al. (1997), a montré une action de la DHEA sur le système immunitaire [34]. Neuf hommes d'âge avancé (en moyenne 63 ans), ont reçu d'abord un placebo pendant deux semaines puis une dose journalière de 50 mg de DHEA pendant vingt semaines. Les deux premières semaines ont servi de référence pour les résultats.

Des prélèvements de sang ont été effectués régulièrement pour étudier la fonction immunitaire.

Une activation du système immunitaire a été observée de la deuxième semaine jusqu'à la vingtième semaine de traitement par la DHEA. On a observé une augmentation de 45% à la deuxième semaine et de 35% à la vingtième semaine du nombre de monocytes. La population de lymphocytes B était augmentée de 35% à la deuxième semaine et de 29% à la vingtième semaine. Le taux d'immunoglobulines n'a pas changé. Le nombre de récepteurs solubles aux IL-2 a également augmenté. La mise en culture in vitro des lymphocytes prélevés chez les hommes traités par la DHEA, après stimulation mitogénique produisent 50% de plus d'IL-2 et 30% de plus d'IL-6 à la vingtième semaine de traitement. Le nombre de cellules NK a augmenté de 22-37% à la dix-huitième et à la vingtième semaine ainsi que leur cytotoxicité qui a augmenté de 45%.

L'ensemble des données de ces deux études montre une action immunomodulatrice positive de la DHEA sur l'immunosénescence car elle augmente bon nombre de facteurs, qui diminuent habituellement physiologiquement avec l'âge :

- la production d'IL-2
- le nombre et la cytotoxicité des cellules NK
- le nombre de lymphocytes B
- le nombre de récepteurs aux lymphocytes T
- le nombre de récepteurs solubles aux IL-2.

Par contre, dans l'étude de Khorram et al., la DHEA augmenterait le taux d'IL-6 alors que ce taux a tendance à augmenter avec le vieillissement. Le récepteur de l'IL-6 est exprimé sur certaines cellules tumorales (dans les lymphomes, les myélomes). L'augmentation de cette dernière pourrait ainsi favoriser la prolifération de cellules cancéreuses.

Ces différentes études montrent que la DHEA aurait bien un effet immunomodulateur qui permettrait de rétablir certaines fonctions immunitaires altérées avec l'âge. Cependant ses actions ne seraient pas que bénéfiques puisqu'elle diminuerait le nombre de lymphocytes T helper et augmenterait la production d'IL-6. De plus on ne peut pas attribuer ces effets aux androgènes ni aux œstrogènes (métabolites de la DHEA) qui n'ont pas d'actions connues sur le système immunitaire.

Cependant, deux études ne sont pas suffisantes pour attribuer un effet anti-vieillesse de la DHEA sur le système immunitaire d'autant plus que le nombre de sujets participants ainsi que la durée des études restent faibles. De plus, le mécanisme d'action de la DHEA au niveau immunitaire reste à définir.

### **3.4 DHEA et composition corporelle**

La composition corporelle se modifie avec l'âge avec une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre, comme on l'a vu précédemment. Il a été rapporté que la DHEA inverserait cette tendance. Quatre études vont être présentées dans cette partie. Elles ont évalué l'effet de l'administration de DHEA sur la composition corporelle de femmes et d'hommes âgés de plus de 50 ans. Ces études donnent des résultats contradictoires.

➔ Etude de Villareal et al . (2000) [63] :

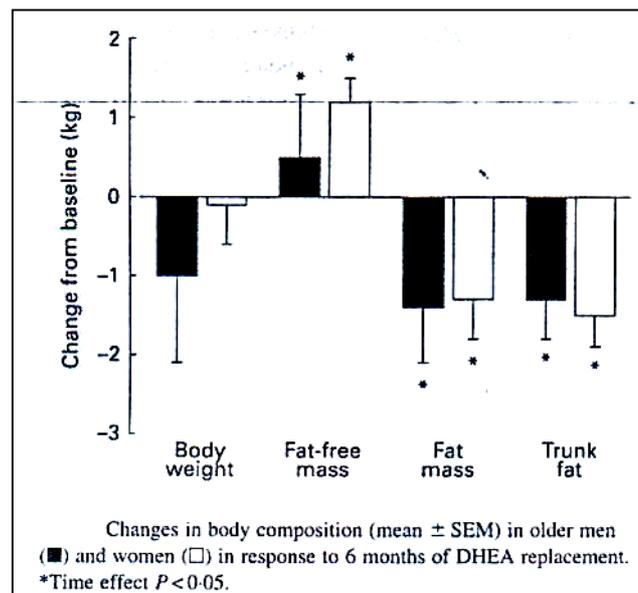
• *Méthodes* :

10 femmes et 8 hommes de  $73 \pm 1$  ans ont reçu 50 mg/j de DHEA pendant 6 mois. Le groupe référence est constitué de 10 femmes et de 8 hommes âgés de  $74 \pm 1$  ans.

Les variations de la composition corporelle ont été mesurées par absorption biphotonique à rayon X ou DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry).

• *Résultats* :

Cette étude montre une diminution significative de la masse grasse ( $-1.3 \pm 0.4$  kg ;  $p < 0.01$ ) et une augmentation de la masse maigre ( $0.9 \pm 0.4$  kg ;  $p \leq 0.05$ ) chez les hommes comme chez les femmes (Figure 33).



• Figure 30: Résultats de l'étude de Villareal : variations de la composition corporelle chez 10 femmes et 8 hommes après la prise de DHEA ou du placebo pendant 6 mois [63]

→ Une autre étude a été menée par Yen et al. en 1995 [66]:

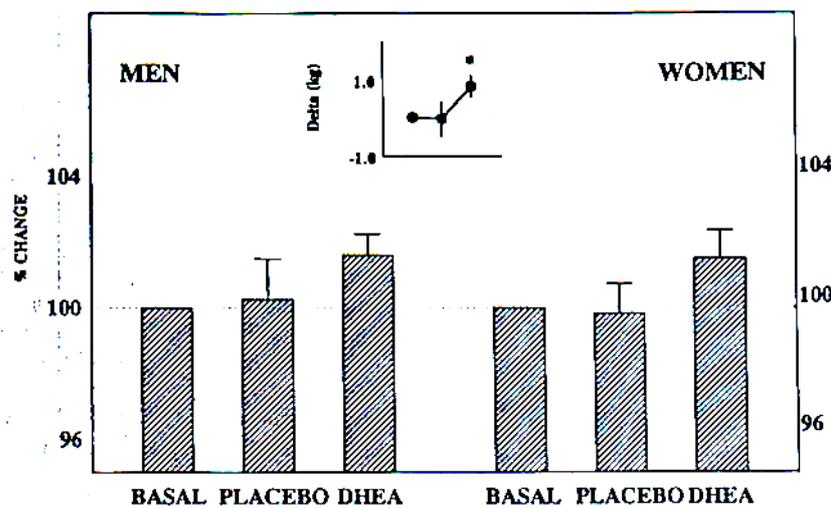
• *Méthodes :*

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, contre placebo, chez 8 femmes et 8 hommes âgés de 50 à 65 ans qui ont reçu 100mg/j de DHEA pendant 6 mois.

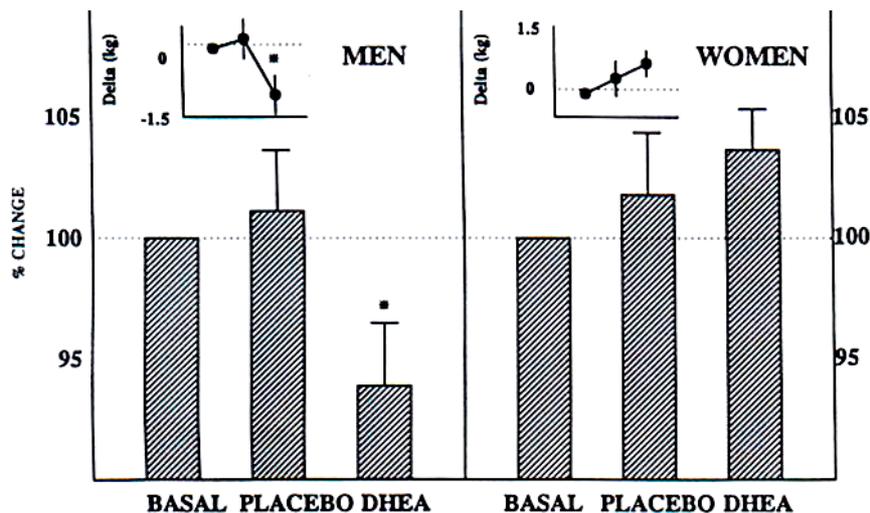
La masse maigre ou LBM (Lean Body Mass) et la masse grasse ou FBM (Fat Body Mass) ont été mesurées avec la méthode DEXA.

• *Résultats :*

Une augmentation non significative du LBM a été observée dans les deux sexes comme le montre le premier graphique de la figure 34.



Lean body mass (LBM) measured by DEXA at baseline (100%) and the percentage change in response to placebo and DHEA (100 mg/d) administrations in aging men ( $n = 8$ ) and women ( $n = 8$ ). (Inset) Increments (delta). \* $p < 0.05$ .



Fat body mass (FBM) measured by DEXA at baseline (100%) and the percentage change in response to placebo and DHEA (100 mg/d) for 6 months in aging men ( $n = 8$ ) and aging women ( $n = 8$ ). (Inset) Increments (delta).

• Figure 31: Résultats de l'étude de Yen : variation du FBM et du LBM chez 8 femmes et 8 hommes après la prise de DHEA ou du placebo pendant 6 mois [66]

Une diminution significative de la masse grasse a été observée chez les hommes mais pas chez les femmes comme le montre le deuxième graphique de la figure 34.

➔ Morales et al. (1998) ont réalisé une étude qui aboutit aux mêmes conclusions que l'étude de Yen [50]:

• *Méthodes :*

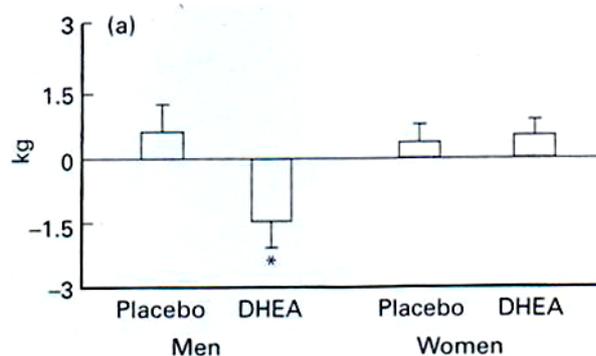
Cette étude est randomisée, en double aveugle, contre placebo, en cross over. Elle a été réalisée chez 9 hommes et 10 femmes de 50-65 ans.

L'étude a duré un an avec 6 mois de traitement avec la DHEA à une dose de 100 mg/j, 6 mois de traitement avec le placebo et 2 semaines d'arrêt entre les deux. Seules 16 personnes ont mené l'étude à son terme.

Comme l'étude précédente le FBM (Fat Body Mass) et le LBM (Lean Body Mass) ont été mesurés par la méthode DEXA.

• *Résultats :*

Chez les hommes on a une diminution significative du FBM de  $1,0 \pm 0,4$  kg ( $6,1 \pm 2,6\%$  ;  $p=0,02$ ) mais pas chez les femmes. On a également une légère augmentation du LBM observée chez les femmes ( $0,7 \pm 0,4$  kg ;  $p=0,08$ ) mais pas chez les hommes (Figure 35).



(a) Mean change ( $\pm$  SE) from baseline of placebo and 6 months of DHEA administration on fat body mass

• Figure 32: Résultats de l'étude de Morales : variation du FBM chez 10 femmes et 9 hommes après la prise de DHEA ou du placebo pendant 6 mois [50]

➔ Une autre étude randomisée en double aveugle, contre placebo, en cross over, réalisée par Flynn (1999), chez 39 hommes de 60 à 84 ans qui ont reçu 100mg/j de DHEA pendant 3 mois et le placebo pendant 3 mois également. Ces deux périodes sont séparées par 3 mois d'arrêt total de traitement.

Aucune modification significative du LBM et du % de masse grasse n'a été observée. [22]

Une diminution de la masse grasse est observée dans trois études sur quatre analysées pour les hommes et dans une seule étude sur quatre analysées pour les femmes. Une augmentation de la masse maigre est observée dans deux études sur quatre pour les hommes et dans trois sur quatre pour les femmes. Ces études ne permettent donc pas de conclure à un effet bénéfique de la DHEA sur la modification de la composition corporelle accompagnant le vieillissement. De plus, la dose administrée, la durée de l'étude ainsi que l'âge des patients diffèrent d'une étude à l'autre et le nombre de sujets, participant aux études, ainsi que la durée des études restent insuffisants pour conclure à un effet de la DHEA sur la composition corporelle.

### **3.5 DHEA et prévention du vieillissement cutané**

Peu d'études, concernant le rôle de la DHEA dans le vieillissement cutané, ont été réalisées jusqu'à présent.

La DHEA et le DHEAS font partis des stéroïdes présents au niveau de la peau. Ils sont interconvertibles à ce niveau. Des études *in vitro* (Galegos et Berliner, 1967) [23] ont montré, que lors de l'incubation de peau humaine pendant 5 jours en présence de DHEA, la plus grande partie de DHEA était métabolisée. Ceci a donc confirmé le rôle de cette hormone comme pré-hormone des stéroïdes (androgènes et œstrogènes).

De plus, une étude réalisée par Nakashima et al. en 1995 montre que la DHEA augmente *in vitro* la pénétration du glucose dans les fibroblastes par une augmentation de la synthèse du transporteur de glucose membranaire. Cet effet semble favorable à une hausse du métabolisme cellulaire. Comme ceci a été démontré sur des fibroblastes *in vitro*, on s'attend à observer un éventuel effet positif de la DHEA sur le derme *in vivo* [51].

Des études réalisées par Stewart (1992) et Yamamoto (1992) chez des enfants et des adolescents montrent une relation entre le taux de DHEA et l'activité des glandes sébacées. Plus le taux de DHEA est élevé dans le sang, plus les glandes sébacées ont une activité importante. [59] [65]

Puisque le taux de DHEA diminue avec l'âge, de même que les sécrétions sébacées, un apport de DHEA pourrait rétablir l'activité des glandes sébacées. Cet effet a été étudié dans un essai clinique mené par Labrie et al. (1997).

