

La DHEA en question

2^{ème} partie

Les critiques

CRITIQUE GENERALE DU RAPPORT DE L'ACADEMIE DE MEDECINE SUR « L'UTILISATION DE LA DHEA COMME CURE DE JOUVENCE »

Selon nous l'Académie s'est trompé dans ses conclusions et dans l'information.

1. Une lecture attentive de ce document met en lumière de nombreuses lacunes, inexactitudes et mauvaises interprétations.
2. Ce rapport se base exclusivement sur un rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Ce rapport lacunaire est entaché d'erreurs et fait l'impasse sur toutes les autres très nombreuses études scientifiques, comme nous allons le démontrer.
3. Le rapport de l'agence française est fortement critiqué dans les milieux spécialisés pour sa faiblesse scientifique :
 - Il a été rédigé suite à une seule réunion d'un groupe d' "experts" le 3 juillet 2001
 - Il est basé sur l'étude de 10 références seulement, soigneusement choisies pour démontrer le peu ou le manque d'efficacité de la DHEA, négligeant des milliers d'autres publications importantes et valables concernant les effets bénéfiques de la DHEA, dont beaucoup sont obtenus à doses physiologiques.
 - Tout comme l'Académie de Médecine belge, l'AFSSAPS a soigneusement évité le débat et n'a pas consulté des médecins expérimentés dans l'utilisation de la DHEA.
4. Le rapport de la commission reprend pratiquement mot pour mot, phrase par phrase, des parties du texte écrit en juillet 2001 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS). Comme on verra plus loin le texte semble avoir été rédigé tellement à la hâte que les mêmes erreurs de copie ont été faites!
5. Il est regrettable que les médecins belges expérimentés dans la prescription de DHEA n'ont pas été consultés par la commission de l'Académie. Par plusieurs voies (par le président et le secrétaire de l'Académie), il a cependant été proposé à l'Académie de le faire. Ce débat a été refusé par l'Académie. Cette ignorance des médecins qui ont une expérience pratique sur le terrain en matière de DHEA et ont publié des ouvrages référencés sur la DHEA et thérapies connexes, entache le rapport de partialité et met sa valeur scientifique fortement en doute. Ce doute ne fait que grandir au fur et à mesure de la lecture du rapport.
6. Le rapport de l'Académie semble plutôt être le fruit d'une vue personnelle et subjective des membres de la commission comme s'ils avaient travaillé pour confirmer une idée préconçue sur la DHEA et non pas pour chercher la vérité scientifique qui se trouve en général dans la confrontation de toutes les informations. Rien ne paraît confirmer dans ce rapport qu'il y ait eu une ouverture vers de nouvelles informations (et une envie d'apprendre). Le rapport de l'Académie n'est en aucun cas un rapport objectif.
7. Ce rapport paraît rigide et dogmatique, il interdit plutôt que démontre les bénéfices et les limites au traitement.
8. Nous regrettons que ses conclusions, que nous croyons inexactes, aient été annoncées à grand bruit dans la presse écrite et en radio-télédiffusion, sans tenir compte du **risque pour la santé des patients** qui en ont besoin, de **l'absence ou l'arrêt de traitement à la DHEA**.

REPOSE POINT PAR POINT AUX NOMBREUSES INFORMATIONS INEXACTES DE CE RAPPORT.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

1. "cures de jouvence"

Tout d'abord, l'utilisation par l'Académie des termes peu sérieux de "cures de jouvence" pour parler de la DHEA nous paraît regrettable, car ces termes reflètent mal l'utilité de la DHEA qui est plus un traitement améliorant certaines fonctions et systèmes qui lui sont liés qu'un traitement qui améliore l'apparence physique.

Même si ces termes sont utilisés dans la presse grand public, ils peuvent, par généralisation, discréditer le travail des médecins expérimentés dans le traitement de la carence en DHEA.

En effet, la DHEA est utilisée en Belgique et de par le monde par des médecins consciencieux qui traitent de la carence endocrine réelle en DHEA, traitement qui peut contribuer à une certaine prévention ou plutôt atténuation des processus de sénescence favorisés par un taux bas en DHEA.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

2. " Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA chez les personnes âgées. Ce phénomène est utilisé par les défenseurs de l'emploi de la DHEA chez les personnes âgées.

Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire".

INFORMATION SUSCEPTIBLE D'ÊTRE MAL INTERPRÉTÉE

A. La personne qui prend de l'âge:

1. Le fait que "*les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire*" n'est absolument pas un argument pour dire qu'il ne faut pas corriger le taux assez bas de DHEA sulfate chez **la personne adulte ou âgée**.
2. En effet, **le taux plasmatique de DHEA sulfate** chez une personne âgée a en général **fort baissé, de 30 à 80 %** en moyenne, par rapport au taux de ses vingt ou trente ans! Cette chute n'est pas rien. Elle suscite des plaintes psychiques et physiques et affaiblit la santé (voir la première partie pour plus d'informations).
3. **Avec l'âge, le taux de DHEA sulfate diminue excessivement dans le sang.** Cette "baisse progressive des taux de DHEA chez les personnes âgées" doit être prise au sérieux. Prenons l'exemple d'un sujet de constitution moyenne qui, à 25 ans, présente un taux de DHEA sulfate dans le sang identique à la valeur moyenne entre les deux valeurs de référence de la tranche d'âge des 21-30 ans (voir tableau 1 ci-dessous). Progressivement, avec l'âge, le taux de DHEA sulfate déclinera chez cette personne. Supposons que le taux de DHEA sulfate reste systématiquement chez notre sujet à la valeur moyenne de sa tranche d'âge. Comme le taux moyen de DHEA sulfate de chaque tranche d'âge diminue avec l'âge, le taux de DHEA sulfate de notre patient, qui correspond au taux moyen de chaque tranche d'âge, va lui aussi diminuer avec l'âge. Cependant, par rapport au taux (supposé par beaucoup comme étant optimal) de 25 ans, le taux moyen de la personne qui vieillit finit par atteindre tôt ou tard un niveau excessivement bas. Ainsi, déjà à 56 ans, le taux de DHEA sulfate dans le sang ne serait plus que de 68 % en moyenne du taux d'une personne jeune (entre 21-30 ans), à 66 ans moins de la moitié, à 76 ans plus qu'un tiers de la valeur moyenne des adultes de 21 à 30 ans. Le taux moyen du jeune adulte est pour la personne fort âgée (moyenne) plus que probablement le taux optimal à garder pour conserver une santé optimale (tableau 1)¹.

Tableau 1: le taux plasmatique moyen de DHEA sulfate de chaque tranche d'âge (en ng/ml et en % comparé au taux moyen à 21-30 ans)

Age	Femme		Réf.	Homme		Réf.
	en %	en ng/ml		en %	en ng/ml	
Jeune Adulte 21-30 ans	100 %	2475	700-4250	100 %	3370	1240-5600
31-40 ans	98 %	2425	650-4200	91 %	3050	1000-5100
Personne vieillissante 41-50 ans	77 %	1900	500-3750	82 %	2750	750-4750
51-60 ans	68 %	1625	350-3000	58 %	1960	700-3850
Personne âgée 61-70 ans	47 %	1175	200-2150	49 %	1650	500-2800
71-80 ans	33 %	812,5	125-1500	24 %	812,5	125-1500

1. Laboratoire Claude Lévy, Ivry –Seine, France

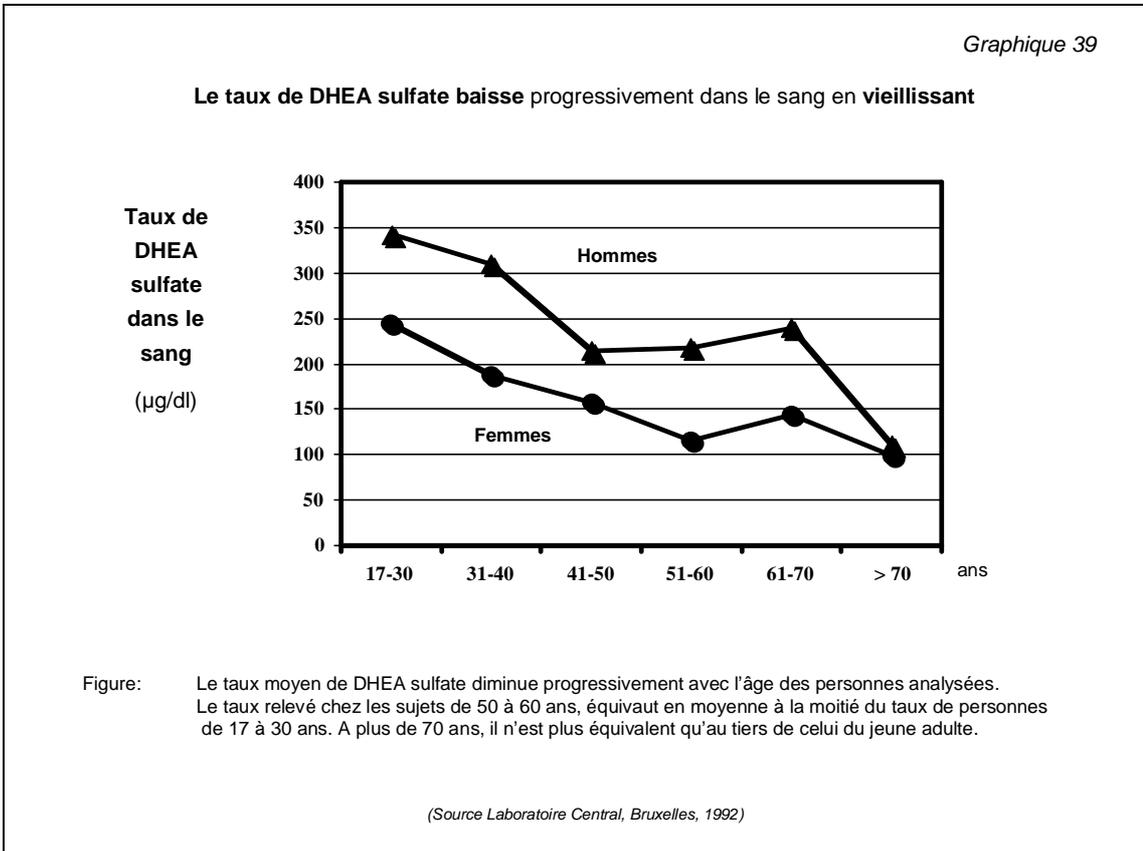
4. En %, les baisses de DHEA sulfate avec l'âge atteignent dans le sang en moyenne : - 20 % pour ceux de 46 ans, - 37 % pour les personnes de 56 ans, - 52 % pour ceux de 66 ans et - 71 % ou plus pour les personnes âgées de plus de 70 ans (voir tableau 2 ci-dessous). C'est **beaucoup** car, ne n'oublions pas, la baisse concerne la DHEA, l'hormone la plus abondante du sang humain quelque soit l'âge !

Tableau 2: La baisse du taux plasmatique moyen de DHEA sulfate de chaque tranche d'âge par sénescence par rapport à celui de la tranche des jeunes adultes de 21-30 ans (en %)

Age	Femme	Homme
Adulte 41-50 ans	- 23 %	- 18 %
51-60 ans	- 32 %	- 42 %
61-70 ans	- 53 %	- 51 %
71-80 ans	- 67 %	- 76 %

1. Laboratoire Claude Lévy, Ivry –Seine, France

5. Représentée sur le **graphique 39**, la baisse de DHEA sulfate dans le sang due à l'âge est considérable.



6. Beaucoup de données scientifiques dont certaines ont été présentées ci-dessus (dans la première partie) suggèrent fortement que cette baisse du taux de DHEA sulfaté dans le sang serait **préjudiciable et néfaste à la santé**. Ainsi, des études ont observé une association des taux bas en DHEA avec des plaintes et problèmes physiques et mentaux aussi divers que l'obésité, la dysfonction érectile, la mauvaise qualité de vie, la dépression, la maladie coronarienne, etc. (voir informations avec références présentées dans la première partie).

B. Le débat scientifique sur le taux de DHEA qui détermine une attitude thérapeutique:

Deux questions essentielles s'imposent ici:

1. La baisse naturelle, graduelle et assez importante avec l'âge du taux de DHEA sulfaté est-elle une adaptation saine et bénéfique au vieillissement ou constitue-t-elle plutôt une dégradation défavorable?
 - o les Académiciens n'ont pas donné de réponse à cette question fondamentale.
 - o les médecins expérimentés dans la prescription de DHEA répondent, sur base de leur expérience et connaissance dans les publications sur le sujet: "Non, la baisse du taux de DHEA n'est pas saine et bénéfique" à la première question et "Oui, **la baisse du taux de DHEA sulfaté avec l'âge par rapport au taux juvénile** est une **dégradation nuisible à la santé**" à la seconde (pour plus de détails: voir les informations avec références citées ci-dessus dans la première partie).
2. Quel est **le taux de DHEA** qui détermine une déficience, la survenue d'une répercussion clinique inconfortable et la nécessité d'un traitement correcteur à la DHEA ?

Les réponses à ces questions sont fondamentales. Elles constituent probablement les sujet majeurs de désaccord entre les Académiciens universitaires et les médecins du terrain qui se spécialisent en thérapies hormonales des personnes âgées.

1. Si l'on se base sur **le rapport de l'Académie**:

- o les Académiciens ne paraissent pas reconnaître l'existence de grades intermédiaires de déficience en DHEA, ces **états de déficience partielle** où le taux de DHEA a baissé en-dessous du taux optimal, mais encore au-dessus de la valeur inférieure de référence du laboratoire. Seules les carences complètes (taux à 0) ou presque complètes (taux proche du 0) semblent d'après ce rapport pouvoir être reconnues (et encore, il n'est pas possible de déduire avec certitude du rapport de l'Académie s'il y aurait pour ses membres, un seul taux de DHEA, même le taux 0, où ils accepteraient le traitement correcteur à la DHEA).
- o Il semble que pour les Académiciens il n'existe que **deux états extrêmes** :
 - soit l'état de déficience franche où le taux d'une hormone comme la DHEA est effondré, donc en-dessous de la valeur inférieure de référence du laboratoire c'est-à-dire de -72 % à -100 % en-dessous du taux moyen juvénile ou -83,5 % à -100 % par rapport à la valeur supérieure de référence (voir tableau 3 ci-dessous)¹ comme *dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire* (grave) (voir tableau 4 ci-dessous), qui seuls seraient reconnus comme états de déficit,
 - soit normal où le taux de DHEA serait tout à fait sain parce que situé entre la valeur moyenne type et une valeur située plus ou moins à -80 % de cette valeur.
- o les **baisses de -70 %, -50 %, -30 % et a fortiori -20 à -10 %** n'occasionneraient dans cette optique non démontrée, pas de répercussion clinique notable et certainement pas suffisamment importante pour justifier l'administration d'un supplément.
- o Il n'existe **aucune donnée ou étude scientifique qui prouve la justesse de cette position**. Il en existe par contre de **nombreuses observations scientifiques qui prouvent le contraire** et démontrent l'inexactitude de cette conception philosophique basée sur l'opinion personnelle.

2. Les valeurs de références inférieures pour la DHEA sulfaté paraissent trop basses.

Le tableau 3 ci-dessous compare la valeur de référence inférieure de DHEA sulfaté de chaque tranche d'âge avec les valeurs moyennes et de références supérieures des 21-30 ans. Des écarts considérables

s'observent entre ces divers taux (comme pour les taux dans le sang de beaucoup d'autres hormones). La valeur de référence inférieure est située beaucoup trop bas par rapport aux deux autres valeurs. **Beaucoup de déficiences partielles en DHEA peuvent théoriquement se retrouver dans** (la moitié basse surtout) **l'intervalle entre les deux valeurs de références.**

En effet, si une personne se retrouve de manière permanente avec dans son sang et corps un taux de – 30 ou – 50 ou encore – 70 % du taux optimal d'une hormone importante pour le bon fonctionnement de ses tissus, le taux réel de cette hormone a de fortes chances de se situer encore au-dessus de la valeur inférieure de référence, tout en provoquant des symptômes et signes cliniques de déficience en cette hormone.

Age	Femme			Homme		
	La valeur de référence inférieure de DHEA sulfate	% de baisse de valeur de référence inférieure		La valeur de référence inférieure de DHEA sulfate	% de baisse de valeur de référence inférieure	
		comparé au taux moyen de 21-30 ans (= 3370 ng/ml = 100 %)	comparé à la valeur de réf. supérieure 21-30 ans (= 4250 ng/ml = 100 %)		comparé au taux moyen de 21-30 ans (= 3370 ng/ml = 100 %)	comparé à la valeur de réf. supérieure 21-30 ans (= 5500 ng/ml = 100 %)
en ng/ml	en %	en %	en ng/ml	en %	en %	
Jeune Adulte 21-30 ans	700	- 72 %	- 83,5 %	1240	- 63 %	- 87,5 %
31-40 ans	650	- 74 %	- 85 %	1000	- 70 %	- 82 %
Personne vieillissante 41-50 ans	500	- 80 %	- 88 %	750	- 78 %	- 82 %
51-60 ans	350	- 86 %	- 92 %	700	- 79 %	- 87 %
Personne âgée 61-70 ans	200	- 92 %	- 95 %	550	- 84 %	- 90 %
71-80 ans	125	- 95 %	- 97 %	125	- 96 %	- 98 %

I. Laboratoire Claude Lévy, Ivry –Seine, France

3. La comparaison avec la presbytie:

- o si l'on applique l'attitude thérapeutique pour la DHEA que le rapport des Académiciens semble préconiser, à la presbytie d'un patient âgé qui possède une vision de lecture moyenne pour sa tranche d'âge, ce patient presbyte ne pourrait pas bénéficier du port de lunettes. Seuls les quelques 2,5 % (= % en-dessous de la valeur inférieure de référence pour la vision de lecture) des plus presbytes de chaque tranche d'âge de personnes âgées pourraient bénéficier de lunettes.

En effet, si l'on se base sur le tableau 3 des valeurs de référence inférieure de DHEA sulfate de chaque tranche d'âge pour évaluer la presbytie chez les plus de 50 ans, **seules** les personnes qui subissent une baisse de vision de – 63 à – 96 % par rapport à la moyenne de la catégorie d'âge des 21-30 ans, c'est-à-dire **les aveugles ou presque aveugles, pourraient porter des lunettes.** Encore ne faut-il pas rencontrer ce problème à un âge très avancé où presque tous les individus de la tranche d'âge sont fort presbytes, car alors seuls les sujets très âgés souffrant d'une baisse énorme de la vision de lecture de - 95 à -96 % par rapport au jeune adulte rentreraient en compte pour le port de lunettes de lecture (voir tableau 3) !

En effet, plus l'âge avance, plus les personnes deviennent presbytes. Chez les personnes âgées, une personne qui a une vision de lecture moyenne pour sa tranche d'âge est presbyte. Bref, il est à espérer que les Académiciens n'imposent pas leur logique aux mal voyants.

- o Il n'existe d'ailleurs aucune donnée ou aucune étude scientifique qui démontre que la presbytie des personnes âgées est une adaptation saine au vieillissement, c'est tout le contraire! Tout comme, en toute apparence, pour la DHEA!

4. **Les médecins expérimentés dans la prescription de DHEA** considèrent que toute baisse persistante et importante du taux de DHEA sulfate par rapport à ce qu'une personne avait entre 21 et 30 ans est à considérer comme déficience et peut engendrer un syndrome clinique de déficience et rendre le traitement nécessaire et dans certains cas indispensable à une bonne qualité de vie. Le taux moyen des personnes entre 21 et 30 ans peut servir de guide. Ce taux est souvent le taux optimal pour une personne qui avait ce taux lorsqu'elle se trouvait dans la tranche d'âge des 21-30 ans (pour une personne de constitution moyenne). Pour les patients qui avaient un taux de DHEA sulfate plus élevé lorsqu'ils étaient jeune adulte et en parfaite santé, le taux optimal se situe théoriquement à un niveau plus élevé que le taux moyen de DHEA sulfate des 21 à 30 ans. Pour les personnes qui à l'âge du jeune adulte étaient bien portantes et avaient un taux plus bas de DHEA sulfate (souvent des personnes de petite constitution), le taux optimal de DHEA se situe théoriquement à un niveau plus bas (une valeur située entre le taux moyen et la valeur inférieure de référence de la tranche d'âge des jeunes adultes). Pour beaucoup d'experts les taux moyens plus bas des tranches d'âge plus âgées sont à considérer comme insuffisants et déficients pour une personne de constitution moyenne ou importante.

C. Les insuffisants surrénaliens ou hypophysaires

1. Les insuffisants surrénaliens ou hypophysaires dont parle l'Académie, ont des **taux effondrés de DHEA sulfate** par rapport au taux moyen (et souvent considéré comme optimal) des 21-30 ans. Le taux que l'on retrouve chez eux se situe en-dessous de la valeur de référence inférieure (déjà fort basse voir tableau 4) de DHEA sulfate de chaque tranche d'âge (voir tableau 4).
- o D'après le rapport sur la DHEA de l'Académie, **ces diminutions plus sévères du taux de DHEA sulfate** chez une personne située en-dessous de la valeur de référence inférieure des personnes de son âge **sembleraient être la seule déficience "reconnue" par l'Académie** (??) où même pas??

Tableau 4 : Taux moyen de DHEA sulfate pour chaque tranche d'âge des insuffisants surrénaliens ou hypophysaires par rapport à celui de la tranche des jeunes adultes de 21-30 ans						
Age	Femmes insuffisantes surrénaliennes ou hypophysaires			Hommes insuffisants surrénaliens ou hypophysaires		
	Taux moyen* (100 % = <i>taux moyen des 21-30 ans en bonne santé</i> = 2475 ng/ml)		Réf.	Taux moyen* (100 % = <i>t. moyen des 21-30 ans en bonne santé</i> = 3370 ng/ml)		Réf.
	en %	en ng/ml	en ng/ml	en %	en ng/ml	en ng/ml
Jeune Adulte 21-30 ans	14 %	350	0- 700	18,5 %	620	0-1240
31-40 ans	13 %	325	0-650	15 %	500	0-1000
Personne vieillissante 41-50 ans	10 %	250	0-500	11 %	375	0-750-
51-60 ans	7 %	175	0-350	10,5 %	350	0-700-
Personne âgée 61-70 ans	4 %	100	0-200	16 %	250	0-500-
71-80 ans	2,5 %	62,5	0-125	4 %	62,5	0-125

* le taux moyen de l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire pour une catégorie d'âge est calculée en divisant par deux la somme des deux valeurs limites de l'intervalle des valeurs de DHEA sulfate des insuffisants surrénaliens.

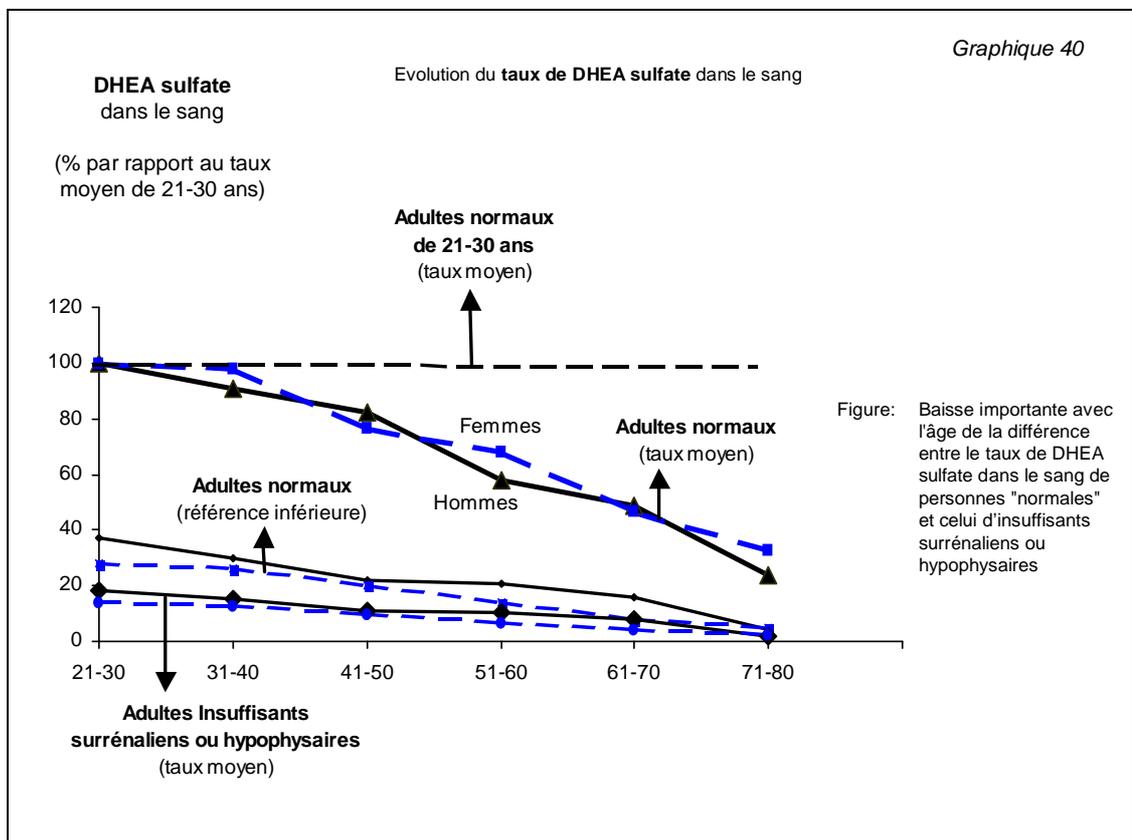
1. Laboratoire Claude Lévy, Ivry –Seine, France

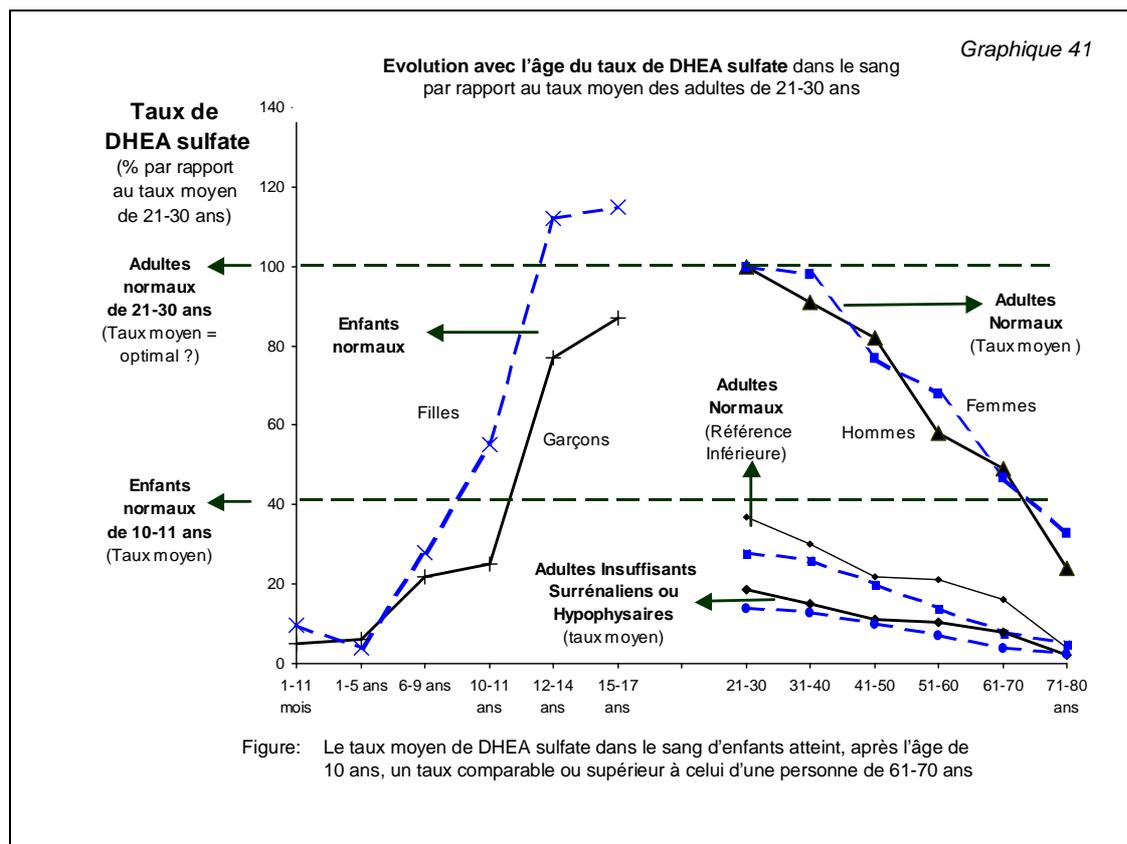
- o Par rapport au taux moyen de la tranche d'âge d'adultes normaux de 21 à 30 ans, **les baisses du taux moyen de DHEA sulfate** chez les patients atteints d'**insuffisance surrénalienne et hypophysaire** sont **impressionnantes**: de – 63 % à – 97,5 % (voir tableau 5)!

Tableau 5: % de baisse du taux moyen de DHEA sulfate pour chaque tranche d'âge d'insuffisants surrénaliens et hypophysaires par rapport au taux moyen de la tranche des jeunes adultes de 21-30 ans en bonne santé		
Age	Femme	Homme
Jeune Adulte 21-30 ans	- 86 %	- 63 %
31-40 ans	- 87 %	- 70 %
Personne vieillissante 41-50 ans	- 90 %	- 78 %
51-60 ans	- 93 %	- 79 %
Personne âgée 61-70 ans	- 96 %	- 84 %
71-80 ans	- 97,5 %	- 96 %

1. Laboratoire Claude Lévy, Ivry –Seine, France

2. Les **personnes âgées de moins de 60 ans** connaissent une baisse importante de leur taux de DHEA sulfate, mais moins sévère que les insuffisants surrénaliens ou hypophysaires. **Après 60 ans**, les valeurs observées du taux de DHEA sulfate de chaque tranche d'âge **se rapprochent** fortement de celles observées chez les insuffisants surrénaliens ou hypophysaires (voir tableaux 1 à 4, ainsi que les deux **graphiques** 40 et 41 suivants).





- o En %, l'on observe chez les personnes âgées ("normales") des diminutions de DHEA sulfate approximativement de - 20 % pour ceux de 46 ans, - 37 % pour les personnes de 56 ans, - 52 % pour ceux de 66 ans et - 71 % ou plus pour les personnes âgées de plus de 70 ans (voir tableau 4)¹.
 - o Plus une personne avance en âge, plus son taux de DHEA chute et se rapproche des taux effondrés des personnes insuffisantes surrénales ou hypophysaires (voir **graphique 40** plus haut).
 - o Comparé au taux moyen du jeune adulte, les taux moyens des personnes au-dessus de 60 ans paraissent effondrés, de même que les valeurs de références inférieures de chaque tranche d'âge et les taux moyens des insuffisants surrénaux et hypophysaires de chaque tranche d'âge.
3. **L'insuffisance surrénale ou hypophysaire** dont parle l'Académie, est une **insuffisance endocrinienne totale ou presque totale**: les valeurs de DHEA sulfate sont **en-dessous de deux déviations standard de la moyenne**. Donc à un taux qui n'est que 5 % à 37 % (selon l'âge et le sexe) du taux moyen de DHEA que le patient avait ou aurait dû avoir à l'âge du jeune adulte (soit un taux abaissé de - 63 à - 96 %). Soit encore, un taux de DHEA sulfate toujours moins de 1240 ng/ml jusqu'à moins de 125 ng/ml selon l'âge et le sexe du patient (voir tableaux 4 et 5) Ces valeurs sont extrêmement ou même **dramatiquement abaissées**. Corriger ces taux effondrés par une supplémentation en DHEA est pour cette raison d'autant plus urgent. Ce n'est pas parce que l'insuffisant surrénal ou hypophysaire survit avec une déficience majeure en DHEA qu'il vit bien, avec une qualité de vie et une santé optimales.
 4. **Comparons à la soif**: Quand une personne a **soif**, est-il éthique de ne donner à boire qu'à ceux qui sont extrêmement déshydratés et ont extrêmement soif ("les insuffisants surrénaux ou hypophysaires" en quelque sorte), et non pas à ceux qui ont modérément ou fort soif ("les personnes âgées")?
 5. Le fait que les valeurs de DHEA du *sujet âgé restent modérément supérieures à celles observées dans les états pathologiques tels que l'insuffisance surrénale ou hypophysaire grave*, où la déficience en DHEA est totale ou quasi totale, par exemple, ne signifie en aucun cas que la personne âgée ne souffre pas d'un grade intermédiaire de déficience, ni qu'elle n'aurait pas besoin d'un supplément quotidien en DHEA. Au contraire, **les études scientifiques** concordent pour affirmer que la baisse du taux de DHEA chez le sujet âgé est importante et correspond à une déficience intermédiaire entre celle de l'état optimal et l'état d'absence ou de quasi absence de l'hormone, qu'elle est significative et porte à conséquence, et qu'elle doit

être traitée (voir la première partie sur les associations significatives entre taux bas de DHEA et divers symptômes cliniques et maladies liées à l'âge).

D. L'enfant:

1. "L'enfant" chez qui les valeurs de DHEA sont, selon les Académiciens, inférieures à celles du sujet âgé est **le petit enfant**. En effet, en regardant les tableaux 6 et 7 ci-dessous, ce qui frappe c'est que "*les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant*" **ne vaut que pour des enfants de 1 mois à 5 ans pour les filles et de 1 mois à 9 ans pour les garçons**, mais est déjà **inexacte pour un assez grand nombre d'enfants à partir de 10 à 11 ans surtout de sexe féminin**¹. Bref, ce que les académiciens disent ne vaut que pour un tiers à une (petite) moitié des enfants, notamment les plus petits (voir tableaux 6 et 7, ainsi que le **graphique 41** plus haut).
2. **Le petit enfant** possède naturellement un taux de DHEA sulfate dans son sang à moins de 10 % de celui du jeune adulte parce que la couche réticulaire de ses glandes surrénales ne s'est pas encore bien développée. Ce taux bas de DHEA du petit enfant ne peut être pris en considération pour rejeter le traitement correcteur à la DHEA du grand adulte.
 - o **Le poids et le volume du corps du petit enfant sont nettement moins importants que ceux d'un adulte**. Par conséquent, la sécrétion quotidienne en DHEA dont l'enfant a besoin pour être en bonne santé, est bien moins importante.
 - o Le corps et ses tissus (dont la peau, le système cardiovasculaire et nerveux, etc.) de l'enfant se passent fort bien de grandes quantités de DHEA. Ils ne se sont **pas encore formés et développés proportionnellement avec de la DHEA**. Ainsi, il **n'a pas encore développé des caractéristiques physiques typiques à la DHEA** (pas de pilosité pubienne et axillaire, une peau suffisamment huileuse, de l'odeur corporelle "androgénique", ou encore une part de l'érection du pénis chez le garçon ou du développement des acini et lobules du sein chez la fille par exemple).

Age	Fille/Femme		Garçon/Homme	
	en ng/ml ¹	en %	en ng/ml ¹	en %
Adulte	2475 ng/ml	100 %	3370	100 %
Enfant 1^e semaine de vie	1800 (≤ 3600)	73 %	1800 (≤ 3600)	53 %
1-5 mois	300 (50-550)	12 %	205 (≤ 410)	6 %
6-11 mois	175 (50-300)	7 %	125 (50-200)	4 %
1-5 ans	100 (≤ 200)	4 %	200 (≤ 400)	6 %
6-9 ans	700 (≤ 1400)	28 %	725 (≤ 1450)	22 %
10-11 ans	1375 (150-2600)	55 %	850 (150-1550)	25 %
12-14 ans	2775 (200-5350)	112 %	2600 (200-5000)	77 %
15-17 ans	2850 (350-5350)	115 %	2925 (300-5550)	87 %

1. Fisher DA. DHEA sulfate in Pediatric Endocrinology. The Quest diagnostics Manual. 2000 (San Juan Capistrano, CA); p. 40

- o Les taux moyens de DHEA sulfate des enfants en % de diminutions par rapport au taux moyen ("optimal" pour l'adulte, pas pour l'enfant) du jeune adulte de 21-30 ans vont **de - 96 % à + 15 %** pour la fille qui termine sa puberté!

Age	Fille	Garçon
Enfant 1^e semaine de vie	- 27 %	- 47 %
1-5 mois	- 88 %	- 94 %
6-11 mois	-93 %	- 96 %
1-5 ans	- 96 %	- 94 %
6-9 ans	- 72 %	- 78 %
10-11 ans	- 45 %	- 75 %
12-14 ans	+ 12 %	- 23 %
15-17 ans	+ 15 %	- 13 %

1. Fisher DA. DHEA sulfate in Pediatric Endocrinology. The Quest diagnostics Manual. 2000 (San Juan Capistrano, CA); p. 40

- o Il est donc **souhaitable que le taux de DHEA sulfate chez le petit enfant soit et reste plus bas** par rapport à celui du jeune adulte (sinon développement pubertaire).
- o Pour **l'adulte**, la DHEA a beaucoup plus d'importance. L'adulte normal a **développé son corps et ses tissus proportionnellement au taux maximal de DHEA sulfate qu'il avait à 20-25 ans**. La production de DHEA est d'ailleurs la première production endocrine à augmenter lors de la puberté et à apporter des signes physiques de puberté.
- o Par conséquent, quand chez l'adulte le taux de DHEA sulfate descend de manière permanente sous le taux des 21-30 ans, le corps a gardé plus ou moins le même volume qu'à 21-30 ans et garde à peu près les mêmes besoins en DHEA qu'à l'âge de 20-30 ans. Résultat: **le corps subira un manque de DHEA et souffrira** en conséquence de ce manque. Comme la DHEA est une hormone anabolisante, une certaine atrophie, un dépérissement lié au manque de DHEA par rapport au taux juvénile, surviendra, de même que diverses dysfonctions au niveau de la peau, du système cardiovasculaire, du mental, etc.
- o Le fait que les valeurs de DHEA du *sujet âgé* de grande taille *restent* modérément *supérieures à celles observées chez l'enfant* de petite taille, qui n'a pas encore développé une sécrétion des glandes surrénales et ne s'est pas encore vraiment adapté à une forte production de DHEA, par exemple, ne signifie en aucun cas que la personne âgée ne souffre pas d'un grade intermédiaire de déficience, ni qu'elle n'aurait pas besoin d'un supplément quotidien en DHEA. Au contraire, toutes les études scientifiques concordent pour affirmer que la baisse du taux de DHEA chez le sujet âgé est importante et correspond à une déficience intermédiaire entre celle de l'état optimal et l'état d'absence ou de quasi absence de l'hormone, qu'elle est significative et porte à conséquence, et qu'elle doit être traitée.

1. Fisher DA. DHEA sulfate in Pediatric Endocrinology. The Quest diagnostics Manual. 2000 (San Juan Capistrano, CA); p. 40

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

3. "Les taux de DHEA et de DHEA-S varient, d'1 facteur 1 à 20, dans une même tranche d'âge. Il existe une variation des taux au cours de la journée (rythme circadien) et des variations intra-individuelles spontanées parfois importantes"

Variations **inter**-individuelles du DHEA libre d'un à vingt **dans une même tranche d'âge?**

INEXACT! CLAIREMENT EXAGERE

1. Le taux de DHEA **varie** dans une même tranche d'âge (variation interindividuelle), mais pas dans une mesure aussi grande que de 1 à 20. Pour le démontrer, jetons un coup d'œil sur les valeurs de référence de la DHEA (non sulfaté) dans les divers tranches d'âge (tableau 1 ci-dessous). Chez l'adulte, la différence entre les valeurs de référence inférieure et supérieure même dans les tests de stimulation de sécrétion par ACTH ne varie **pas de plus de 7 fois** (voir tableau 8)¹. Cela veut dire que 95 % des dosages de DHEA, même lors de tests de stimulation, ne varient au maximum que de 7 x fois entre eux, et souvent beaucoup moins, et non pas de 20 x !

Taux de DHEA sérique	Femme	Homme	Enfant						
			< 1 an	1-5 ans	6-12 ans	Filles (Tanner)		Garçons(Tanner)	
						II & III	IV & V	I & II	III&IV
ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml	
- simple	1,3-9,8	1,8-12,5	0,26-5,85	0,09-0,42	0,11-1,55	0,69-6,05	1,65-6,90	0,25-3,00	1,00-4,00
- 60' après ACTH	5,45-18,45	5,45-18,45	0,18-1,45	0,21-0,98	0,34-3,20	0,95-8,85	3,25-14,60	0,62-3,90	1,95-5,10

1. Quest diagnostics Reference Manual. 2002

2. C'est seulement chez le bébé de moins de 1 an, pour le dosage simple de la DHEA libre, que peuvent être constatés des différences de taux de DHEA libre de 20 x entre les bébés appartenant aux deux extrêmes de leur tranche d'âge. Chez tous les autres enfants, une différence maximale de 10 x entre les valeurs de

référence inférieures et les valeurs de référence supérieures, et souvent bien moindre, s'observe. C'est-à-dire que 95 % des dosages de DHEA libre se retrouveront entre ces deux extrêmes (voir tableau 8).

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

Variations **intra-individuelles** du taux de DHEA au cours de la journée (rythme circadien) spontanées parfois importantes.?

DES OMISSIONS MULTIPLES POUR LA DHEA LIBRE

DU VRAI

1. Le taux de DHEA (libre) varie chez un même individu (variation intra-individuelle)
2. Il fluctue suivant un "certain" **profil circadien**¹⁻² calqué sur celui du cortisol, et subit des **variations spontanées** parfois importantes tout comme le cortisol. Il varie d'une période de la journée à une autre, et même **d'une minute à l'autre** (parce que sa sécrétion est épisodique, pulsatile^{1,3-4}).

1	<i>Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. J Clin Endocrinol Metab 1975 May;40(5):850-5</i>
2	<i>Migeon CJKellerAR, Lawrence B, Shepard TH. Dehydroepiandrosterone levels in human plasma. Effect of age and sex; day-to-day and diurnal variations. J Clin Endocrinol Metab. 1957 ; 17: 1051-62</i>
3	<i>Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SS. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. J Clin Endocrinol Metab 1990 Oct;71(4):900-6</i>
4	<i>Baulieu EE. "Dehydroepiandrosterone (DHEA): fountain of youth?" J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 (9): 3147-51</i>

DE L'INEXACT, FORTEMENT EXAGERE

- Le taux de DHEA varie chez un même individu (variation intra-individuelle), mais pas dans une mesure aussi grande que de 1 à 20 comme écrit dans le rapport de l'Académie, même explication que ci-dessus.