➔ Etude menée par Labrie et al. (1997) [35] :

• *Objectif :*

Les effets, d'un traitement par la DHEA sur la sécrétion de sébum chez des femmes ménopausées, ont été évalués.

• *Méthodes :*

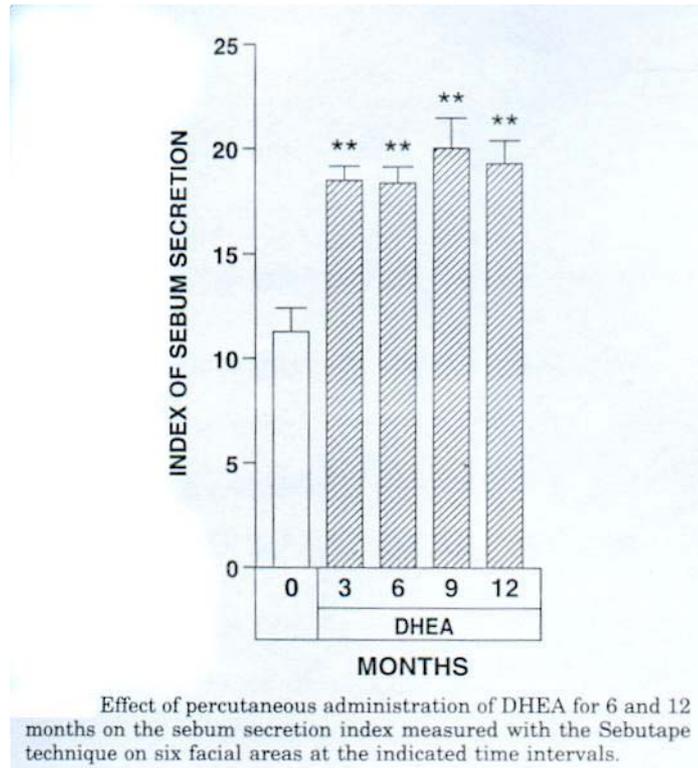
Cette étude est réalisée chez 14 femmes en postménopauses, âgées de 60 à 70 ans, à qui on a appliqué quotidiennement de la DHEA, par voie percutanée, au niveau des cuisses, à l'aide d'une crème dosée à 10% en DHEA, pendant 12 mois.

8 de ces femmes ont appliqué une crème placebo pendant 6 mois avant et 7 après le traitement par la DHEA pour servir de groupe control.

La sécrétion de sébum a été évaluée au niveau de 6 endroits sur le visage par la technique dénommée Sebutape patches. Il s'agit d'un film adhésif poreux qui « piège » le sébum au niveau des orifices folliculaires. Le pourcentage de surface occupée par les tâches transparentes est une mesure de l'excrétion sébacée.

• *Résultats :*

Une stimulation de 66 à 79% de la sécrétion sébacée a été obtenue après 3, 6, 9 et 12 mois de traitement (Figure 36). La sécrétion est redevenue normale 3 mois après l'arrêt du traitement.



• Figure 33: Résultats de l'étude de Labrie : effet de l'administration percutanée de DHEA après 3, 6, 9, 12 mois de traitements sur la sécrétion de sébum[35]

Ces études montrent que l'administration de DHEA stimule la sécrétion sébacée fortement ralentie avec l'âge et permet donc de rétablir le film hydrolipidique à la surface de la peau qui a tendance à s'altérer avec l'âge. Cependant, les androgènes sont les stimulateurs principaux des glandes sébacées il est donc très probable que l'effet de la DHEA résulte de sa métabolisation au niveau de la peau en androgènes.

➔ Dans l'étude DHEAge réalisée par Baulieu et al., l'impact de la DHEA sur le vieillissement cutané a été étudié [4].

• *Méthodes :*

L'étude inclut 280 sujets âgés de 60 à 79 ans, sans pathologies sévères, avec un nombre égal d'hommes et de femmes, soit 70 hommes et 70 femmes âgés de moins de 70 ans et 70 hommes et 70 femmes âgés de plus de 70 ans. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo. 140 sujets ont reçu 50 mg /j de DHEA par voie orale et 140 sujets ont reçu un placebo pendant 12 mois.

Les critères étudiés sont la production de sébum, l'hydratation de la peau, la couleur de la peau et l'épaisseur de la peau. L'évaluation de la production de

sébum a été réalisée par la méthode du Sebutape Patches. L'hydratation de la peau est évaluée par capacitance électrique. L'épaisseur cutanée est étudiée par échographie cutanée et la pigmentation de la peau à l'aide d'un colorimètre. Les résultats sont présentés Figure 37.

**Skin study results at M12**

| Measurement                 | Placebo          | DHEA              | P      |
|-----------------------------|------------------|-------------------|--------|
| <b>All volunteers</b>       |                  |                   |        |
| Sebum production, no. spots | 61 (11.7–132)    | 101 (44.2–161.5)  | 0.0008 |
| Skin hydration (forearm)    | 71 (70.7–89.8)   | 86 (74.5–96)      | 0.01   |
| Skin pigmentation (b* face) | 15.9 (14.8–17.4) | 15.3 (14.2–16.6)  | 0.02   |
| <b>Men &lt;70</b>           |                  |                   |        |
| Sebum production, no. spots | 114 (67–157)     | 155 (97–177)      | 0.11   |
| Skin hydration (forearm)    | 77.5 (69–88.5)   | 86.5 (78–98)      | 0.03   |
| Skin pigmentation (b* face) | 16 (4.2–16.8)    | 15 (14–16.5)      | 0.26   |
| <b>Men &gt;70</b>           |                  |                   |        |
| Sebum production, no. spots | 132.7 (65–172)   | 109 (75–172)      | 0.64   |
| Skin hydration (forearm)    | 87 (73.4–100)    | 87 (77.5–96.5)    | 0.58   |
| Skin pigmentation (b* face) | 15.3 (14.8–16.5) | 15.5 (14.3–16.7)  | 0.58   |
| <b>Women &lt;70</b>         |                  |                   |        |
| Sebum production, no. spots | 24.7 (10.9–65.4) | 70.8 (21.7–162)   | 0.007  |
| Skin hydration (forearm)    | 80 (71.5–85.7)   | 77.6 (71.7–94.9)  | 0.44   |
| Skin pigmentation (b* face) | 15.9 (14.4–17.2) | 16 (15–17.1)      | 0.85   |
| <b>Women &gt;70</b>         |                  |                   |        |
| Sebum production, no. spots | 8.7 (1.8–47.2)   | 52.4 (26–105)     | 0.0001 |
| Skin hydration (forearm)    | 78.3 (69.7–89.9) | 85.7 (76.5–102.6) | 0.07   |
| Skin pigmentation (b* face) | 16.9 (15.3–17.7) | 15.1 (14.1–16)    | 0.003  |

Units are described in the text; hydration is given as arbitrary units. Data are reported as median (1st–3rd quartiles).

• Figure 34: Résultats de l'étude de Baulieu : hydratation, couleur et épaisseur de la peau après 12 mois de traitement par la DHEA ou par le placebo [4]

• *Résultats :*

À l'issue de l'étude, la production de sébum (sebum production) était augmentée dans tous les groupes traités par la DHEA et plus particulièrement chez les femmes de plus de 70 ans qui présentaient une diminution de l'excrétion de sébum au début de l'étude.

L'hydratation de la peau est également augmentée chez tous les sujets traités par la DHEA et plus particulièrement chez les hommes âgés de moins de 70 ans. Une meilleure hydratation de la peau diminue sa rugosité et augmente la teneur en eau de la couche cornée. L'amélioration de l'hydratation de la peau n'est pas liée à l'augmentation de la production de sébum puisque ces deux paramètres n'évoluent pas parallèlement.

Un effet dépigmentant de la DHEA a été observé de façon significative au niveau du visage chez tous les sujets traités par DHEA et en particulier chez les femmes âgées de plus de 70 ans qui présentaient une grande hétérogénéité de la pigmentation de la peau du visage.

L'épaisseur de l'épiderme a été mesurée au niveau du dos et des mains. Au début de l'étude une atrophie a été observée dans tous les groupes. Cette atrophie est persistante à la fin de l'étude chez les sujets ayant reçu le placebo mais elle est significativement diminuée chez les sujets traités par la DHEA dès le sixième mois et plus particulièrement chez les hommes âgés de moins de 70 ans.

Cette étude montre que l'administration de la DHEA permet l'amélioration de certains effets du vieillissement sur la peau. Cependant, on ne peut pas affirmer que tous ces effets soient dus à la DHEA. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, les androgènes stimulent la production sébacée. De plus une étude réalisée par Callens et al. (1996) montrent que les œstrogènes ont des effets au niveau de la peau.

Cette étude, réalisée par Callens et al. [9], compare 48 femmes ménopausées sans THS (traitement hormonal substitutif) avec 49 femmes traitées par des œstrogènes par voie percutanée ou transdermique. Les deux groupes n'étaient pas randomisés, mais ils étaient comparables pour l'âge (57 ans versus 55 ans), l'ancienneté de la ménopause (9,1 ans vs 8,6 ans), le phototype et l'exposition solaire. Il a alors été constaté chez les femmes sous THS, une augmentation de l'excrétion sébacée et de l'épaisseur cutanée (derme et épiderme) sur tous les sites évalués, à savoir les avant-bras, le front, les seins et la zone d'application de l'œstrogène. En revanche ils n'ont pas trouvé de modification de la sécheresse cutanée ni de l'hydratation épidermique.

On ne peut donc pas affirmer à l'heure actuelle que la DHEA ait une réelle activité sur la peau. De plus, ces deux études sont difficilement comparables car le mode d'administration de la DHEA est différent (per os et percutanée). Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir attribuer ou non un effet antivieillessement de la DHEA sur la peau.

## **3.6 Prévention de l'ostéopénie et de l'ostéoporose**

L'ostéopénie et en particulier l'ostéoporose est un problème de santé publique majeur, en raison, notamment, des incapacités physiques et de la mortalité prématurée liées aux fractures. Un des traitements actuels classiques de l'ostéoporose est la thérapie de remplacement par les œstrogènes. Les effets de cette thérapie sont actuellement bien démontrés. Une supplémentation en œstrogènes permet de prévenir la perte osseuse en rééquilibrant la balance osseuse par réduction de la résorption osseuse tout en maintenant le couplage résorption-formation. Ainsi ce traitement permet de diminuer l'incidence des fractures osseuses. Ils agissent directement et indirectement sur le remodelage osseux. Des récepteurs aux œstrogènes ont été décrits dans les ostéoblastes et les ostéoclastes humains. Leur action indirecte sur l'os s'expliquerait par une diminution de la libération des cytokines (IL-1 et IL-6), à partir des ostéoblastes, qui augmente avec l'âge en particulier chez la femme ménopausée. On a vu précédemment que la DHEA, au niveau de l'os, est une source de stéroïdes sexuels. La DHEA pourrait donc agir sur l'os par le biais des récepteurs aux œstrogènes. De plus on a vu précédemment (partie 3.3) que la DHEA diminuait la sécrétion d'IL-6. Ces données ont donc poussé les chercheurs à étudier l'effet de l'administration de la DHEA chez des sujets âgés.

Les trois études, présentées par la suite ont permis d'étudier l'effet de l'administration de la DHEA per os et transcutanée sur la perte osseuse liée à l'âge.

→ Etude de Labrie et al. (1997) [35]

• *Méthodes :*

L'étude a été menée chez 14 femmes en postménopauses, âgées de 60 à 70 ans, à qui on a appliqué quotidiennement de la DHEA, par voie percutanée, au niveau des cuisses, à l'aide d'une crème dosée à 10% en DHEA, pendant 12 mois.

8 de ces femmes ont appliqué une crème placebo pendant 6 mois avant et 7 après le traitement par la DHEA pour servir de groupe control.

L'effet de la DHEA sur la densité minérale osseuse ou BMD (Bone Mineral Density) et d'autres paramètres de formation osseuse comme le taux sérique d'ostéocalcine et des phosphatases alcalines et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline, ont été mesurés.

L'augmentation de la concentration sérique d'ostéocalcine est un marqueur de la formation osseuse, tandis que la réduction des phosphatases alcalines sériques et

de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est un marqueur de la résorption osseuse.

La densité minérale osseuse a été étudiée au niveau de la hanche, du triangle de Ward (région osseuse la moins dense localisée au niveau du col du fémur) et de la colonne lombaire. Les résultats sont présentés dans la figure 38.

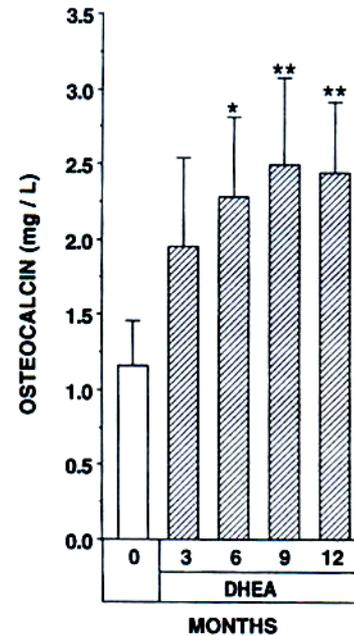
a)

Effect of percutaneous administration of DHEA for 6 and 12 months on bone mineral density in total hip, Ward's triangle, and lumbar spine (n = 14)

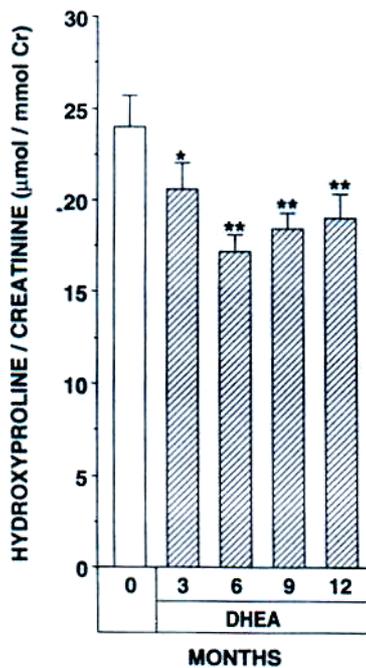
| Site            | Pretreatment  | 6 months DHEA              | 12 months DHEA             |
|-----------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| Total hip       | 0.744 ± 0.021 | 0.753 ± 0.023 <sup>a</sup> | 0.758 ± 0.025 <sup>a</sup> |
| Ward's triangle | 0.486 ± 0.026 | 0.500 ± 0.026              | 0.494 ± 0.026              |
| Lumbar spine    | 0.829 ± 0.030 | 0.835 ± 0.032              | 0.839 ± 0.033              |

Values are expressed as grams per square centimeters.  
<sup>a</sup> P < .05, DHEA treatment vs. pretreatment value.

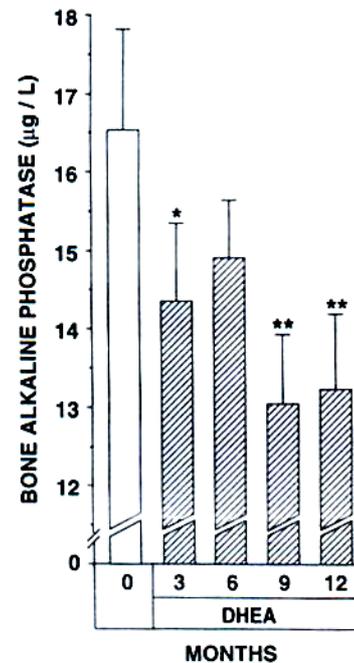
b)



Effect of DHEA administered percutaneously up to 12 months on serum concentrations of osteocalcin.



Effect of DHEA administered percutaneously up to 12 months on the hydroxyproline/creatinine urinary excretion ratio.



Effect of DHEA administered percutaneously up to 12 months on serum concentrations of bone alkaline phosphatase.

c)

• Figure 35: Résultats de l'étude de Labrie [35]

d)

• *Résultats :*

Cette étude indique une augmentation significative de la densité osseuse au niveau de la hanche (total hip) de  $0.744 \pm 0.021$  à  $0.753 \pm 0.023$  g/cm<sup>2</sup> après 6 mois de traitement ( $p < 0.05$ ) et à  $0.759 \pm 0.025$  g/cm<sup>2</sup> après 12 mois de traitement. De même une augmentation du BMD a été observée au niveau du triangle de Ward (ward's triangle) et de la colonne lombaire (lumbar spine) mais non significative (a).

L'augmentation de la densité osseuse est accompagnée d'une augmentation significative du taux sérique d'ostéocalcine (de  $1.16 \pm 0.30$  mg/L à  $2.44 \pm 0.47$  mg/L) après les 12 mois de traitement (b). Elle est également associée à une diminution de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline conduisant à une réduction de 28% du ratio hydroxyproline/créatinine (c) à une diminution significative de 20% des phosphatases alcalines (d).

L'intérêt particulier de cette étude porte sur l'augmentation marquée de la concentration sérique d'ostéocalcine. Cet effet unique de la DHEA, comparé aux œstrogènes purs, pourrait être particulièrement important pour les femmes postménopausée car elles pourraient retrouver, au moins partiellement, la portion osseuse perdue pendant la période ménopausale. En effet, les œstrogènes ne peuvent que réduire le taux de perte osseuse sans être capable de récupérer une portion osseuse perdue avant la mise en place de la thérapie. La DHEA par son action androgénique, pourrait donc stimuler la formation osseuse, ce qui est un intérêt tout particulier, à la fois pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Une autre étude, menée par Villareal et al. (2000), cette fois chez des femmes et des hommes âgés, a permis d'étudier l'effet de l'administration per os de la DHEA dans les deux sexes.

➔ Etude de Villareal et al. (2000) [63] :

• *Méthodes :*

Cette étude est menée chez 10 femmes et chez 8 hommes de  $73 \pm 1$  ans qui ont reçu 50 mg/j de DHEA pendant 6 mois. Le groupe référence est constitué de 10 femmes et de 8 hommes âgés de  $74 \pm 1$  ans qui n'ont pas reçu de DHEA.

La densité osseuse totale, de la colonne lombaire, du col du fémur, et du trochanter a été mesurée par la méthode DEXA. De plus, d'autres paramètres de la densité osseuse ont été étudiés comme la concentration sérique des phosphatases alcalines (BAP ou Bone-specific Alkaline Phosphatase) et le NTx (N-telopeptides of Type 1 collagen). Les résultats obtenus sont indiqués dans la Figure 39 (voir page suivante).

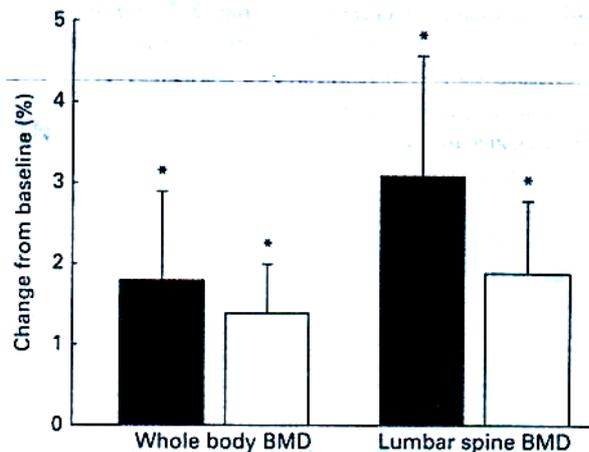
a)

Body composition and bone mineral density (BMD) before and after 6 months of DHEA replacement

|                          | Men           |                | Women         |                |
|--------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|                          | Before        | After          | Before        | After          |
| Weight (kg)              | 83.2 ± 4.5    | 82.3 ± 4.4     | 75.9 ± 6.5    | 75.7 ± 6.6     |
| Fat-free mass (kg)       | 66.1 ± 2.1    | 66.6 ± 1.9*    | 42.5 ± 2.2    | 43.7 ± 2.2*    |
| Fat mass (kg)            | 17.1 ± 2.7    | 15.7 ± 2.7†    | 33.4 ± 4.6    | 32.0 ± 4.6†    |
| Trunk fat (kg)           | 9.2 ± 2.0     | 8.0 ± 2.0†     | 15.8 ± 2.3    | 14.3 ± 2.3†    |
| BMD (g/cm <sup>3</sup> ) |               |                |               |                |
| Total body               | 1.260 ± 0.056 | 1.282 ± 0.057* | 1.042 ± 0.034 | 1.056 ± 0.036* |
| Lumbar spine             | 1.120 ± 0.088 | 1.160 ± 0.100* | 0.973 ± 0.059 | 0.992 ± 0.060* |
| Total hip                | 1.043 ± 0.069 | 1.032 ± 0.069  | 0.788 ± 0.049 | 0.785 ± 0.049  |
| Femoral neck             | 0.837 ± 0.057 | 0.831 ± 0.057  | 0.666 ± 0.045 | 0.661 ± 0.045  |
| Trochanter               | 0.807 ± 0.059 | 0.802 ± 0.061  | 0.589 ± 0.033 | 0.590 ± 0.032  |

Significant main time effect: \* $P \leq 0.05$ , †  $P \leq 0.01$ .

b)



Changes in whole body and lumbar spine bone mineral density (BMD) (mean ± SEM) in response to 6 months of DHEA replacement in older men (■) and women (□). \*Time effect,  $P < 0.05$ .

• Figure 36: Résultats de l'étude de Villareal : modification de la densité de différents os chez 10 femmes et 8 hommes après 6 mois de traitement par la DHEA ou le placebo [63]

• *Résultats :*

À la fin de cette étude, une augmentation significative de la densité osseuse totale et de la colonne lombaire (a) (b) mais pas du col du fémur ni du trochanter (a), dans les deux sexes, a été observée.

Une diminution significative du taux sérique du NTx, marqueur de la résorption osseuse, a été mise en évidence mais les taux sériques du BAP n'ont pas significativement changé. Ces résultats montrent un possible effet inhibiteur de la DHEA sur la résorption osseuse.

Cette étude est la première qui a rapporté des effets de la DHEA sur la densité osseuse chez les hommes.

➔ Dans leur étude DHEAge, Baulieu et al. ont également étudié l'impact de la DHEA sur l'os [4].

• *Méthodes :*

La méthodologie de cet essai a été abordée précédemment (partie 3.5)

Ils ont mesuré le BMD de différents os (col du fémur, trochanter, hanche, triangle de Ward et radius) par la méthode DEXA. Les concentrations plasmatiques de l'ostéocalcine (Oc), des phosphatases alcalines (baP), et du CTx (telo peptide C-terminal de type I du collagène) ont été mesurées également pour étudier l'effet de la DHEA sur le remodelage osseux.

a)

| Marker              | M0               |                  | M6               |                    | M12              |                    |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                     | Placebo          | DHEA             | Placebo          | DHEA               | Placebo          | DHEA               |
| <b>Men &lt;70</b>   |                  |                  |                  |                    |                  |                    |
| Oc, ng/ml           | 16 (15-19)       | 16 (14-20)       | 18 (15-21)       | 17 (15-22)         | 17.5 (13-21.5)   | 16 (13-20)         |
| baP, ng/ml          | 7.9 (5.4-10.9)   | 8.5 (6.7-13.8)   | 8.1 (5.8-10.1)   | 9.3 (6.9-11.7)     | 10.4 (7.6-13.5)  | 12.1 (9.5-14.8)    |
| CTx, nM             | 2.99 (1.14-3.96) | 2.38 (2.22-3.05) | 2.45 (2.00-3.52) | 2.38 (1.94-3.44)   | 2.17 (1.79-4.35) | 2.15 (1.04-3.96)   |
| <b>Men &gt;70</b>   |                  |                  |                  |                    |                  |                    |
| Oc, ng/ml           | 16 (13-20)       | 17 (14-21)       | 17 (15-21)       | 18 (15-23)         | 17.5 (13-20)     | 17 (16-19)         |
| baP, ng/ml          | 8.8 (7.6-11.2)   | 9.3 (8.1-12.9)   | 8.9 (7.0-11.4)   | 9.5 (7.7-11.8)     | 9.8 (8.2-11.2)   | 12.3 (9.9-14.4)**  |
| CTx, nM             | 2.81 (1.81-4.45) | 2.89 (1.87-3.95) | 2.48 (1.76-3.23) | 2.69 (1.68-3.68)   | 2.42 (1.79-3.55) | 2.71 (1.90-3.00)   |
| <b>Women &lt;70</b> |                  |                  |                  |                    |                  |                    |
| Oc, ng/ml           | 20 (14-23)       | 20 (16-25)       | 20 (15-24)       | 21 (18-28)         | 20 (14-22)       | 19 (16-24)         |
| baP, ng/ml          | 10.7 (8.3-12.9)  | 10.6 (9.2-13.8)  | 10.6 (7.6-13)    | 11.0 (8.3-12.2)    | 11.4 (9.3-15.1)  | 10.3 (8.5-12.3)    |
| CTx, nM             | 3.46 (2.05-4.47) | 3.71 (2.88-5.27) | 2.92 (1.90-4.82) | 2.86 (2.15-4.96)   | 3.34 (2.36-4.66) | 2.66 (1.98-5.48)   |
| <b>Women &gt;70</b> |                  |                  |                  |                    |                  |                    |
| Oc, ng/ml           | 20 (17-25)       | 20 (17-22)       | 20 (17-26)       | 20 (17-26)         | 20 (17-24)       | 18 (16-25)         |
| baP, ng/ml          | 10.2 (7.4-14.6)  | 9.2 (7.6-11.4)   | 10.3 (8.4-14.7)  | 8.9 (8.1-11.8)     | 12.2 (10.1-17.1) | 10.7 (9.3-13.4)    |
| CTx, nM             | 3.48 (2.72-4.66) | 3.14 (2.54-4.64) | 3.29 (2.45-4.24) | 2.80 (1.98-3.24)** | 3.37 (2.75-5.54) | 2.31 (1.76-4.17)** |

Data are given as median (1st-3rd quartiles). Oc, serum osteocalcin; baP, serum bone alkaline phosphatase; CTx, serum C-terminal peptide of type I collagen. \*, P < 0.05; \*\*, P < 0.01 vs. M0 of the same group. †, P < 0.05; ††, P < 0.01 vs. placebo group of same age and same gender.

b)

| Bone            | Men <70        |               | Men >70       |                | Women <70     |                | Women >70     |                |
|-----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|                 | Placebo        | DHEA          | Placebo       | DHEA           | Placebo       | DHEA           | Placebo       | DHEA           |
| Neck            | +7 (-8, +37)   | +7 (-9, +31)  | +1 (-10, +15) | +4 (-14, +32)  | -9 (-16, +18) | +13 (+1, +30)* | +6 (-7, +36)  | +5 (-8, +32)   |
| Trochanter      | +1 (-12, +16)  | +5 (-6, +12)  | +6 (-12, 15)† | 0 (-13, +2)    | -3 (-14, +17) | +2 (-13, 12)   | -4 (-14, +6)  | +4 (-11, +15)  |
| Intertrochanter | +9 (-22, +32)  | -2 (-28, +21) | -2 (-27, +28) | +6 (-12, +22)  | -5 (-23, +23) | +1 (-8, +23)   | -2 (-31, +13) | +15 (-18, +30) |
| Total hip       | +13 (-8, +27)  | +8 (-21, +22) | +7 (-8, +21)  | +10 (-10, +23) | +9 (-13, +24) | +6 (-4, +28)   | +4 (-13, +21) | +13 (-1, +27)  |
| Ward's          | +20 (-31, +59) | +8 (-21, +22) | +5 (-14, +33) | +10 (-24, +19) | -23 (-40, +6) | +4 (-19, +25)* | -5 (-25, +24) | -1 (-30, +10)  |
| Upper radius    | 0 (-12, +10)   | -9 (-19, +8)  | +4 (-8, +21)  | -3 (-19, +10)  | -6 (-18, +8)  | 0 (-15, +12)   | -10 (-19, +5) | +4 (-8, +14)*  |
| Mid radius      | +1 (-12, +10)  | -5 (-16, +10) | -4 (-18, +7)  | -1 (-9, +6)    | -4 (-20, +9)  | -8 (-22, +6)   | -9 (-23, +6)  | +1 (-8, +14)   |
| Proximal radius | -3 (-18, +7)   | -2 (-14, +10) | -1 (-12, +7)  | -1 (-10, +7)   | -1 (-12, +4)  | -3 (-14, +4)   | -5 (-12, +6)  | +2 (-7, +13)   |
| Total radius    | 0 (-12, +8)    | -4 (-20, +6)  | -1 (-12, +7)  | -1 (-10, +7)   | -6 (-17, +4)  | -7 (-22, +6)   | -11 (-20, +5) | +2 (-5, +10)*  |

Data are given as median (1st, 3rd quartiles). \*, P < 0.05 vs. placebo group of same age and same gender.