DE PLUS, LES AUTEURS OMETTENT DE PRECISER QUE

1. **Les experts de la DHEA rejettent** le dosage du **taux plasmatique de DHEA libre**, non conjugué (ni sulfaté, ni glucuroné) dont il est question dans le rapport des Académiciens, **comme dosage utile au diagnostic d'une carence en DHEA et au suivi d'un traitement à la DHEA**. Non seulement parce que ce taux varie d'une période de la journée à une autre selon un cycle circadien et d'une minute à l'autre par sécrétion épisodique (rendant l'interprétation du diagnostic **variable d'un instant à l'autre**)¹⁻⁴, mais aussi parce qu'il est **cinq cent fois moins important**⁵ que le taux de DHEA sulfate, le dosage de référence.

1	<i>Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. J Clin Endocrinol Metab 1975 May;40(5):850-5</i>
2	<i>Migeon CJKellerAR, Lawrence B, Shepard TH. Dehydroepiandrosterone levels in human plasma. Effect of age and sex; day-to-day and diurnal variations. J Clin Endocrinol Metab. 1957 ; 17: 1051-62</i>
3	<i>Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SS. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. J Clin Endocrinol Metab 1990 Oct;71(4):900-6</i>
4	<i>Baulieu EE. "Dehydroepiandrsterone (DHEA): fountain of youth?" J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 (9): 3147-51</i>
5	<i>Quest diagnostics Incorporated's Reference manual 2002: p; 10</i>

2. la clairance métabolique de la DHEA libre est très rapide, ce qui explique **sa demi-vie plasmatique 30 x plus courte** (15 à 30 minutes alors que celle de la DHEA est de 7 à 20 heures¹⁻²)!

1	<i>Baulieu EE. "Dehydroepiandrsterone (DHEA): fountain of youth?" J Clin Endocrinol Metab. 1996 ; 81 (9): 3147-51</i>
2	<i>Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B, Chatellier G, Azizi M, Faucounau V, Porchet H, Forette F, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in</i>

3. **le profil circadien du taux de DHEA non sulfaté dans le sang disparaît pratiquement chez les personnes âgées** (exemple : les femmes post-ménopausées)¹, le groupe d'âge de patients sur lequel les auteurs du document portent leur attention. Cet effondrement du profil circadien de la DHEA libre chez la personne âgée rend le dosage de la DHEA libre dans le sang encore plus obsolète chez les personnes âgées. Le dernier intérêt de ce test est notamment d'évaluer la capacité sécrétoire en DHEA des glandes surrénales (c'est-à-dire la capacité des glandes surrénales à garder un profil circadien de sécrétion et pouvoir varier cette sécrétion par exemple) par de multiples dosages dans la même journée. En effet, des glandes surrénales saines sont capables de varier leur sécrétion facilement et de l'adapter ainsi judicieusement au stress. Cette baisse de capacité sécrétoire est d'autant plus dérangement que la sécrétion épisodique par poussées de sécrétion reste inchangée et donc erratique¹. Des pics et nadirs courts de sécrétion totalement imprévisibles persistent donc bien, rendant l'évaluation du taux réel de DHEA sur base de ce test avec l'âge encore plus imprévisible.

1 Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, Yen SS. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17,20-desmolase enzymatic activity. J Clin Endocrinol Metab 1990 Oct;71(4):900-6

Variations **inter**-individuelles (entre individus différents) du DHEA sulfate d'un à vingt dans une même tranche d'âge?

INEXACT POUR LA DHEA SULFATE!

- ❑ Le même raisonnement sur les variations du taux de DHEA libre qui sont en réalité moins importantes qu'affirme le rapport de l'Académie vaut également pour sa forme sulfatée : entre individus, des **variations interindividuelles** existent pour le taux de DHEA sulfate, mais pas d'une ampleur d'un à vingt comme le croient les Académiciens. En général, dans une même tranche d'âge, la variation maximale d'une valeur de référence inférieure à la supérieure est de 12 x (celles des personnes âgées de 71 à 80 ans), mais elle n'est **en général « que » de 5 à 6 x** (tranche d'âge de 21-30 ans par exemple) (voir tableau 2 plus haut)¹.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

Variations **intra**-individuelles (chez le même individu) du DHEA sulfate d'un à vingt ou simplement importantes?

INEXACT: LE TAUX DE DHEA SULFATE NE VARIE PAS OU TRES PEU CHEZ UN MEME INDIVIDU DANS LES ETUDES !

1. En fait, cette affirmation de l'Académie montre clairement à quel point le document de l'Académie a été rédigé à la hâte et avec manque d'attention. Cela montre également qu'aucun médecin expérimenté dans le diagnostic et la thérapeutique à la DHEA n'a participé à la rédaction ou à l'approbation du rapport sur la DHEA de l'Académie. Cette inexactitude démontre une fois de plus combien les Académiciens connaissent mal la DHEA. Le reste de cette rectification du rapport de l'Académie sur la DHEA ne fera que confirmer la grande faiblesse générale du rapport.
 - o Les auteurs du texte ont presque mot pour mot retranscrit le texte de l'AFSSAPS qui était inexact. Ils ont donc **cumulé les mêmes erreurs**, démonstration supplémentaire du manque flagrant d'approfondissement de la matière!
2. Le taux de DHEA sulfate dans le sang ne connaît **pas ou pratiquement pas de variations intra-individuelles !** En effet, chez le même individu, le taux de DHEA sulfate est remarquablement stable (plus que le taux de la plupart des autres hormones).
 - o Le taux de DHEA sulfate n'a pas un profil circadien similaire au cortisol, loin de là ! Contrairement aux taux d'autres hormones dans le sang, le taux de DHEA sulfate dans le sang est **remarquablement stable** pour une même sujet¹: pas de variations épisodiques², ni circadiennes², ni d'un jour à l'autre³, ni avec le cycle menstruel qui soient³ significatives !

- o La cause de cette remarquable stabilité du taux de DHEA sulfate: une clairance métabolique lente (seulement 8 à 16 litres/jour)⁴⁻⁵ résultant en **une demi-vie longue** (de l'ordre de 20 heures)⁶⁻⁷.

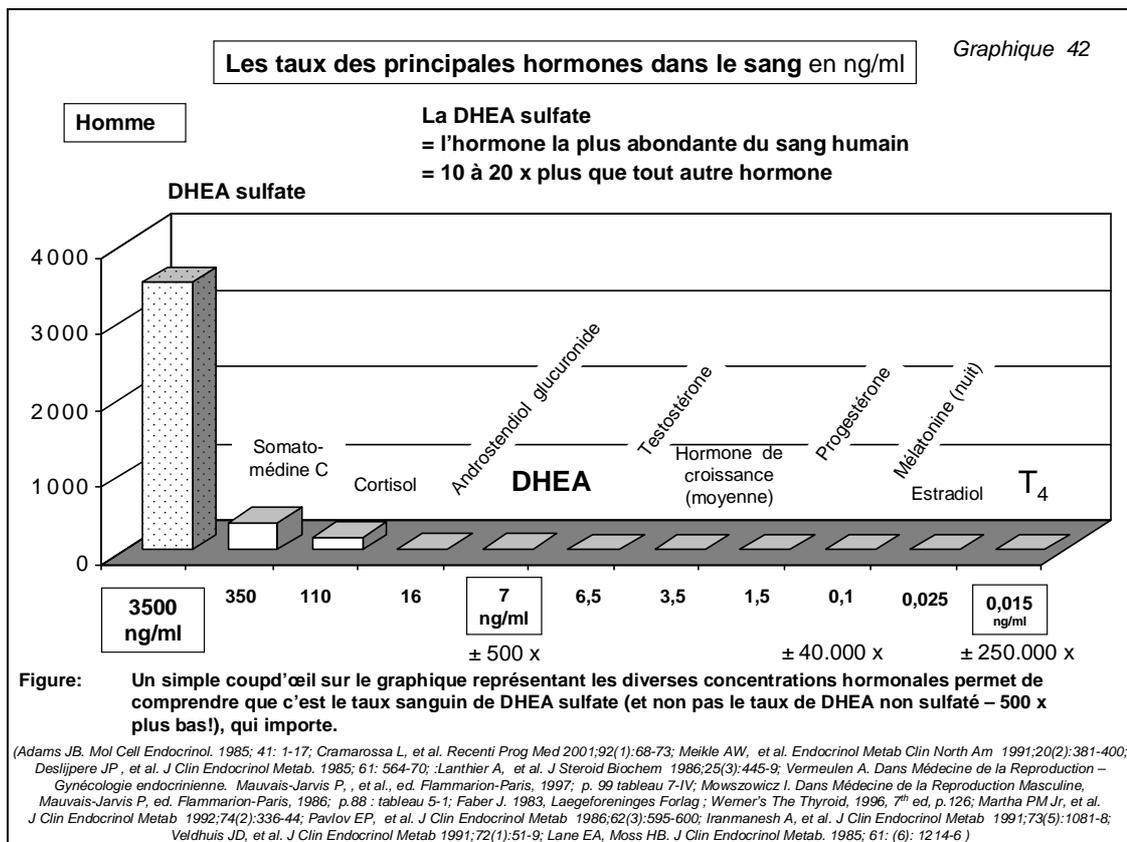
1	Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. J Clin Endocrinol Metab 1994 Nov;79(5):1273-6
2	Nieschlag El, Loriaux DL, Ruder HJ, Zucker IR, Kirschner MA, Lipsett MB. J Endocrin, 1973, 57:123-34 The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate en man
3	Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1974 Aug;39(2):340-6
4	Gant NF, Hutchinson HT, Siiteri PK, Mac Donald PC. Am J Obstet Gynecol, 1971, 111:555;., 1967, 38:307-Study of the metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in pregnancy
5	Wang DY, Bulbrook RD, Sneddon A, Hamilton T. The metabolic clearance rates of dehydroepiandrosterone, testosterone and their sulphate esters in man, rat and rabbit. J Endocrinol. 1967 Jul;38(3):307-18. No abstract available
6	Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B, Chatellier G, Azizi M, Fauconau V, Porchet H, Forette F, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 2000 Sep;85(9):3208-17
7	Baulieu EE. "Dehydroepiandrosterone (DHEA): fountain of youth?" J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 (9): 3147-51

3. **Le taux de DHEA sulfate est le seul dosage sanguin important** en clinique de la DHEA¹.

1	Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. Obstet Gynecol 1981 Jan;57(1):69-73
---	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

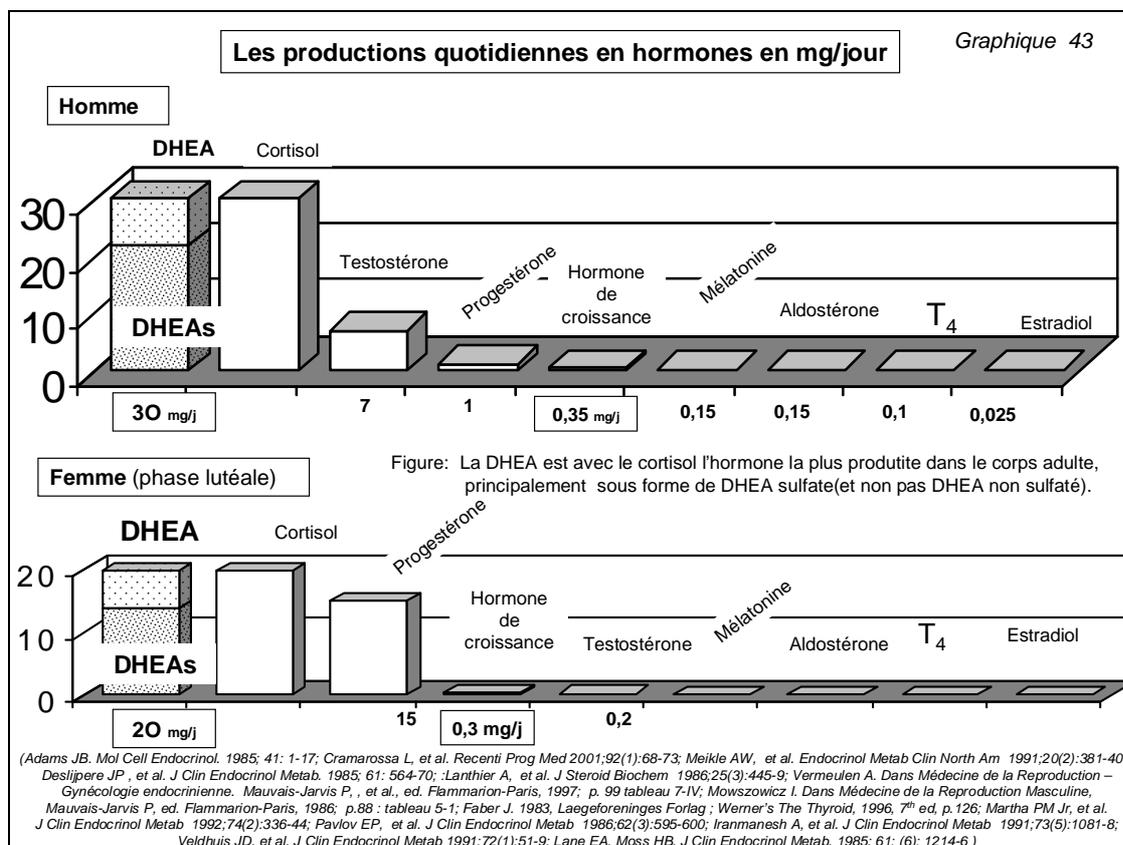
4. Le taux de **DHEA sulfate** dans le sang est:

- **nettement supérieur (plus de 500 x) à celui de la DHEA non sulfatée** ! La moyenne du taux de DHEA sulfate dans le sérum chez l'homme jeune est d'environ 350.000 ng/dl, et le taux de DHEA (non conjugué) est de 700 ng/dl¹(voir **graphique 42**).
- le dosage de DHEA dans le sang **pratiqué en clinique par les praticiens expérimentés**²⁻³



1	Quest diagnostics Incorporated's Reference manual 2002: p; 10
2	Feher T, Poteczin E, Bodrogi L. Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulphate and urinary 17-ketosteroid values. Exp Clin Endocrinol 1985 Apr;85(2):209-16
3	Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. Obstet Gynecol 1981 Jan;57(1):69-73

5. **les glandes surrénales sécrètent surtout de la DHEA sulfate** et en second ordre seulement de la DHEA sous forme libre, non sulfatée. Chez la jeune femme par exemple, la production de DHEA a été estimée à 7 à 14 mg par jour en moyenne pour la forme sulfatée et à 4 à 5,5 mg par jour pour la forme libre non sulfatée ¹⁻²(voir graphique 43).



- 1 Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. Clin Endocrinol Metab 1986 May;15(2):213-28
- 2 Meikle AW, Daynes RA, Araneo BA. Adrenal androgen secretion and biologic effects..Endocrinol Metab Clin North Am 1991 Jun;20(2):381-400

6. Il n'est pas évident de savoir sur base du texte des auteurs s'ils connaissent la réelle différence entre les taux sériques de DHEA sulfate et de DHEA libre, non sulfatée.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

4. "Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration plasmatique seuil de DHEA ou de DHEA-S en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif."

EXACT POUR TOUTES LES HORMONES, MAIS MERITE DE MULTIPLES CORRECTIONS!

- Cette constatation est valable pour toutes les déficiences endocriniennes: oestrogènes, DHEA, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance, etc. Pour aucune déficience endocrinienne une concentration plasmatique seuil réelle de l'hormone, valable pour tout le monde, n'a été identifiée en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif et auquel ou au-dessus duquel un traitement ne se justifie pas.
- Une partie des endocrinologues ont pris comme concentration seuil la valeur inférieure du taux de DHEA sulfate de la catégorie d'âge du patient. Ainsi trois endocrinologues d'Erasmus ont écrit un texte où ils estiment qu'en dessous de deux déviations standard du taux moyen de la tranche d'âge du patient, la déficience endocrine est avérée et au-dessus non. La valeur de référence inférieure serait d'après eux cette valeur seuil

identifiée en dessous de laquelle un retentissement clinique justifierait un traitement substitutif¹. La valeur de référence inférieure d'une hormone dans les tests de laboratoire n'a jamais été ni ne sera jamais cette concentration plasmatique seuil de l'hormone.

1 Caudriez A, Copinschi G, Mockel J. "Hormones et Vieillessement", texte envoyé aux Ministres de la Santé et des Affaires Sociales de Belgique (mars 2002),

3. La **définition de la valeur inférieure de référence** est d'être un taux situé à deux déviations standard du taux moyen de la population analysée.
 - Il **n'existe aucune étude** qui démontre qu'en dessous d'une certaine concentration plasmatique seuil le traitement est justifié pour tous les patients et au-dessus duquel il ne peut être appliqué.
 - Lorsque des concentrations seuils sont établies, celles-ci sont en réalité **arbitraires**, parfois issues d'un consensus d'académiciens. Leur application comme critère unique rejeterait le traitement de beaucoup de grades intermédiaires de déficience réelle et laisserait beaucoup de patients dans un état de déficience. Chaque personne est différente et a des besoins différents en hormones. Cette constatation vaut non seulement pour la DHEA, mais également pour les autres hormones.
 - **Etablir une valeur seuil** en-dessous de laquelle le traitement est justifié et au-dessus de laquelle le traitement ne peut être appliqué **mènera inmanquablement à exclure** beaucoup de patients qui ont besoin de DHEA, notamment les patients qui ont un taux normal bas, mais qui en réalité **ont besoin de plus de DHEA** que ce taux trop proche de la valeur inférieure de référence de leur tranche d'âge.
4. De plus, il est étonnant que les académiciens ne pensent apparemment qu'au(x) dosage(s) plasmatique(s) de DHEA (sulfate) qui ne donnent qu'une idée approximative de la production en DHEA et ne donne pas de renseignements sur son utilisation, alors que le **dosage urinaire des métabolites 17-céto-stéroïdes de la DHEA** (par chromatographie gazeuse) est un pilier important, sinon essentiel en endocrinologie à toute évaluation des androgènes surrénaliens (dont fait partie la DHEA) à titre diagnostique et thérapeutique; car il donne cette précieuse estimation du degré d'utilisation de la DHEA¹⁻².

1 Urine 17-ketosteroids. Illustrated Guide to Diagnostic tests; Ed. 1997;12: 398-400

2 Moyer TP, Carpenter PC, Jiang N, Machacek D. Laboratory Medicine. Series on clinical testing. 2. Fractionation of urinary ketosteroids. Procedure and clinical significance. 53 (9): 601-6.

5. L'argument selon lequel on ne pourrait pas prescrire un traitement substitutif à la DHEA parce qu'il n'y a pas de concentration plasmatique seuil identifiée pour tout le monde n'est donc doublement pas valable. Si oui, il faudrait dans ce cas rejeter tout traitement endocrinien (car, répétons-le, pour aucune autre hormone une telle concentration seuil n'a réellement pas été établie une fois pour toutes).

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

5. " Un effet pharmacologique direct de la DHEA n'a pas été démontré jusqu'à ce jour et aucun récepteur spécifique n'a été identifié,"

PLUTOT INEXACT!

1. La DHEA semble bien avoir des **effets propres**, et donc pas nécessairement après conversion en métabolites puissants grâce apparemment à des **récepteurs spécifiques, immunitaires¹⁻⁴ et vasculaires⁵** entre autres.

1 McLachlan JA, Serkin CD, Bakouche O. Dehydroepiandrosterone modulation of lipopolysaccharide-stimulated monocyte cytotoxicity. J Immunol 1996 Jan 1;156(1):328-35

2 Okabe T, Haji M, Takayanagi R, Adachi M, Imasaki K, Kurimoto F, Watanabe T, Nawata H. Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(10):2993-6

3 Kawai S, Yahata N, Nishida S, Nagai K, Mizushima Y. Dehydroepiandrosterone inhibits B16 mouse melanoma cell growth by induction of differentiation. Anticancer Res 1995 Mar-Apr;15(2):427-31

4 Meikle AW, Dorchuck RW, Araneo BA, Stringham JD, Evans TG, Spruance SL, Daynes RA. The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. J Steroid Biochem Mol Biol 1992 May;42(3-4):293-304

5 Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to G α i2,3. J Biol Chem 2002 Apr 4;

2. Le fait **qu'une grande part de l'activité de la DHEA ne soit pas un effet direct, mais indirect par conversion¹ en androgènes, oestrogènes ou autres métabolites** qui ne sont ni androgène ni oestrogènes

comme l'androstènediol et l'androstènetriol par exemple, ne doit pas pour autant amener à rejeter le traitement correcteur à la DHEA.

1. En effet, **beaucoup de préparations hormonales utilisées sont des précurseurs** de l'hormone réellement active
 - o Ainsi les **oestrogènes conjugués**, administrés à forte dose chez les femmes en postménopause, sont des précurseurs appréciés dont une part fort importante de l'action est obtenue par transformation d'oestrone (un des oestrogènes de ces préparations) en oestradiol (10 fois plus actif que l'oestrone)²⁻³.
 - o La **testostérone**, l'hormone mâle supposée de premier ordre, est principalement un précurseur qui se transforme en dihydrotestostérone ou oestradiol dans les tissus cibles⁴⁻⁵.
 - o Même la **thyroxine**, souvent administrée seule dans le traitement correcteur de l'hypothyroïdie, est une hormone essentiellement précurseur qui est d'abord transformée en triiodothyronine beaucoup plus puissante pour pleinement exercer son activité⁶.
2. Le côté **précurseur** de ces préparations peut même être un **avantage**: un effet plus graduel, plus doux, moins risqué est observé lors de l'administration du précurseur. Cette apparition progressive, mais lente des effets bénéfiques (parfois étalée sur des mois avant l'effet optimal comme c'est le cas avec la DHEA), permet d'éviter d'être surpris par l'apparition brusque de signes et symptômes de surdosage importants. L'utilisation de triiodothyronine seule en dose importante par exemple met le patient assez facilement et brièvement en hyperthyroïdie iatrogène (d'une durée parfois supérieure à une demi-heure). Par après, il s'en suit assez vite un état d'hypothyroïdie dû à la courte durée d'action de la triiodothyronine, obligeant le patient de reprendre le traitement trois à cinq prises par jour pour maintenir un taux d'euthyroïdie sans poussées d'hyperthyroïdie. L'administration du précurseur thyroxine (avec ou sans triiodothyronine associée) permet de limiter le traitement à une seule prise par jour et offre plus de garanties d'obtenir un taux stable d'hormone dans le sang.

1	Labrie F, Belanger A, Simard J, Luu-The V, Labrie C. "Intracrinology". Autonomy and freedom of peripheral tissues Ann Endocrinol (Paris) 1995;56(1):23-9 Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, Centre de recherche du CHUL, Laurier, Quebec, Canada.
2	Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. Maturitas 1990 Sep;12(3):171-97. Department of Obstetrics and Gynecology, J.W. Goethe University Frankfurt, F.R.G.
3	Powers MS, Schenkel L, Darley PE, Good WR, Balestra JC, Place VA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 beta-estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. Am J Obstet Gynecol 1985 Aug 15;152(8):1099-106
4	Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995 Dec;80(12):3689-98 Department of Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York, USA
5	Simpson E, Davis S. Why do the clinical sequelae of estrogen deficiency affect women more than men? J Clin Endocrinol Metab 1998 Jun;83(6):2214
6	Visser TJ. Pathways of thyroid hormone metabolism. Acta Med Austriaca 1996;23(1-2):10-6 Department of Internal Medicine III, Erasmus University Medical School

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

6. "La DHEA et son métabolite la DHEA-S pourraient exercer une action dans le cerveau. La nature et l'importance de cette action restent à établir."

INFORMATION PLUTOT INEXACTE

1. De nombreux études scientifiques ont montré des **effets directs de la DHEA sur des récepteurs de tissus cérébraux**¹⁻⁸.

1	Reddy DS, Kaur G, Kulkarni SK. Sigma (sigma1) receptor mediated anti-depressant-like effects of neurosteroids in the Porsolt forced swim test. Neuroreport 1998 Sep 14;9(13):3069-73
2	Ueda H, Yoshida A, Tokuyama S, Mizuno K, Maruo J, Matsuno K, Mita S. Neurosteroids stimulate G protein-coupled sigma receptors in mouse brain synaptic membrane. Neurosci Res 2001 Sep;41(1):33-40
3	Ueda H, Inoue M, Yoshida A, Mizuno K, Yamamoto H, Maruo J, Matsuno K, Mita S. Metabotropic neurosteroid/sigma-receptor involved in stimulation of nociceptor endings of mice. J Pharmacol Exp Ther 2001 Aug;298(2):703-10
4	Urani A, Roman FJ, Phan VL, Su TP, Maurice T. The antidepressant-like effect induced by sigma(1)-receptor agonists and neuroactive steroids in mice submitted to the forced swimming test. J Pharmacol Exp Ther 2001 Sep;298(3):1269-79
5	Demirgoren S, Majewska MD, Spivak CE, London ED. Receptor binding and electrophysiological effects of dehydroepiandrosterone sulfate, an antagonist of the GABAA receptor. Neuroscience 1991;45(1):127-35
6	Majewska MD, Demirgoren S, Spivak CE, London ED. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABAA receptor. Brain Res 1990 Aug 27;526(1):143-6

7	<i>Spivak CE.</i> Desensitization and noncompetitive blockade of GABAA receptors in ventral midbrain neurons by a neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate. <i>Synapse</i> 1994 Feb;16(2):113-22
8	<i>Sousa A, Ticku MK</i> Interactions of the neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate with the GABA(A) receptor complex reveals that it may act via the picrotoxin site. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1997 Aug;282(2):827-33
9	<i>Zylinska L, Gromadzinska E, Lachowicz L.</i> Short-time effects of neuroactive steroids on rat cortical Ca ²⁺ -ATPase activity. <i>Biochim Biophys Acta</i> 1999;1437(2):257-64.

2. C'est principalement comme modulateur au niveau du système **GABA** que la DHEA semble exercer son action dans le cerveau.

1	<i>Majewska MD.</i> Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance. <i>Prog Neurobiol</i> 1992;38(4):379-95 Laboratory of neuropharmacology, NIDA, Baltimore, MD.
2	<i>Wolf OT, Kirschbaum C.</i> Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. <i>Brain Res Brain Res Rev</i> 1999 Nov;30(3):264-88 Neuroimaging Laboratory, Department of Psychiatry, NYU School of Medicine, New York, USA.
3	<i>Imamura M, Prasad C.</i> Modulation of GABA-gated chloride ion influx in the brain by dehydroepiandrosterone and its metabolites. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1998 Feb 24;243(3):771-5 Department of Medicine, Louisiana State University Medical Center, New Orleans 70112, USA

3. La DHEA agit aussi sur les récepteurs **sigma**¹⁻³, qui sont en grande concentration dans le système nerveux central⁴ et où agissent diverses médications antipsychotiques et antidépressives⁵.

1	<i>Monnet FP, Mahe V, Robel P, Baulieu EE.</i> Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1995 Apr 25;92(9):3774-8
2	<i>Bergeron R, de Montigny C, Debonnel G.</i> Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. <i>J Neurosci</i> 1996 Feb 1;16(3):1193-202 Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada
3	<i>Wolf OT, Kirschbaum C.</i> Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. <i>Brain Res Brain Res Rev</i> 1999 Nov;30(3):264-88 Neuroimaging Laboratory, Department of Psychiatry, NYU School of Medicine, New York, USA. oliver.wolf@med.nyu.edu
4	<i>Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, De Costa B, Rice KC.</i> Sigma receptors: biology and function. <i>Pharmacol Rev</i> 1990 Dec;42(4):355-402 Schrier Research Laboratory, Department of Psychology, Brown University, Providence, Rhode Island 02912.
5	<i>Debonnel G, de Montigny C.</i> Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders. <i>Life Sci</i> 1996;58(9):721-34 Neurobiological Psychiatry Unit, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

4. Aussi bien chez le rongeur que chez l'homme, des **effets significatifs sur le système nerveux central** ont été obtenus par l'administration de DHEA (dans des expériences rigoureuses chez l'homme¹⁻² et l'animal³⁻⁶).

1.	<i>Zelissen PM, Thijssen JH.</i> Role of prasterone (dehydroepiandrosterone) in substitution therapy for adrenocortical insufficiency. <i>Ned Tijdschr Geneesk</i> 2001 Oct 20;145(42):2018-22
2.	<i>Johannsson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA, Karlsson FA.</i> Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2002 May;87(5):2046-52
3.	<i>Engel SR, Grant KA.</i> Neurosteroids and behavior. <i>Int Rev Neurobiol</i> 2001;46:321-48
4.	<i>Catalina F, Speciale SG, Kumar V, Milewich L, Bennett M.</i> Food restriction-like effects of dietary dehydroepiandrosterone. Hypothalamic neurotransmitters and metabolites in male C57BL/6 and (C57BL/6 x DBA/2)F1 mice. <i>Exp Biol Med</i> (Maywood) 2001;226(3):208-15
5.	<i>Reddy DS, Kulkarni SK.</i> The role of GABA-A and mitochondrial diazepam-binding inhibitor receptors on the effects of neurosteroids on food intake in mice. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 1998 Jun;137(4):391-400
6.	<i>Nicolas LB, Pinoteau W, Papot S, Routier S, Guillaumet G, Mortaud S.</i> Aggressive behavior induced by the steroid sulfatase inhibitor COUMATE and by DHEAS in CBA/H mice. <i>Brain Res</i> 2001 Dec 20;922(2):216-22

5. La DHEA agit en toute apparence bel et bien **directement sur le système nerveux**. D'autres études encore ont observé un tel effet direct¹⁻⁸.

1.	<i>Zylinska L, Gromadzinska E, Lachowicz L.</i> Short-time effects of neuroactive steroids on rat cortical Ca ²⁺ -ATPase activity. <i>Biochim Biophys Acta</i> 1999;1437(2):257-64
2.	<i>Randall RD, Lee SY, Meyer JH, Wittenberg GF, Gruol DL.</i> Acute alcohol blocks neurosteroid modulation of synaptic transmission and long-term potentiation in the rat hippocampal slice. <i>Brain Res</i> 1995;701(1-2):238-48

3.	<i>Catalina F, Speciale SG, Kumar V, Milewich L, Bennett M.</i> Food restriction-like effects of dietary dehydroepiandrosterone. Hypothalamic neurotransmitters and metabolites in male C57BL/6 and (C57BL/6 x DBA/2)F1 mice. <i>Exp Biol Med</i> (Maywood) 2001;226(3):208-1
4.	<i>sCompagnone NA, Mellon SH.</i> Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1998;95(8):4678-8
5.	<i>Kimionides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV, Herbert J.</i> Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1998;95(4):1852-
6.	<i>Bologa L, Sharma J, Roberts E.</i> Dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative reduce neuronal death and enhance astrocytic differentiation in brain cell cultures. <i>J Neurosci Res</i> 1987;17(3):225-34
7.	<i>Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R.</i> Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. <i>Brain Res Mol Brain Res</i> 1999;66(1-2):35-41
8.	<i>Garcia-Estrada J, Luquin S, Fernandez AM, Garcia-Segura LM.</i> Dehydroepiandrosterone, pregnenolone and sex steroids down-regulate reactive astroglia in the male rat brain after a penetrating brain injury. <i>Int J Dev Neurosci</i> 1999;17(2):145-51

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

7. "La DHEA est préconisée par certains dans la lutte contre le vieillissement mais les propriétés prêtées à la DHEA n'ont pas été établies de façon indiscutable.

Dans l'étude DHEAge (Beaulieu EE et al, PNAS 2000) réalisée en double aveugle sur 280 sujets pendant 1 an, aucun effet positif n'a été mis en évidence sur le critère principal (échelle de sensation de bien-être).

Des effets positifs ont été mis en évidence pour des critères secondaires dans des sous-groupes particuliers.

A titre d'exemple, un effet positif sur la densité osseuse a été observé uniquement au niveau du col du fémur chez des femmes âgées de moins de 70 ans.

Dans ce sous-groupe, la perte osseuse sous placebo était plus marquée que dans les autres groupes.

Il n'y eu aucun effet positif pour les autres localisations ni chez les hommes, quel que soit leur âge;"

INEXACT! PLUS DE 12 CORRECTIONS

- D'autres effets positifs sont mentionnés dans les "**résultats**" de l'article: **une augmentation significative (p < 0,05) de la densité minérale osseuse** chez les femmes de 60-69 ans n'a pas seulement été notée au niveau du col fémoral, mais **aussi au niveau de trois autres localisations**: le triangle de Ward chez les femmes de 60-69 ans, et au niveau de la partie supérieure du radius et du radius total chez les femmes de 70-79 ans! Chez l'homme, la plupart des augmentations de la densité minérale osseuse grâce au traitement à la DHEA sont proches d'être significatifs.
- De nombreux **effets significatifs** ont été mentionnés dans le **sommaire** de l'étude du professeur Baulieu¹ qui **ne sont pas secondaires pour beaucoup de patients**:
 - une amélioration significative de divers autres paramètres de la **peau** chez les femmes en général dont une augmentation significative de l'épaisseur épidermique (de la peau du dos de la main) et une modification de la pigmentation de la peau (à côté de l'amélioration de l'hydratation et de la sécrétion de sébum de la peau)
 - une augmentation modérée, mais significative (p < 0,05) des **taux de testostérone** (à 6 mois de traitement pour les femmes entre 60 et 69 ans ; à 12 mois pour les femmes de 70-79 ans) et hautement significative (p < 0,01) **d'oestradiol** chez les femmes en général (de 60 à 79 ans à 6 et 12 mois).
- Les effets suivants sont mentionnés dans la rubrique "**résultats**" de l'article:
 - l'amélioration de l'état de la **peau**:
 - une diminution significative de la couleur jaunâtre de la peau du visage (la peau jaunit légèrement avec l'âge, une diminution peut être considérée comme un "rajeunissement").
 - une amélioration de l'hydratation de la peau, principalement chez les **hommes de moins de 70 ans** (p < 0,03).
 - un ralentissement significatif de l'atrophie de la peau chez les personnes dont l'épaisseur de peau se trouvait dans le quartile inférieur (donc avec la peau la plus mince), particulièrement chez les **hommes en dessous de 70 ans**.
 - une amélioration significative d'autres paramètres de la **sexualité** chez les **femmes de plus de 70 ans**:
 - augmentation significative de l'activité sexuelle au cours des derniers 3 mois (rapports sexuels ou masturbation).

- augmentation significative de la satisfaction sexuelle qualitative et quantitative.
 - amélioration significative du score de l'activité sexuelle entière (reprenant tous les composants: du fantasme à l'orgasme).
3. une augmentation importante, hautement significative ($p < 0,01$) du taux de **l'androstane diol glucuronide**, métabolite principal des androgènes dans le plasma, chez **tous les hommes et femmes** de l'étude.
 4. **paramètres osseux**: ce sont les seuls paramètres qui ne s'améliorent que chez les **hommes et femmes âgés de 70 ans ou plus** dans cette étude
 - augmentation modérée, mais significative du taux des phosphatases alcalines osseuses (ou BaP - bone alcalin phosphatase), qui reflète la formation d'os nouveau, à 12 mois chez les hommes âgés de 70-79 ans.
 - diminution significative du taux de phosphore sérique chez les femmes âgées.

1. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(8):4279-84

4. Une lecture de l'article¹ (accessible par Internet) aurait permis de prendre connaissance de ces informations. Il est évident que **les Académiciens n'ont consulté que le sommaire (l'abstract)** de l'étude du professeur Baulieu et certainement pas l'article entier. Mais même le sommaire de cette étude a été mal lu par les membres de l'Académie.
5. L'affirmation "A titre d'exemple, un effet positif sur la densité osseuse a été observé uniquement au niveau du col du fémur chez des femmes âgées de moins de 70 ans" telle qu'écrite dans le rapport de l'Académie, peut faire erronément croire que des effets significatifs n'ont pas été obtenus dans l'étude du prof. Baulieu chez des femmes âgées de 70 ans ou plus, ni chez des hommes quel que soit l'âge. En réalité, plusieurs **effets significatifs** ont été obtenus chez ces sous-groupes par le traitement à la DHEA dans l'étude française, notamment:
 - **chez les hommes avant et après 70 ans** (hydratation, pigmentation et épaisseur cutanées, phosphatases alcalines osseuses (ou BaP), etc.). Plusieurs autres effets (dont ceux sur la densité minérale osseuse, la production de sébum, etc.) étaient proches du significatif.
 - **chez les femmes âgées de 70-79 ans**, dont les améliorations de la peau, de la densité minérale osseuse (au niveau de la partie supérieure du radius et du radius total chez les femmes), etc.!
6. Si pour les Académiciens les effets significatifs de l'étude française "DHEAge" ne sont pas des effets indiscutables, **la répétition de résultats significatifs dans d'autres études scientifiques** (dont diverses randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo), suggère qu'il existe des effets obtenus par la DHEA et qui peuvent être considérés comme indiscutables **chez l'être humain** notamment sur la qualité de vie, la dépression, l'augmentation avec l'âge de la masse grasseuse, la diminution du tissu maigre, la diminution de la densité osseuse, la diminution de la fonction érectile, etc.

Voir les références correspondantes mentionnées dans les pages précédentes de la première partie
La qualité de vie: références 5-10
La dépression: réf 16 à 19
La diminution de la résistance/anxiété au stress: réf. 4 à 6
L'augmentation avec l'âge de la masse grasseuse / la diminution du tissu maigre: réf. 10-13
La diminution de la densité osseuse: réf. 20-22
La diminution de la fonction érectile: réf 2 à 4

7. Ces effets bénéfiques significatifs surviennent également bien **avant l'âge de 70 ans**, par exemple, sur la qualité de la vie¹⁻⁵, la dépression⁶⁻⁹, la résistance au stress¹⁰⁻¹², la grasse¹³, le tissu maigre¹³, l'hypercholestérolémie¹⁴⁻¹⁷, l'hyperglycémie¹⁸, la résistance à l'insuline¹⁸, la densité osseuse¹⁹, la sexualité²⁰, la fonction érectile²¹⁻²², etc.

Voir quelques références (parmi d'autres) d'études de traitement à la DHEA avec des sujets de moins de 70 ans:
avec effets bénéfiques et significatifs sur la qualité de vie:
1 <i>Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS.</i> Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. J Clin Endocrinol Metab 1994;78(6):1360-7
2 <i>Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J, Chatterjee VK.</i> Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. J Clin

Endocrinol Metab. 2000;85(12):4650-6.
3 Arlt W, Callies F, Allolio B. DHEA replacement in women with adrenal insufficiency--pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being, sexuality and cognition. <i>Endocr Res.</i> 2000;26(4):505-11.
4 van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. <i>Arthritis Rheum</i> 1995;38(12):1826-31
5 Calabrese V. DHEA in multiple sclerosis: positive effects in a non-randomized study. In: <i>The biological role of DHEA</i> , edited by Regelson W, Kalimi M, De Gruyter-Berlin, 1990: 95-100
avec effets bénéfiques et significatifs contre la dépression:
6 Stomati M, Rubino S, Spinetti A, Parrini D, Iusi S, Casarosa E, Petraglia F, Gennazzani AR. Endocrine, neuroendocrine and behavioural effects of oral dehydroepiandrosterone sulfate supplementation in postmenopausal women. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 1999; 13 (1): 15-25???
7 Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. <i>Biol Psychiatry.</i> 1999;45(12):1533-41.
8 Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. <i>N Engl J Med.</i> 1999;341(14):1013-20.
9 Calabrese V. DHEA in multiple sclerosis: positive effects in a non-randomized study.. In: <i>The biological role of DHEA</i> , edited by Regelson W, Kalimi M, De Gruyter-Berlin, 1990: 95-100
avec effets bénéfiques et significatifs contre la vulnérabilité au stress/l'anxiété :
10 Kudielka BM, Hellhammer J, Hellhammer DH, Wolf OT, Pirke KM, Varadi E, Pitz J, Kirschbaum C. Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1998;83(5):1756-61.
11 Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. <i>Biol Psychiatry.</i> 1999;45(12):1533-41.
12 Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. <i>N Engl J Med.</i> 1999;341(14):1013-20.
avec effets bénéfiques et significatifs contre l'augmentation avec l'âge de la masse grasseuse / la diminution du tissu maigre:
13 Abrahamsson L, Hackl H., Catabolic effects and the influence on hormonal variables under treatment with Gynodian-Depot or dehydroepiandrosterone (DHEA) oenanthate. <i>Maturitas.</i> 1981;3(3-4):225-34.
avec effets bénéfiques et significatifs contre l'hypercholestérolémie:
14 G.Nicita-Mauro V, Cucinotta D. Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. <i>Eur J Endocrinol</i> 2001;145(4):457-61
15 Nestler JE, Barlassini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1988;66(1):57-61
16 Araghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson RR. Antioxidant activity of dioscorea and dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. <i>Life Sci</i> 1996;59(11):PL147-57
17 Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women., <i>J Endocrinol.</i> 1996;150 Suppl:S43-50. 60 -70 ans
avec effets bénéfiques et significatifs sur la glycémie et l'insulinémie :
18 Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women., <i>J Endocrinol.</i> 1996;150 Suppl:S43-50.
avec effets bénéfiques et significatifs sur la densité osseuse:
19 Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1997;82(10):3498-505
avec effets bénéfiques et significatifs sur la sexualité:
20 Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. <i>N Engl J Med.</i> 1999;341(14):1013-20.
avec effets bénéfiques et significatifs contre la diminution de la fonction érectile
21 Reiter WJ, Pycha A. Placebo-controlled dihydroepiandrosterone substitution in elderly men. <i>Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.</i> 1999;39(4):208-9.
22 Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Pokorny A, Gruber DM, Huber JC, Marberger M., Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Urology.</i> 1999;53(3):590-4; discussion 594-5.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMEMENT

"Il n'y eu aucun effet positif pour les autres localisations ni chez les hommes, quel que soit leur âge".

INEXACT!

1. Pour la densité osseuse dans l'étude "DHEAge":
 - a. Chez l'homme, plusieurs augmentations de la densité minérale osseuse proches d'être significatives ont été observées dans l'étude du professeur Beaulieu¹.

1. <i>Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F.</i> Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(8):4279-84

- b. D'autres études sérieuses ont montré des effets significatifs importants du traitement à la DHEA sur la densité minérale osseuse chez l'homme

1. <i>Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM.</i> Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;53(5):561-8.

2. <i>Sun Y, Mao M, Sun L, Feng Y, Yang J, Shen P</i> Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. Chin Med J (Engl) 2002 Mar;115(3):402-4

2. La manière dont "Il n'ya aucun effet positif pour les autres localisations *ni* chez les hommes, quel que soit leur âge" est écrit peut erronément faire croire que la DHEA en général n'a pas d'utilité ou d'effet favorable sur le sujet de sexe masculin, alors que de nombreuses observations scientifiques prouvent le contraire.
 - a. Observations provenant de l'étude française "DHEAge" : plusieurs **effets significatifs ont été obtenus chez les hommes avant et après 70 ans** (notamment: hydratation, pigmentation et épaisseur cutanées, bpA, etc.) par le traitement à la DHEA. Plusieurs autres effets (dont ceux sur la densité minérale osseuse, la production de sébum, etc.) étaient proches du significatif (voir plus haut)¹.