• Figure 37: Résultats de l'étude de Baulieu : concentrations plasmatiques de l'ostéocalcine (Oc), des phosphatases alcalines (baP) et du Ctx au début de l'étude et après 6 mois et 12 mois de traitement par la DHEA ou le placebo (a) et modifications de la densité osseuse de différents os par rapport au début de l'étude chez des femmes et des hommes après 12 mois de traitement par la DHEA ou le placebo (b) [4]

• *Résultats :*

Aucun effet de la DHEA sur la formation osseuse n'a été observé chez les sujets de moins de 70 ans.

Cependant, une diminution significative de la concentration du CTx, marqueur de la résorption osseuse, de 3,14 (2,54-4,64) nM à 2,80 (1,98-3,24) nM après 6 mois de traitement par la DHEA et à 2,31 (1,76-4,17) après 12 mois de traitement, chez les femmes de plus de 70 ans, a été observée (a). Par contre il n'y a aucun changement significatif de la concentration plasmatique de l'ostéocalcine (Oc) et des phosphatases alcalines (baP).

Chez les hommes de plus de 70 ans, aucun effet de la DHEA n'a été rapporté. Seule une petite augmentation des phosphatases alcalines, marqueurs de la résorption osseuse, de 9,3 (8,1-12,9) ng/ml à 12,3 (9,9-14,4) ng/ml après 12 mois de traitement par la DHEA, a été observée. Ceci révèle plutôt un effet négatif de la DHEA sur la formation osseuse (a).

Un effet positif de la DHEA sur la densité minérale osseuse a été observé chez les femmes mais pas chez les hommes. Chez les femmes de moins de 70 ans on a une augmentation de la densité osseuse au niveau du col du fémur et du triangle de Ward et chez les femmes de plus de 70 ans au niveau des radius (b).

Ces trois études précédentes suggèrent un effet possible de la DHEA sur la formation osseuse même si on ne retrouve pas pour chaque étude des effets identiques. Cet effet positif semble être présents seulement chez les sujets âgés d'environ 70 ans ou plus. D'ailleurs, Morales dans son étude réalisée chez 9 hommes et 10 femmes de 50-65 ans ne montre aucun effet de la DHEA sur le BMD [50]. Cette étude est randomisée, en double aveugle, contre placebo, en cross over. L'étude a duré un an avec 6 mois de traitement avec la DHEA à une dose de 100 mg/j, 6 mois de traitement avec le placebo et 2 semaines d'arrêt entre les deux. Seules 16 personnes ont mené l'étude jusqu'au bout.

Ces données laissent entrevoir un effet positif possible de la DHEA sur les os chez les sujets de plus de 70 ans et plus particulièrement chez les femmes. Mais, là encore, le nombre de sujets participant aux deux premières études analysées dans cette partie restent faible. D'autres études sont encore nécessaires pour comprendre, et confirmer le mécanisme d'action de la DHEA sur le métabolisme osseux. Ces effets pourraient être dus aux métabolites de la DHEA (œstrogènes et androgènes) qui permettent de limiter les pertes osseuses.. Dans ce cas la DHEA ne serait qu'une source importante de stéroïdes sexuelles au niveau de l'os et agirait ainsi indirectement sur l'os par leur biais.

### 3.7 Prévention de la sarcopénie

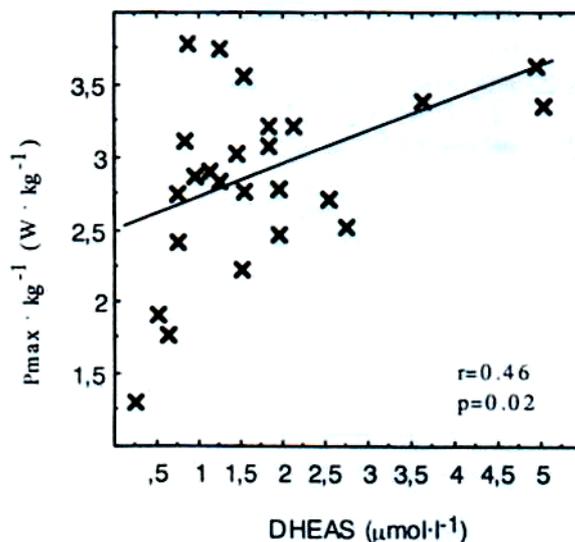
Au cours du vieillissement, il existe une diminution de la masse musculaire squelettique, appelée sarcopénie et de la force musculaire. Cette sarcopénie entrave la mobilité et constitue un facteur de risque identifié de chutes et donc de fractures.

Le muscle est le principal réservoir protéique de l'organisme. La sarcopénie survient quand le contenu musculaire protéique est réduit. Les facteurs à l'origine de cette diminution de la synthèse protéique sont encore mal identifiés mais on sait que l'inactivité physique, les facteurs nutritionnels et hormonaux ont un rôle dans la sarcopénie. Les androgènes ayant un effet anabolisant sur les muscles, les chercheurs ont ainsi pensé que la DHEA pourrait avoir un effet sur le muscle par l'intermédiaire de sa conversion in situ en androgènes.

→ Une étude, menée par Bonnefoy et al., a évalué la relation entre la fonction musculaire et les taux de DHEAS chez cinquante personnes âgées de 66 à 84 ans (25 hommes et 25 femmes) n'ayant aucune pathologie ni traitement pouvant influencer les résultats [7].

#### • Méthodes :

La puissance maximale (Pmax) et la vitesse optimale de contraction (Vopt) des quadriceps ont été mesurées par un ergomètre de puissance, le sujet étant en position assise. Pmax a été exprimée relativement à la masse corporelle (Pmax/kg)(W·kg<sup>-1</sup>) et par rapport à la masse des deux quadriceps (Pmax/quadr)(W·kg<sup>-1</sup>) (résultat Figure 41).



• Figure 38: Relation entre la puissance maximale et les concentrations de DHEAS chez les femmes [7]

• *Résultats :*

Chez les femmes, les concentrations de DHEAS ont été corrélées significativement avec Pmax/kg ( $r = 0,46$  ;  $p = 0,02$ ) et Pmax/quadr ( $r = 0,55$  ;  $p = 0,004$ ). Aucune corrélation n'a par contre été retrouvée chez les hommes.

Ces résultats permettent simplement de dire que, chez les femmes âgées en bonne santé, plus le taux de DHEAS circulant est élevé plus leur fonction musculaire est importante.

D'autres chercheurs ont ainsi étudié l'effet d'un apport de DHEA sur les muscles chez des personnes âgées.

➔ Etude de Morales et al. (1998) [50] :

• *Méthodes :*

L'étude, réalisée chez 9 hommes et 10 femmes, est randomisée, en double aveugle, contre placebo, en cross over. L'étude a duré un an avec 6 mois de traitement avec la DHEA à une dose de 100 mg/j per os, 6 mois de traitement avec le placebo et 2 semaines d'arrêt entre les deux. Seules 16 personnes ont mené l'étude jusqu'au bout.

La force musculaire des muscles intervenant lors de la flexion et de l'extension du genou (knee extension/flexion) et des muscles lombaires (lumbar back) a été mesurée par la méthode du « MedX isometric testing ». Les résultats sont résumés dans la figure 42.

|                                             | Men       | P*   | Women    | P** | Gender diff P*** |
|---------------------------------------------|-----------|------|----------|-----|------------------|
| <b>Lumbar back (foot-pound)</b>             |           |      |          |     |                  |
| Basal                                       | 1382 ± 64 |      | 804 ± 47 |     |                  |
| Placebo                                     | 69 ± 52   |      | 71 ± 29  |     |                  |
| DHEA                                        | 186 ± 79  | 0.01 | 55 ± 32  | ns  | ns               |
| <b>Knee extension /flexion (foot-pound)</b> |           |      |          |     |                  |
| Basal                                       | 465 ± 29  |      | 274 ± 17 |     |                  |
| Placebo                                     | 24 ± 8    |      | 26 ± 14  |     |                  |
| DHEA                                        | 65 ± 12   | 0.02 | 20 ± 12  | ns  | ns               |

• Figure 39: Résultats de l'étude de Morales : mesure de la force musculaire des muscles intervenant lors de la flexion et de l'extension du genou (knee extension) et des muscles lombaires (lumbar back) chez les femmes et les hommes au début de l'étude et après 6 mois de traitement par la DHEA ou le placebo [50]

• *Résultats :*

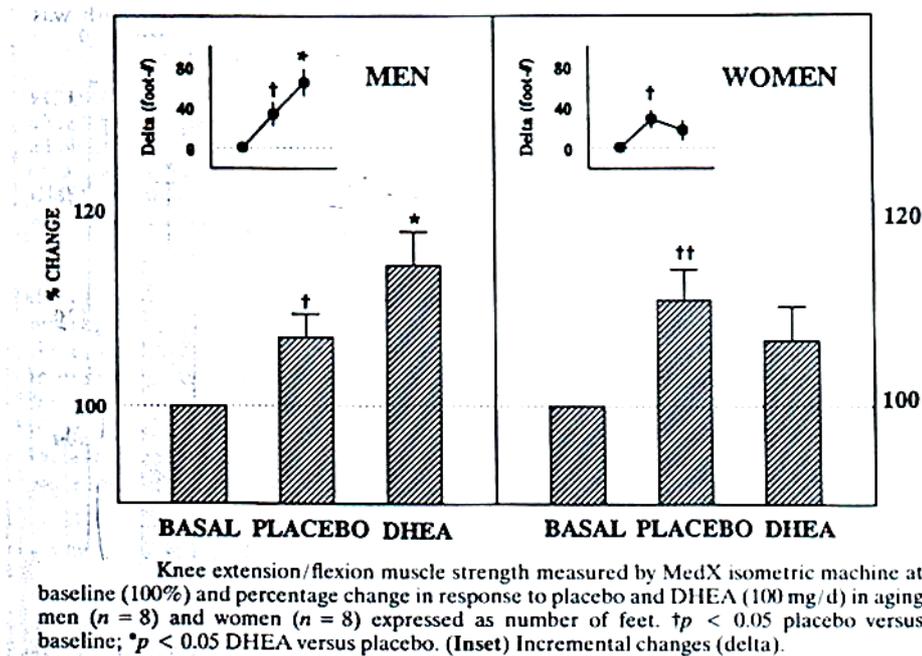
La force musculaire a augmenté chez les hommes ayant pris de la DHEA. Pour les muscles intervenant dans la flexion et l'extension du genou, elle a augmenté de  $15 \pm 3,4\%$  ( $65 \pm 12$  foot pound ;  $P=0,02$ ) et pour les muscles lombaires elle a augmenté de  $13,9 \pm 5,5\%$  ( $186 \pm 79$  foot pound ;  $p = 0,01$ ) par rapport au début de l'étude. Par contre, chez les femmes la prise de DHEA n'a entraîné aucun changement significatif.

→ Une autre étude, menée par Yen, s'est également penchée sur l'effet de l'administration de la DHEA sur les muscles [66].

• *Méthodes :*

Cette étude est randomisée en double aveugle, contre placebo et est menée chez 8 femmes et 8 hommes âgés de 50 à 65 ans à qui on a administré 100mg/j de la DHEA per os pendant 1 an.

La force des mêmes muscles a été mesurée avec la même méthode que l'étude précédente. Les résultats sont présentés dans la figure 43.



• Figure 40: Résultats de l'étude de Yen pour la mesure de la force des muscles intervenant dans la flexion et l'extension du genou [66]

• *Résultats :*

Cette étude montre qu'il y a une amélioration de la force des muscles intervenant dans la flexion et l'extension du genou chez les hommes uniquement. La force des muscles lombaires n'a changé ni chez les hommes ni chez les femmes.

Ces deux dernières études montrent que la DHEA améliorerait la fonction musculaire seulement chez les hommes mais pas chez les femmes. Il est possible que cet effet soit dû uniquement aux androgènes, résultant de la métabolisation de la DHEA et ayant un effet anabolisant. En effet un récepteur à la testostérone et à la dihydrotestostérone a été mis en évidence au niveau du muscle. Il semble, cependant, difficile de conclure à un effet de la DHEA sur la sarcopénie vu le faible nombre de sujets ayant participé aux études.

### **3.8 Effets potentiels de la DHEA sur l'axe somatotrope**

L'axe somatotrope décline avec l'âge (voir partie 1.6.5). Or, certains symptômes du vieillissement s'apparentent à ceux observés chez les sujets ayant un déficit en hormone de croissance : diminution de la masse maigre, de la force musculaire, de la masse osseuse et de l'épaisseur de la peau, altération du bien-être et augmentation de la masse grasse.

Du fait d'un certain parallélisme entre les effets dus à un déclin de l'axe GH /IGF-1 et des possibles effets attribués à des taux bas de DHEA, les deux déclinant avec l'âge, des auteurs ont émis l'hypothèse que ces changements pouvaient être interdépendants. Ainsi, certains chercheurs ont évalué l'impact d'une prise de DHEA sur l'axe somatotrope et notamment sur les taux de GH et d'IGF-1.

Les quatre études, développées par la suite, ont permis d'étudier chez des femmes et des hommes d'un âge avancé, l'effet de l'administration de DHEA per os sur l'axe somatotrope.

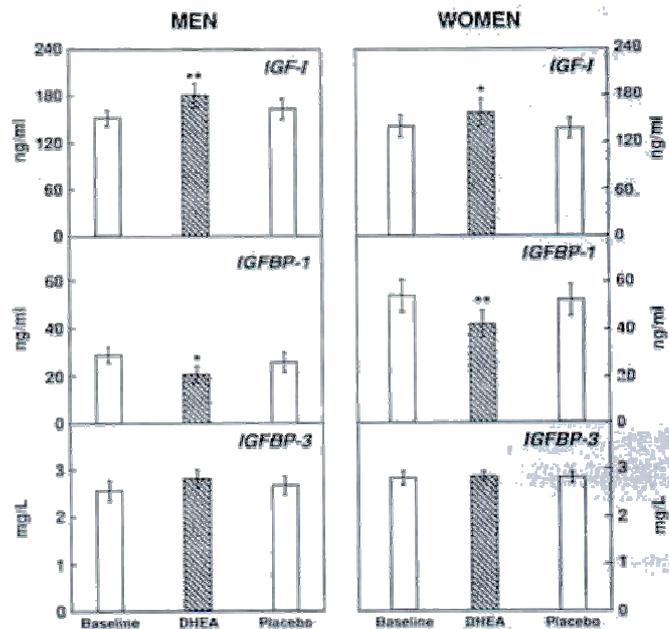
➔ Etude de Morales et al. (1994) [49] :

• *Méthodes* :

Il s'agit d'une étude randomisée, contre placebo en cross-over, chez 13 hommes et 17 femmes âgés de 40 à 70 ans.

Ils ont reçu pendant 12 semaines 50 mg de DHEA par jour et pendant 12 autres semaines un placebo.

Lors de cette étude, les taux d'IGF-1, d'IGFBP-1 (protéine porteuse de l'IGF-1) et d'IGFBP-3 (une autre protéine porteuse de l'IGF-1) ont été mesurés (Figure 44).



• Figure 41: Etude de Morales: taux d'IGF-1, d'IGFBP-1 et d'IGFBP-3 chez les femmes et les hommes au début de l'étude, après la prise de DHEA et après la prise de placebo [49]

• *Résultats :*

On observe une augmentation significative du taux d'IGF-1 chez les hommes (de  $151.3 \pm 10.2$  à  $180.1 \pm 15.4$  ng/mL ;  $p < 0.01$ ) et chez les femmes ( de  $140.8 \pm 14.0$  à  $157.4 \pm 16.4$  ng/mL ;  $p < 0.05$ ), ainsi qu'une diminution significative du taux d'IGFBP-1 chez les hommes (de  $28.7 \pm 3.3$  à  $20.4 \pm 3.5$  ng/mL ;  $p < 0.05$ ) et chez les femmes ( de  $53.2 \pm 6.6$  à  $41.3 \pm 5.7$  ng/mL ;  $p < 0.01$ ) par rapport au début de l'étude. Il en résulte une augmentation du ratio IGF-1/IGFBP-1 et donc de la biodisponibilité de l'IGF-1. Par contre il n'y a pas de changement significatif pour les taux d'IGFBP-3. Cette étude montre une possible stimulation de l'axe somatotrope par la DHEA.

➔ Morales et al. ont réalisé une autre étude en 1998 [50]:

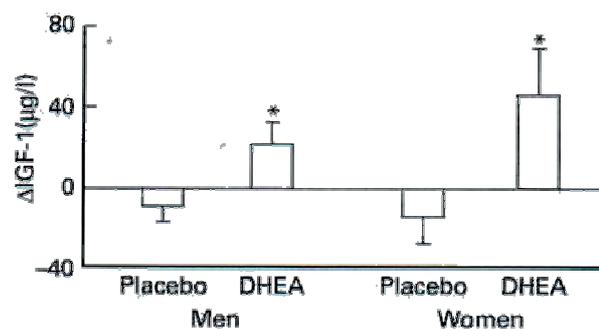
• *Méthodes :*

Cette étude est randomisée, en double aveugle, contre placebo, en cross over. Elle a été réalisée chez 9 hommes et 10 femmes de 50-65 ans. L'étude a duré un an avec 6 mois de traitement avec la DHEA à une dose de 100 mg/j per os, 6 mois de traitement avec le placebo et 2 semaines d'arrêt entre les deux. Seules 16 personnes ont mené l'étude à terme.

Les taux d'IGF-1, d'IGFBP-1 et d'IGFBP-3 ont été mesurés (Figure 45).

|                       | Men        | <i>P</i> * | Women      | <i>P</i> * | Gender diff <i>P</i> ** |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|-------------------------|
| <b>IGF-I (µg/l)</b>   |            |            |            |            |                         |
| Basal                 | 169 ± 17   |            | 150 ± 15   |            |                         |
| Placebo               | -6 ± 12    |            | -16 ± 13   |            |                         |
| DHEA                  | 24 ± 10    | 0.04       | 46 ± 21    | 0.02       | ns                      |
| <b>IGFBP-1 (µg/l)</b> |            |            |            |            |                         |
| Basal                 | 34.3 ± 5.0 |            | 56.1 ± 6   |            |                         |
| Placebo               | 0.5 ± 3    |            | 9 ± 4      |            |                         |
| DHEA                  | 6 ± 7      | ns         | -3 ± 7     | ns         | ns                      |
| <b>IGFBP-3 (mg/l)</b> |            |            |            |            |                         |
| Basal                 | 3.6 ± 0.3  |            | 3.8 ± 0.3  |            |                         |
| Placebo               | -0.2 ± 0.2 |            | -0.2 ± 0.1 |            |                         |
| DHEA                  | -0.2 ± 0.2 | ns         | 0.3 ± 0.1  | ns         | ns                      |

Values are the mean ± SEM. \*Comparison of change from baseline during DHEA vs placebo analyzed using repeated measures ANOVA with treatment and sequence, modeled separately for each gender. \*\*In model with gender and treatment effects (see methods).



• Figure 42: Etude de Morales: taux d'IGF-1, d'IGFBP-1 et d'IGFBP-3 chez les femmes et les hommes au début de l'étude, après la prise de placebo et de DHEA [50]

• *Résultats :*

Suite à l'administration de DHEA, on observe une augmentation du taux d'IGF-1 de 16 ± 6% (p = 0.04) chez les hommes et de 31 ± 12% (p = 0.02) chez les femmes. Par contre, les taux d'IGFBP-1 et d'IGFBP-3 n'ont pas été modifiés suite à la prise de DHEA. Cette étude semble également montrer une stimulation de l'axe somatotrope par la DHEA.

→ Etude de Villareal et al. (2000) [63] :

• *Méthodes :*

Cette étude a été menée chez 10 femmes et chez 8 hommes de  $73 \pm 1$  ans qui ont reçu 50 mg/j de DHEA per os pendant 6 mois.

Le groupe référence est constitué de 10 femmes et de 8 hommes âgés de  $74 \pm 1$  ans.

Les taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 ( IGF binding protein-3), protéine porteuse de l'IGF-1, ont été mesurées au cours de cette étude.

|                           | Men            |                   |              | Women          |                   |              |
|---------------------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|-------------------|--------------|
|                           | Before         | After             | Normal range | Before         | After             | Normal range |
| IGF-1 ( $\mu\text{g/l}$ ) | $119 \pm 14$   | $141 \pm 12^{*†}$ | 71–290       | $101 \pm 8$    | $145 \pm 10^{*†}$ | 71–290       |
| IGFBP-3 (ng/ml)           | $3067 \pm 191$ | $3298 \pm 214^*$  | 2670–5580    | $3586 \pm 101$ | $3433 \pm 161^*$  | 2670–5580    |

• Figure 43: Tableau récapitulatif de l'étude de Villareal : taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3 chez des 10 femmes et des 8 hommes au début de l'étude (before) et après 6 mois de traitement par la DHEA ou le placebo (after) [63]

• *Résultats :*

Les résultats (Figure 46) montrent une augmentation significative des taux d'IGF-1 (de  $109 \pm 8$  à  $143 \pm 7 \mu\text{g/l}$  ;  $p < 0.001$ ) plus important chez les femmes que chez les hommes. Les taux d'IGFBP-3 n'ont pas subi de changements significatifs si on considère l'ensemble des participants à l'étude (femmes et hommes). Par contre chez les hommes, on a une augmentation du taux d'IGFBP-3 tandis que chez les femmes on a une diminution de ce taux.

Ces trois études concluent à une stimulation de l'axe somatotrope par la DHEA. Cependant le taux basal des différents groupes étudiés semble varier selon les études. Ce taux est de  $\sim 145 \text{ ng/ml}$  pour la première étude de Morales, de  $\sim 170 \text{ ng/ml}$  pour la deuxième étude de Morales et de  $\sim 109 \text{ mg/ml}$  pour l'étude de Villareal. Il est donc difficile de conclure à un éventuel effet de la DHEA sur l'axe somatotrope. D'autant plus que la durée des études et le nombre de participants sont insuffisants. En complément de ces différents essais cliniques, l'étude de Baulieu et al., où le nombre de participants et la durée de l'étude sont plus importants, est présentée ci-joint.

➔ Etude DHEAge menée par Baulieu et al. [4] :

• *Méthodes* :

La méthodologie de cet essai a été abordée précédemment (partie 3.5)

Les taux d'IGF-1 ont été mesurés au début, au bout de 6 mois et au bout de 12 mois de traitement.

• *Résultats* :

Les taux d'IGF-1 ont augmenté dans les deux groupes, ceux qui ont pris la DHEA et ceux qui ont pris le placebo. Les taux ont d'autant plus augmenté chez les personnes qui avaient un taux bas de DHEA au début de l'étude. Cette augmentation du taux d'IGF-1, suite au traitement par la DHEA, n'est significative que dans le groupe des femmes de 60-69 ans : l'augmentation est de 31% dans le groupe ayant pris le placebo contre 62% dans le groupe ayant pris la DHEA. Dans cette étude, où les taux d'IGF-1 ont augmenté dans le groupe ayant pris de la DHEA et dans le groupe ayant pris le placebo, il est difficile d'attribuer cet effet à la DHEA.

Ces différentes études montrent que la DHEA pourrait éventuellement agir en influençant l'axe somatotrope sur la diminution de la masse maigre, de la force musculaire, de la masse osseuse, de l'épaisseur de la peau, de l'altération du bien-être et de l'augmentation de la masse grasse dus aux vieillissement. Cependant, là encore, les résultats des études actuelles restent insuffisants pour attribuer à la DHEA un effet sur l'axe somatotrope.

### **3.9 Sécurité d'emploi**

Suite aux différentes études réalisées sur la DHEA, il est admis que chez l'homme et la femme âgés, une dose per os de 50 mg par jour permet d'atteindre en moyenne des concentrations de DHEA circulantes identiques à celles observées chez les sujets jeunes, sans accumulation notable d'œstrogènes et de androgènes dont les taux augmentent mais restent inférieurs à ceux observés chez l'adulte jeune. De plus, le rythme circadien est maintenu si l'administration a lieu le matin. Cependant, même à des doses inférieures ou égales à 50 mg par jour, l'emploi de la DHEA n'est pas sans risques.

La DHEA a été administrée expérimentalement, à différentes doses, dans de nombreuses études comptant un nombre de sujets très variable. Ces études ont permis de recueillir les effets secondaires que pouvaient engendrer la prise de DHEA. De plus, un nombre inconnu de gens en consomment régulièrement et certains ont signalé les effets indésirables qu'ils ont ressentis. Les cas d'effets indésirables rapportés restent pour la plupart bénins mais quelques effets plus graves ont cependant été retrouvés.

Le rapport effectué par l'AFSSAPS sur la DHEA répertorie les effets secondaires qui ont été retrouvés en s'appuyant sur les données de l'essai clinique DHEAge effectué par le Baulieu et al. [4], sur les données de notifications spontanées américaines et françaises, sur les données de la littérature, ainsi que sur les données transmises par les Laboratoires Genelabs Technologies dans le cadre de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, aux Etats-Unis. [55]

Dans l'étude DHEAge menée par Baulieu et al. [4], à une dose inférieure ou égale à 50 mg par jour, avec un suivi d'un an en double aveugle, sur le plan de la sécurité, il n'a pas été mis en évidence d'effets secondaires préoccupants. Cependant, certains effets restent inquiétants :

→ Pour l'ensemble des patients exposés (280 sujets) à la DHEA dans cette étude DHEAge, une baisse significative du cholestérol-HDL (le « bon cholestérol ») a été observée. De plus, ces résultats confortent l'observation d'un effet similaire rapportée dans deux autres études (Barnhart et al., 1998 [2] et Casson PR et al., 1998 [10]) où de la DHEA à des doses respectives de 50 et 25 mg par jour a été administrée à des femmes en période de péri ou post ménopause.

→ Quelques cas de cancers hormono-dépendants (cancer du sein n = 3, adénocarcinome prostatique n = 2) ont été notifiés. De plus, chez trois patients

une augmentation des PSA a été enregistrée sans que le diagnostic de cancer soit posé.

→ Et enfin, quelques cas d'atteintes cardiovasculaires ont été rapportés, à rapprocher de 3 décès de survenue brutale et de cause non élucidée. [4]

D'autres données ont été fournies par les Etats-Unis où la DHEA est utilisée comme complément alimentaire depuis 1994. La FDA a enregistré des cas d'effets indésirables rapportés par les consommateurs, qui ont déclaré utiliser des doses variables restant inférieures ou égales à 50 mg par jour. La plupart de ces effets sont mineurs et attendus [71]. Il s'agit de :

- l'acné
- l'hirsutisme
- l'insomnie
- les céphalées
- les bouffées de chaleur
- les cheveux gras

Parmi les cas déclarés à la FDA, certains sont plus inquiétants. Un cas d'aggravation de cancer de la prostate, un cas d'extrasystolie auriculaire et ventriculaire et deux cas d'agitation – confusion [55]. Au total, les seuls cas qui retiennent l'attention sont quelques cas d'atteinte hépatique mal documentés de syndrome confusionnel et de troubles du rythme bénins en raison de leur caractère inattendu.

En France, quelques cas d'effets indésirables ont été rapportés au système national de pharmacovigilance, dont deux effets plus graves : un cas d'infarctus du myocarde chez un patient de 83 ans ayant des lourds antécédents cardiovasculaires et un cas d'hépatite chez une patiente de 54 ans. Les autres effets restent bénins comme ceux que l'on a vu précédemment et réversibles à l'arrêt du traitement.