1. <i>Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F.</i> Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(8):4279-84

- b. Observations provenant d'autres études scientifiques : des **effets significatifs bénéfiques de la DHEA sur l'homme**, sur la qualité de vie¹⁻⁴, la dépression⁵⁻⁶, l'anxiété ou la diminution de la résistance au stress⁷⁻⁸, la masse maigre et grasse⁹⁻¹⁰, l'hypercholestérolémie¹¹⁻¹², l'ostéoporose¹³, la dysfonction érectile¹⁴⁻¹⁵, etc. ont été démontrés.

Voir quelques références d'études de traitement à la DHEA avec résultats significatifs chez des hommes sur la qualité de vie:

1. <i>Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS.</i> Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. J Clin Endocrinol Metab 1994;78(6):1360-7

2. <i>Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J, Chatterjee VK.</i> Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4650-6.

3. <i>Calabrese V.</i> DHEA in multiple sclerosis: positive effects in a non-randomized study. In: The biological role of DHEA, edited by Regelson W, Kalimi M, De Gruyter-Berlin, 1990: 95-100

4. <i>Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, Geiben AC, Strasburger CJ, Dressendorfer RA, Pirke KM, Kirschbaum C.</i> Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(7):2363-7.

la dépression:
5. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. Biol Psychiatry. 1999;45(12):1533-41.
6. Calabrese V. DHEA in multiple sclerosis:n positive effects in a non-randomized study.. In: The biological role of DHEA, edited by Regelson W, Kalimi M, De Gruyter-Berlin, 1990: 95-100
la diminution de la résistance au stress/anxiété:
7. Kudielka BM, Hellhammer J, Hellhammer DH, Wolf OT, Pirke KM, Varadi E, Pitz J, Kirschbaum C. Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(5):1756-61.
8. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treaof midlife dysthymia. Biol Psychiatry. 1999;45(12):1533-41.
l'augmentation avec l'âge de la masse grasseuse / la diminution du tissu maigre:
9. Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 1988;66(1):57-61.
10. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;53(5):561-8.
l'hypercholestérolémie:
11. Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1988;66(1):57-61
12. Araghihiknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson RR. Antioxidant activity of dioscorea and dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. Life Sci 1996;59(11):PL147-57
la diminution de la densité osseuse:
13. Sun Y, Mao M, Sun L, Feng Y, Yang J, Shen P. Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. Chin Med J (Engl) 2002 Mar;115(3):402-4
la diminution de la fonction érectile:
14. Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Pokorny A, Gruber DM, Huber JC, Marberger M., Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Urology. 1999;53(3):590-4; discussion 594-5
15. Reiter WJ, Schatzl G, Mark I, Zeiner A, Pycha A, Marberger M. Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction in patients with different organic etiologies. Urol Res 2001 Aug;29(4):278-81

LES AUTEURS OMETTENT DE PRECISER QUE

- o **La dose (50 mg/jour) était** en toute apparence **insuffisante** pour obtenir des effets optimaux **vu l'âge avancé des sujets masculins** (et féminins) de l'étude. En vieillissant, en analogie avec ce qui se passe pour bien d'autres hormones, le système digestif peut avoir vieilli aussi et l'intestin peut moins bien absorber l'hormone prise par voie orale¹⁻⁵, sa métabolisation peut être déviée vers la formation de métabolites moins efficaces ou favorables⁶ et les cellules cibles peuvent répondre moins bien à l'hormone administrée à cause d'une diminution de ses récepteurs par exemple⁷⁻¹³.

Le vieillissement du système digestif
1. Altman DF. Changes in gastrointestinal pancreatic, biliary, and hepatic function with aging. Gastroenterol Clin North Am 1990 Jun;19(2):227-34
2. Penzes L. Intestinal absorption in the aged. Acta Med Acad Sci Hung 1980;37(2):203-9
3. Holt PR, Balint JA. Effects of aging on intestinal lipid absorption. Am J Physiol 1993 Jan;264(1 Pt 1):G1-6
4. Longcope C. Androgen metabolism and the menopause. Semin Reprod Endocrinol 1998;16(2):111-5
Changement de métabolisation avec l'âge
5. Roth GS, Balint JA. Hormone action during aging: alterations and mechanisms. Mech Ageing Dev 1979 Mar;9(5-6):497-514
Diminution de la sensibilité des cellules cibles aux hormones par diminution du nombre de récepteurs et autres mécanismes
6. Scarpace PJ. Decreased receptor activation with age. Can it be explained by desensitization? J Am Geriatr Soc 1988 Nov;36(11):1067-71
7. De Nayer P, Rennotte B, Caucheteux D. Thyroid hormone receptors in brain and liver during ageing. Horm Metab Res 1991 Jan;23(1):12-4
8. Mulholland J, Jones CJ. Characteristics of uterine aging. Microsc Res Tech 1993 Jun 1;25(2):148-68
9. Limonta P, Dondi D, Maggi R, Martini L, Piva F. Effects of aging on pituitary and testicular luteinizing hormone-releasing hormone receptors in the rat. Life Sci 1988;42(3):335-42
10. Haji M, Kato KI, Nawata H, Ibayashi H. Age-related changes in the concentrations of cytosol receptors for sex steroid hormones in the hypothalamus and pituitary gland of the rat. Brain Res 1981 Jan 12;204(2):373-86

11. Roy AK, Vellanoweth RL, Chen S, Supakar PC, Jung MH, Song CS, Chatterjee B. Exp Gerontol. 1996 Jan-Apr;31(1-2):83-94. The evolutionary tangle of aging, sex, and reproduction and an experimental approach to its molecular dissection. Exp Gerontol 1996 Jan-Apr;31(1-2):83-94

12. Srinivasan G, Campbell E, Bashirelahi N. Androgen, estrogen, and progesterone receptors in normal and aging prostates. Microsc Res Tech 1995 Mar 1;30(4):293-304

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

8. "L'utilisation de la DHEA s'est accompagnée, dans plusieurs études, et même à faibles doses, d'une diminution du cholestérol HDL ; la DHEA est donc susceptible d'augmenter le risque de maladie cardio-vasculaire."

INEXACT POUR LA PLUPART DES ETUDES SUR L'UTILISATION DE LA DHEA

- 63,5 % des publications d'une revue large de la littérature scientifique à base de sommaires du Medline (depuis 1975) et d'articles complets ont montré chez l'homme une association significative positive ou neutre (donc un effet significativement bénéfique ou neutre) du **traitement à la DHEA** sur le **HDL cholestérol** (voir tableau 11).

Tableau 11		Effet significatif du traitement à la DHEA		
		HDL augmenté	HDL inchangé	HDL diminué
Chez l'homme	Etudes à effet significatif	Réf. 17-18, (19 avec 7-oxo-DHEA)	Réf. 20-24	Réf. 25-28 (toutes des diminutions mineures)
	Nombre	18 % (à 25 %) (2 (3))	45, 5 % (5)	36,5 % (4)
Chez l'animal	Etudes à effet significatif	30	31	32-33
	Nombre	1	1	2
Nombre total d'études consultées		3 (4)	6	6
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

- 66,7 % des études d'observation ont montré une association positive (donc bénéfique) du **taux plasmatique de DHEA (sulfate)** avec le taux de **HDL cholestérol**, 25 % une association neutre et seulement 8,3 % une association négative (voir tableau 12)

Tableau 12		Association du taux plasmatique de DHEA sulfate avec le taux de HDL		
		Positive (DHEA s élevé => HDL élevé)	Pas Pas (HDL non influencé par taux de DHEAs)	Négative (DHEA élevé => HDL bas)
Chez l'homme	Etudes à effet significatif	1-8	9-11	12
	Nombre total d'études	66,7 % (8)	25 % (3)	8,3 % (1)
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

- Dans 50 % des études d'observation une association négative (donc bénéfique) du taux plasmatique de DHEA (sulfate) avec le taux de **cholestérol total** a été mise en évidence, et seulement dans 16,7% des études une association négative (voir tableau 13)

Tableau 13		Association du taux plasmatique de DHEA sulfate avec le taux de cholestérol total		
		Négative (DHEAs élevé => cholestérol total bas)	Pas N Pas (cholestérol total non influencé par taux de DHEAs)	Positive (DHEAs élevé => cholestérol total élevé)
Chez l'Homme	Etudes à effet significatif	4, 13-14,(15)	9-10	13
	Nombre total d'études	50 % (à 57 %) (3 (4))	33,3 % (2)	16,7 % (1)
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

4. Une association significativement positive (et donc bénéfique) entre le taux de DHEA (sulfate) et le rapport du taux de HDL cholestérol sur le taux de cholestérol total a également été mise en évidence dans 73 % des études d'observation, alors que nous n'avons pas retrouvé d'association négative (défavorable) (voir tableau 14) !

Tableau 14		Association du taux plasmatique de DHEA sulfate avec le rapport HDL/cholestérol		
		Positive (DHEA s élevé => HDL/chol. élevé)	Pas (HDL/chol. non influencé par taux de DHEAs)	Négative (DHEA élevé => HDL/chol. bas)
Chez l'Homme	Etudes à effet significatif	1-8	7,9-10	
	Nombre total d'études	73 % (8)	27 % (3)	0 % (0)
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

5. Dans la plupart (66,7 %) des études, le "mauvais" LDL cholestérol est également plus bas lorsque chez les personnes à taux élevé en DHEA (sulfate) dans le sang, alors qu'aucune étude n'a été trouvée montrant une association défavorable (tableau 15).

Tableau 15		Association du taux plasmatique de DHEA sulfate avec le taux plasmatique de LDL cholestérol		
		Négative (DHEAs élevé => LDL cholestérol bas)	Pas (LDL cholestérol non influencé par taux de DHEAs)	Positive (DHEAs élevé => LDL cholestérol élevé)
Chez l'Homme	Etudes à effet significatif	1-3, 16	3-4	
	Nombre	66,7 % (4)	33,3 % (2)	0% (0)
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

6. Une association inverse (et donc favorable) existe ou pas d'association significative entre les taux de DHEA (sulfate) et des triglycérides dans près de 9 études sur 10 (tableau 16).

Tableau 16		Association du taux plasmatique de DHEA sulfate avec le taux plasmatique des triglycérides		
		Négative (DHEAs élevé => triglycérides bas)	Pas (DHEAs => pas d'influence significative sur triglycérides)	Positive (DHEAs élevé => triglycérides élevés)
Chez l'homme	Etudes à effet significatif	1, 6, 13	3-4	12
	Nombre	50 % (3)	33,5 % (2)	16,5 % (1)
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

7. Aucune étude n'a été trouvée qui montre que le traitement à la DHEA augmenterait le taux de cholestérol total. Au contraire, dans plus d'un tiers des études publiées une baisse significative du taux de cholestérol total fut observée (tableau 17).

Tableau 17		Effet significatif du traitement à la DHEA sur le taux plasmatique du cholestérol total		
		Diminution du cholestérol total	Pas d'effet sur le cholestérol total	Augmentation du cholestérol total
Chez l'homme	Etudes à effet significatif	21, 25, 29, (19 avec 7-oxo-DHEA),	Réf. 20 - 23,26	
	Nombre	37,5 % (à 44 %) (3 (4))	62,5 % (5)	0 % (0)
Chez l'animal	Etudes à effet significatif	Réf. 32-33	Réf. 31,34	
	Nombre	2	2	
Nombre total d'études		5 (6)	7	0
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

8. De même, aucune étude n'a été retrouvée qui montre que le rapport HDL/cholestérol total baisserait significativement (et donc que l'indice athérogénique, défavorable, qui est l'inverse de ce rapport augmenterait) lors du traitement à la DHEA. Au contraire, la moitié des études publiées rapportent une augmentation significative et donc bénéfique du rapport HDL/cholestérol total par la DHEA (tableau 18).

Tableau 18		Effet significatif du traitement à la DHEA sur le rapport HDL cholestérol/cholestérol total		
		rapport HDL /cholestérol augmenté	rapport HDL/ cholestérol non sign. changé	rapport /HDL cholestérol diminué
Chez l'homme	Etudes à effet significatif	Réf. 17, (19 avec 7-oxo-DHEA)	Réf. 20-23	
	Nombre	20 % (1 (2))	80 % (4)	
Chez l'animal	Etudes à effet significatif		Réf. 32	
	Nombre		1	
Nombre total d'études (consultées avec effets signif.)		1 (2)	5	0
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

9. Aucune étude n'a montré d'effets significatif négatif du traitement à la DHEA sur le LDL cholestérol. Toutes montrent soit un effet neutre, soit un effet positif (voir tableau 19).

Tableau 19		Effet significatif du traitement à la DHEA sur le taux plasmatique du LDL cholestérol		
		Diminution du LDL cholestérol	Pas d'effet sur le LDL cholestérol	Augmentation du LDL cholestérol
Chez l'homme	Etudes à effet significatif	Réf. 17,29, (25 pour VLDL)	Réf. 20-23,25	
	Nombre	29 % (à 37,5 % (2 à 3))	71 % (5)	
Chez l'animal	Etudes à effet significatif	Réf. 32,33		
	Nombre	2		
Nombre total études		4 (5)	5	0
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

10. 60 % des études qui ont analysé le lien entre les taux de DHEA (sulfate) et des triglycérides ont observé une association significative et inverse et donc bénéfique. Ici aussi, aucune étude n'a été trouvée qui montrerait un lien positif et donc défavorable (tableau 20).

Tableau 20		Effet significatif du traitement à la DHEA sur le taux plasmatique des triglycérides		
		Diminution des triglycérides	Pas d'effet sur les triglycérides	Augmentation des triglycérides
Chez l'homme	Etudes à effet significatif	Réf. 17,18, 22	Réf. 23,24	
	Nombre	60 % (3)	40 % (2)	
Chez l'animal	Etudes à effet significatif	Réf. 30-31,34		
	Nombre	3		
Nombre total études		6	2	
Pronostic athérogénique		favorable	neutre	défavorable

Conclusions: si l'on comptabilise toutes ces études d'associations DHEA-lipides, on constate que 90 % des études montrent un lien soit athérogéniquement favorable soit neutre du traitement de la DHEA ou du taux de DHEA (sulfate) sur les paramètres lipidiques (voir tableaux 21 et 22).

Tableau 21	Etudes de l'influence de TRAITEMENT à la DHEA sur les paramètres lipidiques du plasma (chez l'humain)		
Influence athérogénique	favorable	neutre	défavorable
HDL	2	5	4
Cholestérol total	5	5	0
LDL	2	5	0
Triglycérides	3	2	0
Total	40 % (14)	49 % (17)	11 % (4)

Tableau 22	Etudes de l'influence d'un TAUX PLASMATIQUE ELEVE de DHEA sulfate sur les paramètres lipidiques du plasma (chez l'humain)		
Influence athérogénique	favorable	neutre	défavorable
HDL	8 ^{réf.1-8}	3 ^{réf.9-11}	1 ^{réf.12}
Cholestérol total	3 ^{réf.4,13-14, (15)}	2 ^{réf.9-10}	1 ^{réf.13}
LDL	4 ^{réf.1-3,16}	2 ^{réf.3-4}	0
Triglycérides	3 ^{réf.1,6,13}	2 ^{réf.3-4}	1 ^{réf.12}
Total	60 % (18)	30 % (9)	10 % (3)

11. Les expériences sur l'animal ont pu montrer, selon le paramètre lipidique étudié, une influence significative plutôt bénéfique¹⁴⁻¹⁸ ou neutre¹⁵⁻¹⁸, que défavorable mineure¹⁶⁻¹⁷ du traitement à la DHEA sur le taux des lipides sanguins (voir tableau 23).

Tableau 23	Etudes de l'influence de TRAITEMENT à la DHEA sur les paramètres lipidiques du plasma (chez l'animal)		
Influence athérogénique	Favorable	Neutre	Défavorable
HDL	1 ^{réf. 30}	1 ^{réf. 31}	2 ^{réf. 32-33}
Cholestérol total	2 ^{réf.32-33}	2 ^{réf. 31,34}	-
LDL	2 ^{réf.32-33}	-	-
Triglycérides	3 ^{réf.30-31,34}	-	-
Total	61,5 % (8)	23 % (3)	15,5 % (2)

PS - Nous avons enlevé des calculs pour les conclusions des études sur le rapport HDL/cholestérol total qui font en quelque sorte double emploi avec les études sur le HDL cholestérol.
- Le nombre d'études est plus grand que le nombre de publications mentionnées dans les références parce que que plusieurs paramètres lipidiques différents ont généralement été étudiés dans chaque étude.

1. Shono N, Kumagai S, Higaki Y, Nishizumi M, Sasaki H. The relationships of testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone-sulfate and sex hormone-binding globulin to lipid and glucose metabolism in healthy men. J Atheroscler Thromb 1996;3(1):45-51
2. Okamoto K. Relationship between dehydroepiandrosterone sulfate and serum lipid levels in Japanese men. J Epidemiol. 1996;6(2):63-7.
3. Okamoto K. Distribution of dehydroepiandrosterone sulfate and relationships between its level and serum lipid levels in a

	rural Japanese population. <i>J Epidemiol.</i> 1998;8(5):285-91.
4.	<i>Nagata C, Takatsuka N, Kabuto M, Shimizu H.</i> Association of dehydroepiandrosterone sulfate with serum HDL-cholesterol concentrations in post-menopausal Japanese women. <i>Maturitas</i> 1998;31(1):21-7
5.	<i>Jaquish CE, Mahaney MC, Blangero J, Haffner SM, Stern MP, MacCluer JW.</i> Genetic correlations between lipoprotein phenotypes and indicators of sex hormone levels in Mexican Americans. <i>Atherosclerosis</i> 1996 Apr 26;122(1):117-25
6.	<i>Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS.</i> Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1993 Dec;77(6):1610-5 Department of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio.
7.	<i>Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. <i>Circulation</i> 1995 Mar 15;91(6):1757-60 Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego at La Jolla 92093-0628
8.	<i>Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Ciswicka-Sznajderman M, Srzednicki M, Soszynski P, Biernacka M, Woroszyńska M, Ruzyllo W, Sadowski Z.</i> Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. <i>Atherosclerosis</i> 1989 Oct;79(2-3):197-203 Department of Endocrinology, Medical Center for Postgraduate
9.	<i>Wrancisz JK, Cygankiewicz I, Kosmider M, Kula K.</i> Sex steroids versus lipid profile and the degree of coronary artery stenosis in men with angiographically documented coronary artery disease. <i>Pol Arch Med Wewn</i> 2000 May-Jun;103(5-6):257-66 Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii AM w Lodzi. [Article in Polish]
10.	<i>Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM, Klein BE, Klein R.</i> Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-SO ₄) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. <i>Am J Epidemiol</i> 1995 Nov 1;142(9):925-34
11.	<i>Denti L, Pasolini G, Ablondi F, Valenti G.</i> Correlation between plasma lipoprotein Lp(a) and sex hormone concentrations: a cross-sectional study in healthy males. <i>Horm Metab Res</i> 1994 Dec;26(12):602-8 Chair of Gerontology and Geriatrics, University of Parma, Italy
12.	<i>Hautanen A, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Huttunen JK, Frick MH, Adlercreutz H</i> Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. <i>Atherosclerosis</i> 1994 Feb;105(2):191-200 Department of Clinical Chemistry, University of Helsinki, Finland.
13.	<i>Maccario M, Mazza E, Ramunni J, Oleandri SE, Savio P, Grottoli S, Rossetto R, Procopio M, Gauna C, Ghigo E.</i> Relationships between dehydroepiandrosterone-sulphate and anthropometric, metabolic and hormonal variables in a large cohort of obese women., <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 1999;50(5):595-600.
14.	<i>van Rensburg SJ, Potocnik FC, Kiss T, Hugo F, van Zijl P, Mansvelt E, Carstens ME, Theodorou P, Hurly PR, Emsley RA, Taljaard JJ.</i> Serum concentrations of some metals and steroids in patients with chronic fatigue syndrome with reference to neurological and cognitive abnormalities. <i>Brain Res Bull</i> 2001;55(2):319-25
15.	<i>Remer T, Pietrzik K, Manz F.</i> The short-term effect of dietary pectin on plasma levels and renal excretion of dehydroepiandrosterone sulfate. <i>Z Ernahrungswiss</i> 1996 Mar;35(1):32-8
16.	<i>Slowinska-Srzednicka J, Malczewska B, Srzednicki M, Chotkowska E, Brzezinska A, Zgliczynski W, Ossowski M, Jeske W, Zgliczynski S, Sadowski Z.</i> Hyperinsulinaemia and decreased plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in premenopausal women with coronary heart disease. <i>J Intern Med</i> 1995 May;237(5):465-72
17.	<i>Lasco A, Frisina N, Morabito N, Gaudio A, Morini E, Trifiletti A, Basile G, Nicita-Mauro V, Cucinotta D.</i> Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. <i>Eur J Endocrinol</i> 2001;145(4):457-61
18.	<i>Araghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson RR.</i> Antioxidant activity of dioscorea and dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. <i>Life Sci</i> 1996;59(11):PL147-57
19.	<i>Sulcova J, Hill M, Masek Z, Ceska R, Novacek A, Hampl R, Starka L.</i> Effects of transdermal application of 7-oxo-DHEA on the levels of steroid hormones, gonadotropins and lipids in healthy men. <i>Physiol Res</i> 2001;50(1):9-18
20.	<i>Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F.</i> Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. <i>J Endocrinol.</i> 1996;150 Suppl:S43-50
21.	<i>Sulcova J, Hill M, Hampl R, Masek Z, Novacek A, Ceska R, Starka L.</i> Effects of transdermal application of DHEA on the levels of steroids, gonadotropins and lipids in men. <i>Physiol Res</i> 2000;49(6):685-93 Institute of Endocrinology, AREKO, Ltd., First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic.
22.	<i>Casson PR, Faquin LC, Stentz FB, Straughn AB, Andersen RN, Abraham GE, Buster JE.</i> Replacement of dehydroepiandrosterone enhances T-lymphocyte insulin binding in postmenopausal women. <i>Fertil Steril</i> 1995 May;63(5):1027-31 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee, Memphis, USA.
23.	<i>Usiskin KS, Butterworth S, Clore JN, Arad Y, Ginsberg HN, Blackard WG, Nestler JE.</i> Lack of effect of dehydroepiandrosterone in obese men. <i>Int J Obes</i> 1990 May;14(5):457-63 Department of Medicine, Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, Richmond 23298.
24.	<i>Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, Rader DJ, Sammel M, Kapoor S, Nestler JE.</i> The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1999 Nov;84(11):3896-902 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia 19104, USA.
25.	<i>Mattson LA, Cullberg G, Tangkeo P, Zador G, Samsioe G.</i> Administration of dehydroepiandrosterone enanthate to oophorectomized women--effects on sex hormones and lipid metabolism. <i>Maturitas</i> 1980 Dec;2(4):301-9
26.	<i>Yen SS, Morales AJ, Khorram O.</i> Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 1995 Dec 29;774:128-42 Department of Reproductive Medicine, University of California, San Diego, La Jolla 92093, USA.

27.	<i>Jhannsson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA, Karlsson FA.</i> Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2002 May;87(5):2046-52 Research Center for Endocrinology and Metabolism, Sahlgrenska University Hospital (G.J., L.W., M.O., B.-A.B.), SE-413 45 Goteborg, Sweden.
28.	<i>Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G, Buster JE.</i> Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial.: <i>Fertil Steril</i> 1998 Jul;70(1):107-10 Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030, USA. PCASSON@BCM.TMC.EDU
29.	<i>Nestler JE, Barlaschini CO, Clore JN, Blackard WG.</i> Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>
30.	<i>Mauriege P, Langin D, Montminy V, Martel C, Despres JP, Belanger A, Labrie F, Deshaies Y.</i> Effect of a long-term percutaneous adrenal steroid treatment on rat adipose tissue metabolism. <i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> 2000 Jun;24 Suppl 2:S148-50 CHUQ Medical Research Center, Department of Physiology, Laval University, Ste-Foy, Quebec, Canada.
31.	<i>McIntosh MK, Berdanier CD.</i> Antiobesity effects of dehydroepiandrosterone are mediated by futile substrate cycling in hepatocytes of BHE/cdb rats. <i>J Nutr</i> 1991 Dec;121(12):2037-43 Department of Food, Nutrition, and Foodservice Management, University of North Carolina, Greensboro 27412-5001.
32.	<i>Kurzman ID, Panciera DL, Miller JB, MacEwen EG.</i> The effect of dehydroepiandrosterone combined with a low-fat diet in spontaneously obese dogs: a clinical trial. <i>Obes Res</i> 1998 Jan;6(1):20-8 Department of Medical Sciences, University of Wisconsin, School of Veterinary Medicine, Madison 53706, USA.
33.	<i>Kurzman ID, MacEwen EG, Haffa AL.</i> Reduction in body weight and cholesterol in spontaneously obese dogs by dehydroepiandrosterone. <i>Int J Obes</i> 1990 Feb;14(2):95-104 Department of Medical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison 53706
34.	<i>Luo S, Labrie C, Belanger A, Labrie F.</i> Effect of dehydroepiandrosterone on bone mass, serum lipids, and dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in the rat. <i>Endocrinology</i> . 1997;138(8):3387-94

12. La transformation de la DHEA en métabolites ne doit pas non plus inquiéter en ce qui concerne les lipides sanguins. Plusieurs métabolites de la DHEA comme l'androstérone¹, la dihydrotestostérone², la testostérone (par injection² ou voie transdermale)³⁻⁷ chez l'homme ou l'oestradiol chez la femme⁷⁻⁸ peuvent significativement réduire le taux de cholestérol.

Note: la testostérone par voie transdermale⁹ ou par implant¹⁰⁻¹¹ chez la femme n'abaisse pas le taux de HDL cholestérol.

1.	<i>Hellman L, Bradlow HL, Zumoff B, Fukushima DK, Gallagher TF.</i> Thyroid-androgen interrelations and the hypocholesteremic effect of androsterone. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 1959; 19: 936-48
2.	<i>Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS.</i> Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. <i>Am J Med</i> 2001;111(4):261-9
3.	<i>Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celemajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ.</i> A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2001;86(9):4078-88
4.	<i>Shapiro J, Christiana J, Frishman WH.</i> Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drugs. <i>Am J Ther</i> 1999;6(3):167-74
5.	<i>Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski W, Soszynski P, Chotkowska E, Srzednicki M, Sadowski Z.</i> Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. <i>Atherosclerosis</i> 1996;121(1):35-43
6.	<i>Arslanian S, Suprasongsin C.</i> Testosterone treatment in adolescents with delayed puberty: changes in body composition, protein, fat, and glucose metabolism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1997;82(10):3213-2
7.	<i>Wolf PH, Madans JH, Finucane FF et al.</i> Reduction of cardiovascular disease-related mortality among postmenopausal women: Evidence from a national cohort. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 1991; 164, 489-94
8.	<i>Petiti DB, Perlman Ja, Sidney S.</i> Noncontraceptive estrogens and mortality: Long-term follow-up of women in the Walnut Creek study., <i>Obstet Gynecol</i> . 1987; 70 (3 Pt 1): 289-93
9.	<i>Simon JA, Mazer NA, Wekselman K.</i> Safety profile: transdermal testosterone treatment of women after oophorectomy. <i>Obstet Gynecol</i> 2001 Apr;97(4 Suppl 1):S10-S11
10.	<i>Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ.</i> Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. <i>Menopause</i> 2000 Nov-Dec;7(6):395-401 (implant)
11.	<i>Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N.</i> The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. <i>Maturitas</i> 1984 Dec;6(4):351-8

13. Les expériences sur l'animal confirment également l'influence bénéfique de la DHEA sur le taux des lipides sanguins¹⁻⁵ et le système vasculaire⁶⁻⁹.

1.	<i>Mauriege P, Langin D, Montminy V, Martel C, Despres JP, Belanger A, Labrie F, Deshaies Y.</i> Effect of a long-term percutaneous adrenal steroid treatment on rat adipose tissue metabolism. <i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> 2000 Jun;24 Suppl 2:S148-50 CHUQ Medical Research Center, Department of Physiology, Laval University, Ste-Foy, Quebec, Canada.
2.	<i>McIntosh MK, Berdanier CD.</i> Antiobesity effects of dehydroepiandrosterone are mediated by futile substrate cycling in hepatocytes of BHE/cdb rats. <i>J Nutr</i> 1991 Dec;121(12):2037-43 Department of Food, Nutrition, and Foodservice Management, University of North Carolina, Greensboro 27412-5001.
3.	<i>Kurzman ID, Panciera DL, Miller JB, MacEwen EG.</i> The effect of dehydroepiandrosterone combined with a low-fat diet in spontaneously obese dogs: a clinical trial. <i>Obes Res</i> 1998 Jan;6(1):20-8 Department of Medical Sciences, University of Wisconsin, School of Veterinary Medicine, Madison 53706, USA.
4.	<i>Kurzman ID, MacEwen EG, Haffa AL.</i> Reduction in body weight and cholesterol in spontaneously obese dogs by dehydroepiandrosterone. <i>Int J Obes</i> 1990 Feb;14(2):95-104 Department of Medical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison 53706.
5.	<i>Luo S, Labrie C, Belanger A, Labrie F.</i> Effect of dehydroepiandrosterone on bone mass, serum lipids, and dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in the rat. <i>Endocrinology.</i> 1997;138(8):3387-94
6.	<i>Gordon GB, Bush DE, Weisman HF.</i> Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. <i>J Clin Invest</i> 1988;82(2):712-20
7.	<i>Arad Y, Badimon JJ, Badimon L, Hembree WC, Ginsberg HN.</i> Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbit. <i>Arteriosclerosis.</i> 1989;9(2):159-66
8.	<i>Kapitola J, Sonka J, Kolbel F, Schullerova M.,</i> Hemodynamic effects of dehydroepiandrosterone in rats., <i>Agressologie</i> 1972;13(4):247-51
9.	<i>McIntosh M, Bao H, Lee C.,</i> Opposing actions of dehydroepiandrosterone and corticosterone in rats. <i>Proc Soc Exp Biol Med.</i> 1999;221(3):198-206.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

"la DHEA est donc susceptible d'augmenter le risque de maladie cardio-vasculaire."

INEXACT! NOMBREUSES CORRECTIONS

- o Contrairement à ce que l'on peut déduire du texte de l'Académie, la plupart des études scientifiques ont montré chez l'homme que les **taux plus élevés de DHEA sulfate** sont généralement associés à **une diminution du risque cardiovasculaire chez l'homme** et n'ont pas d'influence significative sur le **risque chez la femme** ou une influence modestement positive (voir tableaux 24 et 25).

Tableau 24: Etudes où à un taux de DHEA (sulfate) élevé correspond à un risque cardiovasculaire				
Risque cardiovasculaire		Diminué	Inchangé	Augmenté
MALADIE				
Maladie cardio-vasculaire (en gén.)	Homme	Réf. 1-4, (5)*	16,20	
	Femme	1-3	4,16,21; (5)*	
	Total	4 (5)*	4 (5)*	0
Maladie coronarienne ou ischémique du cœur	Homme	6-8, (9)		
	Femme		22	
	Total	3 (4)*	1	0
Infarctus du myocarde	Homme	10-12 (12: DHEA + DHEAs)		18 (Helsinki Heart study)
	Femme	12 (DHEA seul) 8 (DHEA only)		
	Total	3		1
Insuffisance cardiaque	Homme	13-14		
	Femme	13-14		
	Total	2		0
MORTALITE				
par maladie cardiovasculaire	Homme	15-16		
	Femme		23, (18)*	(16 NS)
	Total	2	1 (2)*	0 (1)
Mortalité par maladie coronarienne/ infarctus du myocarde	Homme	15, 17 (18) 14,9 (19)	19 13,	
	Femme	19	23, (18)*	
	Total	3 (4)	2 (3)*	
Pronostic athérogénique		Favorable	Neutre	Défavorable
Total études différentes		14	8	1

Tableau 25: Etudes où à un taux de DHEA (sulfate) élevé correspond à un risque vasculaire				
Risque vasculaire		Diminué	Inchangé	Augmenté
Athérosclérose	Homme	24-25		
	Femme	24		
	Animal	26		
	Total	2 (1)		0
Athérosclérose carotidienne	Homme	-		
	Femme	27		
	Total	1		0
Hypertension artérielle	Homme	3, 28-31		
	Femme	3,28-30,32	22, 35	36
	Total	6	2	1
Excès de coagulation sanguine	Homme	33-34		
	Femme	-		
	Total	2		
Pronostic athérogénique		Favorable	Neutre	Défavorable
Total études différentes (chez l'humain)		11	3	1

Conclusion: 66 % des études chez l'être humain démontre que la DHEA protégerait l'homme surtout et la femme accessoirement ou pas contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires, ainsi que contre la mortalité cardiovasculaire ; seuls 5 % disent le contraire.

Pronostic athérogénique global	Favorable	Neutre	Défavorable
Total des études des tableaux 1 + 2	66 % (25)	29 % (11)	5 % (2)

PS: Le nombre d'études est plus grand que le nombre de publications mentionnées dans les références parce ce que plusieurs paramètres cardiovasculaires différents ont souvent été étudiés dans les publications.

1.	<i>Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C.</i> Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. <i>Ann Epidemiol</i> 1998 May;8(4):217-28 New England Research Institutes, Watertown, MA 02172, USA.
2.	<i>Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD</i> Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. <i>Asia Pac J Clin Nutr</i> 2001;10(2):165-71 Okinawa Research Center for Longevity Science, Naha.
3.	<i>Okamoto K, Yagyu K, Sasaki R.</i> [The relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and factors associated with cardiovascular diseases: a cross-sectional study in Japan]. <i>Nippon Koshu Eisei Zasshi.</i> 1995;42(2):78-83
4.	<i>Trivedi DP, Khaw KT.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2001;86(9):4171-7
5.	<i>Tchernof A, Labrie F, Belanger A, Despres JP.</i> Obesity and metabolic complications: contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones. <i>J Endocrinol</i> 1996 Sep;150 Suppl:S155-64 Lipid Research Center, Clinical Research Center, Ste foy, Quebec, Canada.
6.	<i>Slowinska-Szrednicka J, Malczewska B, Szrednicki M, Chotkowska E, Brzezinska A, Zgliczynski W, Ossowski M, Jeske W, Zgliczynski S, Sadowski Z.</i>
7.	<i>Herrington DM, Gordon GB, Achuff SC, Trejo JF, Weisman HF, Kwiterovich PO Jr, Pearson TA.</i> Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 1990 Nov;16(6):862-70
8.	<i>Piedrola G, Novo E, Serrano-Gotarredona J, de Teresa ML, Escobar-Jimenez F, Garcia-Robles R.</i> Relationship between insulin sensitivity and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with ischemic heart disease. <i>Horm Metab Res.</i> 1997;29(11):566-71
9.	<i>Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C.</i> The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. <i>Atherosclerosis.</i> 1996;125(1):1-13. Review
10.	<i>Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, Rice T, Laskarzewski PM, Rao DC.</i> Evidence for an association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. <i>Circulation</i> 1994 Jan;89(1):89-93
11.	<i>Ruiz Salmeron RJ, del Arbol JL, Torrededia J, Raya Munoz J, Lopez Luque A, Rico Irlas J, Ruiz Requena ME, Bolanos J.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate and lipids in acute myocardial infarct. <i>Rev Clin Esp</i> 1992 May;190(8):398-402 Departamento de Medicina, Hospital Universitario, Facultad de Medicina, Granada
12.	<i>Kreze A Jr, Juricekova I, Dobakova M, Putz Z, Kovar F.</i> Dehydrdoepiandrosterone, dehydroepiandrosteron-sulfate and insulin in acute myocardial infarct. <i>Vnitr Lek</i> 2000;46(12):835-8
13.	<i>Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, Mizuno Y, Nishiyama K, Tsunoda R, Kawano H, Kugiyama K, Ogawa H, Saito Y, Nakao K.</i> The plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2000 May;85(5):1834-40 Department of Cardiovascular Medicine, Kumamoto University School of Medicine, Japan
14.	<i>Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJ.</i> Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1997 Oct;30(4):997-1001 Department of Cardiac Medicine, National Heart and Lung Institute, London, England
15.	<i>Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS.</i> A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. <i>N Engl J Med</i> 1986 Dec 11;315(24):1519-24
16.	<i>Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D.</i> The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 1995 Dec 29;774:259-70 Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, La Jolla 92093-0607, USA.
17.	<i>Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand</i> factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. <i>Heart</i> 1998 Oct;80(4):334-7
18.	<i>Khaw KT.</i> Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and cardiovascular disease. <i>J Endocrinol</i> 1996 Sep;150 Suppl:S149-53. Clinical Gerontology Unit, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Addenbrooke's Hospital, UK
19.	<i>Haffner SM, Moss SE, Klein BE, Klein R.</i> Sex hormones and DHEA-SO4 in relation to ischemic heart disease mortality in diabetic subjects. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. <i>Diabetes Care</i> 1996;19(10):1045-50
20.	<i>Newcomer LM, Manson JE, Barbieri RL, Hennekens CH, Stampfer MJ.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of myocardial infarction in US male physicians: a prospective study. <i>Am J Epidemiol</i> 1994 Nov 15;140(10):870-5 Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA
21.	<i>Mazza E, Maccario M, Ramunni J, Gauna C, Bertagna A, Barberis AM, Patroncini S, Messina M, Ghigo E.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate levels in women. Relationships with age, body mass index and insulin levels. <i>J Endocrinol Invest</i> 1999 Oct;22(9):681-7 U.O. di Endocrinologia e, Ospedale Maria Vittoria, Torino, Italy
22.	<i>Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY.</i> Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. <i>Arterioscler. Thromb Vasc Biol</i> 1997;17(4):695-701
23.	<i>Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. <i>Circulation</i> 1995 Mar 15;91(6):1757-60 Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego at La Jolla 92093-0628
24.	<i>Kask E.</i> 17-ketosteroids and atherosclerosis. <i>Angiology</i> 1959; 10: 58-368
25.	<i>Tilvis RS, Kahonen M, Harkonen M.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate, diseases and mortality in a general aged population. <i>Aging (Milano)</i> 1999 Feb;11(1):30-4 Department of Medicine, University of Helsinki, Finland

26. Gordon GB, Bush DE, Weisman HF. Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. J Clin Invest 1988 Aug;82(2):712-20. Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland,
27. Bernini GP, Sgro' M, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, Salvetti A. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. J Clin Endocrinol Metab 1999 Jun;84(6):2008-12 Department of Internal Medicine, and Institute of Clinical Physiology C.N.R., University of Pisa,
28. Nowaczynski W, Fragachan F, Silah J, Millette B, Genest J. Further evidence of altered adrenocortical function in hypertension. Dehydroepiandrosterone excretion rate. Can J Biochem 1968;46(9):1031-8
29. Legrain S, Berr C, Frenoy N, Gourlet V, Debuire B, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone sulfate in a long-term care aged population. Gerontology. 1995;41(6):343-51
30. Dey AC, Abbott EC, Rusted IE, Senciall IR. Excretion of conjugated 11-deoxy-17-ketosteroids in "essential" hypertension. Can J Biochem. 1972;50(12):1273-81.
31. Suzuki M, Kanazawa A, Hasegawa M, Hattori Y, Harano Y. A close association between insulin resistance and dehydroepiandrosterone sulfate in subjects with essential hypertension. Endocr J. 1999;46(4):521-8
32. Maccario M, Mazza E, Ramunni J, Oleandri SE, Savio P, Grottoli S, Rossetto R, Procopio M, Gauna C, Ghigo E. Relationships between dehydroepiandrosterone-sulphate and anthropometric, metabolic and hormonal variables in a large cohort of obese women., Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50(5):595-600
33. Jesse RL, Loesser K, Eich DM, Qian YZ, Hess ML, Nestler JE. Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. Ann N Y Acad Sci 1995;774:281-90
34. Beer NA, Jakubowicz DJ, Matt DW, Beer RM, Nestler JE. Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. Am J Med Sci 1996;311(5):205-10
35. Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM, Klein BE, Klein R. Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-SO4) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1995 Nov 1;142(9):925-34
36. Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA, Longcope C, McKinlay JB. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study. J Clin Epidemiol. 1999;52(2):95-103

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

10. *"Par ailleurs, du fait de sa transformation hormonale, elle peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants.
"Ces risques potentiels sont susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses ou de la durée du traitement."*

INEXACT, 2 CORRECTIONS!

1. C'est une **supposition** sans plus. Il n'existe **aucune étude qui le démontre**. Cette affirmation est de « la personal opinion » ou « personal impression based medicine » et construite sur une certaine logique, mais non démontrée pour la DHEA chez l'être humain ou chez l'animal traité à des doses physiologiques (pour l'homme). L'argument manque donc d' « evidence based medicine ».
2. La plupart des études sur l'animal montre **l'inverse**, notamment que :
 - 1° **Le traitement à la DHEA s'oppose très souvent au développement de tumeurs cancéreuses.**
 - 2° **Plus l'on augmente la dose de DHEA, plus puissant est l'effet anti-cancéreux.**

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

"elle peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants"

INEXACT POUR LA PLUPART! 81 CORRECTIONS :

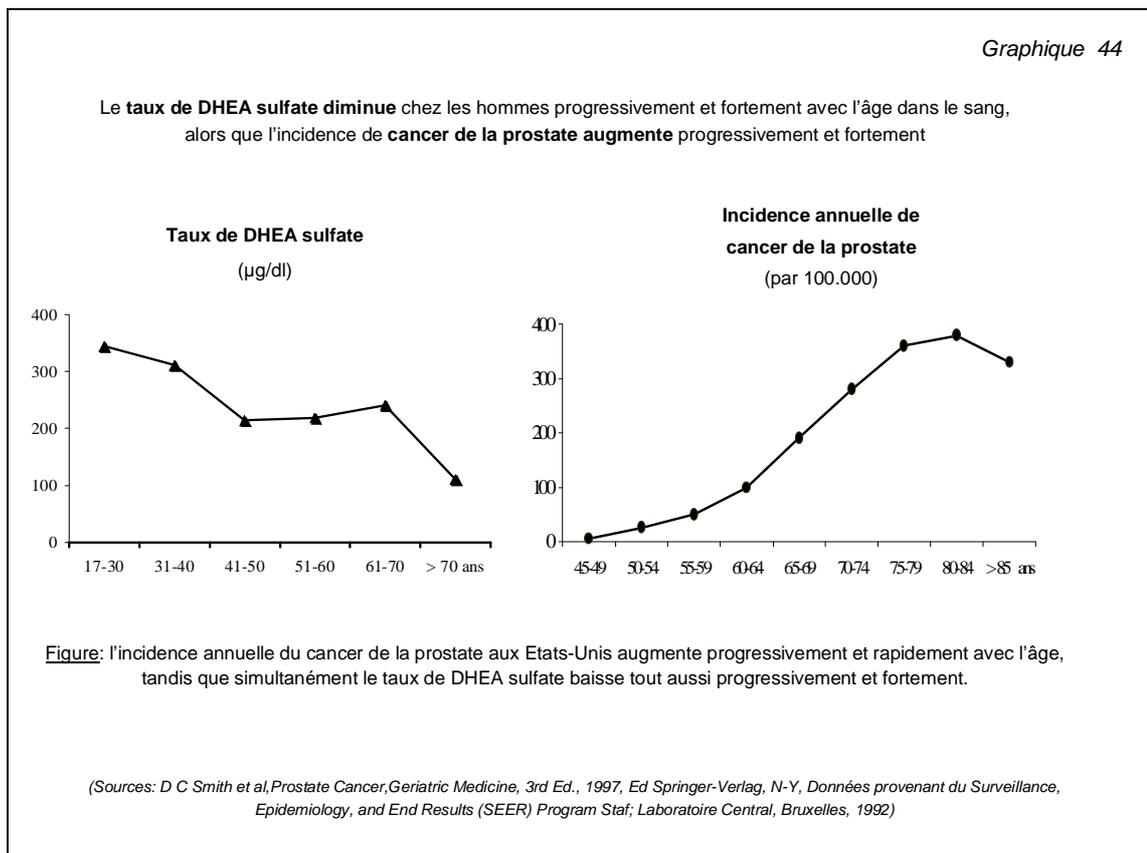
- 30 pour la DHEA (10 pour le cancer de la prostate, 14 pour celui du sein, 4 pour les cancers de l'utérus et 2 pour d'autres cancers),
- 27 pour la testostérone et autres androgènes - dérivés de la DHEA (face au cancer de la prostate),
- 24 pour les oestrogènes - dérivés de la DHEA (face au cancer du sein)

Les cancers hormonodépendants sont généralement ceux de la sphère génitale et des zones associées: **cancers de la prostate, du sein, de l'utérus, etc.** Analysons de plus près par revue de la littérature cette assertion de l'Académie (note pour le cancer de l'utérus: voir les 4 corrections en fin du document).

CANCER de la PROSTATE

1. Le rôle de la **DHEA face au cancer de la prostate humain** paraît plutôt **neutre ou protecteur**:

1. **Les hommes en bonne santé** (non porteurs de cancer de la prostate) ont un **taux égal ou significativement plus élevé en DHEA (sulfate) que les hommes cancéreux de la prostate**¹⁻⁵, même ajusté à l'âge, ce qui suggère un **rôle soit neutre, soit protecteur** de la DHEA contre le cancer de la prostate.
2. **Le taux de DHEA est élevé dans la prostate** surtout dans celle d'**individus jeunes en bonne santé** (non porteurs de cancer de la prostate)¹: ce qui suggère un **rôle neutre ou protecteur** de la DHEA contre le cancer de la prostate.
3. **Le taux de DHEA sulfate dans le sang n'influence pas le taux de PSA**⁵⁻⁶: ce qui suggère un **rôle neutre** de la DHEA dans le cancer de la prostate.
4. **Le traitement de DHEA** à doses physiologiques⁷ (50 mg/jour) ou supraphysiologiques⁸⁻⁹ (100 mg/jour) n'élève ni le taux de PSA⁷⁻⁹, ni le volume de la prostate⁷, ni encore le volume résiduel urinaire⁷: données qui suggèrent un **rôle neutre** de la DHEA dans le cancer de la prostate.
5. L'administration de **DHEA à des animaux** qui ont reçu par **transplantation une tumeur cancéreuse de la prostate d'origine humaine**, débouche sur une **diminution significative du développement de cette tumeur**¹⁰: ce qui suggère un **effet protecteur** de la DHEA contre le cancer de la prostate humain.
6. Avec l'âge le taux de DHEA sulfate chute progressivement, alors que l'incidence du cancer de la prostate augmente graduellement et presque exponentiellement (voir **graphique 44**)¹¹⁻¹², ce qui plaide contre l'implication de la DHEA dans la genèse du cancer de la prostate, mais plutôt pour l'implication de **la déficience en DHEA comme facteur favorisant le cancer de la prostate**.

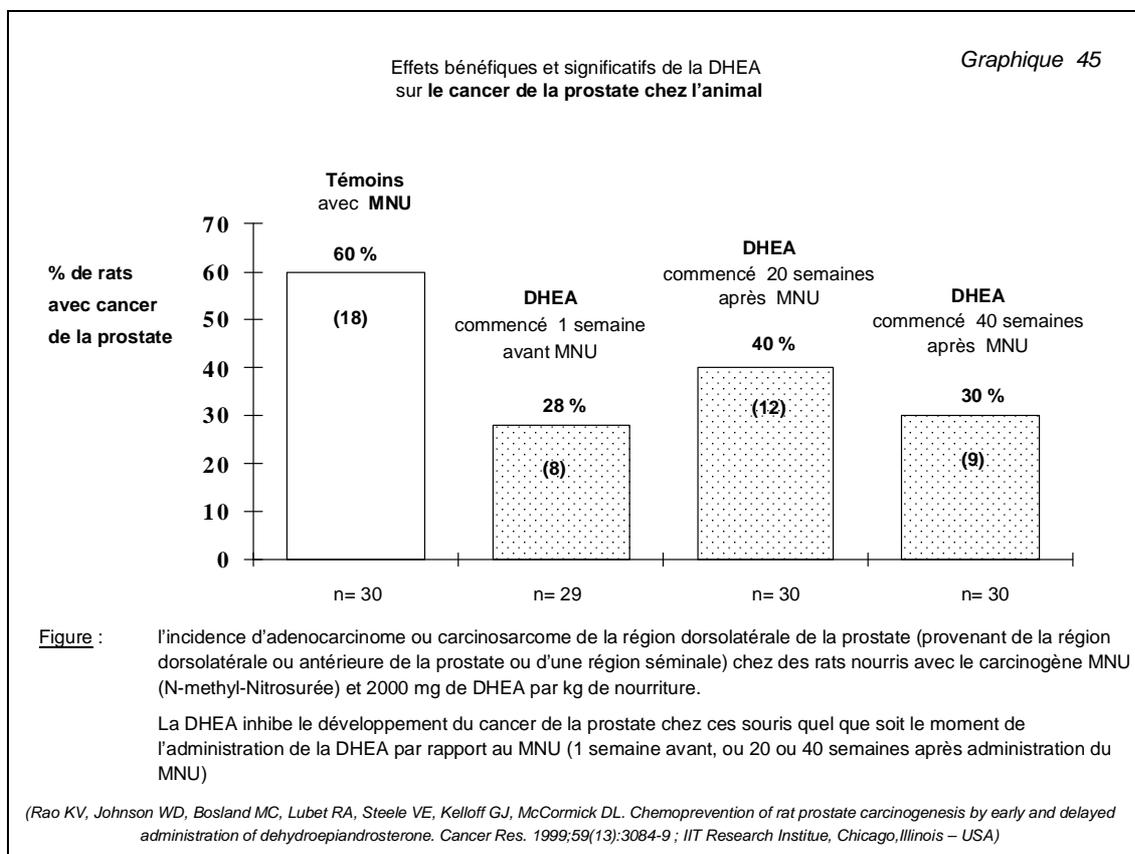


1. *Bartsch W, Kozak I, Gorenflos P, Becker H, Voigt KD.* Concentrations of 3 beta-hydroxy androgens in epithelium and stroma of benign hyperplastic and normal human prostate. *Prostate.* 1986;8(1):3-10
2. *Comstock GW, Gordon GB, Hsing AW.* The relationship of serum dehydroepiandrosterone and its sulfate to subsequent cancer of the prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2(3):219-21

3. Stahl F, Schnorr D, Pilz C, Dörner G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with prostatic cancer, heart diseases and under surgery stress. <i>Exp Clin Endocrinol</i> 1992;99(2):68-70
4. Oesterling JE, Epstein JI, Walsh PC. The inability of adrenal androgens to stimulate the adult human prostate: an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. <i>J Urol</i> 1986;136(5):1030-4
5. Schatzl G, Reiter WJ, Thurridl T, Waldmüller J, Roden M, Soregi S, Madersbacher S. Endocrine patterns in patients with benign and malignant prostatic diseases. <i>Prostate</i> 2000;44(3):219-24
6. Schatzl G, Brossner C, Schmid S, Kugler W, Roehrich M, Treu T, Szalay A, Djavan B, Schmidbauer CP, Soregi S, Madersbacher S. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. <i>Urology</i> . 2000;55(3):397-402
7. Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Pokorny A, Gruber DM, Huber JC, Marberger M. Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Urology</i> . 1999;53(3):590-4; discussion 594-5
8. Wallace MB, Lim J, Cutler A, Bucci L. Effects of dehydroepiandrosterone vs androstenedione supplementation in men. <i>Med Sci Sports Exerc</i> 1999 Dec;31(12):1788-92
9. Sun Y, Mao M, Sun L, Feng Y, Yang J, Shen P. Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. <i>Chin Med J (Engl)</i> 2002 Mar;115(3):402-4
10. van Weerden WM, van Kreuningen A, Elissen NM, de Jong FH, van Steenbrugge GJ, Schroder FH. Effect of adrenal androgens on the transplantable human prostate tumor. <i>Endocrinology</i> . 1992; 131(6): 2909-13
11. Laboratoire Central, Bruxelles, 1992
12. D C Smith et al, Prostate Cancer, Geriatric Medicine, 3rd Ed., 1997, Ed Springer-Verlag, N-Y, Données provenant du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Staf;

2. Chez l'animal, le traitement à la DHEA paraît **protéger du cancer de la prostate ou du testicule**

7. Lors d'expériences sur l'animal qui reçoit un cancérigène (MNU, N-méthyl-N-nitrosurée) inducteur du cancer de la prostate, le traitement à la DHEA **diminue de manière nette la fréquence et la gravité du cancer de la prostate** de - 33 à - 60 % par rapport aux animaux à qui l'on ne donne pas de DHEA (mais bien le cancérigène) et ce quel que soit le moment de l'administration du cancérigène (une semaine avant, ou 20 ou 40 semaines après)¹⁻² (voir **graphique 45**)¹.



8. De plus, le traitement à la DHEA **protège** relativement bien la souris chez qui l'on a implanté une tumeur cancéreuse de la prostate d'origine humaine, contre le développement de cette tumeur³.

9. Une étude a permis d'observer **une inhibition de développement de tumeurs testiculaires endocrines (à cellules de Leydig)** grâce à un traitement à la DHEA chez des rats prédisposés à développer ce genre de tumeurs⁴.

Nous avons réussi à trouver une (seule) étude où l'administration de DHEA à des **rats castrés** a stimulé significativement un type de cancer prostatique implanté. Mais pour obtenir cet effet les rats doivent d'abord être castrés. Les rats castrés bénéficient d'un risque moindre de développement de cancer de la prostate implanté⁵ (mais c'est probablement le seul avantage). L'administration de DHEA à des rats castrés normalise alors le risque de cancer de la prostate et le ramène au même niveau que des rats non castrés, mais ne l'augmente pas au-delà du niveau normal. Il semble que pour que la DHEA soit protectrice et puisse inhiber le cancer de la prostate, il faut garder intact les gonades. Si cette supposition se confirme, seul le traitement à la DHEA d'un individu simultanément castré (et non corrigé pour son déficit androgénique) et porteur d'un cancer de la prostate pré-existant favoriserait le développement plus important de ce cancer. Cette étude est un argument de plus pour effectuer systématiquement les examens de dépistage (pour le cancer de la prostate) avant et pendant tout traitement à la DHEA.

1.	<i>Rao KV, Johnson WD, Bosland MC, Lubet RA, Steele VE, Kelloff GJ, McCormick DL.</i> Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by early and delayed administration of dehydroepiandrosterone. <i>Cancer Res.</i> 1999;59(13):3084-9 <i>une semaine avant, 20 ou 40 semaines après</i>
2.	<i>McCormick DL, Rao KV.</i> Chemoprevention of hormone-dependent prostate cancer in the Wistar-Unilever rat. <i>Eur Urol.</i> 1999;35(5-6):464-7.
3.	<i>van Weerden WM, van Kreuningen A, Elissen NM, de Jong FH, van Steenbrugge GJ, Schroder FH.</i> Effect of adrenal androgens on the transplantable human prostate tumor. <i>Endocrinology.</i> 1992; 131(6): 2909-13
4.	<i>Rao MS, Subbarao V, Yeldandi AV, Reddy JK.</i> Inhibition of spontaneous testicular Leydig cell tumor development in F-344 rats by dehydroepiandrosterone. <i>Cancer Lett.</i> 1992 ; 65(2): 123-6.
5.	<i>Schiller CD, Schneider MR, Hartmann H, Graf AH, Klocker H, Bartsch G.</i> Growth-stimulating effect of adrenal androgens on the R3327 Dunning prostatic carcinoma. <i>Urol Res</i> 1991;19(1):7-13 Institute of Pharmacy, University of Regensburg, FRG

Concernant le cancer de la prostate, la testostérone, et la dihydrotestostérone métabolites de la DHEA:

1. Le cancer de la prostate survient surtout chez l'homme âgé qui est devenu pauvre en androgènes (si l'on compare ses taux d'androgènes actuels à ceux qu'il avait entre 20 et 35 ans - voir **graphique 44** plus haut
2. Chez les patients porteurs d'un **cancer de la prostate**, le **taux de testostérone** (total, libre ou biodisponible)¹⁻⁹ (voir **graphiques 46 et 47¹⁻² et de dihydrotestostérone^{2,13-16}** est **souvent bas¹⁻¹⁶** par rapport aux personnes de même âge en bonne santé*. Ce qui a fait affirmer par les auteurs d'une étude japonaise à large échelle que les taux bas en testostérone et dihydrotestostérone constituent des facteurs de risque du cancer de la prostate¹⁷ (* *mais de manière encore non significative dans les réf 15-16*).
3. Dans le **cancer familial de la prostate**, les hommes cancéreux de la prostate, leurs frères et fils ont des taux bas de testostérone, l'androgène majeur. Leurs taux en androgènes sont plus de 20 % plus bas que ceux retrouvés chez les hommes de même âge non cancéreux sans tendance familiale au cancer de la prostate (voir graphique 48¹).
4. **Les taux de testostérone** totale et biodisponible sont, d'après une étude, **bas** dans le sang de personnes appartenant à une **population à haut risque de cancer de la prostate** (les afro-américains), moyens chez ceux à risque intermédiaire (les blancs), et plus élevés dans la population à risque le plus bas (les asiatiques vivant aux USA)¹².
5. Un taux de **testostérone dans le sang¹⁰** ou un taux **urinaire d'androstadiol glucuronide¹¹** (le métabolite androgène principal) **significativement abaissés** ont été retrouvés chez les patients atteints d'**hypertrophie bénigne de la prostate** dans deux études.
6. Parfois, l'on retrouve chez les hommes atteints de cancer de la prostate des **taux de testostérone et/ou dihydrotestostérone "normaux"¹⁸⁻²²** c'est-à-dire qui ne diffèrent pas du taux de personnes de même âge en bonne santé. Cependant, le taux de patients cancéreux de la prostate sont quasi toujours plus bas que le taux qu'ils avaient comme jeunes adultes.
7. Deux études ont observé que plus le **taux de testostérone est bas** chez un patient **cancéreux de la prostate**, plus son **cancer est agressif et étendu** avec un pronostic de survie plus sombre²³⁻²⁴. Dans une autre étude un taux de testostérone relativement élevé chez un patient annonçait un pronostic de survie significativement meilleur pour le patient. Un taux élevé de testostérone est indice d'absence d'évolutivité du cancer de la prostate²⁵, conclurent les auteurs de l'étude.
8. Une autre étude a retrouvé un **taux extrêmement bas de testostérone dans le liquide prostatique de cancéreux de la prostate²⁶**.
9. Une étude montre que le fait d'**abaisser thérapeutiquement le taux de testostérone n'influence pas favorablement l'évolution du cancer de la prostate²⁷**.

Taux significativement bas de testostérone et dihydrotestostérone dans le sang
chez les patients de < 65 ans porteurs de cancer de la prostate

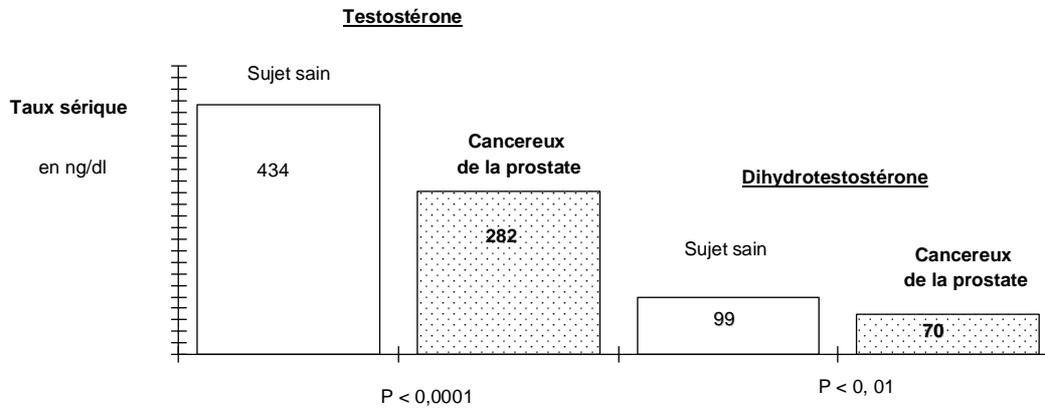


Figure : Dans cette étude sur 52 hommes de moins de 65 ans on a retrouvé des taux significativement plus bas de testostérone et de dihydrotestostérone dans le sang des 16 patients cancéreux de la prostate (avec CP stade C et D) comparés aux taux des 36 sujets témoins.

(Zumoff B, Levin J, Strain GW, Rosenfeld RS, O'Connor J, Freed SZ, Kream J, Whitmore WS, Fukushima DK, Hellman L. Abnormal levels of plasma hormones in men with prostate cancer: evidence toward a "two-disease" theory. *Prostate* 1982;3(6):579-88;)

Le taux de testostérone libre diminue progressivement et fortement avec l'âge dans le sang, alors que l'incidence de cancer de la prostate augmente progressivement et fortement

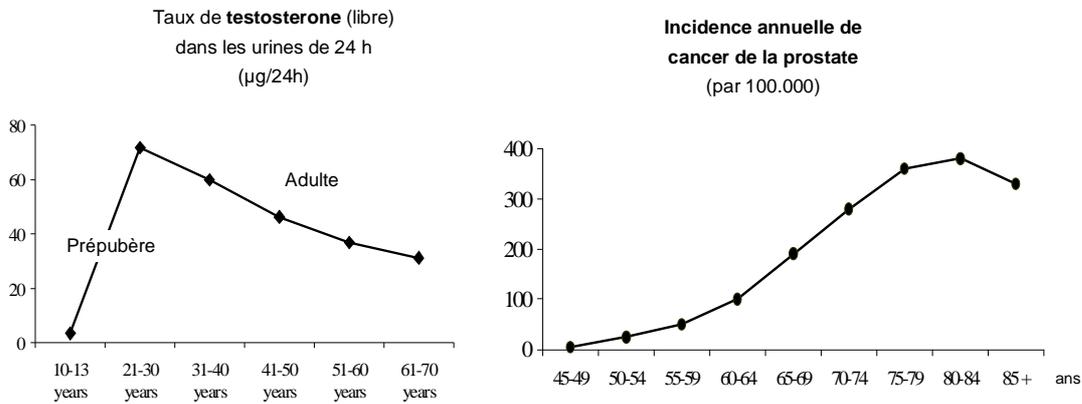
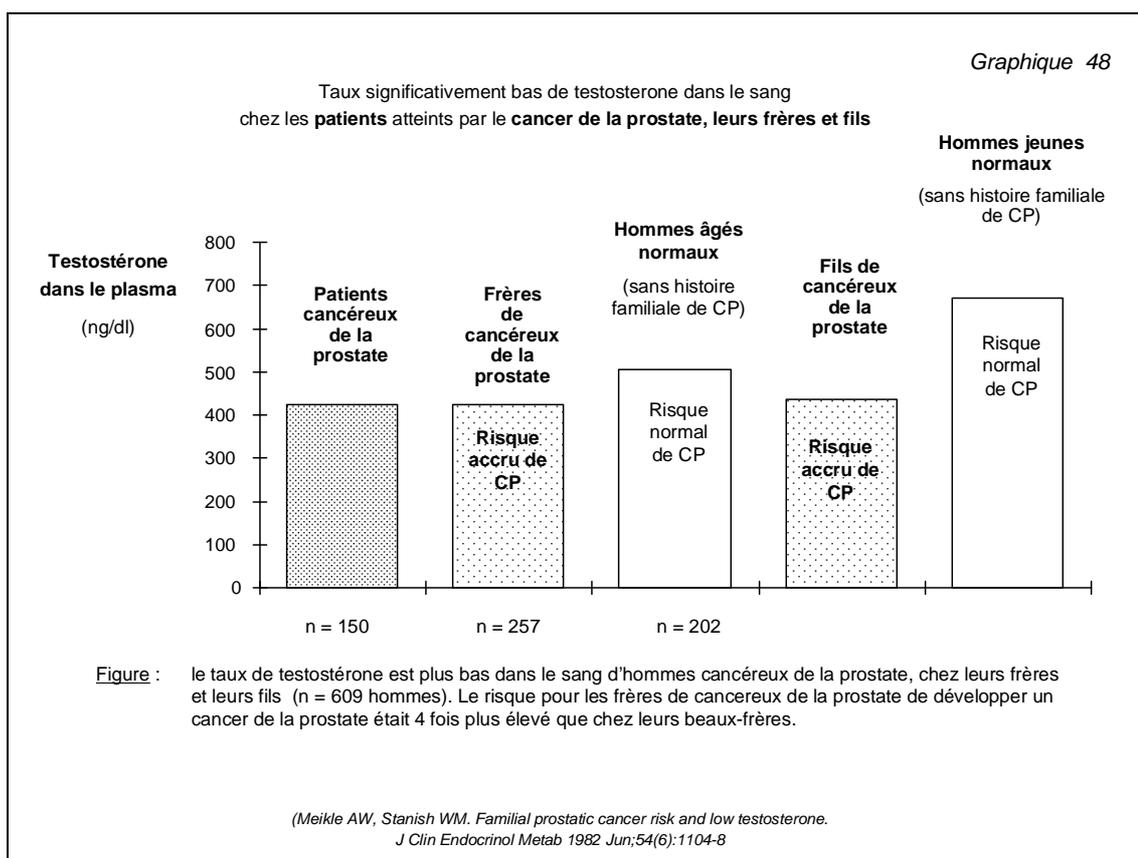


Figure : la courbe de l'incidence annuelle du cancer de la prostate aux Etats-Unis montre que le risque de cancer augmente progressivement, alors qu'en même temps le taux de testostérone libre baisse tout aussi progressivement

(Morser-Fargas F, Nowakowski H. Die Testosteronausscheidung im Harn bei Männlichen Individuen. *Acta Endocrinol.* 1965; 49: 443-52; D C Smith et al, *Prostate Cancer, Geriatric Medicine*, 3rd Ed., 1997, Ed Springer-Verlag, N-Y; (Données provenant du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Staf;)

10. **Le taux de testostérone** plasmatique **n'influence pas le taux du PSA** dans le sang chez des sujets normaux²⁸ ou cancéreux de la prostate²⁹⁻³¹.
11. Il est intéressant de noter que **le cancer de la prostate est très fréquent**, mais en général **peu agressif et non détecté**. Dans une étude à grande échelle au Japon, des chercheurs ont découvert par **autopsies** d'hommes décédés, **2800 fois plus de cancers de la prostate** que l'on dénombre de personnes décédées pour cause de **cancers de la prostate létaux**. Aux USA, pour les hommes de race blanche, il y aurait 570 x plus de cancers présents et détectables à l'autopsie que de cancers prostatiques létaux détectés à l'autopsie et 470 x plus pour les américains de descendance africaine¹⁷.
12. Avec l'âge, **le taux de testostérone libre baisse graduellement dans le sang**, alors qu'en même temps **l'incidence du cancer de la prostate augmente relativement rapidement**, ce qui plaide contre l'implication de la testostérone dans la genèse du cancer de la prostate, et pour l'implication de la déficience en testostérone comme facteur favorisant le cancer de la prostate (voir **graphique 48**)^{14 32-33}.



Études avec taux bas en testostérone retrouvés chez les patients atteints de cancer de la prostate	
1	Meikle AW, Stanish WM. Familial prostatic cancer risk and low testosterone. J Clin Endocrinol Metab 1982 Jun;54(6):1104-8
2	Zumoff B, Levin J, Strain GW, Rosenfeld RS, O'Connor J, Freed SZ, Kream J, Whitmore WS, Fukushima DK, Hellman L. Abnormal levels of plasma hormones in men with prostate cancer: evidence toward a "two-disease" theory. Prostate 1982;3(6):579-88
3	Turkes AO, Turkes A, Read GF, Fahmy DR. A sensitive fluorometric enzyme immunoassay for testosterone in plasma and saliva [proceedings] J Endocrinol. 1979 Oct;83(1):31P.
4	Vestsi Akademii Medicina Navuk USSR 1980; 3: 72-7 (mentioned in The natural prostate cure (Proger Mason 2000 ISBN 1-884820-61-1))
5	Revista Experimental Fisiology 1990; 46:63-8 (mentioned in The natural prostate cure (Proger Mason 2000 ISBN 1-884820-61-1))
6	Revista Experimental Fisiology 1991; 47: 161-6 (mentioned in The natural prostate cure (Proger Mason 2000 ISBN 1-884820-61-1))
7	Progress in Clinical Biological Research 1975; 6: 143-58 (mentioned in The natural prostate cure (Proger Mason 2000 ISBN 1-884820-61-1)) As men aged the lower the testo the higher the incidence of BPH & PC
8	Zhonghua Yixue Zazhi 1993; 73: 489-90 (mentioned in The natural prostate cure (Proger Mason 2000 ISBN 1-884820-61-1)) Serum testo are low in PC patients
9	Hulka BS, Hammond JE, DiFerdinando G, Mickey DD, Fried FA, Checkoway H, Stumpf WE, Beckman WC Jr, Clark TD. Serum hormone levels among patients with prostatic carcinoma or benign prostatic hyperplasia and clinic controls. Prostate 1987;11(2):171-82

Etudes avec taux bas en testostérone (ou d'androstanoediol glucuronide) retrouvés chez les patients atteints d'hypertrophie de la prostate
10 <i>Ortega E, Ruiz E, Mendoza MC, Martin-Andres A, Osorio C.</i> Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with benign prostatic hypertrophy and in normal men. <i>Experientia.</i> 1979 Jun 15;35(6):844-5.
11 <i>Wright F, Poizat, Bongini M, Bozzolan F, Doukani A, Mauvais-Jarvis P.</i> Decreased urinary 5-alpha-androstanoediol glucuronide excretion in patients with benign prostatic hyperplasia. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1985; 60 (2) 294-8)
Etude avec taux bas de testostérone totale et biodisponible retrouvés chez les populations à risque élevé
12 <i>Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, Hankin J, Teh CZ, Dreon DM, Paffenbarger RS Jr.</i> Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 1995 Oct-Nov;4(7):735-41.
Etudes avec taux bas de dihydrotestostérone retrouvé chez les patients atteints de cancer de la prostate
13 <i>Zumoff B, Levin J, Strain GW, Rosenfeld RS, O'Connor J, Freed SZ, Kream J, Whitmore WS, Fukushima DK, Hellman L.</i> Abnormal levels of plasma hormones in men with prostate cancer: evidence toward a "two-disease" theory. <i>Prostate</i> 1982;3(6):579-88
14 <i>Signorello LB, Tzonou A, Mantzoros CS, Lipworth L, Lagiou P, Hsieh C, Stampfer M, Trichopoulos D.</i> Serum steroids in relation to prostate cancer risk in a case-control study (Greece). <i>Cancer Causes Control</i> 1997 Jul;8(4):632-6
15 <i>Gustafsson O, Norming U, Gustafsson S, Eneroth P, Astrom G, Nyman CR.</i> Dihydrotestosterone and testosterone levels in men screened for prostate cancer: a study of a randomized population. <i>Br J Urol.</i> 1996 Mar;77(3):433-40.
16 <i>Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN, Judd HL.</i> Prediagnostic serum hormones and the risk of prostate cancer. <i>Cancer Res</i> 1988 Jun 15;48(12):3515-7
Etude sur la fréquence et les facteurs de risque du cancer de la prostate
17 <i>Oishi K, Yoshida O, Schroeder FH.</i> The geography of prostate cancer and its treatment in Japan. <i>Cancer Surv</i> 1995;23:267-80
Etudes avec taux de testostérone (et dihydrotestostérone) pas différents chez les patients atteints de cancer de la prostate
18 <i>Heikkila R, Aho K, Heliövaara M, Hakama M, Marniemi J, Reunanen A, Knekt P.</i> Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. <i>Cancer</i> 1999 Jul 15;86(2):312-5
19 <i>Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Rosner W, Walsh PC.</i> Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. <i>Prostate.</i> 1995 Jul;27(1):25-31.
20 <i>Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH, Henderson BE, Stanczyk FZ.</i> Serum androgens and prostate cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 1996 Aug;5(8):621-5
21 <i>Habib FK, Lee IR, Stinch SR, Smith PH.</i> Androgen levels in the plasma and prostatic tissues of patients with benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. <i>J Endocrinol</i> 1976 OCT;71(1):99-107
22 <i>Vatten LJ, Ursin G, Ross RK, Stanczyk FZ, Lobo RA, Harvei S, Jellum E.</i> Androgens in serum and the risk of prostate cancer: a nested case-control study from the Janus serum bank in Norway. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 1997 Nov;6(11):967-9
Etudes où un taux de testostérone bas chez les patients atteints de cancer de la prostate indique un cancer plus agressif (et donc un pronostic plus pauvre)
23 <i>Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A.</i> Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? <i>J Urol</i> 2000 Mar;163(3):824-7
24 <i>Ribeiro M, Ruff P, Falkson G.</i> Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. <i>Am J Clin Oncol</i> 1997 Dec;20(6):605-8.
Etude où un taux de testostérone élevé chez les patients atteints de cancer de la prostate indique un meilleur pronostic de survie et d'absence d'évolution de la maladie
25 <i>Iversen P, Rasmussen F, Christensen IJ.</i> Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. <i>Scand J Urol Nephrol Suppl.</i> 1994; 157: 41-7.
Etude où le taux de testostérone dans le liquide prostatique est plus bas que dans le sérum chez les patients atteints de cancer de la prostate (alors que les taux d'oestradiol et d'oestrone plus élevés)
26 <i>Wynder EL, Laakso K, Sotarauta M, Rose DP.</i> Metabolic epidemiology of prostatic cancer. <i>Prostate</i> 1984;5(1):47-53
Etude où le fait d'abaisser thérapeutiquement le taux de testostérone chez les patients atteints de cancer de la prostate n'inhibe pas l'évolution du cancer de la prostate
27 <i>Young HH 2nd, Kent JR.</i> Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. <i>J Urol.</i> 1968 Jun;99(6):788-92.
Etudes où le taux de testostérone n'influence pas le taux de PSA (et n'améliore donc pas la valeur de la PSA comme marqueur de volume tumoral ou de stade pathologique)
28 <i>Monath JR, McCullough DL, Hart LJ, Jarow JP.</i> Physiologic variations of serum testosterone within the normal range do not affect serum prostate-specific antigen. <i>Urology</i> 1995 Jul;46(1):58-61
29 <i>Monda JM, Myers RP, Bostwick DG, Oesterling JE.</i> The correlation between serum prostate-specific antigen and prostate cancer is not influenced by the serum testosterone concentration. <i>Urology</i> 1995 Jul;46(1):62-4
30 <i>Schatz G, Reiter WJ, Thurridl T, Waldmuller J, Roden M, Soregi S, Madersbacher S.</i> Endocrine patterns in patients with benign and malignant prostatic diseases. <i>Prostate</i> 2000;44(3):219-24
31 <i>Vijayakumar S, Quadri SF, Dong L, Ignacio L, Kathuria IN, Sutton H, Halpern H.</i> Results of a study to correlate serum prostate specific antigen and reproductive hormone levels in patients with localized prostate cancer. <i>J Natl Med Assoc</i> 1995 Nov;87(11):813-9

32	<i>Morer-Fargas F, Nowakowski H. Die Testosteronausscheidung im Harn bei Männlichen Individuen. Acta Endocrinol. 1965; 49: 443-52</i>
33	<i>D C Smith et al, Prostate Cancer, Geriatric Medicine, 3rd Ed., 1997, Ed Springer-Verlag, N-Y, (Données provenant du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Staf.</i>

Le traitement de substitution à la testostérone, métabolite de la DHEA, ou à un de ses dérivés.

13. **Aucune étude** n'a jamais démontré qu'un traitement à la testostérone ou à un de ses dérivés ait causé l'apparition de cancer de la prostate chez des hommes³²⁻³³.
14. Soit la thérapie de substitution à la testostérone ne change pas le taux de cancer de la prostate³⁴⁻³⁶, soit elle l'accroît modérément chez les patients hypogonadiques (à prostate atrophique et dont le taux de PSA est relativement (trop) bas, l'amenant dans la rangée de valeurs de patients eugonadiques³⁷⁻⁴²). **Aucune étude** n'a, à notre connaissance, démontré que le traitement à la testostérone élèverait de manière pathologique la taux de PSA dans le sang chez des hommes âgés.
15. La thérapie à la testostérone **n'accroît pas l'incidence de maladies prostatiques**⁴³.
16. La thérapie à la testostérone **diminue les symptômes de prostatisme**⁴⁴⁻⁵¹.
17. L'administration de testostérone chez l'homme a montré que la testostérone pouvait **diminuer significativement l'hyperplasie du stroma de la prostate, les symptômes de prostatisme**, et légèrement l'incidence de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez des hommes ayant une prépondérance marquée au prostatisme et en souffrant (vérifié à la biopsie)⁵¹.
18. Le traitement à la dihydrotestotérone (par voie transdermale) peut **diminuer significativement le volume prostatique**⁵²⁻⁵³.
19. Il existe deux études de traitements aux androgènes d'hommes cancéreux de la prostate en phase terminale avec résultats bénéfiques quant à la durée de survie et la qualité de la vie⁵⁵⁻⁵⁶.
20. In vitro, l'addition de testostérone⁵⁸ ou d'un de ses dérivés de synthèse⁵⁹ ou naturels (la dihydrotestosterone⁶⁰) à des cultures de cellules prostatiques cancéreuses d'origine humaine peut inhiber la prolifération de ces cellules⁵⁸⁻⁵⁹ et/ou induire leur apoptose⁶⁰.

Étude de revue de la littérature concluant à l'absence de données montrant que l'administration de testostérone peut faire progresser un cancer de la prostate du stade préclinique au stade clinique	
34	<i>Rolf C, Nieschlag E Potential adverse effects of long-term testosterone therapy. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1998 Oct;12(3):521-34.</i>
35	<i>Wirth MP, Hakenberg OW Testosterone and the prostate. Urologe A 2000 Sep;39(5):418-20</i>
Études où la thérapie à la (dihydro)testostérone n'influence pas le taux de PSA	
36	<i>Douglas TH, Connelly RR, McLeod DG, Erickson SJ, Barren R 3rd, Murphy GP. Effect of exogenous testosterone replacement on prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen levels in hypogonadal men. J Surg Oncol. 1995 Aug;59(4):246-50.</i>
37	<i>Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jun;82(6):1661-7</i>
38	<i>Kunelius P, Lukkarinen O, Hannuksela ML, Itkonen O, Tapanainen JS. The effects of transdermal dihydrotestosterone in the aging male: a prospective, randomized, double blind study. J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr;87(4):1467-72</i>
Études où la thérapie à la testostérone normalise le taux de PSA en l'élevant dans la rangée des valeurs normales (sans augmentation anormale))	
39	<i>Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Mar;40(3):341-9.</i>
40	<i>Behre HM, Nieschlag E. Testosterone bucliate (20 Aet-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. J Clin Endocrinol Metab 1992 Nov;75(5):1204-10</i>
41	<i>Guay AT, Perez JB, Fitaihi WA, Vereb M. Testosterone treatment in hypogonadal men: prostate-specific antigen level and risk of prostate cancer. Endocr Pract 2000 Mar-Apr;6(2):132-8</i>
42	<i>McClellan KJ, Goa KL. Transdermal testosterone. Drugs 1998 Feb;55(2):253-8; discussion 259</i>
43	<i>Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Caramelli KE, Rajaram L, Sanders SW, Mazer NA. Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf) 1997 Dec;47(6):727-37</i>
44	<i>Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Oct;75(4):1092-8.</i>
Études où la thérapie à la testostérone n'augmente pas l'incidence de maladie prostatique	
45	<i>Hartnell J, 72nd Edocrine Soc. Meeting, 1990, A 428</i>
Études où la thérapie à la testostérone réduit le prostatisme	
46	<i>Flamm J, Kiesswetter H, Englisch M. An urodynamic study of patients with benign prostatic hypertrophy treated conservatively with phytotherapy or testosterone. Wien Klin Wochenschr 1979 Sep 28;91(18):622-7</i>
47	<i>Kearns WM. Testosterone in the treatment of testicular deficiency and prostatic enlargement. Wisconsin Med J. 1941; 40:927 testo propionate therapy did not reduce prostate size, but reduce the dysuria</i>
48	<i>Meltzer M. Male hormone therapy of prostatic hypertrophy. Lancet 1939; 59: 279</i>
49	<i>Trasoff A. The treatment of benign prostatic hypertrophy with testosterone propionate. J Lab Clin Med. 1940; 25: 377</i>
50	<i>Markham MJ. The clinical use of peroral methyl testosterone in benign prostatic hypertrophy. Urol Cutan Rev. 1942; 46: 225</i>

51	<i>Markham MJ.</i> The clinical use of testosterone propionate in benign prostatic hypertrophy. <i>Urol Cutan Rev.</i> 1941; 45: 35
52	<i>Laqueur E.</i> Behandlung der Prostathypertropie mit männlichen Hormone (Hombreol) une experimentell Begründung dieser Therapie. <i>Schweiz Med Wochenschr.</i> 1934; 64: 1116
Etudes où la thérapie à la testostérone réduit le prostatisme et l'hyperplasie du stroma	
53	<i>South Med J,</i> 1939, 32: 154 l'hyperplasie du stroma de la prostate chez des hommes ayant une prépondérance marquée et souffrant de prostatisme) comme vérifié à la biopsie, les symptômes de prostatisme,
Etudes où la thérapie à la dihydrotestostérone réduit le volume de la prostate	
54	<i>Sitruk-Ware R.</i> Contraception, 1989, 39: 1-191 after 1 year treatment
55	<i>de Lignieres B.</i> Transdermal dihydrotestosterone treatment of 'andropause'. <i>Ann Med</i> 1993 Jun;25(3):235-41
56	<i>Swerdlow RS, Wang C.</i> Dihydrotestosterone: a rationale for its use as a non-aromatizable androgen replacement therapeutic agent. <i>Baillieres Clin Endocrinol Metab</i> 1998 Oct;12(3):501-6
Etudes où la thérapie à la testostérone a pu améliorer la survie de patients atteints par le cancer terminal de la prostate	
57	<i>Morales A, Connolly JG, Bruce AW.</i> Androgen therapy in advanced carcinoma of the prostate. <i>Can Med Assoc J.</i> 1971;105(1):71-2.
58	<i>Prout GR Jr, Brewer WR.</i> Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. <i>Cancer.</i> 1967 Nov;20(11):1871-8.
Etude in vitro où la testostérone ou un de ses dérivés inhibent la prolifération de cellules cancéreuses de la prostate d'origine humaine ou induit leur apoptose	
59	<i>Joly-Pharaboz MO, Soave MC, Nicolas B, Mebarki F, Renaud M, Foury O, Morel Y, Andre JG.</i> Androgens inhibit the proliferation of a variant of the human prostate cancer cell line LNCaP. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> 1995 Oct;55(1):67-76
60	<i>Wolf DA, Schulz P, Fittler F.</i> Synthetic androgens suppress the trans- formed phenotype in human prostate carcinoma cell line LNCaP. <i>Br J Cancer.</i> 1991 Jul; 64 (1): 47-53.
61	<i>Andrews P, Krygier S, Djakiew D.</i> Dihydrotestosterone (DHT) modulates the ability of NSAIDs to induce apoptosis of prostate cancer cells. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 2002 Mar;49(3):179-86

Chez l'animal, diverses études ont montré **un rôle protecteur significatif de la testostérone contre la pathologie prostatique** :

21. **La testostérone (et l'androstènedione) pourrai(en)t être nécessaire(s) pour empêcher** que la prostate s'enflamme. En effet, une étude a montré que lorsque l'on parvenait à provoquer une **inflammation de la prostate** chez des souris, celles-ci avaient les taux de deux métabolites de la DHEA, la testostérone et l'androstènedione, significativement abaissés¹.
22. **In vivo chez l'animal**, le traitement de substitution à la **testostérone maintient la prostate petite et en bonne santé**, alors que chez les animaux non traités, la prostate continue à grandir progressivement avec l'âge².
23. **In vitro**, la **prolifération de cellules cancéreuses de la prostate** a pu être remarquablement **inhibée par l'addition de la testostérone** au milieu de culture⁴.
24. **In vitro**, en laboratoire, la testostérone peut **inhiber la prolifération d'une lignée de cellules stromales normales de la prostate** chez le cobaye³ ou de cellules de cancer prostatique chez la souris⁴.
25. Une étude à **doses élevées et chroniques de testostérone** sur des souris n'a vu **aucune** augmentation de l'incidence du cancer de la prostate⁵.
26. **In vivo**, l'administration de **testostérone**, de **dihydrotestostérone** et de progestérone à des souris mâles châtrées et traitées par oestrogènes **protège la prostate contre la métaplasie de son tissu glandulaire et contre l'accroissement excessif du stroma de la prostate**, induits par les oestrogènes (les rendant donc moins susceptibles de se transformer)⁶.
27. **In vivo**, sur le vivant, le traitement à la **testostérone** de certaines espèces de souris⁷ ou à la dihydrotestostérone dans certaines espèce de rats⁸⁻⁹ peuvent **inhiber le cancer de la prostate**.