Les données de tolérance de la DHEA, extraites d'une étude menée dans l'indication du lupus, chez 28 femmes, où la dose de DHEA était de 200 mg par jour, confirment le risque d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme), la diminution du cholestérol-HDL et le risque de cancer hormono-dépendant. Enfin, il a été montré clairement dans cette étude une augmentation importante du taux de testostérone et plus modérée d'œstradiol liée à la dose élevée de DHEA utilisée. [55]

Du fait des effets secondaires possibles de la DHEA celle-ci est contre indiquée dans les cas suivant :

- aux femmes et aux hommes ayant ou ayant eu un cancer hormono-dépendant
- aux personnes ayant eu des antécédents de thrombose ou de phlébite
- aux personnes de moins de 35 ans
- aux femmes enceintes ou allaitant et celles souhaitant avoir un enfant
- en cas d'insuffisance rénale, hépatique et cardiaque. [71]

En conclusion, toutes les données de tolérance analysées confirment que, à coté d'effets plus bénins comme l'acné et l'hirsutisme, la DHEA diminue le cholestérol-HDL ce qui peut s'expliquer par l'effet androgénique du produit. Une telle baisse pourrait traduire une augmentation du risque cardio-vasculaire. Ce risque devra être évalué et être pris en compte pour une substance destinée à être utilisée à long terme car pour le moment on manque de recul pour évaluer les effets d'un traitement chronique par la DHEA. De plus le risque d'induction et/ou d'aggravation de cancers hormono-dépendant comme le cancer du sein, de l'endomètre, de la prostate, ne peut-être exclu notamment dans des situations d'utilisation à long terme. En cas d'exposition au produit, il est donc nécessaire d'envisager un dépistage des cancers et une surveillance systématique. Les personnes ayant eu ou ayant un cancer hormono-dépendant sont une contre indication formelle à l'utilisation de la DHEA. Tous ces risques sont susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses et des durées de traitement. Cependant, les symptômes cliniques associés à l'hyperandrogénie, et qui seraient dose-dépendants, paraissent modérés à la dose quotidienne de 50 mg.

## **3.10 Modalités d'utilisation de la DHEA**

Suite à l'engouement américain pour cette hormone anti-vieillessement, de nombreux français ont également voulu l'utiliser. Actuellement la DHEA n'est pas un médicament. On peut se procurer des gélules de 25mg, 50mg ou 100mg de DHEA sans ordonnance dans de nombreux pays ou sur Internet. Aux Etats-Unis où elle est autorisée comme complément alimentaire depuis 1994 et donc non réglementée par la FDA, il existe environ 45 présentations disponibles dans le commerce dont le contenu réel en produit actif est de 0 à 110 % par rapport à la teneur annoncée [61]. En France, la DHEA a une situation très différente car non pas la substance elle-même, mais son utilisation, est assujettie à la réglementation du médicament. De plus, son mode de production pouvant générer des impuretés, la DHEA délivrée doit respecter des critères de qualité et de pureté décrits dans sa monographie (Annexe).

### **3.10.1 Fabrication industrielle de la DHEA**

La poudre de DHEA, ou DHEA-matière première, peut-être issue de deux procédés de fabrication, l'un très répandu, l'autre plus rare.

#### **3.10.1.1 Procédé par héli-synthèse**

La méthode par héli-synthèse est la plus couramment utilisée pour fabriquer la DHEA.

Elle consiste à extraire à partir d'une plante, *dioscorea villosa* ou Yam ou Ighname sauvage (Wild Yam), la diosgénine, molécule de la famille des sapogénines stéroïdes. Le yam est une plante de la famille des ignames ou « patate douce », dont il existe différentes espèces. L'espèce qui nous intéresse dans ce cas est l'espèce mexicaine.

La diosgénine constitue par conséquent la matière première de la DHEA. Cette molécule doit subir certaines transformations enzymatiques pour aboutir à la molécule de DHEA. Cependant, ces enzymes capables d'effectuer cette transformation ne sont pas synthétisées par le corps humain. Donc une ingestion de diosgénine « naturelle » ne correspond donc absolument pas à une prise de DHEA. [71]

### **3.10.1.2 Procédé par synthèse totale**

Ce procédé consiste à fabriquer de la DHEA en partant de l'acide acétique, molécule extrêmement simple. Ce procédé évite d'importer des tonnes d'ignames.

Ce mode de production, bien que peu utilisé actuellement, serait pourtant plus fiable que le précédent quant à la pureté du produit obtenu. [71]

### **3.10.2 La Législation en France**

Une évaluation des données actuellement disponibles sur les bénéfices et les risques éventuellement liés à l'utilisation de la DHEA a été effectuée par l'AFSSAPS suite à la demande de M. Bernard Kouchner, Ministre de la Santé à l'époque. A la fin de cette étude, des experts ont fait paraître un rapport le 3 juillet 2001.

Ils considèrent que **l'utilisation de la DHEA doit être assujettie à la réglementation du médicament**. Cependant, la DHEA n'a pas le statut de médicament. Pour pouvoir être présentée sous forme d'une spécialité pharmaceutique, elle devra bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'AFSSAPS. Jusqu'à présent aucune demande d'AMM n'a été déposée. Actuellement, en l'absence de spécialité pharmaceutique ayant cette autorisation, la DHEA ne peut être directement accessible que sous la forme de préparation magistrale prescrite par un médecin, préparée extemporanément et délivrée par un pharmacien.

De plus, comme l'utilisation de la DHEA est assujettie à la réglementation du médicament, la DHEA doit répondre à des critères de qualité. Le mode de productions de la DHEA pouvant générer des impuretés, dont certaines ont un potentiel toxique avéré. Depuis l'arrêté du 16 décembre 2002, la prastérone ou DHEA est inscrite à la Pharmacopée française (10<sup>ème</sup> édition) (Annexe). Cette inscription légalise les préparations magistrales à base de DHEA et simplifie le rôle du pharmacien d'officine. En effet, il est maintenant exonéré du contrôle qualité de la matière première (si le fournisseur est un établissement pharmaceutique) mais son identification reste à sa charge.

L'AFSSAPS considère qu'en l'état actuel des connaissances, la prescription de DHEA est déconseillée dans le cadre de la lutte contre les effets du vieillissement, quel que soit l'âge et le sexe. Un dosage de la concentration plasmatique de DHEA et la constatation d'une valeur « basse » ne sont pas des arguments suffisants pour prescrire un traitement par DHEA. De plus, il appartient aux prescripteurs d'informer le patient des risques inhérents à l'emploi de la DHEA, et de l'absence de bénéfice établi de ce traitement dans la lutte contre le vieillissement. En cas de mise sous traitement, il est impératif de rechercher les facteurs de risques et de maintenir une surveillance pendant toute la durée du traitement. De plus, si des effets indésirables apparaissent, le prescripteur, tout comme le pharmacien, a l'obligation de faire une déclaration auprès de son Centre Régional de Pharmacovigilance.

Il est donc déconseillé mais non interdit de prescrire et de délivrer de la DHEA sous forme de préparation magistrale. Cependant, en cas d'effet secondaire grave imputable à cette « préparation magistrale », le médecin comme le pharmacien sont entièrement responsables de leurs actes et devront rendre des comptes à la justice civile voire pénale, si le patient se retourne contre eux. En effet, d'un point de vue strictement légal, le médecin et le pharmacien sont couverts par ce type de prescription sauf si le patient porte plainte.

De plus, les pharmaciens et les médecins sont soumis à une autre législation, la législation déontologique, sous la responsabilité du conseil de l'Ordre des médecins et de l'Ordre des Pharmaciens. Or, ces conseils se sont prononcés très clairement sur la prescription de la DHEA en tant que préparation magistrale : ils la déconseillent formellement. [20] [44] [72]

➡ En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu de prescrire ou de vendre de la DHEA en France en tant que médicament anti-vieillessement. En effet, les études concernant les effets bénéfiques sur le vieillissement physiologique et les effets néfastes sur l'organisme de cette substance sont toujours en cours dans notre pays. De plus, la DHEA n'a pas actuellement le statut de médicament.

Cependant, un médecin a l'autorisation légale de prescrire des préparations magistrales à base de DHEA et de demander au pharmacien de les préparer même si l'AFSSAPS ainsi que l'Ordre des Médecins, comme celui des Pharmaciens, estime que les professions de santé doivent dissuader les patients français demandeurs d'une telle thérapie anti-vieillessement.

En cas de prescription, il est recommandé aux médecins de respecter le cadre de l'étude DHEAge et prescrire de la DHEA seulement à des personnes de plus de 60 ans. De plus, il est préférable de réaliser un dosage sanguin avant la prise et environ un mois après le début du traitement.

## Conclusion générale

La DHEA ou Déhydroépiandrosterone est une hormone naturelle, dérivée du cholestérol, produite chez l'Homme principalement par les glandes surrénales sous forme sulfatée.

Sa découverte dans les années 50 a suscité, depuis, la curiosité de nombreux chercheurs. En effet, cette hormone présente chez le fœtus puis négligeable pendant l'enfance, augmente après l'âge de 7 ans environ, chez la femme et chez l'homme, pour culminer entre 20 et 30 ans. La production de DHEA et DHEAS diminuent ensuite progressivement pour n'être plus présente qu'à 10 ou 20 % de sa concentration maximale après 70 ans.

C'est pourquoi, certains scientifiques se sont posés la question de savoir si la baisse de concentration sanguine de DHEA au cours des ans ne pourrait pas être un facteur intervenant dans le vieillissement. Cette idée est certes tentante et a séduit rapidement de nombreux scientifiques, mais aussi les médias et l'opinion publique.

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

Ainsi, les médias se sont empressés de faire de la DHEA, la pilule miracle, l'hormone aux vertus extraordinaires.

On lui a prêté beaucoup d'effets (action sur la mémoire, le bien-être, la libido, la densité osseuse, le volume et la force des muscles, les fonctions immunologiques, l'aspect de la peau,...). Des personnes l'utilisant prétendent que « tout va mieux ». Mais l'effet est-il réel ou placebo ? Dans l'étude DHEAge, étude la plus importante qui a été effectuée à ce jour sur les effets de la prise de DHEA, aucun de ces effets n'a été démontré si ce n'est une action modérée sur la densité osseuse, une amélioration de l'aspect de la peau et de la libido chez la femme de plus de 70 ans. De plus, il est important de souligner que la DHEA est avant tout un précurseur essentiellement androgénique, et à moindre degré œstrogénique, et que ces effets sont liés à ses métabolites actifs.

De plus, si les effets réels de la DHEA n'ont pas encore été élucidés, les effets secondaires non plus. Même si les études déjà réalisées n'ont pas révélé d'effets délétères trop graves (hirsutisme, acnée,...) un recul plus important est nécessaire pour affirmer que la DHEA n'aura aucun effet nocif à long terme comme une augmentation du risque cardio-vasculaire car elle entraîne une diminution du cholestérol-HDL et une stimulation de la croissance des cancers hormono-dépendants.

Aujourd'hui, il n'est donc pas recommandé d'utiliser la DHEA dans la lutte contre le vieillissement. Cependant, cette hormone reste disponible sur Internet où les préparations sont essentiellement d'origine américaine, ou sous forme de préparations magistrales en pharmacie sur prescription médicale. Seules ces dernières assurent la qualité et la pureté de la matière première. Aujourd'hui, l'engouement pour la DHEA connaît une nette diminution par rapport à l'année 2001, cependant les ventes de DHEA restent encore importantes. Chez le laboratoire Distri B3, les ventes se sont stabilisées à 60 % des ventes réalisées cette année là. Aujourd'hui les ventes sont moins disséminées et il existe une grosse consommation chez les pharmaciens sous traitants.

Enfin, même si la DHEA n'apparaît pas si miraculeuse que l'on aurait pu le penser dans la lutte contre le vieillissement physiologique, elle a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes. De plus, elle a fait l'objet d'un programme de développement avancé dans l'indication du lupus érythémateux disséminé, pour laquelle une demande d'AMM pourrait être déposée prochainement en Europe. Elle semblerait également agir sur d'autres maladies comme l'infection à VIH et la maladie de Steinert. Il est alors important de continuer les recherches et de faire peut-être de la DHEA, un principe actif à part entière, ayant son rôle à jouer en tant que médicament dans le traitement de ces pathologies lourdes.

## **Bibliographie :**

1. Allolio Bruno and Arlt Wiebke  
DHEA treatment : myth or reality ?  
Trends in Endocrinology and Metabolism 2002; 13 (7) : 288-294.
2. Barnhart Kurt T., Freeman Ellen, Grisso Jeanne Anne, Rader J. Daniel  
The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life  
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84 (11): 3896-3902.
3. Barret-Connor E., Khaw KT., Yen SSC.  
A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease  
N. Engl. J. Med 1986; 315: 1519-1524.
4. Baulieu E.E et al.  
DHEA, DHEA Sulfate and aging : Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue  
Proceedings of the National Academy of Sciences 2000; 97: 4279-4284.
5. Baulieu E.E  
Déhydroépiandrostérone (DHEA) : A Fountain of Youth ?  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996; 81 (9): 3147-3151.
6. Bergeron R., de Montigny C., Debonnel G.  
Potentiation of neuronal NMDA  
Neurosci. 1996 Feb; 16 (3) : 1193-1202.
7. Bonnefoy M., Patricot M.C., Lacour J.R., Rahmani A., Berthouze S., Kostka T.  
Relations entre l'activité physique, la fonction musculaire et les concentrations en IGF-1, testostérone et DHEAS lors de l'avancée en âge  
La revue de médecine interne 2002; 23 : 819-827.
8. Calas A., Perrin J.F., Plas C., Vanneste P.  
Précis de physiologie 1997; p.264-272  
Editions Doin.

9. Callens A., Vaillant L., Lecomte P., Berson M., Gall Y., Lorette G.  
Does hormonal skin aging exist ? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques  
Dermatology. 1996; 193 (4): 289-294
10. Casson PR., Andersen NA., Herrod HG., Stentz FB., Straughn AB., Abraham GE., Buster JE.  
Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women  
Am. J. Obst. Gynecol. 1993; 169: 1536-1539.
11. Compagnone NA, Bulfone A., Rubenstein J.L., Mellon SH  
Steroidogenic enzyme P450C17 is expressed in the embryonic central nervous system  
Endocrinologie 1995; 136 (11): 5212-5223.
12. Compagnone NA., Mellon SH.  
Dehydroepiandrosterone a potential signalling molecule for neocortical organization during development  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998 Apr 14; 95 (8): 4678-4683.
13. Corpechot C., Robel P., Axelson M., Sjoval J., Baulieu E.E  
Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78 (8) : 4704-4707.
14. Corpechot C., Synguelakis M., Talha S., Axelson M., Sjoval J., Vihko R., Baulieu E.E, Robel.P  
Brain Res. 1983; 270: 119-125.
15. Chanson Philippe, Young Jacques  
Endocrinologie 2000; p.15, 95  
Editions Pradel.
16. Daynes RA., Dudley DJ., Araneo BA.  
Regulation of murine lymphokine production in vivo  
Eur. J. Immunol. 1990; 20: 793-802.
17. Daynes RA., Araneo BA., Ershler WB., Maloney C., LI GZ., RYN SY.  
Altered regulation of IL6 production with normal aging. Probable linkage to the age associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfate derivative  
J. Immunol. 1993; 150: 5219-5230.