1.	<i>Bondarenko LA, Breslavskii AS, Vartapetov BA, Gladkova AI.</i> Secretion of testicular androgens under conditions of chronic experimental inflammation of the prostate gland. <i>Probl Endocrinol (Mosk).</i> 1977 Jul-Aug;23(4):111-5.
2.	<i>Feyel-Cabanes T, Secchi J, Robel P, Baulieu EE.</i> Combined effects of testosterone and estradiol on rat ventral prostate in organ culture. <i>Cancer Res.</i> 1978 Nov;38(11 Pt 2):4126-34.
3.	<i>Ricciardelli C, Horsfall DJ, Sykes PJ, Marshall VR, Tilley WD.</i> Effects of oestradiol-17 beta and 5 alpha-dihydrotestosterone on guinea-pig prostate smooth muscle cell proliferation and steroid receptor expression in vitro. <i>J Endocrinol</i> 1994 Mar;140(3):373-83
4.	<i>Suzuki H et al.</i> Inhibition of growth and increase of acid phosphatase by testosterone on androgen-independent murine prostatic cancer cells transfected with androgen receptor cDNA. <i>Prostate.</i> 1994 Dec; 25 (6): 310-9. The growth of AR
5.	<i>Mainwaring WI.</i> The effect of testosterone on the age-associated changes in the ventral prostate gland of the mouse. <i>Testosterone and ageing of the prostate.</i> <i>Gerontologia.</i> 1968;14(1):133-41.
6.	<i>Burrows H.</i> <i>Nature (London).</i> 1936, 138: 164
7.	<i>Umekita Y, Hiipakka RA, Kokontis JM, Liao S.</i> Human prostate tumor growth in athymic mice: inhibition by androgens and stimulation by finasteride. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996 Oct 15;93(21):11802-7
8.	<i>Pollard M.</i> Dihydrotestosterone prevents spontaneous adenocarcinomas in the prostate-seminal vesicle in aging L-W rats.

Pour une discussion plus approfondie sur la pathologie de la prostate et l'impact des androgènes: voir chapitre sur les androgènes.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

"elle peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants"

CANCER du SEIN

INFORMATION PLUTOT INEXACTE qui ne tient pas compte du nombre respectable d'études scientifiques qui démontrent un effet protecteur ou neutre de la DHEA et des oestrogènes contre le cancer en général et le cancer du sein en particulier. 38 CORRECTIONS !

La DHEA protège-t-elle les femmes préménopausées contre le cancer du sein ?

1. Plusieurs études ont permis d'observer **un taux bas de DHEA sulfate dans le cancer du sein**¹⁻⁴, parfois normal⁵⁻⁶ ou augmenté^{5,7}. Les **métabolites urinaires de la DHEA, les 17-cétostéroïdes, sont aussi abaissés**⁸⁻¹⁴ (plus bas si poussée évolutive¹³⁻¹⁴) ou normaux¹⁵.
2. Une analyse de **tumeurs cancéreuses du sein a montré des taux de DHEA et DHEA sulfate significativement plus bas dans les tissus cancéreux** que dans les tissus de sein de patientes-contrôles¹⁶.
3. Si plusieurs études chez la femme suggèrent un **rôle protecteur de la DHEA contre le cancer du sein**, deux seulement à notre connaissance le **contredisent**^{5,7}. En fait, ces rares études ont été menées chez des **femmes en postménopause**, non traitées par un traitement substitutif en oestrogènes et progestérone¹⁷. Apparemment, un taux élevé de DHEA ne semble favoriser le cancer du sein chez la femme que si celle-ci est postménopausée et non traitée par traitement hormonal substitutif, donc également en carence oestrogénique majeure, ce qui semble plaider pour la correction de toutes les déficiences hormonales des patientes.
4. Chez les personnes souffrant d'un **cancer avancé avec métastases**, le **taux de DHEA sulfate est en général abaissé** par rapport aux taux retrouvés chez les patients avec cancer loco-régional¹⁸.
5. Avec l'âge, le taux de DHEA sulfate diminue graduellement, alors qu'en même temps l'incidence du cancer du sein augmente relativement rapidement et constamment, ce qui plaide contre l'implication de la DHEA dans la genèse du cancer du sein, mais plutôt pour l'implication de la déficience en DHEA comme un facteur favorisant le cancer du sein (voir graphique 49)¹⁹⁻²⁰.
6. Pour d'autres cancers, un taux bas en DHEA sulfate a été observé: cancers de l'ovaire²¹⁻²³, métastases de cancer ovarien chez la femme²², leucémie aiguë de l'adulte à cellules T²⁴, métastases en général de divers sortes de cancer²⁵ (voir **graphique 50**)²⁶.

Graphique 49

Avec l'âge, le **taux de DHEA sulfate diminue** fortement, alors que l'incidence de **cancer du sein** augmente progressivement et fortement

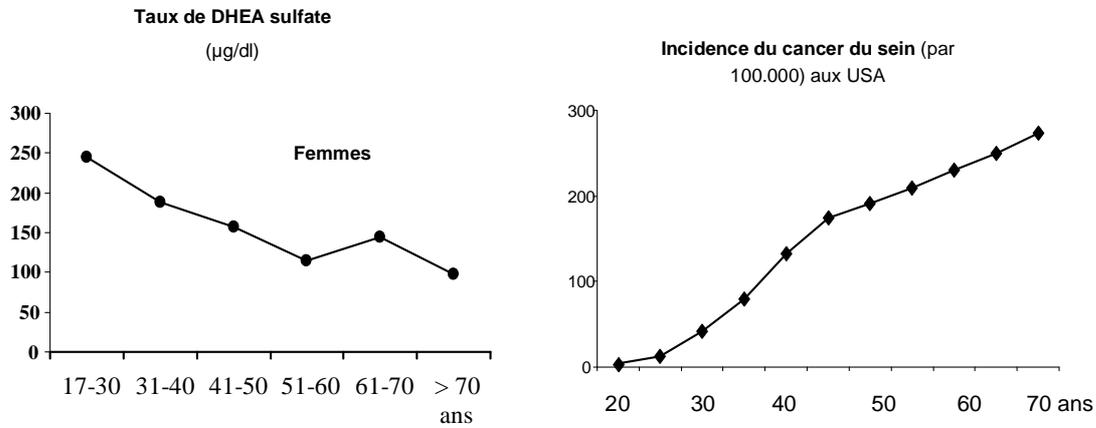


Figure : Le taux de DHEA sulfate dans le sang et le nombre total d'ovocytes (cellules capables d'assurer une production d'hormones sexuelles) découverts à l'examen histologique lors d'autopsies diminue considérablement avec l'âge, alors que l'incidence de cancer du sein augmente vite et de manière constante avec l'âge. Ceci plaide contre l'implication du DHEA dans la genèse du cancer du sein, mais pour la probabilité que le déclin avec l'âge en DHEA favorise la genèse du cancer.

(Laboratoire Central, Bruxelles, 1992 ; Cutler SY, Young JL. *Third National Cancer Survey: incidence data.* Washington DC: National Cancer Institute Monograph; 1975; vol. 41)

Graphique 50

Cancers où un taux bas en DHEA sulfate a été retrouvé chez l'être humain	Cancers pour lesquels le traitement à la DHEA s'est révélé efficace chez l'animal
<ul style="list-style-type: none"> - sein (femmes préménopausées) - ovaire - métastases (cancer ovarien) - leucémie aiguë de l'adulte à cellules T 	<ul style="list-style-type: none"> - sein (femelles avec ovaires) - utérus - prostate - pancréas - thyroïde - foie (à doses raisonnables)

(Hertoghe T, Nabet JJ. *La DHEA et les cancers.* Dans: *La DHEA, l'hormone du mieux-vivre.* Presses du Châtelet 2002, Paris)

1.	<i>Rose DP, Stauber P, Thiel A, Crowley JJ, Milbrath JR.</i> Plasma DHEAs, Androstenedione and cortisol, and urinary free cortisol excretion in breast cancer. <i>Europ J Cancer.</i> 1977; 13: 43-7
2.	<i>Gomes P, Cassanas G, Halberg F, Hermida R, Robel P, Baulieu EE, Lakatua D, Haus E.</i> Taux sanguin de la DHEA-S et risque de cancer du sein. <i>C R Acad Sci III.</i> 1988;306(7):261-4.
3.	<i>Brownsey B, Cameron EH, Griffiths K, Gleave EN, Forrest AP, Campbell H.</i> Plasma dehydroepiandrosterone sulphate levels in patients with benign and malignant breast disease., <i>Eur J Cancer.</i> 1972;8(1):131-7.
4.	<i>Wang DY, Bulbrook RD, Herian M, Hayward JL.</i> Studies on the sulphate esters of dehydroepiandrosterone and androsterone in the blood of women with breast cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 1974;10(8):477-82.
5.	<i>Zumoff B, Levin J, Rosenfeld RS, Markham M, Strain GW, Fukushima DK.</i> Abnormal 24-hr mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate in women with primary operable breast cancer. <i>Cancer Res</i> 1981 Sep;41(9 Pt 1):3360-3
6.	<i>Read GF, Wilson DW, Campbell FC, Holliday HW, Blamey RW, Griffiths K.</i> Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in postmenopausal women with primary breast cancer. <i>Eur J Cancer Clin Oncol</i> 1983 Apr;19(4):477-83
7.	<i>Gordon GB, Bush TL, Helzlsouer KJ, Miller SR, Comstock GW.</i> Relationship of serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing postmenopausal breast cancer. <i>Cancer Res</i> 1990 Jul 1;50(13):3859-62
8.	<i>Cameron EH, Griffiths K, Gleave E, Stewart HJ, Forrest AP, Campbell H.,</i> Benign and malignant breast disease in South Wales: a study of urinary steroids., <i>Br Med J.</i> 1970;4(738):768-71.
9.	<i>Bulbrook RD, Hayward JL, Spicer CC, Thomas BS.</i> Abnormal excretion of urinary steroids by women with early breast cancer. <i>Lancet.</i> 1962; 1238-40
10.	<i>Tominaga T, Tei N, Kitamura M, Taguchi T, Kudo Y.</i> Urinary excretion of steroids by Japanese women with breast cancer. <i>Gann</i> 1975 Jun;66(3):305-10
11.	<i>Hindy I, Prajda N, Tapolcsanyi L, Sellei C, Eckhardt S.</i> Investigation of 17-ketosteroid excretion in mastopathia and premenopausal breast cancer. <i>Arch Geschwulstforsch</i> 1975;45(5):453-6
12.	<i>Tominaga T, Tei N, Kitamura M, Taguchi T, Kudo Y.</i> Urinary excretion of steroids by Japanese women with breast cancer. <i>Gann</i> 1975 Jun;66(3):305-10
13.	<i>Kiricuta I, Frenkel Z, Munteanu S</i> Hormonal patterns in breast cancers. <i>Arch Geschwulstforsch</i> 1974;44(3):260-6
14.	<i>Kiricuta I, Frenkel Z, Munteanu S.</i> Levels of principal 17-ketosteroid fractions in urine of breast cancer patients with or without malignant evolutive push. <i>Arch Geschwulstforsch</i> 1978;48(6):565-8
15.	<i>Juricskay S, Szabo I, Kett K.</i> Urinary steroids at time of surgery in postmenopausal women with breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 1997;44(1):83-9.
16.	<i>Thijssen JH, van Landeghem AA, Poortman J.</i> Uptake and concentration of steroid hormones in mammary tissues. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 1986;464:106-16.
17.	<i>Stoll BA.</i> Dietary supplements of dehydroepiandrosterone in relation to breast cancer risk. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 1999;53(10):771-5. Review.
18.	<i>Lissoni P, Rovelli F, Giani L, Mandala M, Meregalli S, Barni S, Confalonieri G, Bonfanti A.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) secretion in early and advanced solid neoplasms: selective deficiency in metastatic disease. <i>Int J Biol Markers.</i> 1998;13(3):154-
19.	Source: Laboratoire Central, Bruxelles, 1992
20.	; <i>Cutler SY, Young JL.</i> <i>Third National Cancer Survey: incidence data.</i> Washington DC: National Cancer Institute Monograph; 1975; vol. 41
21.	<i>Cuzick J, Bulstrode JC, Stratton I, Thomas BS, Bulbrook RD, Hayward JL.</i> A prospective study of urinary androgen levels and ovarian cancer. <i>Int J Cancer</i> 1983 Dec 15;32(6):723-6
22.	<i>Heinonen PK, Koivula T, Pystynen P.</i> Decreased serum level of dehydroepiandrosterone sulfate in postmenopausal women with ovarian cancer. <i>Gynecol Obstet Invest</i> 1987;23(4):271-4
23.	<i>Blaakaer J, Hogdall CK, Hording U, Bennett P, Toftager-Larsen K, Daugaard S, Bock J.</i> Hormonal factors and prognosis in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 1993 Sep;51(1):21-7
24.	<i>Uozumi K, Uematsu T, Otsuka M, Nakano S, Takatsuka Y, Iwahashi M, Hanada S, Arima T.</i> Serum dehydroepiandrosterone and DHEA-sulfate in patients with adult T-cell leukemia and human T-lymphotropic virus type I carriers. <i>Am J Hematol</i> 1996;53(3):165-8
25.	<i>Lissoni P, Rovelli F, Giani L, Mandala M, Meregalli S, Barni S, Confalonieri G, Bonfanti A.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) secretion in early and advanced solid neoplasms: selective deficiency in metastatic disease. <i>Int J Biol Markers.</i> 1998;13(3):154-7
26.	<i>Hertoghe T, Nabet JJ.</i> La DHEA et les cancers. Dans: La DHEA, l'hormone du mieux-vivre. Presses du Châtelet 2002, Paris

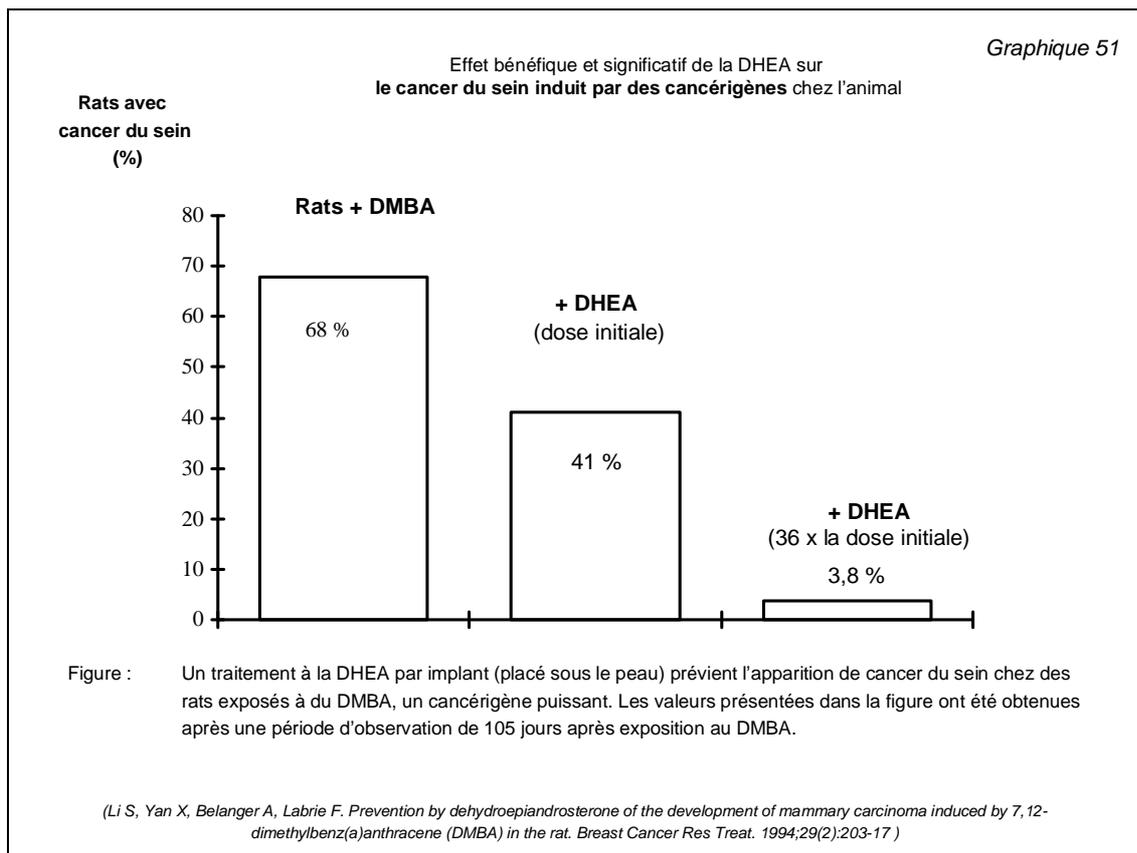
INEXACT, CORRECTIONS!

Chez l'animal: la DHEA aurait un rôle protecteur à condition de préserver les ovaires :

7. Les nombreuses expériences d'administration de cancérigènes du sein à des rats¹⁻⁹ et des souris¹² (avec maintien des ovaires) ont montré que **la fréquence d'apparition et la gravité des tumeurs cancéreuses du sein se réduisent fortement** et de manière proportionnelle lorsqu'on leur donne un supplément de **DHEA**

(l'incidence de ce cancer peut se réduire jusqu'à moins du dixième de l'incidence normale de tumeurs chez les rongeurs non protégés par un traitement à la DHEA!) (voir **graphiques 51 et 52**)¹.

8. **Les taux de DHEA qui protègent les rongeurs du cancer du sein** sont les mêmes que **les taux physiologiques retrouvés chez la jeune femme préménopausée**¹.
9. Apparemment, cette protection est possible à condition que **les souris femelles possèdent des ovaires**⁸⁻⁹. Après ablation des ovaires, en carence oestrogénique majeure, on peut favoriser chez ces souris l'apparition d'un cancer du sein induit par les cancérigènes⁸⁻¹⁰. Cette donnée doit inciter le médecin à ne prescrire de la DHEA à une femme postménopausée qu'en association avec un traitement oestroprogestatif substitutif bien ajusté.
10. La **protection** qu'offre la DHEA **contre** le cancer du sein s'étend aussi au **cancer du sein favorisé par une irradiation intense de l'animal**¹¹.
11. Le traitement à la DHEA de souris prédisposées à faire spontanément un cancer du sein peut significativement prévenir chez ces souris le développement **d'un cancer du sein (spontané)**¹³.
12. Le traitement à la DHEA inhibe aussi assez efficacement le développement du cancer des souris chez lesquelles des tumeurs de **cancer du sein d'origine humaine** ont été **implantées**¹⁴.
13. Un des grands chercheurs sur la DHEA, le prof. F. Labrie de l'université de Montréal au Canada, affirme après des années de recherche sur l'animal et l'humain que **la DHEA est libre de risque de cancer du sein et de l'utérus**. Une des expériences sous sa supervision montra d'ailleurs que le traitement à la DHEA de souris transgéniques prédisposées au cancer du sein élevait leur taux d'estradiol (par conversion d'une partie de la DHEA en oestrogènes), mais que malgré cette conversion une prévention de 30 à 50 % de la croissance et extension du cancer du sein fut obtenue¹⁵.
14. Pour d'autres cancers le traitement à la DHEA peut être bénéfique chez l'animal: cancers de l'utérus (voir **graphique 50**)¹⁶, de la prostate (voir supra), du pancréas¹⁷, de la thyroïde¹⁸⁻¹⁹, du foie²⁰⁻²⁴ (à doses raisonnables) (voir **graphique 50 plus haut**)¹⁷.



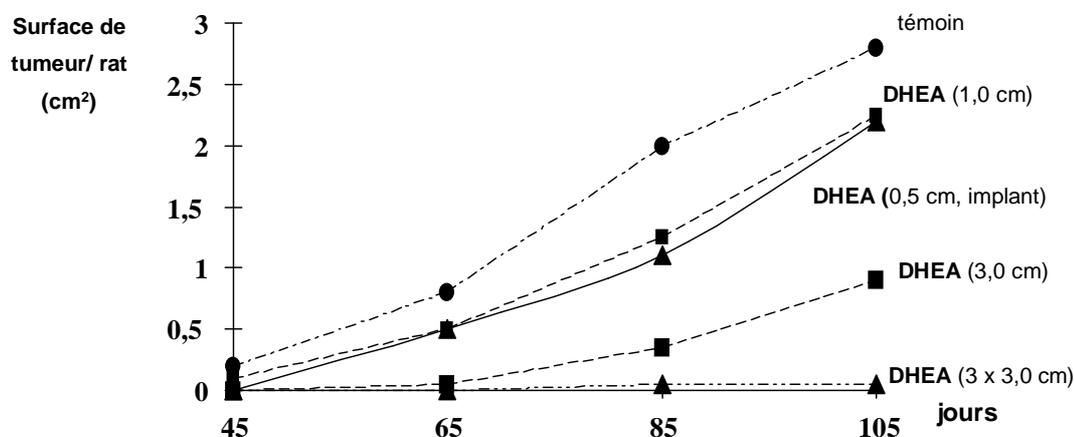
Effet bénéfiques et significatif de la DHEA sur
le cancer du sein chez l'animal

Figure : effet de doses croissantes de DHEA (relâchées de manière constante à partir d'implants) commencé 7 jours avant l'administration intragastrique de 20 mg of DMBA à des rats femelles intacts âgés de 50 à 52 jours. Plus importante est la dose de DHEA, plus le développement de cancer du sein est inhibé.

(Li S, Yan X, Belanger A, Labrie F. Prevention by dehydroepiandrosterone of the development of mammary carcinoma induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) in the rat. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;29(2):203-17)

1. Li S, Yan X, Belanger A, Labrie F. Prevention by dehydroepiandrosterone of the development of mammary carcinoma induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) in the rat. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;29(2):203-17.
2. Lubet RA, Gordon GB, Prough RA, Lei XD, You M, Wang Y, Grubbs CJ, Steele VE, Kelloff GJ, Thomas CF, Moon RD. Modulation of methylnitrosourea-induced breast cancer in Sprague Dawley rats by dehydroepiandrosterone: dose-dependent inhibition, effects of limited exposure, effects on peroxisomal enzymes, and lack of effects on levels of Ha-Ras mutations. *Cancer Res* 1998;58(5):921-6
3. Luo S, Labrie C, Belanger A, Labrie F. Effect of dehydroepiandrosterone on bone mass, serum lipids, and dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in the rat. *Endocrinology* 1997 Aug;138(8):3387-94
4. Luo S, Sourla A, Labrie C, Belanger A, Labrie F. Combined effects of dehydroepiandrosterone and EM-800 on bone mass, serum lipids, and the development of dimethylbenz(A)anthracene-induced mammary carcinoma in the rat. *Endocrinology* 1997;138(10):4435-44
5. Ratko TA, Detrisac CJ, Mehta RG, Kelloff GJ, Moon RC. Inhibition of rat mammary gland chemical carcinogenesis by dietary dehydroepiandrosterone or a fluorinated analogue of dehydroepiandrosterone. *Cancer Res* 1991;51(2):481-6
6. McCormick DL, Rao KV, Johnson WD, Bowman-Gram TA, Steele VE, Lubet RA, Kelloff GJ. "Exceptional chemopreventive activity of low-dose dehydroepiandrosterone in the rat mammary gland." *Cancer Res.* 1996 Apr 15;56(8):1724-6.
7. Gatto V, Aragno M, Gallo M, Tamagno E, Martini A, Di Monaco M, Brignardello E, Bocuzzi G. Dehydroepiandrosterone inhibits the growth of DMBA-induced rat mammary carcinoma via the androgen receptor. *Oncol Rep* 1998 Jan-Feb;5(1):241-3
8. Bocuzzi G, Aragno M, Brignardello E, Tamagno E, Conti G, Di Monaco M, Racca S, Danni O, Di Carlo F. Opposite effects of dehydroepiandrosterone on the growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinomas. *Anticancer Res* 1992 Sep-Oct;12(5):1479-83
9. Spinola PG, Marchetti B, Labrie F. Adrenal steroids stimulate growth and progesterone receptor levels in rat uterus and DMBA-induced mammary tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8(3):241-8
10. Inano H, Ishii-Ohba H, Suzuki K, Yamanouchi H, Onoda M, Wakabayashi. Chemoprevention by dietary dehydroepiandrosterone against promotion/progression phase of radiation-induced mammary tumorigenesis in rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995 Jul;54(1-2):47-53
11. Schwartz AG. Inhibition of spontaneous breast cancer formation in female C3H(Avy/a) mice by long-term treatment with dehydroepiandrosterone. *Cancer Res.* 1979;39(3):1129-32.
12. Green JE, Shibata MA, Shibata E, Moon RC, Anver MR, Kelloff G, Lubet R. 2-difluoromethylornithine and dehydroepiandrosterone inhibit mammary tumor progression but not mammary or prostate tumor initiation in C3(1)/SV40 T/t-antigen transgenic mice. *Cancer Res* 2001 Oct 15;61(20):7449-55
13. Couillard S, Labrie C, Belanger A, Candas B, Pouliot F, Labrie F. Effect of dehydroepiandrosterone and the antiestrogen EM-800 on growth of human ZR-75-1 breast cancer xenografts. *J Natl Cancer Inst* 1998 May 20;90(10):772-8

14. Pashko LL, Schwartz AG, Abou-Gharbia M, Swern D. Inhibition of DNA synthesis in mouse epidermis and breast epithelium by dehydroepiandrosterone and related steroids. <i>Carcinogenesis</i> 1981;2(8):717-21
15. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. <i>Front Neuroendocrinol</i> 2001 Jul;22(3):185-212
16. Rao AR. Inhibitory action of dehydroepiandrosterone on methylcholanthrene-induced carcinogenesis in the uterine cervix of mouse. <i>Cancer Lett</i> 1989 Apr;45(1):1-5;
17. Muscarella P, Boros LG, Fisher WE, Rink C, Melvin WS. Oral dehydroepiandrosterone inhibits the growth of human pancreatic cancer in nude mice. <i>J Surg Res.</i> 1998;79(2):154-7
18. Ghinea E, Dumitriu L, Stefanovici G, Pop A, Damian A, Handoca A, Stanciu R. Protein content and thyroid hormone release in vitro by differentiated thyroid cancer cells in the presence of estradiol, dehydroepiandrosterone, polypeptidic hormones and pesticides. <i>Endocrinologie.</i> 1988;26(3):165-71
19. Moore MA, Thamavit W, Tsuda H, Sato K, Ichihara A, Ito N. Modifying influence of dehydroepiandrosterone on the development of dihydroxy-di-n-propylnitrosamine-initiated lesions in the thyroid, lung and liver of F344 rats <i>Carcinogenesis</i> 1986 Feb;7(2):311-6
20. Garcea R, Daino L, Pascale R, Frassetto S, Cozzolino P, Ruggiu ME, Feo F. Inhibition by dehydroepiandrosterone of liver preneoplastic foci formation in rats after initiation-selection in experimental carcinogenesis. <i>Toxicol Pathol</i> 1987;15(2):164-9
21. Weber E, Moore MA, Bannasch P. Phenotypic modulation of hepatocarcinogenesis and reduction in N-nitrosomorpholine-induced hemangiosarcoma and adrenal lesion development in Sprague-Dawley rats by dehydroepiandrosterone. <i>Carcinogenesis</i> 1988 Jul;9(7):1191-5
22. Moore MA, Weber E, Thornton M, Bannasch. Sex-dependent, tissue-specific opposing effects of dehydroepiandrosterone on initiation and modulation stages of liver and lung carcinogenesis induced by dihydroxy-di-n-propylnitrosamine in F344 rats. <i>Carcinogenesis</i> 1988 Aug;9(8):1507-9
23. Thornton M, Moore MA, Ito N. Modifying influence of dehydroepiandrosterone or butylated hydroxytoluene treatment on initiation and development stages of azaserine-induced acinar pancreatic preneoplastic lesions in the rat. <i>Carcinogenesis</i> 1989 Feb;10(2):407-10
24. Simile M, Pascale RM, De Miglio MR, Nufriis A, Daino L, Seddaiu MA, Muroi MR, Rao KN, Feo F. Inhibition by dehydroepiandrosterone of growth and progression of persistent liver nodules in experimental rat liver carcinogenesis. <i>Int J Cancer</i> 1995 Jul 17;62(2):210-5
25. Hertoghe T, Nabet JJ. La DHEA et les cancers. Dans: La DHEA, l'hormone du mieux-vivre. Presses du Châtelet 2002, Paris

CANCER du sein et oestrogènes

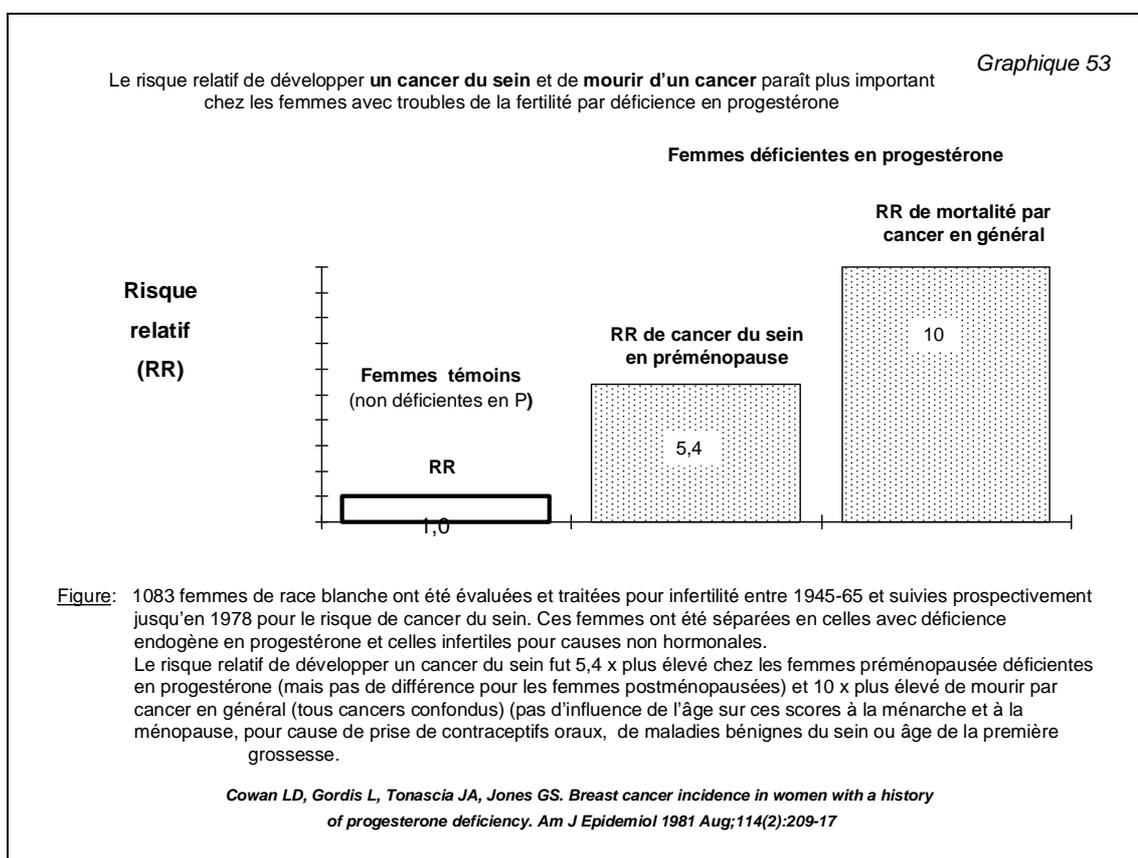
Peurs injustifiées des oestrogènes?

Le bon sens à propos des traitements hormonocorrecteurs de la ménopause a très bien été résumé par le professeur Birkhauser. Comme l'affirme ce professeur de gynécologie de l'Université de Berne, **il ne faut pas « avoir de peur injustifiée de carcinomes induits par les hormones. Un traitement hormonosubstitutif correct garantit un traitement réussi des symptômes subjectifs de la déficience en oestrogènes et une prévention d'ostéoporose postménopausée^{1,5}, des maladies cardiovasculaires¹⁻⁵ et de la Maladie d'Alzheimer⁷⁻⁸. »** A noter aussi que **le traitement hormonosubstitutif de la ménopause diminue également le risque de cancer colorectal^{9,10}**. Par contre, ne pas traiter la carence oestrogénique de la ménopause comporte des risques sérieux. « *Chez les femmes postménopausées non substituées, le risque de mourir d'un infarctus du myocarde est dix fois plus élevé que celui de mourir d'un carcinome du sein ou des conséquences d'une fracture de la tête fémorale. L'incidence de carcinome du sein n'est pas plus élevée chez les femmes bénéficiant d'une association correcte d'un œstrogène avec un progestatif jusqu'à 5 ans de traitement comparé aux témoins non traités. Même si certains auteurs, mais pas tous, soupçonnent une augmentation légère du risque relatif de carcinome du sein (jusqu'à approximativement 1.5) après 10 années ou plus de prise de traitement hormonosubstitutif, la mortalité globale des femmes substituées est clairement inférieure à celle de la population non-substituée.* »^{1,2-6}

Mais le professeur Birkhauser va plus loin. Il n'évite pas le sujet tabou du traitement hormonosubstitutif des femmes qui ont eu un cancer du sein. Ainsi, il écrit: « *Cependant, le but final n'est pas la prolongation de la vie, mais une meilleure qualité de vie. Cette qualité de vie est souvent misérable chez les femmes traitées pour un cancer du sein. A une femme, l'on ne devrait pas refuser le traitement hormonosubstitutif si elle vit deux ans sans récurrence et si elle appartient au sous-groupe où le traitement adjuvant au tamoxifène est approprié.* »¹ De plus, rappelons que les femmes qui ont eu un cancer du sein et sont traitées par un traitement hormonosubstitutif de la ménopause, n'ont pas de plus grand risque de récurrences. Certaines études ont même montré que cette incidence diminue¹¹.

Chez la femme. Les faits:

1. Les femmes qui ont des **tumeurs cancéreuses du sein riches en récepteurs aux oestrogènes** (et /ou progestérone) **survivent également plus longtemps** et ont une forme **moins agressive** de tumeur, contrairement à celles qui ont des tumeurs pauvres en récepteurs aux oestrogènes. De plus, des taux élevés de récepteurs oestrogéniques d'une tumeur semblent associés à une moindre gravité de celle-ci: absence ou peu de nécrose, d'invasion des vaisseaux sanguins (vasculaires) et d'infiltrations tumorales lymphocytiques¹²⁻¹⁶.
2. Un **taux d'estradiol élevé dans le sang à la ménopause** peut donner une tendance au **bon pronostic en cas d'apparition de cancer du sein** chez une femme postménopausée¹⁷.
3. Selon une série d'études, on observe chez **les femmes qui ont un cancer du sein** ou chez les **populations à risque plus élevé de cancer du sein** un **taux relativement plus bas d'oestriol par rapport à ceux d'oestrone et d'oestradiol**. Il semble qu'un taux élevé d'oestriol, l'oestrogène de la grossesse, protégerait contre le cancer du sein¹⁸⁻²³.
4. Des **femmes pauvres en progestérone** (comme les femmes qui souffrent d'infertilité due à une carence en progestérone) auraient, selon une étude, **un risque de cancer du sein bien plus élevé (jusqu'à 5,4 fois plus)** que celles qui souffrent d'infertilité due à d'autres causes et un ont taux suffisant en progestérone, taux en toute apparence protecteur contre le développement du cancer du sein comme le démontrent plusieurs études scientifiques. D'autre part cette même étude a observé un risque de mourir par cancer (tous cancers confondus) 10 x plus élevé (voir graphique 53)²⁴. Ce ne seraient pas les taux d'oestrogènes élevés qui poseraient problème, mais la déficience en progestérone donnant un taux de progestérone insuffisant pour contrebalancer les oestrogènes.



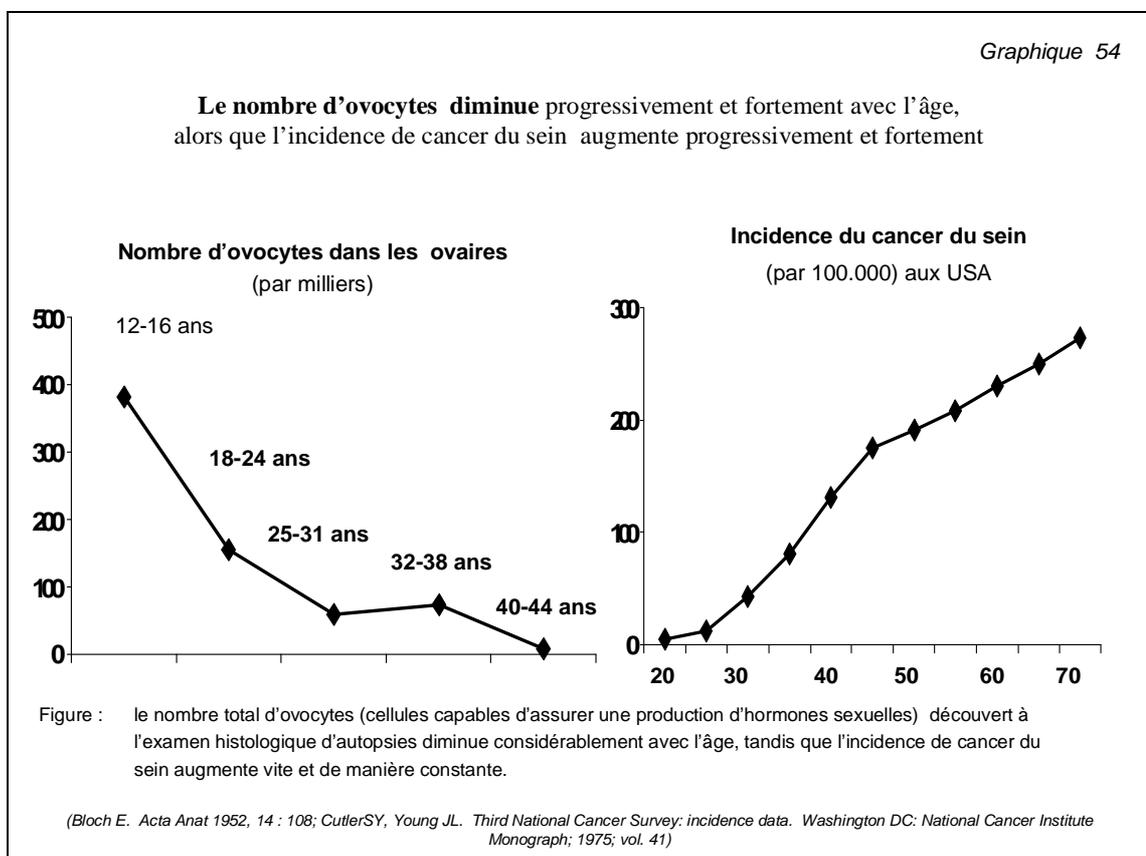
Le traitement:

Chez la femme, **le traitement aux oestrogènes** diminuerait l'incidence du cancer en général, mais serait légèrement protecteur contre, neutre ou légèrement favorisateur du cancer du sein selon la voie d'administration, les doses utilisées et le sujet qui en prend :

5. Le traitement substitutif aux oestrogènes paraît **réduire l'incidence du cancer (en général)** (-14 %) comparé aux femmes postménopausées qui ne prennent pas de traitement²⁵.
6. Le traitement substitutif aux oestrogènes a pu dans diverses études **diminuer l'incidence du cancer du sein**²⁶⁻³³. Dans certaines autres études **le risque de cancer du sein lors de traitement aux oestrogènes n'est pas plus élevé**³⁴.

7. Les femmes qui ont une **histoire familiale positive de cancer du sein** et prennent un traitement aux oestrogènes, ont **une mortalité considérablement diminuée**^{35,37}. Une étude a suggéré que ces patientes auraient une légère augmentation du risque de cancer du sein si elles prenaient un traitement hormono-substitutif³⁶, mais une autre étude à grand échelle (Nurse's Health Study américaine) a montré que ces patientes avaient de toute façon un risque de mortalité considérablement diminué si elles prenaient un traitement hormonosubstitutif³⁷. A noter, qu'une autre étude a montré que les femmes avec histoire familiale de cancer du sein font généralement des cancers du sein moins agressifs et de meilleur pronostic³⁸ lors d'un traitement.
8. Lorsqu'un traitement aux oestrogènes a été pris **avant de faire un cancer du sein**:
 - a. les tumeurs sont en **général moins agressives, plus petites, avec plus de récepteurs stéroïdiens positifs** (tumeurs plus différenciées, moins malignes), ont moins de métastases, présentent **un meilleur pronostic** et font **moins de récurrence**³⁹⁻⁴¹.
 - b. **la mortalité par cancer du sein** est significativement **plus basse**⁴²⁻⁴⁴.
 - c. **la mortalité globale** (pour toutes causes confondues) ajustées à l'âge est significativement **plus basse** (de -20 à -40 %) également dans la plupart des études publiées à ce jour. La réduction se porte surtout sur la réduction de mortalité par maladie artériosclérotique, par maladie cérébrovasculaire, la mortalité par cancer était aussi réduite, cependant pas de manière statistiquement toujours significative. La réduction de mortalité continue à s'accroître lors de durée plus importante de prise de traitement^{37,45-48}.
 - d. les femmes qui prennent un traitement aux oestrogènes, pourraient, d'après d'autres études, avoir un risque accru de cancer du sein⁴⁹⁻⁵³, mais si elles développent un cancer, leur **mortalité par cancer du sein** serait **moindre**⁴⁸.
9. D'autre part, **ces études d'augmentation du risque de cancer du sein** lors de prise préalable d'oestrogènes ont subi de **multiple critiques**⁵⁴⁻⁵⁵.
 - a. elles sont généralement **rétrospectives**⁵⁴, le lien oestrogènes-cancer du sein n'est pas toujours évident⁵⁵.
 - b. elles n'ont souvent **pas mentionné le type de préparations** prises⁵⁴.
 - c. elles ont généralement investigué l'utilisation d'**oestrogènes oraux**⁵⁵. La prise par voie orale implique une absorption digestive des oestrogènes. Après absorption, ces oestrogènes passent et s'accumulent dans le foie avant d'arriver dans la circulation sanguine. Cette accumulation excessive d'oestrogènes dans le foie le met sous influence oestrogénique de manière dominante, ce qui crée une formation excessive de protéines plasmatiques (transporteuses d'hormones), qui vont envahir le sang et y séquestrer dans toute une série d'hormones. Cette séquestration va diminuer considérablement la biodisponibilité de nombreuses hormones immunostimulantes ou susceptibles de protéger contre le cancer (androgènes et oestradiol liés à la SHBG, hormones thyroïdiennes liées à la TBG, progestérone liée à la transcortine, somatoméline C et hormone de croissance liées à la IGF-BP-3 et GHBP respectivement, etc.) Conséquence numéro 1: réduction des réactions métaboliques stimulées par ces hormones, y compris des réactions immunitaires de défense contre le cancer. Ce qui peut expliquer pourquoi le risque de cancer du sein semble augmenté de manière plus importante lors de prise d'oestrogènes oraux que lors de traitement par voie transdermale ou parentérale, voies qui apparemment présentent moins d'inconvénient et plus de sécurité face au cancer.
 - d. De plus, les oestrogènes utilisés et examinés étaient classiquement des **produits étrangers au corps humain et de structure différente** que celle de l'oestradiol humain: **produits de synthèse comme l'éthinylestradiol de la pilule contraceptive ou d'origine équine comme les oestrogènes conjugués**^{54,55}, qui ne sont pas à 100 % adaptés au corps humain et au tissu mammaire en particulier, et généralement plus toxiques⁵⁶.
10. L'administration d'un traitement aux **oestrogènes** à des **femmes qui ont eu un cancer du sein**, ne donne **pas plus de récurrences**⁵⁷⁻⁶³. Selon certaines études, une diminution du nombre de récurrences pourraient même être notées chez celles qui prennent des progestogènes en plus. Des études prospectives ont déjà commencé dans plusieurs pays^{57,63}.
11. Des études montrent **l'amélioration du pronostic de survie après cancer** lors de l'adolescence, lorsqu'augmente les taux d'hormones féminines chez la jeune fille⁶⁴⁻⁶⁵.
12. Le pronostic d'un cancer du sein est meilleur chez les femmes qui ont un **taux plus élevé de progestérone**. On connaît l'action protectrice de la progestérone contre toute prolifération excessive par les oestrogènes⁶⁶⁻⁶⁷.
13. Plusieurs études ont montré que **le pronostic de survie** était **meilleur** et le risque de récurrence plus faible chez les femmes atteintes de cancer du sein si on les **opérait dans la seconde moitié du cycle, la phase lutéale**, période où les taux des oestrogènes et de la progestérone sont élevés⁶⁸⁻⁷⁸. Les résultats de ces études ont été confirmées par méta-analyse⁷⁶⁻⁷⁷. Quelques études n'ont pas montré de différence significative⁷⁹⁻⁸³.
14. Le **traitement à la progestérone naturelle** est apparemment (contrairement à certains dérivés de synthèse de la progestérone) **efficace pour contrer le développement de kystes et de cancer du sein, la mastalgie**, etc. pouvant survenir lors de traitements oestrogéniques seuls.⁸⁴⁻⁸⁶

15. Un **signe qui peut précéder de beaucoup d'années le cancer du sein est la mastalgie**⁸⁷ causé par un œdème local au niveau des seins, lui-même favorisé par un déséquilibre estrogène/progestérone et corrigible par l'administration supplémentaire de progestérone. Un déséquilibre persistant oestroprogestatif au niveau des seins peut amener la formation de kystes du sein. Les femmes (jeunes surtout) qui présentent des kystes du sein ont une incidence plus élevée de cancer du sein⁸⁸⁻⁹¹. La survenue de mastalgie peut alerter le médecin et son patient qu'un état favorisant le cancer du sein est là, et qu'il peut y remédier, et corriger le problème à temps. (A noter que l'administration de progestérone naturelle ne semble pas diminuer les bénéfices cardiovasculaires des oestrogènes, contrairement à certains dérivés de synthèse⁹²³).
16. Avec l'âge, le nombre d'ovocytes, capables d'assurer une production d'hormones diminue rapidement jusqu'à disparaître à la ménopause. Suite à cette disparition d'ovocytes en fin de vie reproductive le taux d'hormones ovariennes chute dramatiquement, alors qu'en même temps l'incidence du cancer du sein continue à augmenter progressivement et fortement au-delà de la ménopause, ce qui plaide contre l'implication de glandes endocrines comme les ovaires dans la genèse du cancer du sein, mais plutôt pour **l'implication de la déficience ovarienne comme un facteur favorisant le cancer du sein** (voir graphique 54)⁹⁴⁻⁹⁵.



17. D'après certaines études, **l'effet protecteur des oestrogènes sur les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose paraît l'emporter sur presque tous les risques des oestrogènes**^{1-6,96}. Ces données à elles seules suffiraient déjà à justifier leur utilisation, et à ne pas avoir peur de la petite partie de DHEA qui se transforme en oestradiol dans un traitement hormonosubstitutif qui inclut une dose suffisante de progestérone (naturelle de préférence).

Etudes sur les effets généraux bénéfiques des traitements aux oestrogènes pour les femmes (déficientes en oestrogènes)	
1.	<i>Birkhauser M.</i> Hormone replacement therapy after treatment of breast carcinoma. Schweiz Med Wochenschr 1998 Oct 24;128(43):1675-89
2.	<i>Paganini-Hill A.</i> The risks and benefits of estrogen replacement therapy: Leisure World. Int J Fertil Menopausal Stud 1995;40 Suppl 1:54-62
3.	<i>Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH.</i> Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996 Aug 15;335(7):453-61

4. <i>Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ.</i> A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. <i>Ann Intern Med</i> 2000 Dec 19;133(12):933-41
5. <i>Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, Naessen T, Persson I.</i> Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. <i>Epidemiology</i> 1999 Sep;10(5):476-80
6. <i>Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I.</i> Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. <i>Epidemiology</i> 1997 Jan;8(1):59-65
7. <i>Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E.</i> A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. <i>Neurology</i> 1997 Jun;48(6):1517-21
8. <i>Paganini-Hill A, Henderson VW.</i> Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. <i>Arch Intern Med</i> 1996 Oct 28;156(19):2213-7
9. <i>Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ.</i> Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. <i>Am J Med</i> 1999 May;106(5):574-82
10. <i>Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, Fuchs C, Stampfer MJ.</i> Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. <i>Ann Intern Med</i> 1998 May 1;128(9):705-12
11. <i>Braendle W.</i> Hormone replacement therapy in women with breast cancer. <i>Anticancer Res</i> 1998 May-Jun;18(3C):2253-5
Etudes où une tumeur du sein riche en récepteurs de l'oestradiol (qui donc répond bien aux oestrogènes), est à meilleur pronostic (elle garde d'ailleurs une plus grande différenciation, indice d'une moindre malignité).
12. <i>Salazar-Esquivel EL, Morales-Najar R, Calzada-Sanchez L.</i> Infiltrating duct breast carcinoma: the role of estradiol and progesterone receptors. <i>Ginecol Obstet Mex.</i> 1994 Mar; 62: 85-90
13. <i>Heise E, Gorlich M.</i> Estradiol receptor and prognosis in human breast cancer and its metastases. <i>Neoplasma.</i> 1993
14. <i>Nagai MA, Marques LA, Yamamoto L, Fujiyama CT, Brentani MM.</i> Estrogen and progesterone receptor mRNA levels in primary breast cancer: association with patient survival and other clinical and tumor features. <i>Int J Cancer.</i> 1994 Nov 1; 59(3): 351-6
15. <i>Mason BH, Holdaway IM, Mullins PR, Yee LH, Kay RG.</i> Progesterone and estrogen receptors as prognostic variables in breast cancer. <i>Cancer Res</i> 1983 Jun;43(6):2985-90
16. <i>Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M.</i> Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Operadel Duomo, Pisa, Italy. <i>Climacteric</i> 2001 Sep;4(3):181-93
Etude où le taux d'oestradiol au moment de la chirurgie donne une tendance à u meilleur pronostic chez les femms postménopausées atteintes d'un cancer du sein
17. <i>Holmberg L, Norden T, Lindgren A, Wide L, Degerman M, Adami HO.</i> Pre-operative oestradiol levels - relation to survival in breast cancer. <i>Eur J Surg Oncol</i> 2001 Mar;27(2):152-6
Etudes où un effet protecteur contre le cancer du sein chez les femmes qui ont un taux relativement plus élevé d'oestriol par rapport aux l'oestrone et l'oestradiol peut être suggéré
18. <i>MacMahon B, Cole P, Brown JB, Aoki K, Lin TM, Morgan RW, Woo NC.</i> Urine oestrogen profiles of Asian and North American women. <i>Int J Cancer.</i> 1974 Aug 15;14(2):161-7.
19. <i>MacMahon B, Cole P, Brown JB, Aoki K, Lin TM, Morgan RW, Woo N.</i> Oestrogen profiles of Asian and North American women. <i>Lancet.</i> 1971 Oct 23;2(7730):900-2.
20. <i>Ursin G, Wilson M, Henderson BE, Kolonel LN, Monroe K, Lee HP, Seow A, YuMC, Stanczyk FZ, Gentzschlein E</i> Do urinary estrogen metabolites reflect the differences in breast cancer risk between Singapore Chinese and United States African-American and white women? <i>Cancer Res.</i> 2001 Apr 15;61(8):3326-9.
21. <i>Ursin G, London S, Stanczyk FZ, Gentzschlein E, Paganini-Hill A, Ross RK, Pike MC.</i> Urinary 2-hydroxyestrone/16alpha-hydroxyestrone ratio and risk of breast cancer in postmenopausal women. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1999 Jun 16;91(12):1067-72
22. <i>Lemon HM.</i> Pathophysiologic considerations in the treatment of menopausal patients with oestrogens; the role of oestriol in the prevention of mammary carcinoma. <i>Acta Endocrinol Suppl (Copenh)</i> 1980;233:17-27
23. <i>Vorherr H, Messer RH.</i> Breast cancer: potentially predisposing and protecting factors. Role of pregnancy, lactation, and endocrine status. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1978 Feb 1;130(3):335-58
Etude où la déficience en progestérone favorise le cancer du sein chez la femme préménopausée
24. <i>Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS.</i> Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. <i>Am J Epidemiol</i> 1981 Aug;114(2):209-17
Etudes où le traitement aux œstrogènes réduisait l'incidence du cancer en général
25. <i>Paganini Hill A.</i> The Leisure World Cohort Study in The Treatment of the Postmenopausal Women- Lobo RA, Ed Paven Press - NY, 1994; p. 401: table 1.
Etudes où le traitement aux œstrogènes réduisait l'incidence du cancer du sein
26. <i>Gambrell RD Jr.</i> Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. <i>South Med J.</i> 1984 Dec; 77(12): 1509-15.
27. <i>Gambrell RD Jr, Maier RC, Sanders BI.</i> Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen progestogen users.. <i>Obstet Gynecol</i> 1983 Oct;62(4):435-43
28. <i>Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW.</i> The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. <i>JAMA.</i> 1987 Jan 9; 257(2): 209-15.

29. <i>Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM.</i> Estrogen replacement II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. <i>Obstet Gynecol.</i> 1979; 54: 74-9
30. Lauritzen C et al. Risks of endometrial and mammary cancer morbidity and mortality in long-term estrogen treatment. In <i>The Climacteric -An Update</i> , ed by van Herendaal H & B, Riphagen FE, Goessens L, van der Pars H Lancaster, England, MTP Press Ltd 1984; 207
31. <i>Davelaar EM, Gerretsen G, Relyveld J.</i> No increase in the incidence of breast carcinoma with subcutaneous administration of estradiol <i>Ned Tijdsch Geneeskd.</i> 1991 Apr 6 ; 135(14): 613-5
32. <i>Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW, Helmrich SP, Stolley PD, Schottenfeld. D; Shapiro S.</i> <i>Am J Epidemiol</i> 1984 Feb;119(2):167-76 Breast cancer and oral contraceptive use.
33. <i>Kaufman DW, Miller DR, Rosenberg, Miller DR, Rosenberg L, Helmrich SP, Stolley P, Schottenfeld D, Shapiro S.</i> Noncontraceptive estrogen use and the risk of breast JAMA 1984 Jul 6;252(1):63-7
34. <i>Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KI, WT, Parker.</i> Effects of long term estrogen replacement therapy. II - Neoplasia. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 1979; 133: 537.
Etudes où l'oestrogénothérapie est bénéfique(pour la durée de vie) chez les femmes à histoire familiale de cancer du sein
35. <i>Sellers, TA, Mink, PJ, Cerhan, JR, g W, Anderson KE, Kushi LH, Folsom AR.</i> The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. <i>Ann Intern Med</i> 1997; 127:973.
36. <i>Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL.</i> A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. <i>JAMA</i> 1991 Apr 17;265(15):1985-90
37. <i>Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE.</i> Postmenopausal hormone therapy and mortality. <i>N Engl J Med</i> 1997; 336:1769
38. <i>Mohammed SN, Smith P, Hodgson SV, Fentiman IS, Miles DW, Barnes DM, Millis RR, Rubens RD</i> Family history and survival in premenopausal breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 1998 Jun;77(12):2252-6
Le traitement aux oestrogènes avant le cancer du sein:
=> donne des tumeurs moins agressives, plus petites, plus de récepteurs stéroïdiens positifs (tumeur plus différenciée, moins maligne), moins de métastases, meilleur pronostic, moins de récidence
39. <i>Gajdos C, Tarrter PI, Babinszki A.</i> Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. <i>Obstet Gynecol</i> 2000 Apr;95(4):513-8
40. <i>Holli K, Isola J, Cuzick J.</i> Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. <i>J Clin Oncol</i> 1998 Sep;16(9):3115-20
41. <i>Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, Enger S, Wan PC, Formenti S, Pike MC, Ross RK.</i> Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer? <i>Arch 1: J Clin Oncol</i> 2002 Feb 1;20(3):699-706
=> réduit la mortalité par cancer du sein
42. <i>Nanda K, Bastian LA, Schulz K.</i> Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a
43. <i>Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr.</i> Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. <i>Cancer Causes Control</i> 1996 Jul;7(4):449-57
44. <i>Schairer C, Gail M, Byrne C, Rosenberg PS, Sturgeon SR, Brinton LA, Hoover RN.</i> Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1999 Feb 3;91(3):264-70
=> réduit la mortalité globale
45. <i>Henderson BE, Paganini-Hill, A, Ross RK.</i> Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. <i>Arch Intern Med</i> 1991; 151:75.
46. <i>Ettinger, B, Friedman, GD, Bush, T, Quesenberry CP Jr.</i> Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. <i>Obstet Gynecol</i> 1996; 87:6.
47. <i>Jernstrom H, Frenander J, Ferno M, Olsson H.</i> Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. <i>Br J Cancer</i> 1999 Jul;80(9):1453-8
48. <i>Hunt K, Vessey M, McPherson K.</i> Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. <i>Br J Obstet Gynaecol.</i> 1987; 94: 620-35
Etudes trouvant un risque augmenté de faire un cancer du sein chez les femmes sous traitement substitutif de la ménopause
49. <i>Persson I, Thurffjell E, Bergstrom R, Holmberg L.</i> Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nested case-control study in a cohort of Swedish women attending mammography screening. <i>Int J Cancer</i> 1997 Sep 4;72(5):758-61
50. <i>Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R.</i> Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. <i>JAMA</i> 2000 Jan 26;283(4):485-91
51. <i>LeBlanc ES, Viscoli CM, Henrich JB.</i> Postmenopausal estrogen replacement therapy is associated with adverse breast. <i>J Womens Health Gend Based Med</i> 1999 Jul-Aug;8(6):815-23
52. <i>Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC.</i> Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2000 Feb 16;92(4):328-32
53. <i>Vessey MP.</i> Effect of endogenous and exogenous hormones on breast cancer: epidemiology. <i>Verh Dtsch Ges Pathol</i> 1997;81:493-501

Etudes contestant la validité des études précédentes
54. Creasman WT. Is there an association between hormone replacement therapy and breast cancer? <i>J Womens Health</i> 1998 Dec;7(10):1231-46
55. <i>Sitruk-Ware R</i> Hormone therapy of menopause and risk of breast cancer. <i>Polemics and Controversies. Presse Med</i> 1994 Jan 8-15;23(1):38-42
56. <i>Franceschi S</i> . Replacement therapy in menopause and risk for breast tumors. <i>Ann Ist Super Sanita</i> 1997;33(2):207-11
Etudes de traitement aux oestrogènes de femmes qui ont eu un cancer du sein (traité)
57. <i>Peters GN, Fodera T, Sabol J, Jones S, Euhus D</i> . "Estrogen replacement therapy after breast cancer: a 12-year follow-up." <i>Ann Surg Oncol</i> 2001 Dec;8(10):828-32
58. <i>Dew J, Eden J, Beller E, Magarey C, Schwartz P, Crea P, Wren B</i> . A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. <i>Climacteric</i> 1998 Jun;1(2):137-42
59. <i>Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, Nestle-Kramling C, Kuschel B, Dall P, Brumm C, Bender HG</i> . Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. <i>Oncology</i> 2001;60(3):199-206
60. <i>Marsden J, Whitehead M, A'Hern R, Baum M, Sacks N</i> . Are randomized trials of hormone replacement therapy in symptomatic women with breast cancer feasible? <i>Fertil Steril</i> 2000 Feb;73(2):292-9
61. <i>Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD Jr</i> . Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1999 Aug;181(2):288-95
62. <i>Seifert M, Galid A, Kubista E</i> . Estrogen replacement therapy in women with a history of breast cancer. <i>Maturitas</i> 1999 Jun 21;32(2):63-8
63. <i>Plu-Bureau G</i> . Hormone replacement therapy after breast cancer. <i>J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)</i> 2000 May;29(3):292-4
Etudes sur l'amélioration de la survie après cancer lorsqu'augmente les taux d'hormones féminines chez la jeune fille
64. <i>Adami HO, Bergstrom R, Holmberg L, Klareskog L, Persson I, Ponten J</i> . The effect of female sex
65. <i>Adami HO, Holmberg L, Persson I</i> . Survival and age at diagnosis in breast cancer. <i>N Engl J Med</i> . 1987 ; 316: 752.
Etudes sur l'impact positif sur la survie d'un taux élevé de progestérone (endogène) de la déficience lors de la chirurgie du cancer du sein
66. <i>Mohr PE, Wang DY, Gregory WM, Richards MA, Fentiman IS</i> . Serum progesterone and prognosis in operable breast cancer. <i>Br J Cancer</i> . 1996 Jun;73(12):1552-5.
67. <i>Badwe RA, Wang DY, Gregory WM, Fentiman IS, Chaudary MA, Smith P, Richards MA, Rubens RD</i> . Serum progesterone at the time of surgery and survival in women with premenopausal operable breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 1994;30A(4):445-8
Etudes sur l'amélioration du pronostic (absence de récurrence et durée de survie globale) lorsque la tumeur cancéreuse est opérée durant la phase lutéale (riche en oestrogènes et progestérone). Leur pronostic serait meilleur
68. <i>Cooper LS, Gillett CE, Patel NK, Barnes DM, Fentiman IS</i> . Survival of premenopausal breast carcinoma patients in relation to menstrual cycle timing of surgery and estrogen receptor/progesterone receptor status of the primary tumor. <i>Cancer</i> 1999 Nov 15;86(10):2053-8
69. <i>Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, Lesser ML</i> . Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival. <i>Ann Intern Med</i> 1991 Sep 1;115(5):337-42
70. <i>Saad Z, Vincent M, Bramwell V, Stitt L, Duff J, Girotti M, Jory T, Heathcote G, Turnbull I, Garcia B</i> . Timing of surgery influences survival in receptor-negative as well as receptor-positive breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> 1994;30A(9):1348-52.
71. <i>Saad Z, Bramwell V, Duff J, Girotti M, Jory T, Heathcote G, Turnbull I, Garcia B, Stitt L</i> . Timing of surgery in relation to the menstrual cycle in premenopausal women with operable breast cancer.: <i>Br J Surg</i> 1994 Feb;81(2):217-20
72. <i>Veronesi U, Luini A, Mariani L, Del Vecchio M, Alvez D, Andreoli C, Giacobone A, Merson M, Pacetti G, Raselli R, et al</i> . Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer. <i>Lancet</i> 1994 Jun 18;343(8912):1545-7
73. <i>Holli K, Isola J, Hakama M</i> . Prognostic effect of timing of operation in relation to menstrual phase of breast cancer patient—fact or fallacy. <i>Br J Cancer</i> 1995 Jan;71(1):124-7
74. <i>Love RR, Duc NB, Dinh NV, Shen TZ, Havighurst TC, Allred DC, DeMets DL</i> . Mastectomy and oophorectomy by menstrual cycle phase in women with operable breast cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2002 May 1;94(9):662-9
75. <i>Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M, O'Neill A, Thurlimann B, Rudenstam CM, Lindtner J, Collins J, Forbes J, Crivellari D, Coates A, Cavalli F, Simoncini E, Fey MF, Pagani O, Price K, Senn HJ</i> . Menstrual cycle and timing of breast surgery in premenopausal node-positive breast cancer: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. <i>Ann Oncol</i> 1997 Aug;8(8):751-6
76. <i>Vanek VW, Kadivar TF, Bourguet CC</i> . Correlation of menstrual cycle at time of breast cancer surgery to disease-free and overall survival. <i>South Med J</i> 1997 Aug;90(8):780-8
77. <i>Lemon HM, Rodriguez-Sierra JF</i> . Timing of breast cancer surgery during the luteal menstrual phase may improve prognosis. <i>Nebr Med J</i> 1996 Mar;81(3):73-8
78. <i>Badwe RA, Mittra I, Havaladar R</i> . Timing of surgery during the menstrual cycle and prognosis of breast cancer. <i>J Biosci</i> 2000 Mar;25(1):113-2
79. <i>Mangia A, De Lena M, Barletta A, Marzullo F, Attolico M, Stea B, Petroni S, Labriola A, Cellamare G, Digiesi G, Altieri R, Schittulli F, Paradiso A</i> . Timing of breast cancer surgery within the menstrual cycle: tumor proliferative activity, receptor status and short-term clinical outcome. <i>J Exp Clin Cancer Res</i> 1998 Sep;17(3):317-23

80. Tsuchiya A, Furukawa H, Kanno M, Kimijima I, Abe R. Lack of the relationship between menstrual status and timing of surgery in survival of premenopausal patients with breast cancer. <i>Fukushima J Med Sci.</i> 1996 Dec;42(1-2):11-6.
81. Jager W, Sauerbrei W. Effect of timing of surgery during the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 1995 Jun;34(3):279-87
82. Zhang B, Shao Y, Wang C. Prognosis of patients with breast cancer related to the timing of operation during menstrual cycle: a report of 218 patients. <i>Zhonghua Zhong Liu Za Zhi</i> 1996 May;18(3):203-7
83. Milella M, Nistico C, Ferraresi V, Vaccaro A, Fabi A, D'Ottavio AM, Botti C, Giannarelli D, Lopez M, Cortesi E, Foggi CM, Antimi M, Terzoli E, Cognetti F, Papaldo P. Breast cancer and timing of surgery during menstrual cycle: a 5-year analysis of 248 premenopausal women. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 1999 Jun;55(3):259-66
Etudes où la prise de progestérone diminue le risque de kystes et cancer du sein
84. Plu-Bureau G, Le MG, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. <i>Cancer Detect Prev</i> 1999;23(4):290-6
85. Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. <i>Br J Cancer</i> 1994 Aug;70(2):270-7
86. Lundgren S, Lonning PE. Influence of progestins on serum hormone levels in postmenopausal women with advanced breast cancer -II. A differential effect of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate on serum estrone sulfate and sex hormone binding globulin. <i>J Steroid Biochem.</i> 1990 Jun ; 36(1-2): 105-9.
87. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. <i>Br J Cancer</i> 1992 Jun;65(6):945-9
88. Deschamps M, Band PR, Coldman AJ, Hislop TG, Longley DJ. Clinical determinants of mammographic dysplasia patterns. <i>Cancer Detect Prev</i> 1996;20(6):610-9
89. Dixon JM, McDonald C, Elton RA, Miller WR. Risk of breast cancer in women with palpable breast cysts: a prospective study. <i>Edinburgh Breast Group. Lancet</i> 1999 May 22;353(9166):1742-5
90. Bruzzi P, Dogliotti L, Naldoni C, Bucchi L, Costantini M, Cicognani A, Torta M, Buzzi GF, Angeli A. Cohort study of association of risk of breast cancer with cyst type in women with gross cystic disease of the breast. <i>BMJ</i> 1997 Mar 29;314(7085):925-8
91. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, Schuyler PA. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. <i>N Engl J Med</i> 1994 Jul 7;331(1):10-5
92. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. <i>Circulation</i> 1998 Sep 22;98(12):1158-63
93. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effect of medroxyprogesterone acetate and norethisterone on serum-stimulated and estradiol-inhibited proliferation of human coronary artery smooth muscle cells. <i>Menopause</i> 2001 Jan-Feb;8(1):5-9 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Germany
Etudes épidémiologiques
94. Bloch E. <i>Acta Anat</i> 1952, 14: 108;
95. Cutler SY, Young JL. <i>Third National Cancer Survey: incidence data.</i> Washington DC: National Cancer Institute Monograph; 1975; vol. 41
Etude sur le traitement oestroprogestatif et la prévention de maladie cardiovasculaire
96. Wagner JD. Rationale for hormone replacement therapy in atherosclerosis prevention. <i>J Reprod Med</i> 2000 Mar;45(3 Suppl):245-58

Chez l'animal: les oestrogènes ont un rôle encore mal défini, tantôt protecteur du cancer du sein provoqué par certains cancérigènes, tantôt le favorisant lors de surdosage:

- Le traitement aux oestrogènes peut également empêcher partiellement les souris de développer un cancer du sein induit par certains cancérigènes. En effet, des expériences d'administration de cancérigènes à des souris femelles ont montré que le traitement à l'oestradiol^{1,6}, l'oestrone¹ et surtout oestriol¹⁻⁵ **réduirait fortement** à la fois **l'incidence du cancer du sein** (fréquence de cancer du sein de deux à dix fois moindre) **et sa gravité** (le nombre et l'extension des tumeurs).
- Il semblerait que **certaines métabolites de l'oestradiol sont plus protecteur** que d'autres contre le cancer du sein (2-hydroxyoestrone et oestriol)^{5,7}.

1. Lemon HM. Oestriol and prevention of breast cancer. <i>Lancet</i> 1973 Mar 10;1(7802):546-7
2. Lemon HM. Estriol prevention of mammary carcinoma induced by 7,12-dimethylbenzanthracene and procarbazine. <i>Cancer Res</i> 1975 May;35(5):1341-53
3. Vorherr H, Messer RH. Breast cancer: potentially predisposing and protecting factors. Role of pregnancy, lactation, and endocrine status. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1978 Feb 1;130(3):335-58
4. Wotiz HH, Beebe DR, Muller E. Effect of estrogens on DMBA induced breast tumors. <i>J Steroid Biochem</i> 1984 Apr;20(4B):1067-75
5. Abul-Hajj YJ. Effect of catechol estrogens on rat mammary tumors. <i>Cancer Res</i> 1979 Dec;39(12):4882-6
6. Kledzik GS, Bradley CJ, Marshall S, Campbell GA, Meites J. Effects of high doses of estrogen on prolactin-binding activity and growth of carcinogen-induced mammary cancers in rats. <i>Cancer Res</i> 1976 Sep;36(9 pt.1):3265-8

7. *Lemon HM.* Pathophysiologic considerations in the treatment of menopausal patients with oestrogens; the role of oestriol in the prevention of mammary carcinoma. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1980;233:17-27

Conclusion: Une majorité d'études scientifiques ne démontrent pas d'augmentation du risque de cancer hormonodépendants avec la DHEA, mais paraissent plutôt démontrer une certaine **action de protection contre ces cancers**.

Le "Par ailleurs, du fait de sa transformation hormonale, elle peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants" des Académiciens, ne nous semble pas "up to date" (et n'est pas une preuve de réelle prudence scientifique). Cette affirmation non nuancée est d'autant plus regrettable que **l'absence de traitement** d'une déficience en DHEA peut nuire à la santé sur de nombreux points y compris les maladies comme le cancer que craignent les Académiciens !

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

10. "La DHEA aurait montré, selon certains auteurs mais pas pour d'autres, un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes."

EXACT MAIS MERITE D'ETRE NUANCE!

- ❑ Cette affirmation pourrait faire penser que la DHEA n'aide pratiquement pas les **patients insuffisants surrénaliens**, ce qui n'est pas exact. Le plus souvent dans les études sur des patients en insuffisance surrénalienne des **effet significatifs** ont été démontrés, plus encore que chez des patients aux déficiences mineures.
- ❑ C'est d'ailleurs **l'insuffisance surrénalienne qui est l'indication par excellence d'un traitement par la DHEA** comme les membres du Belgian Society of Anti-Aging Medicine le répètent continuellement, **seule la vraie carence en DHEA peut être traitée**^{1,2}.

1 *Robinson B, Cutolo M.* Should dehydroepiandrosterone replacement therapy be provided with glucocorticoids? *Rheumatology (Oxford)* 1999 Jun;38(6):488-95

2 *Zelissen PM, Thijssen JH.* Role of prasterone (dehydroepiandrosterone) in substitution therapy for adrenocortical insufficiency. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001 Oct 20;145(42):2018-22

- ❑ Seule différence entre les Académiciens et les membres du Belgian Society of Anti-Aging Medicine: à partir de quand existe-t-il une carence?

EN EFFET, LES ACADEMICIENS ONT OMIS DE PRECISER:

5 CORRECTIONS:

ce qu'est pour eux **une vraie carence surrénalienne en DHEA** (voir **graphique 55**):

- ❑ **Une valeur inférieure au taux que la personne âgée avait quand elle avait 25-30 ans**¹, comme les membres expérimentés du Belgian Society of Anti-Aging Medicine le proposent ? Ce qui semble logique puisque la personne âgée garde en général un corps de grandeur plus ou moins identique à celle dont elle disposait lorsqu'elle était jeune adulte et que ce corps et ses tissus se sont formés et adaptés aux taux d'hormones du jeune adulte y compris celui de DHEA, et non pas aux taux nettement plus bas de l'adulte âgé.

1. *Young J, Couzinet B, Nahoul K, Brailly S, Chanson P, Baulieu EE, Schaison G.* Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2578-85

- ❑ Ou utilisent-ils le même critère de carence en DHEA que celui présenté dans de nombreuses études de traitement à la DHEA de personnes âgées¹⁻² (y compris l'étude "DHEAge" du professeur Baulieu dont ils parlent dans leur document)³: **un taux de DHEA sulfate inférieur de deux déviations standard à la valeur moyenne de celle du jeune adulte** (18-30 ans ; réf. homme de 18-30 ans = 1250-6190 ng/ml ; femme de 18-30 ans = 450-3800)⁴, donc en-dessous de 1250 ou 450 ng/ml selon le sexe ?

En dessous de quel taux de DHEA sulfate diagnostique-t-on une déficience en DHEA ?

Chez une personne âgée de plus de 70 ans de taille et constitution moyenne par exemple ?

A 25 ans elle avait probablement un taux plasmatique de DHEA sulfate proche de 2475 ng/ml

A 25 ans il avait probablement un taux plasmatique de DHEA sulfate proche de 3370 ng/ml

Valeurs de référence du taux de DHEA sulfate dans le sang (ng/ml)*		
Age	Femmes	Hommes
18- 30 ans	<u>450 ?</u> - (<u>2125 ?</u>)-3800	<u>1250 ?</u> - (<u>3720 ?</u>)- 6190
31- 50 ans	120 - 3790	590 - 4520
51- 60 ans	< 2450	200 - 4130
61- 83 ans	<u>à 0 ?</u> < 1150	<u>100 ?</u> - 2850

(*Quest Diagnostics Incorporated (Reference Manual 2002),

1	<i>Johannsson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA, Karlsson FA.</i> Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2002 May;87(5):2046-52
2	<i>Callies F, Arlt W, Siekmann L, Hubler D, Bidlingmaier F, Allolio B.</i> Influence of oral dehydroepiandrosterone (DHEA) on urinary steroid metabolites in males and females. <i>Steroids</i> 2000 Feb;65(2):98-102
3	<i>Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F.</i> Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 2000;97(8):4279-84: et le comparer avec le texte " Endocrinologie et vieillissement "
4	valeurs de références des hommes ou femmes à partir de 61 ans, présentées par le Quest Diagnostics Incorporated, le plus grand laboratoire d'analyses médicales américain et comparables aux laboratoire belges

- Ou affirment-ils, contre ce qui nous semble être le bon sens, qu'une carence en DHEA chez une **personne âgée** n'apparaît **que quand le taux de DHEA sulfate devient inférieur de deux déviations standard à la valeur moyenne de celle des adultes de même âge**¹⁻², donc par exemple pour un homme de 61 ans ou plus en-dessous 100 ng/ml (réf. =100-2850 ng/ml³) soit plus de 30 fois inférieur à la valeur moyenne à 25 ans (3500 ng/ml, réf.18-30 ans = 1250-6190 ng/ml) ? Et que faire alors pour une femme chez qui la valeur de référence inférieure se situe dans beaucoup de laboratoires à 0 (ref. = 0-1150)³ ?! Ne la traiter que quand elle a **une valeur à 0 ? C'est-à-dire une absence absolument totale en DHEA** ???

1	<i>Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM.</i> Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2000 Nov;53(5):561-8
2	<i>Gebre-Medhin G, Husebye ES, Mallmin H, Helstrom L, Berne C, Karlsson FA, Kampe O.</i> Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2000 Jun;52(6):775-80
3	valeurs de références des hommes ou femmes à partir de 61 ans, présentées par le Quest Diagnostics Incorporated (Reference Manual 2002), le plus grand laboratoire d'analyses médicales américain et comparables aux laboratoire belges

- Ou prétendent-ils qu'un traitement à la DHEA ne peut s'envisager **que quand il y a une déficience corticosurrénalienne globale avec taux de cortisol, DHEA et aldostérone effondrés**¹, comme l'on pourrait déduire de leur affirmation "*L'insuffisance corticosurrénalienne vraie constitue la seule indication indiscutable d'un traitement par DHEA*" ?

1 Zelissen PM, Thijssen JH. Role of prasterone (dehydroepiandrosterone) in substitution therapy for adrenocortical insufficiency. Ned Tijdschr Geneesk 2001 Oct 20;145(42):2018-22

- ❑ Ou que lors d'un traitement hormonosubstitutif de la ménopause avec oestrogènes oraux¹, parce que ces préparations diminuent le taux de DHEA (sulfate) et autres androgènes dans le sang ?

1 Casson PR, Elkind-Hirsch KE, Buster JE, Hornsby PJ, Carson SA, Snabes MC. Effect of postmenopausal estrogen replacement on circulating androgens. Obstet Gynecol 1997 Dec;90(6):995-8

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

11. "Elle fait l'objet d'un programme de développement clinique dans le traitement du lupus."

OK!

12. "En conclusion, l'utilisation de la DHEA dans les troubles liés à la sénescence ne nous paraît pas défendable"

PAS DEFENDABLE, INEXACT, 2 CORRECTIONS!

pour deux raisons :

1/ Les justifications citées par les Académiciens sont inexactes

2/ Ce qui n'est humainement pas défendable, c'est de faire pression sur les médecins pour qu'ils ne prescrivent pas de DHEA, alors que:

- ❑ Le traitement à la DHEA a des **effets bénéfiques démontrés** dans de nombreuses études contrôlées
- ❑ Le traitement à la DHEA offre **une grande marge de sécurité**
- ❑ Le traitement à la DHEA est **déjà en circulation et facile d'accès** sans intervention du médecin. **Le risque d'auto-médication néfaste est réel et existe déjà.**
- ❑ **Les personnes âgées ne peuvent plus attendre:** les personnes âgées n'ont **plus le temps d'attendre les résultats d'autres recherches sur la DHEA pour en prendre**¹⁻². Chaque jour, ils vieillissent inutilement un petit peu plus sans traitement à la DHEA car une part (modeste?) de ce vieillissement est due plus que probablement au manque de DHEA, carence relativement facile à traiter. Il est vrai que la DHEA n'est probablement pas la plus puissante des hormones pour ralentir le vieillissement. Elle n'est pas aussi indispensable à la survie à court terme que le cortisol, l'insuline ou les hormones thyroïdiennes par exemple. Néanmoins, l'on peut légitimement affirmer maintenant sur base de toutes les études existantes qu'elle peut améliorer significativement la santé et la qualité de vie, et serait susceptible, chez certains hommes vieillissant du moins, d'améliorer la longévité.

1 Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. N Engl J Med 1986;315(24):1519-24

2 Mazat L, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, Baulieu EE. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(14):8145-50

❑ LA SOCIETE NE PEUT PLUS ATTENDRE

La population vieillit vite, ce qui représente **un fardeau économique et social bientôt insupportable**. Toute thérapie médicale pouvant atténuer ou même inverser partiellement le vieillissement comme celui de la DHEA, est à encourager. Le traitement à la DHEA chez des personnes âgées a permis d'inverser significativement l'évolution de toute une série de paramètres physiques et biologiques qui se dégradent avec le vieillissement. Ainsi, **le traitement correcteur à la DHEA peut augmenter** significativement à doses physiologiques la densité minérale osseuse, la masse maigre, divers paramètres de l'immunité, les taux de DHEA, androstènedione et d'androstane diol glucuronide et **peut diminuer** significativement la graisse du corps, la sécheresse de la peau, les taux dans le sang de cholestérol total, d'insuline, la glycémie, pour ne nommer que certains effets. Le traitement à la DHEA **peut améliorer** significativement la qualité de la vie et l'humeur. **Chez l'animal**, pratiquement toutes **les maladies liées à l'âge peuvent être améliorées** par le traitement de la DHEA (athérosclérose, obésité, diabète, ostéoporose, cancers divers). Seules quelques **rare**s études ont montré des **effets néfastes** (cancer du foie lors de prise orale par le rat à d'énormes doses, qui ne seront jamais administrées à l'homme, de l'ordre de 100 à 300 fois plus que la dose physiologique pour l'homme; cancer du sein chez les rongeurs femelles ovariectomisés alors que la presque totalité des études ont montré une protection puissante de la DHEA contre le cancer du sein, mais chez les rongeurs avec maintien des ovaires)¹.

1. Hertoghe T, Nabet J. La DHEA, l'hormone du mieux vivre. Ed Presses du Châtelet, Paris, 2002

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

13. "car son efficacité n'a pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées."

INEXACT!

Voici quelques études cliniques contrôlées parmi d'autres qui ont démontré des effets significatifs (donc efficaces):

Ces effets bénéfiques significatifs surviennent également bien **avant l'âge de 70 ans**, sur la qualité de la vie¹⁻⁵, la dépression⁶⁻⁹, la résistance au stress¹⁰⁻¹², la graisse¹³, le tissu maigre¹³, l'hypercholestérolémie¹⁴⁻¹⁷, l'hyperglycémie¹⁸, la résistance à l'insuline¹⁸, la densité osseuse¹⁹, la sexualité²⁰, la fonction érectile²¹⁻²², etc.