18. De Jaeger Christophe  
La DHEA mythes et réalités 2001; p.35-p45  
Editions Albin Michel.
19. Demirgoren S., Majewska MD., Spivak CE., London ED.  
Receptor binding and electrophysiological effects of DHEA sulf., an antagonist  
of the GABA A receptor  
Neuroscience 1991; 45 (1): 127-135.
20. Duneton Philippe  
DHEA: synthèse des données disponibles et recommandations  
Afsaps 10 août 2001.
21. Flodd JF., Smith GE. Roberts E.  
Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in mice  
Brain Research 1988; 447: 269-278.
22. Flynn M.A., Weaver-Osterholtz D., Sharpe-Timms K.L., Allen S., Krause G.  
Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans  
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84 (5): 1527-1533.
23. Galegos, Berliner  
Transformation and conjugation of DHEA by human skin  
J Clin. Endocrinol. Metab. 1967; 27 : 1214-1218.
24. Guénard Hervé  
Physiologie Humaine 3<sup>ème</sup> édition 2001; p.445-485  
Edition Pradel.
25. Gagnault Jean-Cyr, Bidet Dominique, Gaillard Martine, Perronnet Jacques  
Stérols et stéroïdes 1997; p.114-118  
Editions Ellipses.
26. Guénard Hervé  
Physiologie Humaine 2<sup>ème</sup> édition 1996; p.444-480  
Editions Pradel.
27. Hennen Georges  
Endocrinologie 2001; p.150-163  
Editions De Boeck Université.

28. Hayflick L.  
The cell biology of aging  
Clin. Geriatr. Med. 1985 Feb; 1 (1): 15-27.
29. Hayflick L., Moorhead PS.  
The serial cultivation of human diploid cell strains  
Exp. Cell. Res. 1961; 25: 585-621.
30. Herrington DM., Gordon GB., Achuff SC., Trejo JF, Weisman HF.,  
Kwiterovich PO., Pearson TA.  
Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients  
undergoing diagnostic coronary angiography  
J. Am. Coll. Cardiol. 1990; 16: 862-870.
31. J.Vander Arthur, H.Sherman James, S.Luciano Dorothy, Brière Richard  
Physiologie Humaine 1995; p.522  
Editions Chenelière/Mc Graw-Hill.
32. K.Murray Robert, K.Granner Daryl, A.Mayes Peter, W.Rodwell  
Harper Biochimie 24<sup>ème</sup> édition 1996; p.115-120  
Editions Mc Graw-Hill international.
33. Kalmijn S., Launer LJ., Stolk R.P., De Jong F.H., Pols H.A.P.  
A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive  
function in the elderly  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83 (10): 3487-3492.
34. Khorram O., Vu L., Yen S.S.C.  
Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-  
advanced men  
J. Gerontol. A. Bio. Sci. Med. Sci. 1997; 52: M1-M7.
35. Labrie F., Diamond P., Cusan L., Gomez J.L., Belanger A., Candas B.  
Effect of 12 months dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone,  
vagina, and endometrium in postmenopausal women  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82 (10): 3498-3505.
36. Lacroix AZ., Yano K., Reed DM.  
Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent  
of atherosclerosis in men  
Circulation 1992; 86: 1529-1535.

37. Ladislas Robert  
Le vieillissement 1994; p.121-124  
Editions CNRS.
38. Larousse Médical  
Editions Larousse 1995.
39. Laurent S., Lacolley P., Girerd X., Boutouyrie P., Bezie Y., Safar M.  
Arterial stiffening : opposing effects of age and hypertension associated structural changes  
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1996; 74 : 1462-1470.
40. Lazorthes Guy  
L'histoire du cerveau 1999; p 52-55  
Editions Ellipses.
41. Le Collège National des Enseignants de Gériatrie  
Corpus de Gériatrie 2000; p.9-18  
Editions 2M2.
42. Legrain S., Massien C., Lahlou N., Roger M., Debuire B.  
Dehydroepiandrosterone Replacement Administration : Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects  
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 85 (9) : 3208-3217.
43. Lindeman LD., Tobin J., Shock NW.  
Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age  
J. Am. Geriatr. Soc. 1985 Apr ; 33 (4) : 278-285.
44. Loriol Myriam  
Le rêve sous haute surveillance : la DHEA entre dans la pharmacopée  
Le moniteur des Pharmaciens n°2474 01.2003; p 10,11.
45. Majewska MD., Demirgoren S.  
The neurosteroid DHEAS is an allosteric antagonist of the GABA A receptor  
Brain Res. 1990 Aug 27; 526 (1): 143-146.
46. Male David  
Immunologie Aide-Mémoire 1995; p.2-90  
Editions De Boeck Université.

47. Marieb Elaine N.  
Anatomie et physiologie humaines 4<sup>ème</sup> édition 1999 ; p.460-482  
Edition De Boeck Université.
48. Monnet FP., Mahe V., Robel P., Baulieu EE.  
Neurosteroid, via sigma receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-Daspartate in the rat hippocampus  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995 Apr 25 ; 92 (9) : 3774-3778.
49. Morales Arlene J., Nolan John J., Nelson Jerald C., Yen Samuel S.C.  
Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994; 78 (6): 1360-1367.
50. Morales A.J., Haubricht R.H., Hwangt J.Y., Asakura H., Yen S.S.C.  
The effects of six months treatment with à 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone ( DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women  
Clinical Endocrinology 1998; 49: 421-432.
51. Nakashima N., Hiaigi M., Sakai Y., Ono Y., Umeda F., Nawata H.  
Effect of DHEA on glucose uptake in cultured human fibroblasts  
Metabolism 1995; 44: 543-548.
52. Orentreich N., Brind JL., Vogelman JH., Rizer RL., Vogelman JH.  
Age changes and sex differences in serum DHEAS concentrations throughout adulthood  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984 Sep ; 59 (3) : 551-555.
53. Orentreich N. Brind JL., Vogelman JH., Andres R., Baldwin H.  
Long-term longitudinal measurements of plasma DHEAS in normal men  
J Clin. Endocrinol Metab. 1992 Oct.; 75 (4): 1002-1004.
54. Poirier J., Ribadeau Dumas J.-L., Catala M., André J.-M., Gherardi R., Bernaudin J.-F.  
Histologie Les tissus 2000; p.84-86  
Editions Masson.
55. Rapport DHEA – Groupe ad hoc 3 juillet 2001.
56. Raux Demay Marie-Charles  
Pathologie des corticosurrénales chez l'enfant  
Editions Scientifiques et Médicales Elsevier 2001 4-107-A-10.

57. Roberts E., Bologna N., Flood JF., Smith GE.  
Effects of dehydroepiandrosterone and its sulfate on brain tissue in culture and memory in mice  
Brain Res. 1987; 406: 357-362.
58. Sherwood Lauralee  
Physiologie humaine 2<sup>ème</sup> édition 2000; p.478-509  
Editions De Boeck Université.
59. Stewart M.E., Downing D.T., Cook J.S., Hansen J.R., Strauss J.S.  
Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls  
Arch. Dermatol 1992; 128 (10): 1345-1348.
60. Suzuki T., Suzuki N., Daynes RA., Engleman EG.  
Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytotoxic effector function of human T cells  
Clin. Immunol. Immunopathol. 1991; 62 : 202-211.
61. Thompson R., Carlson M.  
Liquid chromatographic determination of dehydroepiandrosterone in dietary supplements product  
J AOAC Int. 2000 ; 83: 847-857.
62. Timiras Paolo S.  
Vieillessement et gériatrie, les bases physiologiques 1997; p195-251  
Editions Maloine.
63. Villareal Dennis T., Holloszy John O., Kohrt Wendy M.  
Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men  
Clinical Endocrinology 2000; 53: 561-568.
64. Wolf Oliver T., Naumann Ewald, Hellhammer Dirk H., Kirschbaum  
Effects of dehydroepiandrosterone replacement in elderly men on event-related potentials, memory and well-being  
Journal of Gerontology 1998; 53A (5): 385-388.
65. Yamamoto A., Ito M.  
Sebaceous gland activity and urinary androgen levels in children  
J. Dermatol. Sci. 1992; 4 (2): 98-104.

66. Yen S.S.C., Morales A.J., Khorram O.  
Replacement of DHEA in aging men and women potential remedial effects  
Ann. NY Acad. Sci. 1995; 774: 128-142.

67. Zwain IH, Yen SS  
Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes and neurons of cerebral  
cortex of rat brain  
Endocrinology 1999; 140 (8): 3843-3852.

68. <http://www.psychiatry.fr>

69. <http://wwwpharmacorama.com>

70. <http://www.dheage.com>

71. <http://www.DHEA.fr>

72. <http://www.vivrecentans.fr>

# **ANNEXE**

## PRASTERONE

### PREAMBULE A LA MONOGRAPHIE

*La dénomination usuelle de la Prastérone est : DHEA (déhydroépiandrostérone).*

*Le projet de monographie est destiné à assurer la qualité de la matière première utilisée dans les préparations pharmaceutiques.*

*La prastérone présente le phénomène du polymorphisme. Dans la littérature, il est fait état de trois polymorphes ayant une stabilité et un taux de dissolution différents. La bio-équivalence des polymorphes et de leur mélange n'étant pas connue, en l'absence de données, la monographie couvre l'ensemble des polymorphes.*

*Le profil d'impuretés a été défini en fonction des sources de prastérone identifiées et disponibles sur le marché pharmaceutique français. Les impuretés détectées par la CLHP sont limitées à 0,1 pour cent à l'exception de l'impureté C et de l'impureté F, compte tenu des données toxicologiques. Leurs limites ont été fixées à la valeur minimale permise par la méthode analytique, (conformément aux exigences du paragraphe « conformité du système » de la méthode générale 2.2.46 « TECHNIQUES DE SEPARATION CHROMATOGRAPHIQUE »). Elles pourront être revues avec l'optimisation des techniques.*

*Concernant l'essai « hydroxylamine », les lecteurs sont invités à envoyer des commentaires sur la façon la plus adéquate d'estimer la coloration (lecture visuelle ou mesure d'absorbance).*

*La prastérone doit être conforme aux spécifications décrites par la monographie pendant toute la durée de son utilisation. Les données de stabilité actuellement disponibles étant succinctes, il est demandé aux utilisateurs de fournir des résultats sur la stabilité de la prastérone.*

*Comme pour l'ensemble des monographies françaises, les Prescriptions générales et Chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables à la monographie PRASTERONE. Cependant, pour plus de clarté, les références à la monographie générale « PRODUITS COMPORTANT UN RISQUE DE TRANSMISSION D'AGENTS D'ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES (1483) » et au chapitre général « 5.4 – SOLVANTS RESIDUELS » ont été introduites.*

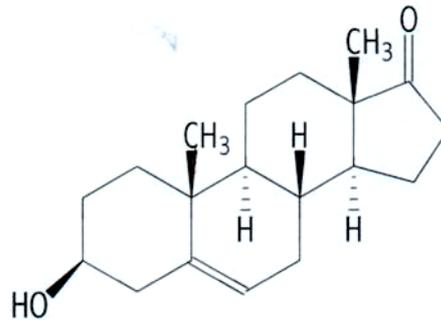
*Il est rappelé que la monographie ne s'applique pas aux différentes formulations pouvant être commercialisées (gélules par exemple) et que la stabilité de ces formulations ne relève pas du champ d'application de la Pharmacopée.*

---

\* Les méthodes générales et les réactifs auxquels il est fait référence dans cette monographie sont décrits dans la Pharmacopée européenne 4<sup>ème</sup> édition ou dans la Pharmacopée française, 10<sup>ème</sup> édition.

**PRASTERONE**

## PRASTERONUM

 $C_{19}H_{28}O_2$  $M_r$  288,4

## DEFINITION

3β-hydroxyandrost 5-èn-17-one.

*Teneur* : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte de solvants).

## PRODUCTION

Dans les cas appropriés, la prastérone est conforme à la monographie de la Pharmacopée européenne « PRODUITS COMPORTANT UN RISQUE DE TRANSMISSION D'AGENTS D'ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES (1483) ».

## CARACTERES

*Aspect* : poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

*Solubilité* : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

La prastérone présente le phénomène du polymorphisme.

## IDENTIFICATION

*Première identification* : B.

*Seconde identification* : A, C.

A. Point de fusion (2.2.14) : 146 °C à 151 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

*Préparation* : pastilles

*Comparaison* : prastérone SCR fr.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la prastérone et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez les spectres à nouveau à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

*Solution à examiner* : dissolvez 10 mg de prastérone dans 2 ml d'*acétone R*.

*Solution témoin (a)* : dissolvez 10 mg de *prastérone SCR fr* dans 2 ml d'*acétone R*.

*Solution témoin (b)* : dissolvez 10 mg de *cholestérol R* et 10 mg de *prastérone SCR fr* dans 2 ml d'*acétone R*.

*Plaque* : silice 60F<sub>254</sub><sup>1</sup>.

*Phase mobile* : *acétate d'éthyle R*, *toluène R* (20:80 V/V).

*Dépôt* : 5 µl.

*Développement* : sur un parcours de 10 cm.

*Séchage* : à l'air.

*Détection* : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à l'apparition des taches et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

*Conformité du système* : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

*Résultats* : la tache du chromatogramme, obtenue avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin (a).

ESSAI

**Pouvoir rotatoire spécifique** (2.2.7) : + 11,0 à + 14,0.

Dissolvez 500 mg de prastérone à examiner dans l'*éthanol R* et complétez à 25,0 ml avec le même solvant.