Voir quelques références (parmi d'autres) d'études de traitement à la DHEA	
avec effets bénéfiques significatifs sur la qualité de vie:	
1	<i>Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS.</i> Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1994;78(6):1360-7
2	<i>Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J, Chatterjee VK.</i> Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2000;85(12):4650-6.
3	<i>Arlt W, Callies F, Allolio B.</i> DHEA replacement in women with adrenal insufficiency--pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being, sexuality and cognition. <i>Endocr Res.</i> 2000;26(4):505-11.
4	<i>van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL.</i> Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. <i>Arthritis Rheum</i> 1995;38(12):1826-31
5	<i>Calabrese V.</i> DHEA in multiple sclerosis: positive effects in a non-randomized study. In: <i>The biological role of DHEA</i> , edited by Regelson W, Kalimi M, De Gruyter-Berlin, 1990: 95-100
avec effets bénéfiques significatifs sur la dépression:	
6	<i>Stomati M, Rubino S, Spinetti A, Parrini D, Luisi S, Casarosa E, Petraglia F, Gennazzani AR.</i> Endocrine, neuroendocrine and behavioural effects of oral dehydroepiandrosterone sulfate supplementation in postmenopausal women. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 1999; 13 (1): 15-25
7	<i>Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR.</i> Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. <i>Biol Psychiatry.</i> 1999;45(12):1533-41.
8	<i>Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B.</i> Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. <i>N Engl J Med.</i> 1999;341(14):1013-20.
9	<i>Calabrese V.</i> DHEA in multiple sclerosis:n positive effects in a non-randomized study.. In: <i>The biological role of DHEA</i> , edited by Regelson W, Kalimi M, De Gruyter-Berlin, 1990: 95-100
10 avec effets bénéfiques significatifs sur la diminution de la résistance/anxiété au stress:	
11	<i>Kudielka BM, Hellhammer J, Hellhammer DH, Wolf OT, Pirke KM, Varadi E, Pilz J, Kirschbaum C.</i> Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1998;83(5):1756-61.
12	<i>Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR.</i> Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. <i>Biol Psychiatry.</i> 1999;45(12):1533-41.
13	<i>Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B.</i> Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. <i>N Engl J Med.</i> 1999;341(14):1013-20.
avec effets bénéfiques significatifs sur l'augmentation avec l'âge de la masse grasseuse / la diminution du tissu maigre:	
14	<i>Abrahamsson L, Hackl H.</i> Catabolic effects and the influence on hormonal variables under treatment with Gynodian-Depot or dehydroepiandrosterone (DHEA) oenanthate. <i>Maturitas.</i> 1981;3(3-4):225-34.
15	<i>Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F.</i> Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. <i>J Endocrinol.</i> 1996;150 Suppl:S43-50.
16	<i>Nestler JE, Barlaschini CO, Clore JN, Blackard WG.</i> Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1988;66(1):57-61.
17	<i>Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM.</i> Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2000;53(5):561-8.
avec effets bénéfiques significatifs sur l'hypercholestérolémie:	
18	<i>G,Nicita-Mauro V, Cucinotta D.</i> Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. <i>Eur J Endocrinol</i> 2001;145(4):457-61
19	<i>Nestler JE, Barlaschini CO, Clore JN, Blackard WG.</i> Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1988;66(1):57-61
20	<i>Araghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson RR.</i> Antioxidant activity of dioscorea and dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. <i>Life Sci</i> 1996;59(11):PL147-57
21	<i>Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F.</i> Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women., <i>J Endocrinol.</i> 1996;150 Suppl:S43-50. 60 –70 ans

avec effets bénéfiques significatifs sur l'hyperglycémie/l'hyperinsulinisme:	
22	<i>Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F.</i> Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women., <i>J Endocrinol.</i> 1996;150 Suppl:S43-50.
23	<i>Nestler JE, Barlaschini CO, Clore JN, Blackard WG.</i> Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1988;66(1):57-61
24	<i>Lasco A, Frisina N, Morabito N, Gaudio A, Morini E, Trifiletti A, Basile G, Nicita-Mauro V, Cucinotta D.</i> Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. <i>Eur J Endocrinol</i> 2001 Oct;145(4):457-61
avec effets bénéfiques significatifs sur la diminution de la densité osseuse:	
25	<i>Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candau B.</i> Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1997;82(10):3498-505
26	<i>Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM.</i> Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2000;53(5):561-8.
27	<i>Sun Y, Mao M, Sun L, Feng Y, Yang J, Shen P.</i> Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. <i>Chin Med J (Engl)</i> 2002 Mar;115(3):402-4
28	<i>Khorram O, Vu L, Yen SS.,</i> Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> 1997;52(1):M1-7
29	<i>Araneo B, Dowell T, Woods ML, Daynes R, Judd M, Evans T.</i> DHEAS as an effective vaccine adjuvant in elderly humans. Proof-of-principle studies. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 1995;774:232-48
30	<i>Degelau J, Guay D, Hallgren H.</i> The effect of DHEAS on influenza vaccination in aging adults. <i>J Am Geriatr Soc</i> 1997;45(6):747-51
31	<i>Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, Stentz FB, Straughn AB, Abraham GE, Buster JE.</i> Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1993 Dec;169(6):1536-9 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee, Memphis 38163 rand DB CR
avec effets bénéfiques significatifs sur la pilosité axillaire et pubienne	
32	<i>Johannsson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA, Karlsson FA.</i> Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2002 May;87(5):2046-52
33	<i>Wit JM, Langenhorst VJ, Jansen M, Oostdijk WA, van Doorn J.</i> Dehydroepiandrosterone sulfate treatment for atrichia pubis. <i>Horm Res</i> 2001;56(3-4):134-9
34	<i>Kim SS, Brody KH.</i> Dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2001 Jul;97(1):96-7
avec effets bénéfiques significatifs sur la diminution de la sexualité:	
35	<i>Artl W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B.</i> Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. <i>N Engl J Med.</i> 1999;341(14):1013-20
36	<i>Munarritz R, Talakoub L, Flaherty E, Gioia M, Hoag L, Kim NN, Traish A, Goldstein I, Guay A, Spark R.</i> Androgen replacement therapy with dehydroepiandrosterone for androgen insufficiency and female sexual dysfunction: androgen and questionnaire results. <i>J Sex Marital Ther</i> 2002;28 Suppl 1:165-73
37	<i>Johannsson G, Burman P, Wiren L, Engstrom BE, Nilsson AG, Ottosson M, Jonsson B, Bengtsson BA, Karlsson FA.</i> Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2002 May;87(5):2046-52
38	<i>Hackbert L, Heiman JR.</i> Acute Dehydroepiandrosterone (DHEA) Effects on Sexual Arousal in Postmenopausal Women. <i>J Womens Health Gend Based Med</i> 2002 Mar;11(2):155
avec effets bénéfiques significatifs sur la diminution de la fonction érectile	
39	<i>Reiter WJ, Pycha A.</i> Placebo-controlled dihydroepiandrosterone substitution in elderly men. <i>Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.</i> 1999;39(4):208-9.
40	<i>Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, Pokorny A, Gruber DM, Huber JC, Marberger M.,</i> Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Urology.</i> 1999;53(3):590-4; discussion 594-5.
41	<i>Reiter WJ, Schatzl G, Mark I, Zeiner A, Pycha A, Marberger M.</i> Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction in patients with different organic etiologies. <i>Urol Res.</i> 2001 Aug;29(4):278-81

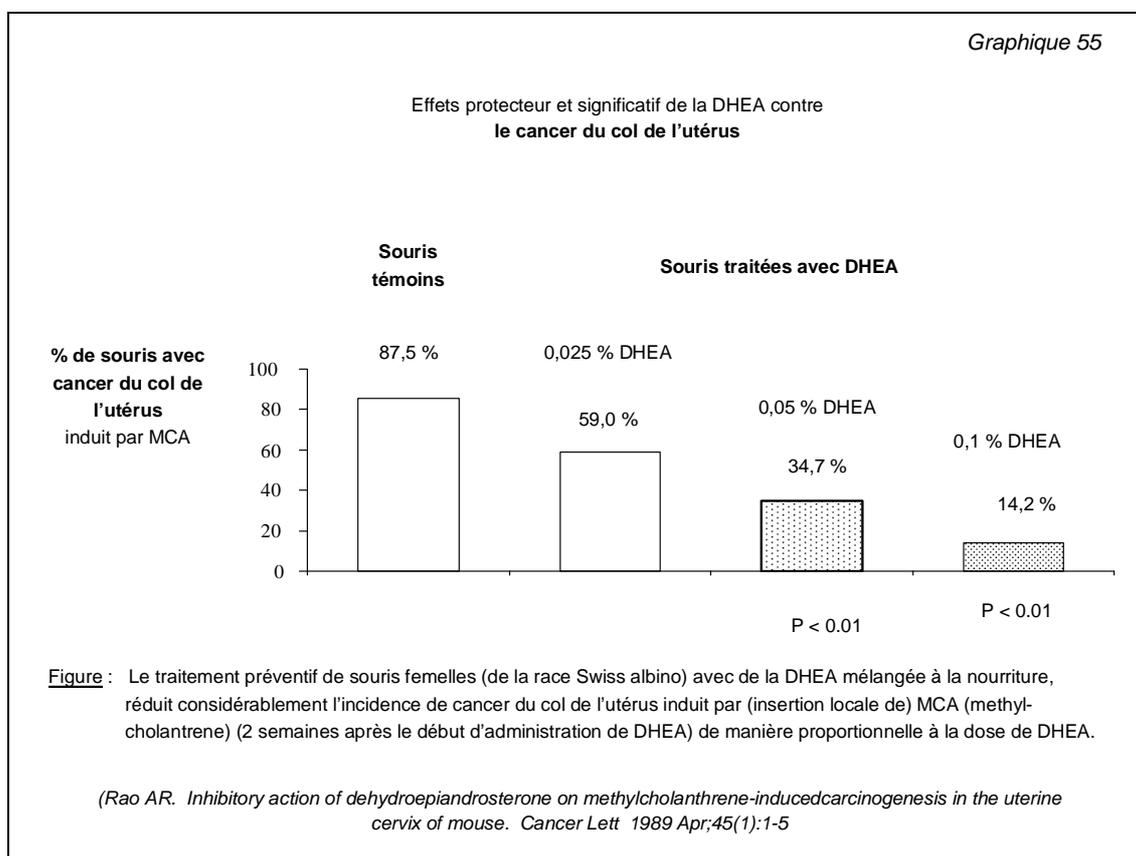
LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

14. "Elle présente, lors d'une utilisation prolongée, ou à doses élevées, des risques de stimulation des cancers hormonodépendants (prostate, sein, utérus)"

Pour le cancer du sein et de la prostate: voir plus haut

NETTEMENT INEXACT POUR LE CANCER DE L'UTERUS, CORRECTIONS!

1. Le **cancer de l'utérus** serait aussi incriminé par l'AFSSAPS dans son communiqué à la presse⁴, alors qu'à dose physiologique, le traitement à la DHEA ne semble pas avoir d'effet sur l'utérus (mais bien sur le vagin, dont il rend la muqueuse moins sèche)⁵⁻⁷ parce que **l'endomètre manque de l'équipement enzymatique nécessaire pour y convertir la DHEA en oestrogènes**. Le traitement à la DHEA à doses physiologiques peut donc être donné sans l'addition de progestérone comme le dit le grand spécialiste, le prof. Labrie⁵⁻⁶.
2. A notre connaissance, il n'existe **pas d'étude fiable montrant une augmentation du cancer de l'utérus avec le traitement de DHEA**.
3. Au contraire, il existe **une étude sur la souris montrant un effet protecteur hautement significatif et proportionnel à la dose contre le cancer du col de l'utérus** induit par cancérigène (voir graphique 56)⁸.



4. En fait, le rapport de la FDA sur lequel l'AFSSAP se base, parle de cancer de l'ovaire, mais pas de cancer utérin. Les membres de l'AFSSAPS se sont-ils si facilement trompés? Le rapport de la FDA met en doute ces études et ne conclut pas, contrairement à ce que l'AFSSAPS semble le dire, qu'il est trop tôt pour traiter à la DHEA³. Au contraire, plus que jamais, la DHEA est accessible dans les grandes surfaces aux USA. Et pourtant s'il y avait un risque sérieux, vu les procès "à l'américaine", il est indéniable que la FDA ferait tout pour réglementer la DHEA.

LES AUTEURS DU RAPPORT AFFIRMENT

15. " et à la baisse de l'HDL cholestérol"

- Voir plus haut pour les études sur le lien entre DHEA et lipides sanguins qui contredisent cette affirmation.

LES AUTEURS DU RAPPORT INFORMENT :

« Remarque : le texte complet du rapport de l'AFSSAPS peut être trouvé sur le site : <http://www.agmed.santé.gouv.fr/pdf/5/dheal.pdf> »

LES AUTEURS OMETTENT DE PRECISER QUE

**⇒ 5 CORRECTIONS
(+10 SOUS-CORRECTIONS)**

- ❑ **les autorités sanitaires française** (l'AFSSAPS est l'agence française du médicament) **ont**, depuis juin 2001, justement **explicitement autorisé** par communiqué des instances responsables, la délivrance en pharmacie la DHEA sous prescription médicale¹!

1. Communiqué de L'AFP (Agence France Presse) du 12-06-01 accessible par internet www.health.fgov.be/WHI3/krant/krantarch2001/kranttekstjune1/010612m14afp.htm

- ❑ il existe en effet **un texte minimal de l'Agence française pour les produits de santé** qui contient et donne un avis sur la prescription de la DHEA¹. Ce texte est d'un très faible niveau scientifique.

Résumons les principales critiques formulées contre ce document :

1. Les auteurs de ce rapport ne se sont apparemment **réunis qu'un seul jour, le 3 juillet 2001**, où ils auraient fait « le tour de la question » sur la DHEA¹. C'est tout-à-fait insuffisant pour évaluer une hormone aussi complexe.
2. **Aucune** des personnes du **comité n'a une expérience pratique du traitement à la DHEA**.
3. **Aucun** ne peut être considéré comme un **spécialiste** de la question.
4. **Le seul spécialiste** de la question qui ait été **consulté est le professeur Baulieu**, entendu, mais **pas intégré à la commission**.
5. Les auteurs **basent leurs conclusions sur seulement dix publications sur la DHEA**² (alors que le total doit approcher les 12.000 depuis 1934, date de la découverte) dont **quatre sont totalement anecdotiques et non contrôlables** (observations de cas isolés – généralement 1 seul cas ! de surdosage en DHEA, généralement le résultat d'automédication sans suivi par un médecin). Ces cas plaident justement pour l'urgence et le besoin de bien former les médecins à la prescription de DHEA aux patients qui en ont besoin. Ce serait plus sage que de laisser la situation actuelle s'aggraver. Faute de trouver un médecin qui veut bien les suivre, des milliers de patients s'automédiquent avec un produit, peut-être fort peu risqué, mais pas dénué quand-même de tout effet indésirable. (A noter que le texte et les conclusions du texte des **Académiciens fait pire encore** : ils **se basent** pour refuser le traitement de la DHEA ailleurs que chez eux **sur deux seule publications (celui de l'Affsaps et de l'étude Baulieu)** et encore pour la seconde publication en toute apparence **que sur son sommaire mal lu et mal compris**, comme expliqué plus haut) !
6. Ce document contient une quantité **d'informations inexactes**, par exemple : l'abaissement du taux du **HDL cholestérol** lors de traitement à la DHEA, présenté comme systématique alors que seules quelques études l'observent (et concluent presque toujours qu'il n'y a rien d'inquiétant), et que bien d'autres études ne montrent aucun effet significatif sur ce taux (même à fortes doses de DHEA 100 mg/jour par exemple) et bien d'autres encore un effet significativement positif soit d'augmentation du HDL, et/ou encore de diminution du LDL cholestérol.

D'après les membres de l'AFSSAPS, le traitement à la DHEA pourrait favoriser le cancer de la prostate, alors que la toute grande majorité des études montre soit un effet protecteur contre le cancer soit un effet neutre du taux sanguin de DHEA sulfate face soit neutre face au **cancer de la prostate**. L'AFSSAPS se baserait sur un document de la FDA, l'institution soeur américaine. Une consultation de ce document montre justement que la FDA mentionne deux études qui montrent que le taux de DHEA est justement bas chez les hommes atteints de cancer de la prostate ce qui suggère que c'est la déficience en DHEA qui favoriserait le cancer de la prostate et non pas le traitement à la DHEA. Seule une troisième publication anecdotique et incontrôlable d'aggravation d'un cancer de la prostate lors de prise de DHEA est mentionnée, mais la validité de cette observation est mise en doute par la FDA elle-même. Il en va de même du **cancer du sein**. Le **cancer de l'utérus** serait aussi incriminé par l'AFSSAPS dans un communiqué à la presse⁴, alors qu'à dose physiologique, le traitement à la DHEA ne semble pas avoir d'effet sur l'utérus (mais bien sur le vagin, dont il rend la muqueuse moins sèche)⁵⁻⁷ parce que l'endomètre manque de l'équipement enzymatique nécessaire pour y convertir la DHEA en oestrogènes. Le traitement à la DHEA à dose physiologique peut donc être

donné sans l'addition de progestérone comme le dit le grand spécialiste, le prof. Labrie⁵⁻⁶. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude fiable montrant une augmentation de cancer de l'utérus avec le traitement de DHEA. Au contraire, il existe une étude sur la souris montrant un effet protecteur hautement significatif et proportionnel à la dose contre le cancer du col de l'utérus induit par cancérigène (voir figure 55)⁸. En fait, le rapport de la FDA sur lequel l'AFSSAPS se base, parle de cancer de l'ovaire, mais pas de cancer utérin. Les membres de l'AFSSAPS se sont-ils si facilement trompés ? Le rapport de la FDA met en doute ces études et ne concluent pas, contrairement à ce que l'AFSSAPS semble dire, qu'il est trop tôt pour traiter à la DHEA³. Au contraire, plus que jamais, la DHEA est accessible dans les grandes surfaces aux USA. Et pourtant s'il y avait un risque sérieux, vu les procès à l'américaine, il est indéniable que la FDA ferait tout pour réglementer la DHEA.

7. Le rapport de l'AFSSAPS contient encore beaucoup d'autres affirmations erronées sur lesquelles nous reviendrons prochainement. Entre autres, les **membres de l'AFSSAPS eux aussi ont mal lu et interprété les données de l'étude des professeurs Baulieu et Forette** (concluant comme les endocrinologues d'Erasme et du BES à l'absence d'effet significatif chez l'homme et chez la femme de moins de 70 ans, ce qui est inexact)¹. Il semble que les endocrinologues ont lu ce rapport trop rapidement (puisqu'ils en reprennent de façon erronée certaines données).
8. La **Cours des Comptes française** a critiqué il y a 3 ans le **manque d'indépendance de l'Agence française pour le médicament**. Trop de membres des commissions sont liés d'une manière ou d'une autre à l'industrie pharmaceutique, ce qui entâche leur indépendance. Ainsi, un contrôle en 1997 de l'Agence française du médicament par la Cour des Comptes a mis en évidence **que 66 des 68 membres de la commission d'AMM** (autorisation de mise sur le marché) avaient des liens déclarés avec l'industrie pharmaceutique, une dizaine affichait des contrats de travail ou des rémunérations régulières. Une situation qui, comme le souligne la Cour des Comptes dans son rapport sur la Sécurité sociale publié en septembre 1998, « *conduit nécessairement à poser la question de leur indépendance et de leur neutralité.* »⁹
9. Ce dont l'on s'aperçoit de plus en plus en lisant tous ces documents composés par des personnes qui devraient être des « autorités », c'est que **ces documents sont extrêmement mal constitués : à la hâte** (personne n'a plus le temps semble-t-il pour rédiger des documents à tête reposée), **et basés sur une littérature scientifique presque inexistante**, se considérant probablement comme autorité eux-même et refusant du haut de leur « tour d'Ivoire » de consulter tout médecin qui a de l'expérience et/ou a publié des études ou livres rigoureux sur le sujet sauf si la personne est trop incontournable comme le prof. Baulieu. Très vite, en une matinée ou un après-midi, ils semblent avoir rédigé un document basé sur leur conviction personnelle et non pas sur une revue de la littérature et une expérience objective et profonde de la question. En définitive, c'est le patient qui en pâtit.
10. Ce document nous semble en effet relever du **parti pris** à côté du manque de rigueur scientifique, faisant fi des plus de 8.800 publications publiées à ce jour.

1.	Rapport sur la DHEA Groupe <i>ad hoc</i> du 3 juillet 2001 DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES
2.	Références Bibliographiques du groupe du 3 juillet 2001 pour le Rapport DHEA – <ol style="list-style-type: none"> 1. Barnhart, F E, Grisso JA Rader DJ, Sammel M, Kapoor S, Nestler JE. "The Effect of Dehydroepiandrosterone Supplementation to Symptomatic Perimenopausal Women on Serum Endocrine Profiles, Lipid Parameters, and Health-Related Quality of Life." <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 1999 ; 64 : 3896-902 2. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharrière O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F. "Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue." <i>PNAS</i>, 2000 ; 97 : 4279-84 3. Casson PR, Santoro N, Elkind-Horsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G, Buster JE. "Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increase free insulin-like growth factor-I and decrease high-density lipoprotein : a six-month trial." <i>Fertil. Steril.</i> 1998 ; 70 : 107-10 4. Huppert FA, Van Niekerk JK.. "Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well being." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Library</i>, 2001 5. Mazat L, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, Baulieu EE. "Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects : relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality." <i>PNAS</i>, 2001 ; 98 : 8145-50 6. Young J, Couzinet B, Nahoul K, Brailly S, Chanson P, Baulieu EE, Schaison G. "Panhypopituitarism as a Model to Study the Metabolism of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Humans." <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 1997 ; 82 : 2578-85 <p>Études anecdotiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Jones JA, Nguyen A, Straub M, Leidich RB, Veech RL, Wolf S. "Use of DHEA in a patient with advanced prostate cancer : a case report and review." <i>Urology</i> 1997 ; 50 : 784-8 8. Kline MD, Jagers ED. "Mania onset while using dehydroepiandrosterone." <i>Am. J. Psych.</i> 1999 ; 156 : 971 9. Markowitz JS, Carson WH, Jackson CW. "Possible dehydroepiandrosterone-induced mania." <i>Biol. Psychiatry</i> 1999 ; 45 : 241-2 10. Sahelian R, Borken S. "Dehydroepiandrosterone and cardiac arrhythmia." <i>Ann. Int. Med.</i> 1998 ; 129 : 588

3. <i>Parivash Nourjah, Ph.D.</i> Epidemiologic evidence of DHEA in the etiology of neoplasia MEMORANDUM DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH SERVICE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH February 20, 2001 (<i>Signed 02-26-01</i>)
4. Communiqué dde l'AFSSAPS - Coup de frein à la consommation de DHEA (présumée "pilule de Jouvence") (11/07/2001)
5. <i>Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B.</i> Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1997 Oct;82(10):3498-505
6. <i>Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Pelletier G, El-Alfy M.</i> Intracrinology and the skin. <i>Horm Res</i> 2000;54(5-6):218-29 Oncology and Molecular Endocrinology Research Center, Laval University Medical Center (CHUL), Quebec City, Canada. fernand.labrie@crchul.ulaval.ca
7. <i>Sourla A, Flamand M, Belanger A, Labrie F.</i> Effect of dehydroepiandrosterone on vaginal and uterine histomorphology in the rat. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> 1998 Aug;66(3):137-49
8. <i>Rao AR.</i> Inhibitory action of dehydroepiandrosterone on methylcholanthrene-induced carcinogenesis in the uterine cervix of mouse. <i>Cancer Lett</i> 1989 Apr;45(1):1-5; Cancer Biology Laboratory, School of Life Sciences, Jawaharlal Nehru University, New Delhi, India
9. Enquête sur les médicaments et les laboratoires pharmaceutiques, <i>Science et Vie</i> 1999 (mars)

- si les médecins ne s'en occupent pas, un grand nombre des patients iront voir ailleurs et s'automédiqueront de toute façon avec les inévitables problèmes qui en suivront. En voulant empêcher les médecins de prescrire, les Académiciens éludent le problème et précipitent les risques de toutes sortes (automédication, surdosage, conséquences nuisibles de l'absence de traitement d'un carence endocrinienne comme la DHEA, etc.). Même l'AFSSAPS le dit : c'est légalement au médecin de la prescrire et au pharmacien à le livrer : « *Mais si la DHEA n'est pas un médicament, elle doit cependant être prescrite par un médecin. Les pharmaciens ont le droit d'en faire des préparations magistrales, mais il leur appartient de vérifier la bonne qualité du produit qu'ils préparent.* »¹

1. Communiqué de L'AFP (Agence France Presse) du 12-06-01 accessible par internet www.health.fgov.be/WHI3/krant/krantarch2001/kranttekstjune1/010612m14afp.htm

En conclusion, nous regrettons que le rapport rédigé conjointement par l'Académie Royale de Médecine et le Koninklijke Academie voor geneeskunde, organismes de référence dans le domaine médical en Belgique, présente autant d'informations inexactes et d'omissions. De plus, ce document n'a pas bénéficié de l'avis de médecins expérimentés dans le domaine et a été influencé à sa base par le document de l'agence française AFSSAPS qui est un document de mauvaise qualité. Il est dommage que l'Académie ne se soit pas inspiré de l'immense littérature de plus de 8800 études sur la DHEA depuis sa découverte en 1934.

Belgian Society of Anti-Aging Medicine

Dr Benoît Everard
Président

Dr Marie François
Vice-Président

Dr Thérèse Hertoghe
Secrétaire

Dr Bernard Duboë
Trésorier

Annexe

ACADEMIE ROYALE DE MEDECINE DE BELGIQUE

UTILISATION DE LA DEHYDROEPIANDROSTERONE - DHEA - DANS CERTAINES "CURES DE JOUVENCE"

L'Académie royale de Médecine et la Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België ont examiné récemment la question de l'utilisation de la Déhydroépiandrostérone (DHEA) dans certaines "cures de jouvence".

La DHEA (ou prastérone) est un précurseur d'hormones sexuelles masculines (testostérone) et, à moindre degré, d'hormones féminines (estradiol).

Elle fait l'objet de campagnes publicitaires dans la lutte contre le vieillissement. Aux Etats-Unis, elle est autorisée depuis 1994 comme complément alimentaire mais n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché comme médicament.

Le statut légal de la DHEA en Belgique est celui d'une hormone qui répond à la définition du médicament telle que précisée à l'article 1^{er} de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments. Sa commercialisation est donc soumise à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Aucun médicament à base de DHEA n'a actuellement cette autorisation en Belgique.

Toutefois, la DHEA peut être prescrite par un médecin sous forme d'une préparation magistrale réalisée par un pharmacien d'officine à partir d'une matière première qui doit être accompagnée d'un certificat d'analyse d'un laboratoire agréé.

Etant donné la situation particulière de la DHEA et le battage médiatique réalisé autour de cette substance, il était utile de faire le point, de façon critique, sur son efficacité éventuelle et les risques potentiels qu'elle présente.

La commission a donc examiné les données objectives disponibles. Son travail fut fortement facilité par un rapport réalisé en juillet 2001 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à la demande du Ministre Bernard Kouchner.

La DHEA synthétisée par la zone réticulée de la cortico-surrénale sous le contrôle de l'ACTH est de façon mineure transformée en testostérone et, à un degré moindre en estradiol dans les tissus périphériques

La DHEA existe dans le plasma humain sous deux formes : la forme libre DHEA et la forme sulfoconjuguée DHEA-S qui sont en interconversion métabolique permanente.

Sa concentration plasmatique évolue au cours de la vie : pendant l'enfance et jusqu'à 7-8 ans la production de DHEA par la cortico-surrénale est très faible. Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA. Ce phénomène est utilisé par les défenseurs de l'emploi de DHEA chez les personnes âgées. Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.

Il faut noter que les taux de DHEA et DHEA-S plasmatiques varient, d'un facteur de 1 à 20, dans une même tranche d'âge. Il existe une variation des taux au cours de la journée (rythme circadien) et des variations intra-individuelles spontanées parfois importantes.

Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration plasmatique seuil de DHEA ou de DHEA-S en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif.

La DHEA et son métabolite la DHEA-S pourraient exercer une action dans le cerveau. La nature et l'importance de cette action restent à établir. A ce jour, aucun récepteur spécifique n'a été identifié.

La DHEA est préconisée par certains dans la lutte contre le vieillissement mais les propriétés prêtées à la DHEA n'ont pas été établies de façon indiscutable. Dans l'étude DHEAge (Baulieu EE et al, PNAS 2000) réalisée en double aveugle sur 280 sujets pendant 1 an, aucun effet positif n'a été mis en évidence sur le critère principal, (échelle de sensation de bien-être). Des effets positifs ont été mis en évidence pour des critères secondaires dans des sous-groupes particuliers. A titre d'exemple, un effet positif sur la densité osseuse a été observé uniquement au niveau du col du fémur chez des femmes âgées de moins de 70 ans. Dans ce sous-groupe, la perte osseuse sous placebo était plus marquée que dans les autres groupes. Il n'y eu aucun effet positif pour les autres localisations ni chez les hommes, quel que soit leur âge.

D'autre part, la DHEA aurait montré, selon certains auteurs mais pas pour d'autres, un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes. Elle fait l'objet d'un programme de développement clinique dans le traitement du lupus.

Au plan de la sécurité, deux points méritent d'être signalés. L'utilisation de la DHEA s'est accompagnée, dans plusieurs études, et même à faible doses, d'une diminution du cholestérol HDL; la DHEA est donc susceptible d'augmenter le risque de maladie cardio-vasculaire. Par ailleurs, du fait de sa transformation hormonale, elle peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants. Ces risques potentiels sont susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses ou de la durée du traitement.

En conclusion, **l'utilisation de la DHEA** dans les troubles liés à la sénescence **ne nous paraît pas défendable car son efficacité n'a pas été démontrée dans des études cliniques contrôlés**. Elle présente, lors d'une utilisation prolongée ou à doses élevées, des risques liés à la stimulation des cancers hormonodépendants (prostate, sein, utérus) et à la baisse de l'HDL cholestérol.

Remarque : le texte complet du rapport de l'AFFSPS peut être trouvé sur le site <http://www.agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/dhea1.pdf>

Ce rapport a été approuvé par
l'Académie Royale de Médecine de Belgique
en sa séance du 23 mars 2002

Communiqué de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé sur la DHEA

Mr Bernard Kouchner, Ministre délégué à la santé, a demandé à l'Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de rassembler et étudier les données disponibles concernant les effets bénéfiques potentiels de la DHEA et les risques éventuellement liés à son association, ainsi que le statut juridique de ce produit.

L'Afssaps a réuni, le 3 juillet 2001, un groupe d'experts sous la présidence du Pr Charles Caulin, Président de la commission d'autorisation de mise sur le marché, pour évaluer les données expérimentales, clinique et épidémiologiques actuellement disponibles sur la DHEA. Au cours de la réunion, le Pr Baulieu a pu présenter les informations les plus récentes sur le sujet.

La DHEA est un précurseur d'hormones sexuelles masculines (testostérone) et, à moindre degré, d'hormones féminines (estradiol). Il n'a pas été établi à ce jour une activité pharmacologique directe de la DHEA.

En ce qui concerne l'utilisation de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement, les experts ont considéré que, dans les études disponibles y compris l'étude DHEAge, les preuves de son efficacité sont insuffisantes. Les propriétés prêtées à la DHEA n'ont pas été établies de façon indiscutable et des essais complémentaires doivent encore être menés.

Au plan de la sécurité, aux doses inférieures ou égales à 50 mg, il n'a pas été observé d'effets indésirables cliniques majeurs. Deux points ont pourtant retenu l'attention des experts. L'utilisation de la DHEA s'est accompagnée, dans plusieurs études, et même à faibles doses, d'une diminution du cholestérol HDL (« bon » cholestérol) ; la DHEA est donc susceptible d'augmenter le risque de maladie cardiovasculaire. Par ailleurs, du fait de sa transformation hormonale, elle peut favoriser ou aggraver les cancers hormonodépendants. Ces risques potentiels sont susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses ou de la durée du traitement.

D'autre part, la DHEA a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes et fait l'objet d'un programme de développement clinique avancé dans le traitement du lupus.

Au vu de l'analyse du groupe d'experts, l'Afssaps considère que l'utilisation de la DHEA doit être assujettie à la réglementation du médicament et qu'une information des professionnels de santé et du public doit être faite (rapport scientifique disponible sur le site de l'agence <http://afssaps.sante.fr>).

Compte-tenu du contexte d'utilisation de la DHEA aujourd'hui, il est nécessaire de souligner les points suivants :

- la prise de DHEA peut stimuler la croissance de cancers hormonodépendants (prostate, sein, utérus) ;
- le risque cardio-vasculaire potentiel, lié à une baisse de l'HDL cholestérol, observé dans plusieurs études, doit être pris en considération notamment en cas de prise au long cours de DHEA ;
- chez la femme ménopausée, le bénéfice du traitement hormonal substitutif oestro-progestatif est démontré. Ce type de traitement ne doit en aucun cas être abandonnée au profit d'un traitement par la DHEA dont les effets sont incertains. Ces deux traitements ne doivent pas être associés pour éviter un surdosage en œstrogène.
- Chez l'homme âgé, l'absence d'indice en faveur d'un bénéfice de la DHEA peut s'expliquer par le maintien d'une sécrétion testiculaire de testostérone. De plus, il existe un risque potentiel de développement de cancer de la prostate.

Pour toutes ces raisons, il ne peut être conseillé de prescrire la DHEA dans le cadre de la lutte contre les effets du vieillissement, quel que soit l'âge et le sexe. L'utilisation éventuelle de ce précurseur hormonal n'est donc pas justifiée en dehors des essais thérapeutiques ou de situations cliniques très particulières à juger au cas par cas. La DHEA nécessite une prescription et une surveillance médicale. En l'absence de spécialité pharmaceutique ayant une AMM, la préparation magistrale reste possible, délivrable uniquement sur ordonnance.

L'Afssaps poursuit l'évaluation de la qualité de la DHEA, notamment pour vérifier qu'elle est exempte de certaines impuretés potentiellement toxiques dont la présence dépend du mode de production.

L'Afssaps continue l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de la DHEA au fur et à mesure des éléments nouveaux susceptibles d'apparaître.

Agence

Française de Sécurité Sanitaire des

Produits de Santé

DIRECTION DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES

Rapport DHEA – Groupe ad hoc 3 juillet 2001 - 1 -

Rapport sur la DHEA

Groupe *ad hoc* du 3 juillet 2001

Ce rapport a été rédigé par l'AFSSAPS à la suite de la réunion d'un groupe d'experts ad hoc le 3 juillet 2001, en présence de représentants de l'AFSSA et de la DGS.

Les experts consultés sont : Pr. C. CAULIN (Président), Pr. F. BERTHEZENE, Pr. E. BRUCKERT, Dr J. CARON, Pr P. CHANSON, Dr O. CHASSANY, Dr F. CLAVEL, Dr D. COSTAGLIOLA, Pr. M. DEBAERT, Dr. B. DIQUET, Pr. M. MARTY, Pr. D. MARZIN, Pr. G. MAZUE, Pr. F. PIETTE, Pr. J. REVUZ, Dr C. ROUX, Dr D. TREMBLAY, Dr J. YOUNG

1. Rappel du contexte

L'Afssaps a été chargée par Monsieur le Ministre délégué à la santé de conduire dans les meilleurs délais, une évaluation visant à rassembler les données disponibles concernant les effets bénéfiques allégués de la DHEA et les risques éventuellement associés à son utilisation. A cette fin, un groupe *ad hoc* a été réuni à l'Afssaps le mardi 3 juillet 2001, sous la présidence du Pr. Charles Caulin, président de la commission d'autorisation de mise sur le marché.

Le groupe a examiné les données expérimentales, cliniques et épidémiologiques actuellement disponibles sur la DHEA. Au cours de la réunion, le Pr Baulieu a pu présenter les informations les plus récentes sur le sujet.

Aux Etats-Unis, depuis 1994, la DHEA a été autorisée comme complément alimentaire, entraînant la commercialisation d'un produit non soumis à des normes pharmaceutiques au plan de la qualité, sans précision de dose ou de population cible. L'engouement du public français pour la DHEA qui promet "une jeunesse éternelle", relayé par la pression des médias, a entraîné une utilisation qui semble désormais importante de ce produit obtenu par internet ou en préparation magistrale. En effet, en l'absence de qualification, rien ne s'oppose à la mise à disposition de la DHEA en France et notamment sous forme de préparations magistrales. Dans le cadre de l'utilisation en préparations magistrales, celles-ci sont prescrites et délivrées sous la responsabilité exclusive du médecin et du pharmacien, qui s'assurent respectivement du rapport bénéfice/risque et de la qualité du produit.

2. Physiopathologie de la DHEA

2.1 Physiopathologie

La dehydroépiandrostérone (DHEA ou prastérone) est le stéroïde dont la concentration plasmatique est la plus élevée. Il est produit, dans les deux sexes, par la zone réticulée de la cortico-surrénale, sous le contrôle de l'ACTH. C'est un précurseur androgénique et oestrogénique dont les fonctions propres n'ont pas été établies.

Rapport DHEA – Groupe ad hoc 3 juillet 2001 - 2 -

La DHEA existe dans le plasma sous deux formes : la forme libre DHEA et la forme

sulfoconjuguée DHEA-S qui sont en interconversion métabolique permanente (cf. paragraphe 4.5 pharmacocinétique).

Sa concentration plasmatique évolue au cours de la vie : pendant la vie foetale la surrénale sécrète des quantités importantes de DHEA et de DHEA-S. Cette sécrétion est essentielle à la synthèse des oestrogènes par le placenta. Après la naissance se produit une involution de la surrénale foetale, avec apparition d'une corticale adulte et une diminution de la sécrétion de DHEA. Pendant l'enfance et jusqu'à 7-8 ans la production de DHEA par la corticosurrénale est très faible. Les concentrations les plus élevées s'observent entre 18 et 45 ans puis décroissent avec l'âge. Le vieillissement s'accompagne en général d'une baisse progressive des taux de DHEA. Toutefois les valeurs atteintes chez le sujet âgé restent supérieures à celles observées chez l'enfant ou dans certains états pathologiques tels que l'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.

Il faut noter que les taux de DHEA et DHEA-S plasmatique varient considérablement, d'un facteur de 1 à 20, dans une même tranche d'âge. Il existe une variation des taux au cours de la journée (rythme circadien) et des variations intra-individuelles spontanées parfois importantes (cf. paragraphe 4.1 et 4.7 pharmacocinétique).

La formation d'hormones stéroïdiennes à partir de la DHEA est bien étudiée, notamment par les études réalisées dans l'insuffisance antéhypophysaire globale [Young J. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997]. La DHEA-S sécrétée par la surrénale est métabolisée dans l'organisme par une sulfatase, enzyme responsable de l'hydrolyse de la liaison ester. La DHEA est transformée en delta 4-androstènedione puis en testostérone et en oestrogène actif dans les tissus périphériques.

La testostérone elle-même, en fonction du sexe et des tissus, est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) par l'action de la 5 alpha réductase, ou en oestradiol par l'action de l'aromatase. Ces deux enzymes sont largement exprimées dans de nombreux tissus.

Au total l'administration de DHEA exogène entraîne la formation d'androgènes et d'oestrogènes, avec un retentissement sur les taux circulants variables de ces stéroïdes selon le sexe et l'état hormonal de base des personnes traitées. A ce titre au plan pharmacologique la DHEA est essentiellement un précurseur androgénique et à un moindre degré oestrogénique.

Chez l'insuffisant antéhypophysaire, dépourvu de sécrétion spontanée de DHEA, l'administration de 50 mg par jour permet d'observer des taux de DHEA-S circulante dans la gamme des concentrations physiologiques, et provoque une augmentation significative des taux d'androgènes et d'oestrogènes plasmatiques. L'administration de 200 mg par jour conduit à des taux supra physiologiques de DHEA-S.

Chez l'homme, même âgé, il existe une imprégnation androgénique et oestrogénique d'origine testiculaire. Chez la femme âgée après la ménopause, on observe une diminution des concentrations plasmatiques des oestrogènes et des androgènes. Il est donc attendu que l'administration chronique de DHEA modifie les concentrations plasmatiques de testostérone et d'oestradiol dans des proportions moindres chez l'homme que chez la femme âgée.

La majorité des effets rapportés de l'administration de la DHEA peut donc être expliquée par la conversion de ce précurseur stéroïdien en stéroïdes sexuels. Mais on ne peut cependant complètement exclure que cette molécule puisse avoir des effets propres. Ainsi, le concept de neurostéroïde modulant la libération de certains neurotransmetteurs ou la fonction de certains récepteurs (GABAa par exemple), a été proposé, notamment après l'identification de la présence de DHEA-S dans le cerveau de rongeurs. Ce point est cependant controversé. Aucune preuve à ce jour n'a été apportée de l'existence d'un récepteur spécifique de la DHEA ou de son sulfate, au niveau périphérique ou central, condition nécessaire à tout effet biologique direct.

Enfin un effet sur le système immunitaire a été évoqué, non retrouvé par l'ensemble des auteurs, et dont le mécanisme n'est pas élucidé.

Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration de base de DHEA en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif.

2.2 Association entre les taux de DHEA et certains indicateurs de santé

Une enquête longitudinale très récemment publiée a étudié l'évolution des taux de DHEA-S à un an chez 595 et à 8 ans chez 290 sujets âgés, et son association avec certains indicateurs de santé [Mazat L. et al. PNAS, 2001]

Les résultats ont montré en particulier les points suivants :

- l'évolution des taux de DHEA n'a pas toujours été celle attendue : 40 % des sujets ont augmenté leur concentration plasmatique de DHEA au cours du temps,
- une corrélation entre mortalité et taux de DHEA n'a été établie que dans certains sousgroupes : uniquement les hommes âgés de 65-69 ans et fumeurs,
- absence d'association entre la deuxième mesure du taux de DHEA et la sensation subjective de santé ou le statut cognitif exploré par le score MMSE.

Les résultats sont, par ailleurs, d'interprétation malaisée en raison d'une absence de cohérence inter-groupes, et même de "tendances" en dehors de ces sous-groupes qui ne plaident pas en faveur de la pertinence des associations retrouvées.

Aussi, ce type d'étude ne peut pas être pris en compte pour discuter l'intérêt potentiel de la DHEA en "supplémentation", tout au plus permet-il de générer des hypothèses pour d'éventuels essais cliniques.

3. Qualité pharmaceutique

Au plan pharmaceutique les données transmises par les fournisseurs identifiés à ce jour restent insuffisantes notamment au regard des produits de dégradation ainsi que des impuretés potentielles. En effet, les informations fournies ne permettent pas d'exclure, selon la voie de synthèse, la formation de composés à haut potentiel toxique (amides, chloramine, chloroamides). La détection de ces impuretés nécessite la mise au point de méthodes d'identification spécifiques. Ainsi l'élaboration d'une monographie serait nécessaire pour fixer les spécifications requises, en fonction de la voie de synthèse, permettant d'assurer une qualité conforme aux standards habituellement requis, particulièrement dans un contexte d'utilisation au long cours.

Sur des prélèvements en provenance des fournisseurs répertoriés et analysés par la Direction des laboratoires et des contrôles de l'Afssaps, l'origine est végétale dans tous les cas, mais en l'absence de détails sur le mode d'extraction et la voie de synthèse il n'est pas possible d'exclure la présence d'impuretés ou substances apparentées. Les méthodes analytiques utilisées par les fabricants ne permettent d'ailleurs pas aujourd'hui de s'assurer de leur absence.

4. Pharmacocinétique

4-1 Méthodes de dosage

Deux grands types de méthode sont utilisés : immunologie ou chromatographie en phase gazeuse avec détection en spectrométrie de masse (GC/MS). La GC/MS est théoriquement la méthode de choix. Cependant, en pratique, les méthodes immunologiques sont utilisées en grande majorité, parce que plus faciles à mettre en oeuvre (il existe des procédures et automates dédiés). Le problème des méthodes immunologiques est leur spécificité, sachant que la DHEA-S se trouve à des concentrations plasmatiques jusqu'à 1000 fois supérieures à celles de la DHEA. Dans ces conditions, il faudrait s'assurer que les concentrations de DHEA ne sont pas mesurées par excès, ce qui n'est pas fait dans la plupart des études.

En tout état de cause, la détermination des paramètres pharmacocinétiques demande une méthode spécifique et l'interprétation des données disponibles doit tenir compte de la méthode de dosage.

4-2 Biodisponibilité

La DHEA est très peu soluble dans l'eau, et il semble que l'absorption après administration orale dépend de la taille des particules (cet aspect reste aussi un problème de qualité pharmaceutique). La DHEA est sulfoconjuguée en DHEA-S par effet de premier passage,

dans la paroi intestinale et dans le foie (cf. paragraphe 2.1 Physiopathologie de la DHEA).

4-3 Concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S, à l'état basal chez l'Homme, dépendent du sexe et de l'âge. A l'âge adulte, les concentrations circulantes de DHEA présentent un rythme nyctéméral avec un maximum le matin. Chez le sujet âgé, les concentrations représentent 20 % ou 30 % de celles observées à 20-30 ans, avec disparition du rythme nyctéméral. Les rapports des concentrations plasmatiques de DHEA et de DHEA-S sont dans un ordre de magnitude de 500 à 1000 (cf. paragraphe 2.1 Physiopathologie de la DHEA).

Chez l'Animal, le Rat a des concentrations négligeables en DHEA et DHEA-S.

L'administration de DHEA provoque dans cette espèce l'augmentation du poids de la prostate et de l'utérus, démontrant ainsi une absorption orale, un passage systémique et la conversion en androgènes et oestrogènes.

Chez le chien, les concentrations de DHEA et DHEA-S sont beaucoup plus faibles que chez l'Homme. Après administration de DHEA, les concentrations de DHEA-S deviennent plus élevées que celles de DHEA, sans atteindre les proportions observées chez l'Homme. Ce sont les primates non humains qui se rapprocheraient le plus de l'Homme.

Après administration orale de DHEA chez l'Homme, les concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S augmentent, de même celles de testostérone et d'oestradiol. Les doses administrées dans les différents essais publiés vont de 50 mg à 2250 mg par jour.

L'augmentation des concentrations n'est pas proportionnelle à la dose, elles augmentent moins vite que la dose.

Chez l'homme et la femme âgés, une dose 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 et avec un rythme nyctéméral si l'administration a lieu le matin.