**Substances apparentées.** Chromatographie liquide (2.2.29).

*Les solutions sont à préparer extemporanément.*

*Solution à examiner (a).* Dissolvez 50,0 mg de prastérone dans 10 ml d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 ml avec de l'*eau R*.

<sup>1</sup> Gel de silice 60F<sub>254</sub> MERCK convient.

*Solution témoin (a).* Prélevez 1,0 ml de solution à examiner (a), ajoutez 45 ml d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 ml avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

*Solution témoin (b).* Dissolvez 25 mg de *diosgénine R* (Impureté D) dans 50,0 ml de *méthanol R*.

*Solution témoin (c).* Dissolvez 10 mg de *16-déhydropregnénone R* (Impureté B) dans 50,0 ml de *méthanol R*.

*Solution témoin (d).* Prélevez 10,0 ml de solution témoin (b) et 5,0 ml de solution témoin (c) et complétez à 50,0 ml avec la phase mobile.

*Solution témoin (e).* Dissolvez 10,0 mg d'*androst-4-ène-3,17-dione R* (Impureté E) dans 10,0 ml de *méthanol R*. Prélevez 5,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec du *méthanol R*.

*Solution témoin (f).* Dissolvez 50,0 mg de *prastérone SCR fr* dans 10,0 ml d'*acétonitrile R*, ajoutez 1,0 ml de solution témoin (e) et complétez à 25,0 ml avec de l'*eau R*.

*Colonne :*

- Alltima Phényl, Alltech 250 mm x 4,6 mm (5 µm) ou colonne équivalente (post-greffée, taux de carbone 7,5 pour cent)
- *Température :* 30 °C

*Phase mobile :* *Acétonitrile R, eau R* (45:55 V/V)

*Débit :* 1 ml/min.

*Détection :* spectrophotomètre à 210 nm

*Injection :* 50 µl. Injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a), (b), (c), (d) et (f).

*Rétention relative :* par rapport à la prastérone (temps de rétention = environ 8 min) : impureté E = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,7 ; impureté A = environ 2,7 ; impureté B = environ 4,6 ; impureté D = environ 4,9 ; impureté C = environ 5,8.

*Enregistrement :* 7 fois le temps de rétention de la prastérone.

*Conformité du système :*

- *rétention :* environ 8 min pour le pic de prastérone obtenu avec la *solution à examiner* (a) et pas plus de 5 fois le temps de rétention de la prastérone pour le pic dû à l'impureté D (diosgénine) obtenu avec la *solution témoin* (b). Ajustez la teneur en *acétonitrile R* de la phase mobile si nécessaire.
- *résolution :* au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B (16-déhydropregnénone) et à l'impureté D (diosgénine) dans le chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (d).
- *rapport pic/vallée :* au minimum 2 pour le pic dû à l'impureté E dans le chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (f).

*Limites :*

- *Facteur de correction* : pour le calcul de la teneur en impureté C, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,40.
- *Impureté A, B, D ou E (éluant sur la traînée du pic principal)* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,1 pour cent).
- *Impureté C* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,02 pour cent).
- *Impureté F* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,08 pour cent).
- *Toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,1 pour cent).
- *Total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,5 pour cent).
- *Limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la *solution témoin* (a) (0,025 pour cent). Ne tenez pas compte des pics dus au solvant.

**Hydroxylamine (2.2.25)** : 5 ppm.

*Solution à examiner* : dissolvez 500 mg de prastérone dans 20,0 ml d'eau R, agitez et filtrez.

*Solution témoin* : dissolvez 130 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine dans de l'eau R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Prélevez 1,0 ml de solution et complétez à 50,0 ml avec le même solvant.

Dans un tube à essai introduisez 4,0 ml de solution à examiner, ajoutez 0,8 ml d'une *solution d'acide sulfanilique R2*, puis ajoutez 0,5 ml d'une *solution d'iode R5*, agitez et laissez reposer 5 min. Ajoutez 0,4 ml de solution d'*acétate de sodium R* à 164 g/l, 0,3 ml de solution de *thiosulfate de sodium R* à 15,8 g/l et 0,5 ml d'une solution de *naphtylamine R* à 2 pour cent dans l'*acide acétique R*.

Préparez le témoin dans les mêmes conditions à partir de 2,0 ml de solution à examiner et 2,0 ml de solution témoin.

Préparez le blanc dans les mêmes conditions à partir de 4,0 ml d'eau R.

Après 20 min, mesurez les absorbances en cuves de 5 cm à 520 nm par rapport au blanc. L'absorbance obtenue avec la solution à examiner est au maximum égale à l'absorbance obtenue avec le témoin.

**Solvants résiduels (2.4.24)** : la prastérone satisfait à l'essai limite des solvants résiduels (5.4).

**Métaux lourds (2.4.8)** : au maximum 10 ppm.

2,0 g de prastérone satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 ml de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

**Teneur en eau (2.5.12)** : au maximum 1,0 pour cent déterminé sur 1,000 g de prastérone.

**Cendres sulfuriques (2.4.14)** : au maximum 0,1 pour cent déterminé sur 1,0 g de prastérone.

## DOSAGE

Chromatographie liquide (2.2.29) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

*Les solutions sont à préparer extemporanément.*

*Solution témoin.* Dissolvez 20,0 mg de prastérone SCR fr dans 45 ml d'acétonitrile R et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R.

*Solution à examiner (b).* Dissolvez 20,0 mg de prastérone dans 45 ml d'acétonitrile R et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R.

*Injection* : 20 µl ; injectez la solution témoin et la solution à examiner (b).

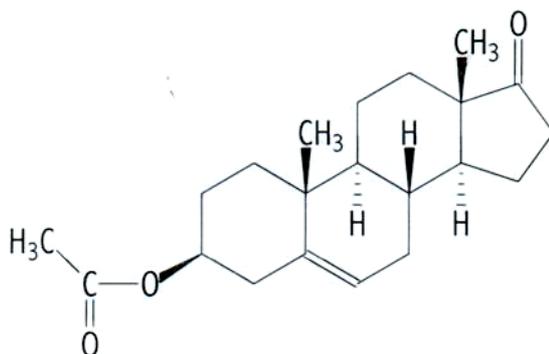
*Enregistrement* : 1,5 fois le temps de rétention de la prastérone.

Calculez la teneur pour cent en prastérone.

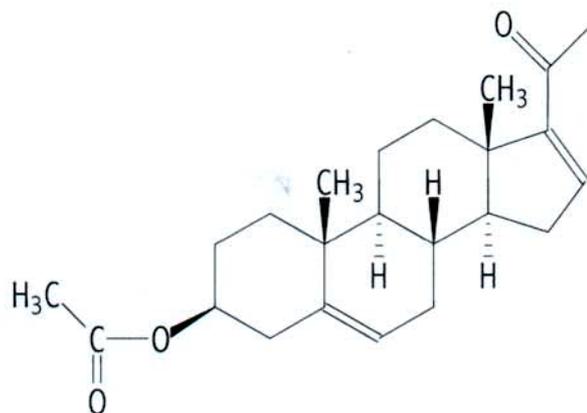
## CONSERVATION

A l'abri de la lumière, de l'humidité et à température ne dépassant pas 25 °C.

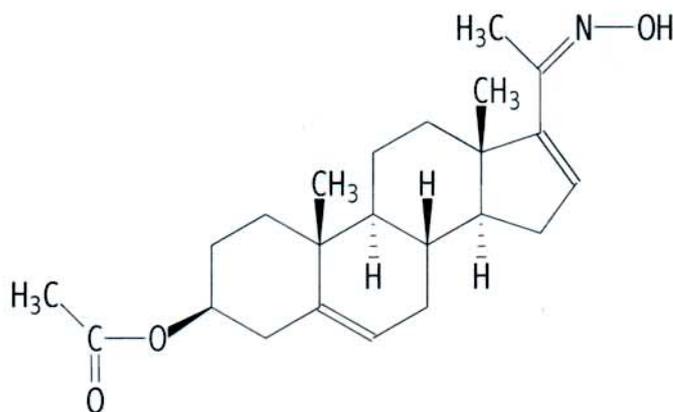
## IMPURETES



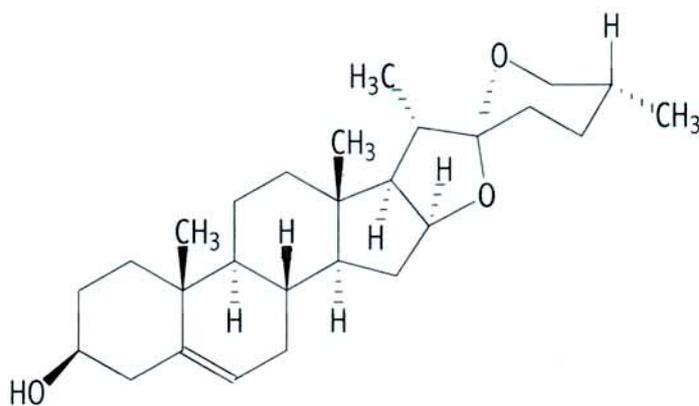
A : Acétate de 3-déhydroépiandrostérone



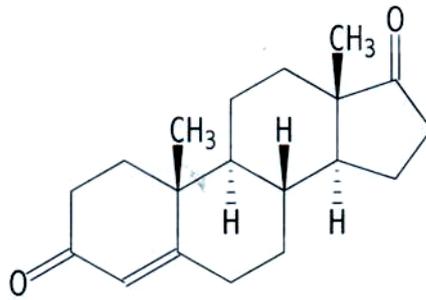
B : Acétate de 16-déhydropregnénone



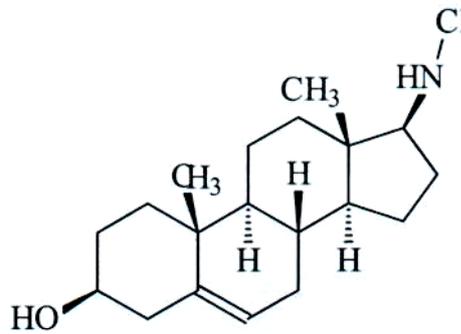
C : Oxime d'acétate de 16-déhydropregnénone



D : Diosgénine



E : Androst-4-ène-3,17-dione



F : N-chloro-17-aminoandrost-5-èn-ol (3β)

G : Hydroxylamine



*Le chromatogramme suivant est publié à titre d'information*

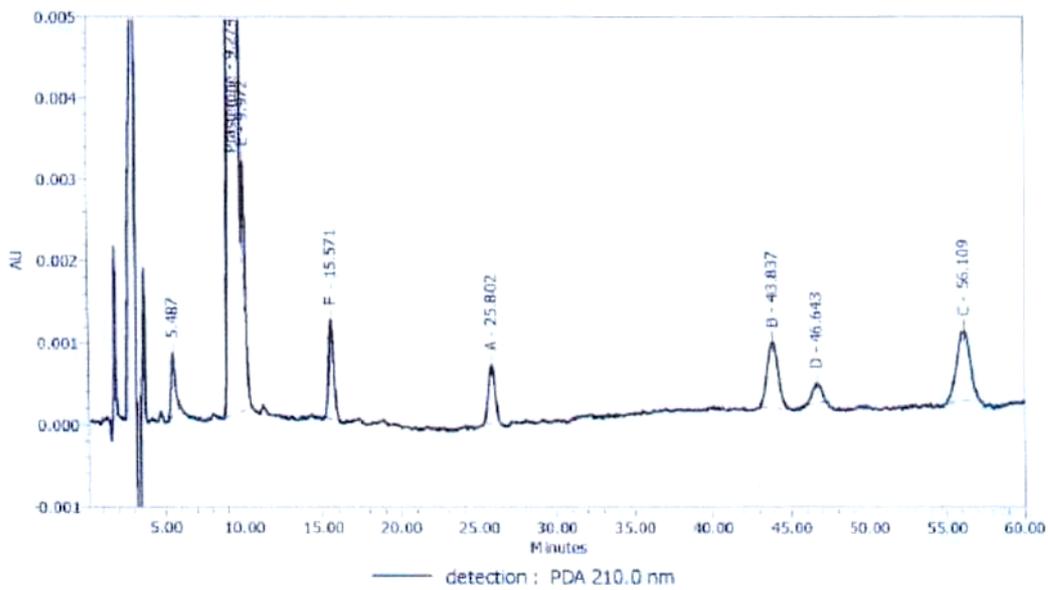


figure 1 : chromatogramme obtenu avec une solution à 0,1 pour cent en impureté.

**VII.1.1 – REACTIFS****Solution d'acide sulfanilique R2.**

Dissolvez 1 g d'*acide sulfanilique R* dans 100 ml d'*acide acétique R*.

**Solution d'iode R5.**

Dissolvez 25.4 mg d'*iode R* dans 100 ml d'*acide acétique R*.  
Conservez à l'abri de la lumière.

**Nom – Prénoms : MERCERON florence**

**Titre de la Thèse : DHEA et vieillissement physiologique**

---

**Résumé de la thèse :**

La DHEA ou Déhydroépiandrostérone est une hormone naturelle produite, chez l'Homme, principalement par les glandes corticosurrénales. Cette hormone présente chez le fœtus puis négligeable pendant l'enfance, augmente après l'âge de 7 ans environ, chez la femme et l'homme pour culminer entre 20 et 30 ans. Sa production diminue ensuite progressivement pour n'être plus présente qu'à 10 ou 20 % de sa concentration maximale après 70 ans. Ainsi, certains scientifiques ont pensé que la DHEA pourrait être un facteur intervenant dans le vieillissement physiologique. Cette idée très tentante a séduit rapidement de nombreux scientifiques ainsi que les médias et l'opinion publique. De nombreuses personnes utilisent la DHEA malgré un manque de recul et d'études sur les actions bénéfiques et délétères possibles de la DHEA.

---

**MOTS CLES :**

- |              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| - DHEA       | - VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE |
| - PRASTERONE | - PREVENTION                   |
| - STEROÏDE   | -                              |
- 

**JURY :**

**PRESIDENT : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de  
Pharmacologie**

**Faculté de Pharmacie de Nantes  
Mme Eléna LAGISQUET, Pharmacien  
9, Rue du Couedic 44000 NANTES**

---

**Adresse de l'auteur : le genet 85150 Sainte Flaive des Loups**