4-4 Distribution

La DHEA est liée à 90 % à l'albumine, et à 3 à 8 % à la Sex Hormone Binding Protein (SHBG).

La DHEA-S est plus fortement liée : 97 à 99 % à l'albumine.

4-5 Métabolisme

La sulfatation de la DHEA (sur le OH en position 3) en DHEA-S est réversible avec interconversion entre les 2 produits. La DHEA-S semble constituer une forme de stockage de la DHEA.

Le métabolisme de la DHEA est le même, que son origine soit endogène ou exogène, et conduit à la testostérone et à l'oestradiol. L'augmentation de l'oestradiol est négligeable chez la femme non ménopausée et modérée dans les autres circonstances. L'augmentation des androgènes est la plus importante chez la femme âgée.

4-6 Elimination

La demi-vie de la DHEA serait de 15 à 30 min. Après interconversion entre DHEA et DHEAS, en administration répétée, à l'état d'équilibre, la demi-vie observée est identique pour la DHEA et la DHEA-S, d'environ d'une vingtaine d'heures, reflétant ainsi que la formation de DHEA à partir de DHEA-S est l'étape limitante vis à vis de l'élimination de DHEA.

50 à 70 % de la dose de DHEA administrée sont éliminés en 24 heures dans les urines, sous forme en majorité de DHEA-S et de dérivés glucuro-conjugué, d'androstérone et d'étiocolanolone.

4-7 Dosage de la DHEA en pratique courante

Le dosage de la DHEA, s'il devait être envisagé doit prendre en considération les recommandations suivantes :

- dosage de la DHEA-S et non de la DHEA, compte tenu des concentrations sanguines mesurées (taux élevés de la DHEA-S) et des fluctuations rapides de la DHEA dans la journée et d'un jour à l'autre.
- dosage à partir du plasma ou du sérum, mais pas à partir de l'urine ou de la salive, compte tenu de la validité des méthodes actuelles
- les valeurs de concentrations circulantes rapportées sont extrêmement variables dans la population et doivent être interprétées, en fonction de la méthode et des caractéristiques du patient.

5. Toxicologie

Les données disponibles dans la littérature ont été examinées ainsi que les études déposées par le laboratoire pharmaceutique "Genelabs Technologies" dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis dans l'indication du lupus.

Dans une étude de toxicité chronique (chez le chien, 6 mois) il n'y a pas de signe toxique majeur en dehors de ceux attendus avec des dérivés stéroïdes hormonaux, apparaissant à des doses de l'ordre de 1500 mg/kg/j.

Une dose sans effet toxique peut être évaluée à 100 mg/kg/j dans cette étude.

Des études complètes sur les fonctions de reproduction montrent des effets sur la fertilité (diminution de la spermatogenèse et un allongement du cycle oestral), sur le développement embryofœtal et la péri et post natalité, en rapport avec les propriétés pro-hormonales de la DHEA.

Aucun potentiel génotoxique n'est apparu sur une batterie de 3 tests, bien qu'une étude in vitro montre des résultats douteux, cependant à des doses cytotoxiques.

Le potentiel tumoral et antitumoral est largement décrit :

- La DHEA induit des tumeurs en relation avec ses propriétés hormonales au niveau des glandes mammaires, de la prostate et des ovaires.
- La DHEA se comporte comme un promoteur de tumeurs (pancréas et rein) sur différents modèles.
- La DHEA est hépatocancérigène chez le Rat par un mécanisme de prolifération de peroxysomes. Ces constatations ne sont pas transposables à l'Homme, qui ne possède pas le récepteur PPAR", responsable de cet effet chez le Rat. La constatation d'une cancérogenèse hépatique dans une étude chez la truite arc-en-ciel est difficilement interprétable et extrapolable à l'Homme.

Au total, bien que la batterie des tests toxicologiques ne soit pas complète, les données ne soulèvent pas d'inquiétude majeure. Concernant la cancérogenèse, faute de modèle animal pertinent, des études supplémentaires ne sont pas requises.

6 - Pharmacologie de sécurité

Aucune étude de pharmacologie de sécurité n'existe dans la littérature.

Du fait d'une légère diminution de la fréquence cardiaque dans l'étude de toxicité chronique chez le chien, l'intérêt d'études électrophysiologiques in vitro (HERG et fibres de Purkinje) est à discuter, notamment en fonction de l'interprétation qui pourrait être faite des ECG réalisés dans les études cliniques ou d'éventuelles notifications en faveur d'un effet proarythmogène.

7. Efficacité

7-1 Etude DHEAge

Parmi les études cliniques disponibles, l'étude DHEAge est la seule de grande envergure dont le protocole était conçu pour étudier et mettre en évidence des effets globaux de la

DHEA sur le bien-être du sujet âgé et sur d'autres critères liés au vieillissement. Cette étude a en effet comparé, à un an et en double aveugle, les effets de l'administration de 50 mg/j de DHEA versus placebo, chez 280 sujets stratifiés selon le sexe et l'âge [Baulieu EE. et al, PNAS, 2000].

Concernant le critère principal de jugement, (échelle de sensation de bien-être), aucun effet positif n'a été mis en évidence ni dans la population globale ni dans aucun des sous-groupes étudiés. Des effets positifs ont été mis en évidence pour des critères secondaires, dans des sous-groupes particuliers, avec des résultats parfois discordants (densité osseuse, peau, libido). On ne peut éliminer que ces effets bénéfiques soient liés au hasard, compte tenu de la multiplicité des paramètres étudiés et comparaisons effectuées (environ 30 critères, 4 strates soit 120 comparaisons initiales). Par exemple :

- concernant les effets sur la densitométrie osseuse, aucun effet n'est observé chez les hommes quel que soit leur âge. Il existe un effet densitométrique chez les femmes, mais uniquement dans le groupe des femmes âgées de moins de 70 ans, et seulement à 2 sites -le col du fémur et le triangle de Ward.

Cependant aucune conclusion positive ne peut être retenue pour les raisons suivantes :

- o 9 sites osseux ont été examinés dans 8 groupes, et le simple hasard peut expliquer, lors de comparaisons multiples, la constatation de différences.

- o Le triangle de Ward n'est plus utilisé comme critère d'évaluation osseuse car il s'agit d'une zone de faible densité, dont la reproductibilité est très mauvaise.

- o Le seul résultat positif est donc une augmentation statistiquement significative de la densité de la région transcervicale. Toutefois ce résultat n'est observé que dans un seul sous-groupe pour lequel la perte osseuse sous placebo est plus marquée que dans les autres groupes.

- o Enfin les variations densitométriques sont extrêmement larges indiquant très probablement des problèmes techniques de mesure.

- Il en est de même pour les effets cutanés qui sont modestes et discordants selon les groupes, donc de pertinence discutable.

- Concernant les fonctions cognitives, il n'existe pas de données publiées actuellement dans l'étude DHEAge. Une revue récente des études publiées conclut à l'absence de données établissant une amélioration de la mémoire ou d'autres aspects des fonctions cognitives lors d'une supplémentation en DHEA [Huppert FA. et al., Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001].

Au total aucune preuve formelle d'efficacité dans les pathologies associées au vieillissement n'a été établie, même si des pistes peuvent mériter des études ultérieures.

7-2 Autres indications

- La DHEA a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes,

- La DHEA a fait l'objet un programme de développement clinique avancé dans l'indication lupus, pour laquelle une demande d'AMM pourrait être déposée prochainement en Europe. Des projets d'essais sont soumis à l'Afssaps dans d'autres indications (infection par le VIH et maladie de Steinert).

8. Sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi de la DHEA a été évalué à partir des données de l'essai clinique DHEAge, des données de notifications spontanées américaines et française, des données de la littérature, ainsi que des données transmises par les Laboratoires Genelabs Technologies dans le cadre de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, aux Etats-Unis, de la DHEA à la dose de 200 mg/jour dans l'indication du lupus et consultables sur le site internet de la "Food and Drug Administration" (<http://www.fda.gov>).

8-1 Etude DHEAge

Dans l'essai DHEAge 280 sujets (140 placebo vs 140 DHEA) ont été inclus dans la phase en double insu, 245 dans la phase d'extension en ouvert. Globalement, les données de sécurité à court terme paraissent satisfaisantes. Cependant, certains points méritent discussion.

- Pour l'ensemble des patients exposés à la DHEA la comparaison de l'évolution des taux de cholestérol-HDL entre M0 et M12 dans les deux bras, met en évidence une diminution du cholestérol-HDL dans le bras DHEA, significative par rapport au bras placebo. Ces résultats confortent l'observation les constatations d'un effet similaire rapportées dans deux autres études [Barnhart KT et al, *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1999 - Casson PR et al, *Fertil. Steril.*, 1998] d'administration de la DHEA aux doses respectives de 50 et 25 mg par jour chez la femme en période péri ou post ménopausique.

Rapport DHEA – Groupe ad hoc 3 juillet 2001 - 8 -

- Ont aussi été notifiés quelques cas de cancers hormono-dépendants (cancer du sein n=3, adénocarcinome prostatique n=2). Par ailleurs, trois autres augmentations des PSA ont été enregistrées.

- Quelques atteintes cardiovasculaires ont été rapportées, à rapprocher de 3 décès de survenue brutale et de cause non élucidée.

8-2 Autres données

Aux Etats-Unis, la DHEA est utilisée comme complément alimentaire depuis 1994. 64 notifications spontanées ont été enregistrées par la FDA jusqu'en février 2001. Pour les cas rapportés, les doses utilisées étaient variables mais inférieures ou égales à 50 mg/j dans plus de deux tiers des cas. La plupart des cas sont mineurs et attendus (acné, bouffées de chaleur, etc.) et rapportés par les consommateurs. A noter que les cas publiés ont aussi été déclarés à la FDA, soit un cas d'aggravation de cancer de la prostate [Jones JA. et al., *Urology*, 1997], un cas d'extrasystolie auriculaire et ventriculaire [Sahelian R., Borken S., *Ann. Int. Med.*, 1998] et deux cas d'agitation-confusion [Kline MD., Jagers ED., *Am. J. Psych.*, 1999 – Markowitz JS. et al, *Biol.Psychiatry*, 1999]. Au total, seuls quelques cas d'atteinte hépatique mal documentés, de syndrome confusionnel et de troubles du rythme bénins retiennent l'attention en raison de leur caractère inattendu.

En France, entre 1987 et avril 2001, 8 cas d'effets indésirables ont été rapportés au système national de pharmacovigilance, dont 2 effets graves : un cas d'infarctus du myocarde d'évolution favorable chez un patient de 83 ans ayant de lourds antécédents cardiovasculaires et un cas d'hépatite d'évolution favorable chez une patiente de 54 ans.

Les autres effets sont soit bénins, d'évolution favorable à l'arrêt, soit difficiles à rattacher à la prise de DHEA. Cependant, la notification spontanée ne permet pas d'identifier des effets à long terme. Enfin, pour tous ces cas, on ne connaît pas ni la composition ni la qualité réelle de la DHEA.

Les données de tolérance de la DHEA (essentiellement extraites de deux études pivots menées dans l'indication lupus) confirment le risque d'hyperandrogénie (acné et hirsutisme, à l'origine de la majorité des arrêts de traitements) et la diminution du cholestérol-HDL. De même, le risque de cancer hormono-dépendant a paru suffisamment préoccupant pour mettre en place un suivi par mammographie et échographie utérine des patientes lupiques traitées. Enfin, dans cette étude, il est clairement montré une augmentation du taux de testostérone liée à la dose de DHEA, et une élévation plus modérée de l'oestradiol, y compris chez les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif.

En conclusion, toutes les données de tolérance analysées confirment que la DHEA diminue le cholestérol-HDL ; cet effet peut être expliqué par l'effet androgène du produit. Les conséquences cardio-vasculaires potentielles d'une telle baisse sont à évaluer et à prendre en compte pour une substance destinée à être utilisée au long cours.

Le risque d'induction et/ou d'aggravation de cancers hormono-dépendant (sein, endomètre et prostate) ne peut être exclu, notamment dans des situations d'utilisation à long terme. Ce risque justifierait un dépistage et une surveillance adaptée de tous sujets exposés à la DHEA.

Enfin, les symptômes cliniques associés à l'hyperandrogénie, et qui seraient dosedépendants, paraissent modérés à la dose quotidienne de 50 mg.

Tous ces éléments et effets secondaires sont à prendre d'autant plus en compte que les doses et la durée d'exposition augmentent.

9. Conclusion

- Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration plasmatique de base de DHEA ou de DHEA-S en deçà de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif. De plus, s'il est reconnu que les concentrations de DHEA et de DHEA-S baissent en fonction de l'âge à partir de 30-40 ans, le niveau de ces concentrations reste extrêmement variable d'un sujet à l'autre, pour chaque tranche d'âge, avec un facteur de variation atteignant 20.

- La DHEA doit être considérée comme un stéroïde précurseur essentiellement androgénique, et à un moindre degré oestrogénique. Il n'a pas été établi à ce jour qu'existe une cible pharmacologique de la DHEA per se.

- Au plan toxicologique, bien que la batterie des tests toxicologiques ne soit pas complète, les données disponibles ne soulèvent pas d'inquiétude majeure. Concernant la cancérogenèse, faute de modèle animal pertinent, des études supplémentaires ne sont pas requises.

- Concernant l'étude clinique DHEAge il n'a pas été mis en évidence d'efficacité sur le critère principal (échelle de sensation de bien-être). Des effets positifs n'ont été mis en évidence que pour des critères secondaires, dans des sous groupes particuliers, avec des résultats parfois discordants (densité osseuse, peau, libido). Au total aucune preuve formelle d'efficacité n'a été établie, même si des pistes peuvent mériter des études ultérieures.

- La DHEA a montré un intérêt potentiel dans le cas très particulier des insuffisances surrénaliennes. Elle a fait l'objet d'un programme de développement clinique avancé dans l'indication lupus, pour laquelle une demande d'AMM pourrait être déposée prochainement en Europe. Des essais cliniques sont prévus dans d'autres pathologies

- Au plan de la sécurité, aux doses inférieures ou égales à 50 mg par jour, et avec un suivi d'un an en double aveugle, il n'a pas été mis en évidence d'effets secondaires préoccupants. Cependant,

- une baisse significative du cholestérol-HDL observée dans l'étude DHEAge, pourrait traduire une augmentation du risque cardio-vasculaire. Un effet similaire de diminution du cholestérol-HDL est mis en évidence dans plusieurs autres études cliniques, et peut être expliqué par l'effet androgénique de la DHEA.

- Le risque de stimulation de la croissance de cancers hormono-dépendants, comme le cancer de la prostate, ne peut pas être exclu, notamment dans des situations d'utilisation à long terme. Ce risque nécessite, en cas d'exposition au produit, un dépistage et une surveillance systématique. De plus, l'association de la DHEA à un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées pourrait renforcer ce risque. Les bénéfices établis du traitement oestro-progestatif substitutif ne justifient en aucun cas son abandon en faveur de la DHEA.

Enfin, ces risques potentiels sont susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses et de la durée d'exposition.

Au vu des données actuellement disponibles, le groupe d'experts conclut que les effets potentiels défavorables d'une baisse du cholestérol-HDL ainsi que les risques potentiels de Rapport DHEA – Groupe ad hoc 3 juillet 2001 - 10 -

cancers hormono-dépendants ne sont pas contre balancés par un effet clinique bénéfique actuellement démontré. Dans l'attente d'une telle démonstration il n'est pas possible de recommander l'utilisation proposée aujourd'hui de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement.

Enfin, la qualité pharmaceutique de la DHEA ne pourra être pleinement assurée qu'après la mise en place d'une monographie fixant des spécifications de qualité.

Références Bibliographiques :

BARNHART K.T. et al.

"The Effect of Dehydroepiandrosterone Supplementation to Symptomatic Perimenopausal Women on Serum Endocrine Profiles, Lipid Parameters, and Health-Related Quality of Life."

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999 ; 64 : 3896-902

BAULIEU E.E. et al.

"Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue."

PNAS, 2000 ; 97 : 4279-84

CASSON P.R. et al.

"Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increase free insulin-like growth factor-I and decrease high-density lipoprotein : a six-month trial."

Fertil. Steril. 1998 ; 70 : 107-10

HUPPERT F.A. et al.

"Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well being."

Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Library, 2001

JONES J.A. et al.

"Use of DHEA in a patient with advanced prostate cancer : a case report and review."

Urology 1997 ; 50 : 784-8

KLINE M.D., JAGGERS E.D.

"Mania onset while using dehydroepiandrosterone."

Am. J. Psych. 1999 ; 156 : 971

MARKOWITZ J.S. et al

"Possible dehydroepiandrosterone-induced mania."

Biol. Psychiatry 1999 ; 45 : 241-2

MAZAT L. et al.

"Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects : relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality."

PNAS, 2001 ; 98 : 8145-50

SAHELIAN R., BORKEN S.

"Dehydroepiandrosterone and cardiac arrhythmia."

Ann. Int. Med. 1998 ; 129 : 588

Rapport DHEA – Groupe ad hoc 3 juillet 2001 - 12 -

YOUNG J. et al.

"Panhypopituitarism as a Model to Study the Metabolism of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Humans."

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997 ; 82 : 2578-85

Etude DHEAge

Etienne-Emile Baulieu^{a,b}, Guy Thomas^c, Sylvie Legrain^d, Najiba Lahlou^e, Marc Roger^e, Brigitte Debuire^f, Veronique Faucounau^g, Laurence Girard^h, Marie-Pierre Hervyⁱ, Florence Latour^j, Marie-Céline Leaud^k, Amina Mokrane^l, Hélène Pitti-Ferrandi^m, Christophe Trivallé^f, Olivier de Lacharrièreⁿ, Stephanie Nouveauⁿ, Brigitte Rakoto-Arison^o, Jean-Claude Souberbielle^p, Jocelyne Raison^q, Yves Le Bouc^r, Agathe Raynaud^r, Xavier Girerd^q, and Françoise Forette^{s,j}

Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Apr 11;97(8):4279-84

*^a Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unit 488 and Collège de France, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France; ^c Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unit 444, Hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris, France; ^d Hôpital Bichat, 75877 Paris, France; ^e Hôpital Saint-Vincent de Paul, 75014 Paris, France; ^f Hôpital Paul Brousse, 94804 Villejuif, France; ^g Fondation Nationale de Gérontologie, 75016 Paris, France; ^h Hôpital Charles Foix, 94205 Ivry, France; ⁱ Hôpital de Bicêtre, 94275 Bicêtre, France; ^j Hôpital Broca, 75013 Paris, France; ^k Centre Jack-Senet, 75015 Paris, France; ^l Hôpital Sainte-Perine, 75016 Paris, France; ^m Observatoire de l'Age, 75017 Paris, France; ⁿ L'Oréal, 92583 Clichy, France; ^o Institut de Sexologie, 75116 Paris, France; ^p Hôpital Necker, 75015 Paris, France; ^q Hôpital Broussais, 75014 Paris, France; and ^r Hôpital Trousseau, 75012 Paris, France
Contributed by Etienne-Emile Baulieu, December 23, 1999*

Abstract

The secretion and the blood levels of the adrenal steroid dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate ester (DHEAS) decrease profoundly with age, and the question is posed whether administration of the steroid to compensate for the decline counteracts defects associated with aging. The commercial availability of DHEA outside the regular pharmaceutical-medical network in the United States creates a real public health problem that may be resolved only by appropriate long-term clinical trials in elderly men and women. Two hundred and eighty healthy individuals (women and men 60-79 years old) were given DHEA, 50 mg, or placebo, orally, daily for a year in a double-blind, placebo-controlled study. No potentially harmful accumulation of DHEAS and active steroids was recorded. Besides the reestablishment of a "young" concentration of DHEAS, a small increase of testosterone and estradiol was noted, particularly in women, and may be involved in the significantly demonstrated physiological-clinical manifestations here reported. Bone turnover improved selectively in women >70 years old, as assessed by the dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) technique and the decrease of osteoclastic activity. A significant increase in most libido parameters was also found in these older women. Improvement of the skin status was observed, particularly in women, in terms of hydration, epidermal thickness, sebum production, and pigmentation. A number of biological indices confirmed the lack of harmful consequences of this 50 mg/day DHEA administration over one year, also indicating that this kind of replacement therapy normalized some effects of aging, but does not create "supermen/women" (doping).

Introduction

Currently, many strategies for delaying/diminishing physiological deficits associated with aging are offered to a public, whose mean life expectancy is increasing, without appropriate scientific justifications and/or medical precautions. Because of the profound age-related decrease of blood levels of the steroid dehydroepiandrosterone (DHEA; prasterone) and its sulfate ester (DHEAS), both essentially secreted by adrenals in human beings (1-5), it has been suggested that there is an "adrenopause" characterized by low value of blood DHEA(S) with maintenance of cortisol level. If this condition is involved in some impairment of health, the compensatory administration of DHEA may be of benefit, as is estrogen in women after menopause. The commercial availability of DHEA outside the regular pharmaceutical-medical network in the United States (because of passage of the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994) creates a real public health problem. Not only may the quality of, and sometimes the very presence of, DHEA in some samples on sale in supplement stores or supermarkets be questioned, but the usage of a product in the absence of medical indication and supervision could be improper for a number of consumers. Extravagant publicity based on fantasy ("fountain of youth," "miracle pill") or pseudoscientific assertion ("mother hormone," "antidote for aging") has led to unfounded radical assertions, from superactivity ("keep young," "life extension") to insignificant activity or even deleterious effects. These controversies are particularly irrelevant because most are not based on controlled trials in humans or relevant animal data. The latter, in fact, will never be obtained because no endogenous circulating DHEA(S) in laboratory animals, allowing its role in aging to be examined, has been described (6).

The biomedical community is currently under the pressure of a growing number of requests from elderly individuals, and in the absence of scientifically and ethically conducted studies, a number of physiological and possibly medical points are unanswered. Uncertainties on the effects of DHEA administration, preventive as well as therapeutic for age-associated diseases, and the difficult patent position for protecting the use of the molecule, have precluded most drug companies from envisaging appropriate investments in effort and money to attempt to solve the basic problem: Does the deficit of this natural compound during aging merit being compensated, and under what conditions? The sociobiomedical complexity of the prerequisite for designing and undertaking meaningful trials and getting results accepted by commercial interests deserves a study in itself. Here we present some results obtained in this perspective.

We have recently performed preliminary studies in healthy elderly men and women, orally administering DHEA daily for a week, and measured the blood levels and turnover of DHEA(S) and metabolites, in particular testosterone (Testo), 5 α -androstan-3 α ,17 β -diol glucuronide (ADG), and estradiol (E₂): 25- and 50-mg doses were chosen on the basis of previous work estimating the secretory levels of DHEA(S) in young adults of both sexes.[§] The absence of accumulation in the body of steroids under these conditions has permitted a double-blind, placebo-controlled, one-year trial of oral DHEA 50 mg/day with 280 men and women, 60-79 y old, to be set up safely: the so-called "DHEAge Study." We first describe the method of the trial as it was conducted, and then report a summary of results obtained in some of the specific domains studied. We shall soon publish other data.

► **Methods**

Subjects. The present study was carried out on 280 subjects 60-79 y old, 140 women and 140 men, 70 men and women 60-69 y old, and 70 men and women 70-79 y old. These subjects had consulted in a geriatric polyclinic for various symptoms related to aging such as asthenia, memory complaint, pain, and anxiety. They had no severe or evolutive disease, especially dementia or major depressive state, and no antecedent of hormone-dependent cancer. For men, no prostatic lesion was found on rectal examination performed by a urologist, and prostate-

specific antigen (PSA) levels were within the normal values adjusted for age. The protocol was approved by an Ethical Committee, and all the subjects gave written informed consent.

The study design was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. DHEA (prasterone), at a dosage of 50 mg, or a placebo was administered orally as a daily dose for 365 days. DHEA was obtained from Akzo Laboratories (Diosynth-France, St Denis Cedex). DHEA tablets of 25 mg and placebo were manufactured by Créapharm Laboratories (ZA Tech Espace, Le Haillan Cedex) as tablets identical in appearance. Each subject took two tablets together per day.

In the geriatric centers, all subjects were seen every three months by the geriatrician investigator to assess compliance and tolerance of DHEA administration. Compliance was checked by pill counts and a blood sample for determination of DHEAS levels.

Before administration (M0) and after 6 (M6) and 12 (M12) months of treatment a thorough clinical examination was performed. Cognitive function was evaluated by a psychologist. Several autoquestionnaires, including the General Well Being (GWB) scale of Dupuy, were used to assess quality of life, psycho-affective state, and libido. Muscular strength was measured by hand grip, and skin exploration was performed.

Blood and urine samples were collected at M0, M6, and M12: immunological parameters (only in men and women over 70), biomarkers for bone metabolism, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), homocysteine, cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, glycemia, creatinemia, hepatic function, DHEAS, and other hormones were measured.

A DNA bank was constituted at M0 for further studies.

Measurement of body composition and bone mineral density (BMD) by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) and vascular exploration by noninvasive ultrasound methods (only in men over 70) were carried out at M0 and M12.

Statistical Analysis. The randomization was stratified as a function of age class, sex, and geriatric center. The effects of treatment at 12 months were assessed separately within each of the following groups of subjects: women 60-69 y old (W <70), women 70-79 y old (W >70), men 60-69 y old (M <70), and men 70-79 y old (M >70). Statistical comparisons between placebo and DHEA were carried out by using the Wilcoxon rank sum or χ^2 test, at the $P = 0.05$ level. To further investigate DHEA supplementation, secondary analyses were performed on the subpopulation of subjects whose baseline DHEAS were below the lowest quartile of the DHEAS distribution in the corresponding age-sex group.

Results

Steroid Metabolism. Results are shown in Table 1. Blood DHEAS, Testo, ADG, and E₂ were measured as previously described (7, 8). In a given steroid assay, there was no significant crossreactivity of other steroids, except that of 5 α -dihydrotestosterone in the Testo assay (4.5%) and of estrone and estrone sulfate in the E₂ assay (0.6%). Results are given, unless otherwise stated, as mean \pm SEM.

Table 1. Steroid studies: Blood values at M0, M6, and M12

Group	n	DHEAS, μ mol/liter			Testo, nmol/liter			ADG, nmol/liter			E ₂ , pmol/liter		
		M0	M6	M12	M0	M6	M12	M0	M6	M12	M0	M6	M12
Men <70													
DHEA	36	2.90 \pm 0.19	10.4 \pm 0.92**††	7.22 \pm 0.65**††	18.4 \pm 1.1	20.9 \pm 1.11	18.1 \pm 0.91	14.3 \pm 1.03	29.0 \pm 2.42**†	23.4 \pm 2.98**†	71 \pm 2.7	78 \pm 3.2	81 \pm 2.4*
Placebo	31	2.65 \pm 0.16	1.81 \pm 0.19	2.66 \pm 0.19	20.0 \pm 1.15	18.7 \pm 1.09	8.2 \pm 0.96	15.2 \pm 1.50	15.6 \pm 1.67	16.2 \pm 1.76	73 \pm 3.8	73 \pm 4.0	76 \pm 3.7
Men >70													
DHEA	30	2.44 \pm 0.22	10.3 \pm 1.06**††	8.98 \pm 0.87**††	19.3 \pm 1.12	20.6 \pm 0.96	20.7 \pm 1.17	13.7 \pm 1.28	33.5 \pm 3.06**†	35.3 \pm 3.61**†	74 \pm 3.4	76 \pm 3.4	81 \pm 4.4*
Placebo	36	2.14 \pm 0.13	1.44 \pm 0.16	2.00 \pm 0.19	19.3 \pm 1.48	20.1 \pm 1.76	18.6 \pm 1.81	14.0 \pm 1.29	15.9 \pm 1.88	15.1 \pm 1.48	74 \pm 3.0	79 \pm 3.3	80 \pm 3.4
Women <70													

DHEA	35	2.01 ± 0.16	8.03 ± 0.71**††	5.24 ± 0.43**†	1.30 ± 0.1	2.3 ± 0.1*†	1.60 ± 0.1	4.5 ± 0.5	29.5 ± 3.6**††	20.5 ± 2.5**††	28 ± 1.8	39 ± 1.6**†	37 ± 1.6**†
Placebo	35	2.19 ± 0.19	1.54 ± 0.16	2.11 ± 0.24	1.16 ± 0.08	1.3 ± 0.09	1.23 ± 0.08	3.9 ± 0.43	3.90 ± 0.36	4.2 ± 0.42	27 ± 1.3	29 ± 1.6	27 ± 1.9
Women													
>70													
DHEA	31	1.66 ± 0.11	9.77 ± 1.09**††	7.19 ± 0.57**††	1.09 ± 0.09	2.35 ± 0.15*†	1.92 ± 0.13*†	3.3 ± 0.3	27.8 ± 2.0**††	26.4 ± 2.5**††	25 ± 1.2	37 ± 1.8**†	35 ± 2.0**†
Placebo	34	1.81 ± 0.19	1.19 ± 0.13	1.57 ± 0.19	1.17 ± 0.11	1.31 ± 0.14	1.25 ± 0.12	3.8 ± 0.42	3.90 ± 0.47	3.90 ± 0.39	26 ± 1.4	26 ± 1.04	27 ± 1.7

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$ vs. M0 of the same group. †, $P < 0.05$; ††, $P < 0.01$ vs. placebo group of same age and gender.

Before administration of DHEA, no differences were seen between placebo and treated subjects. In men a significant difference was seen according to age between subjects <70 and subjects >70 for DHEAS levels: 2.68 ± 0.11 and 2.14 ± 0.13 $\mu\text{mol/liter}$, respectively ($P < 0.001$), but not for Testo, ADG, and E_2 . In women, a significant trend for DHEAS to decrease according to age was also seen: 2.11 ± 0.13 in women <70 and 1.73 ± 0.11 $\mu\text{mol/liter}$ in women >70 ($P < 0.02$). As in men, no significant difference was seen for the other steroids. All these data are consistent with previously reported values from our group and others (7, 8). In the placebo group, no significant changes in any steroid levels occurred over 12 months.

In men, after 6 months of treatment, DHEAS levels increased to young adult values, similarly in men <70 and in men >70. After 12 months of treatment, DHEAS levels decreased significantly as compared with the 6-month levels in men <70 ($P < 0.01$), not in the men >70 group. In neither age group was the increase of Testo from 0 to 6 months significant, and no changes were seen between 6- and 12-month treatment. ADG levels increased markedly in both age groups but did not exceed young adult values; there was no significant difference between age groups, nor between 6 and 12 months of therapy. A significant trend for E_2 to increase from 0 to 12 months was seen in both age groups ($P < 0.05$).

In women, DHEAS levels increased after 6 months of treatment to values exceeding young adult levels (range 1.60-17.7 in women <70, 2.87-21.5 in women >70 vs. 1.0-7.3 $\mu\text{mol/liter}$ in menstruating women). However, DHEAS levels decreased secondarily after 12 months of treatment to values within the young adult range for almost all subjects. The decrease was highly significant in women <70 ($P < 0.01$) and also (but less) significant in the older age group ($P < 0.05$). After 6 months, Testo levels increased similarly in both age groups. As a whole, only in 14 subjects did Testo levels exceed the range of values measured in menstruating women (0.35-2.9 nmol/liter). After 12 months of treatment, Testo levels decreased significantly in both age groups ($P < 0.001$ and $P < 0.05$ in the younger and in the older age groups, respectively). After 12 months, only 4 women still had Testo levels above the upper limit of young adults. ADG levels increased after 6 months, to levels similar to those reached in men and exceeding the levels observed in menstruating women (1.1-10 nmol/liter). After 12 months of treatment, a tendency to decrease occurred, significant in the younger age group ($P < 0.05$) but not in the older age group. E_2 levels increased significantly in both age groups ($P < 0.001$) but remained below the levels observed in the early follicular phase: range 19-72 and 25-67 pmol/liter in women <70 and >70 respectively, vs. 70-345 pmol/liter in the early follicular phase. No further changes in E_2 levels occurred from 6 to 12 months of treatment.

These data give evidence that prolonged oral administration of DHEA in the elderly increases DHEAS levels to normal young adult levels after 6 and 12 months of treatment in males and also in female subjects after 12 months of treatment, whereas DHEAS levels transiently exceeded those of menstruating women after 6 months of treatment. In men, neither Testo nor ADG nor E_2 levels exceeded those of young adults after 6 or 12 months of treatment. Surprisingly ADG levels significantly increased, whereas Testo levels did not. It suggests that most DHEA metabolites (except DHEAS) were transformed to ADG before entering the serum Testo pool. The picture is somewhat different in women, except for DHEAS. In 21% of subjects Testo levels increased transiently above young adult levels, but almost all women had "normal" levels after 1 y of therapy. ADG levels increased above levels seen in menstruating women. Despite a tendency to decrease after 12 months, ADG levels remained above those of young women.

This study gives rise to important pharmacodynamic observations. We noted that in both men and women DHEAS did not accumulate after prolonged administration of DHEA, and DHEAS levels after 12 months were lower than after 6 months of treatment. This result had already been suggested by our previous short-term pharmacodynamic study.⁵ The secondary decrease of Testo in women and of ADG in both men and women between M6 and M12 suggest the possibility of an adaptive mechanism after long-term administration, which leads to limitation of the level of androgenic molecules. This tendency was more pronounced in the younger age groups than in the older age groups. However, there was no similar decrease of E_2 .

Other Hormones. No change was observed for levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, triiodothyronine, and thyroid-stimulating hormone.

Serum IGF-1 was measured after extraction with acid ethanol with the radioimmunoassay kit from Immunotech (Marseille), with intra- and inter-assay coefficients of variation of 5.7% and 8.6%, respectively.

At M0, IGF-1 and DHEAS levels were significantly correlated, as expected ($r = 0.14$; $P < 0.02$). Interestingly, there was a tendency for IGF-1 to increase in the whole population, whether in placebo- or DHEA-treated persons (15-20%, not significant). This increase was larger in the subjects with the lowest values of IGF-1 (inferior to the lowest quartile) at M0: 50% after DHEA, 40% after placebo (not significant). The increase was close to significance in women of the 60-69 y group: 31% in the placebo group and 62% after DHEA administration ($P = 0.08$). In contrast, no change was observed in subjects with values of IGF-1 higher than the first quartile at M0, an important result excluding the risk possibly following from a persistent elevation of the growth factor.

Bone Turnover. Results are shown in Tables 2 and 3. Skeleton physiology in aging people in both sexes is characterized by age-dependent increase of osteoclastic activity and should benefit from anti-osteoclastic intervention (9). Besides, in women, the postmenopausal estrogen deficit is involved, as is well established by the efficacy of hormone replacement regimens.

Table 2. Bone turnover: BMD parameters (mg/cm^2) between M0 and M12

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, +0)	−9 (− 23, +6)	+1 (−8, +14)
Proximal radius	−3 (− 18, +7)	−2 (− 14, +10)	−1 (− 12, +7)	−1 (− 10, +1)	−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, +1)	−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.

Table 3. Bone turnover: Biochemical markers at M0, M6, and M12

Marker	M0		M6		M12	
	Placebo	DHEA	Placebo	DHEA	Placebo	DHEA
Men <70						
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 (2.14-3.98)	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 (1.84-3.96)
Men >70						
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 (1.68-3.66)	2.42 (1.79-3.55)	2.71 (1.90-3.00)
Women <70						
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)
Women >70						
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.

BMD of the hip and forearm was analyzed by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) with a Hologic QDR-1000 (Hologic; Waltham, MA) at M0 and M12. Serum total calcium, phosphate, creatinine, albumin, parathyroid hormone, and 25-hydroxyvitamin D were measured. Markers of bone turnover were also determined: serum osteocalcin (Oc) was measured with the IRMA kit ELSA OSTEO (CisBio, Gif-sur-Yvette, France), which recognizes both the entire 49-amino acid residue molecule and its residues 1-43 fragment (10). Serum bone alkaline phosphatase (baP) was assessed by an IRMA kit (tandem R-Ostase; Immunotech, Marseille, France), and the C-terminal telopeptide of type I collagen (CTx) was measured with the ELISA kit Serum Cross-laps One Step (CisBio, Gif-sur-Yvette, France) (11).

No significant change was observed for the parameters of calcium metabolism in people <70 (Table 3). However, there was a small but significant decrease of serum phosphate in the DHEA-treated women >70. Fifty-eight percent of individuals of both sexes at any age were considered as having vitamin D insufficiency as assessed by low levels (≤ 12 ng/ml) of 25-hydroxyvitamin D, which did not change with placebo or DHEA.

In men no effect of DHEA was recorded, whether on BMD or on biochemical markers, except a limited significant increase of baP at M12 in the older group. In women, however (Table 2), a positive effect on BMD was observed at several sites (mostly trabecular bone zones), namely the femoral neck and the Ward's triangle in the 60-69 y group, and upper and total radius in the 70-79 y group. The biological index of bone resorption (CTx) was modified in the

older group, with a significant decrease of 11% at M6 and 26% at M12, whereas the two markers of osteoblast activity baP and Oc did not change (Table 3). These results are consistent with data found in a few women, but in the absence of placebo control and DHEAS measurements, after daily application of a 10% DHEA cream for 12 months (12). Considering the women >70 with the DHEAS levels under the lowest quartile at M0, the decrease of CTx was even larger (−43% at M6 and −35% at M12, $P < 0.01$ in each case). In these individuals, a delayed decrease of serum Oc (−5% at M6, not significant, and −35% at M12, $P < 0.01$) suggests a tendency toward re-equilibrium of bone turnover, associated with the preponderant anti-osteoclastic effect of DHEA. An increase of biochemical markers of bone resorption above premenopausal values has been shown to be predictive of hip fracture in women older than 75 y (13), leading one to speculate that the present decrease in serum CTx is a favorable effect of DHEA treatment on bone metabolism. The possible role of the formation of active estrogen(s) and androgen(s) will be discussed in a further publication.

Skin Studies. Parameters are reported in Table 4 and on www.dheage.com.

Table 4. Skin study results at M12

Measurement	Placebo	DHEA	<i>P</i>
All volunteers			
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 (<i>b</i> * face)	15.9 (14.8-17.4)	15.3 (14.2-16.6)	0.02
Men <70			
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 (<i>b</i> * face)	16 (4.2-16.8)	15 (14-16.5)	0.26
Men >70			
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 (<i>b</i> * face)	15.3 (14.8-16.5)	15.5 (14.3-16.7)	0.58
Women <70			
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 (<i>b</i> * face)	15.9 (14.4-17.2)	16 (15-17.1)	0.85
Women >70			
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 (<i>b</i> * 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).

Sebum production. Sebum was measured at M0 and M12 by using white adherent tapes (Sebutape; CuDerm, Dallas), which are applied on defatted forehead skin (14). Absorbed lipids become visible as transparent spots, which are measured by using image analysis. Each spot corresponds to one active sebaceous gland.

Skin surface hydration. Hydration was evaluated by the measurement of electrical conductance of high-frequency electric current (10 MHz, Dermodiag; L'Oréal) (15). Measurements were performed at M0 and M12.

Skin pigmentation (skin color). Pigmentation was determined by the technique of chromometry (Minolta CR200 Chromameter) according to a three-dimensional L , a^* , b^* reference CIE standard system (16). L is the lightness axis, a^* the redness axis, and b^* the yellowness axis (number of coordinates in the colored space CIE). Measurements were performed on the face at M0 and M12.

Epidermal thickness. Thickness was determined by skin echography on the back of the hand by using an ultrasound device equipped with a 25-MHz probe (17). Measurements, expressed in μm , were performed at M0, M6, and M12 (figure on www.dheage.com).

While significant results can be calculated when globally comparing at M12 subjects receiving DHEA vs. those under placebo, we also observed rather specific differences for different tests in different groups.

Sebum production, as in other trials (18), was significantly increased in the whole population at M12 by DHEA, as compared with placebo. This change was mostly related to the effect occurring in women, particularly those >70 who are physiologically hyposeborrheic and thus found an improvement of their skin.

The skin surface hydration significantly increased for the whole DHEA-treated population at M12. This change was mainly linked to what was observed in men <70 ($P < 0.003$). Skin surface hydration is considered a real benefit for skin, not directly related to the increased sebum production, which is not modified in parallel. Surface hydration may be related to simultaneous improvement of skin roughness and stratum corneum water content.

Surprisingly, the administration of DHEA significantly decreased the facial skin pigmentation (yellowness: b^* value of the color) at M12 ($P < 0.03$) at M12 on the whole population. This decrease was more pronounced in women >70 , who are more concerned about age-related pigment changes. The two other components of skin color (L and a^*) remained stable during the study. The observed decrease of b^* (-10% for women >70 , -7% for women <70) may be compared with the 5% increase noticed between young and old people (19) and should be considered as a trend to a rejuvenation of the skin color.

Epidermal thickness evaluated on the dorsal surface of the hand by skin echography indicated a significant atrophy in the placebo group already by M6. In the population with the DHEAS concentration lower than the first quartile value at M0 (www.dheage.com), this epidermal atrophy was significantly reduced by DHEA administration (-10% vs. -18% , $P < 0.05$ at M6), and this state remained stable till M12, particularly in men <70 (data not shown). The estrogen effect on epidermal thickness is already known (20), but so far there is no report of effect of oral administration of DHEA.

All these effects induced by oral DHEA indicate an improvement of the skin, which can ameliorate the body self-perception image during aging.

Sexual Function.

All the subjects were given questions prepared by one of us (B.R.-A). One of them required an answer using a visual-analog scale which was understood by only 25% of the subjects, and thus was not analyzed. The other questions bore on general attitude with respect to sexuality in the elderly (item 1), on signs of libidinal interest, whether mental (subjective fantasy experience) or attested by physical signs of sexual excitation (item 2), on sexual activity over the previous 3 months (intercourse or masturbation) (item 3), and, finally, on qualitative and quantitative sexual satisfaction (item 4). This collection of questions was fairly similar to that indicated in a recent study of the effect of DHEA on "sexual functioning" in women suffering from adrenal insufficiency (21). A supplementary index, labeled item TOT, corresponds to the sum of scores for items 1-4 and is considered as reflecting all components, fantasy and physical, of sexual activity.

Response rate was above 90% in all groups. Scores for items 1 and 3 referred to three and two possible answers, respectively, and five answers were possible for each of the other items. At M0 no difference was found between placebo and actively treated groups. The scores were also unchanged between M0 and M12 for placebo-treated subjects. No difference was observed when comparing libido at M12 of placebo- and DHEA-treated men, both under and over 70, or women under 70. In contrast, items 2 ($P < 0.05$), 3 ($P < 0.03$), and 4 ($P < 0.01$), and item TOT ($P < 0.04$), were significantly increased by DHEA at M12 in women over 70. Interestingly, at M6, there was already an increase of libidinal interest (item 2) in these women, whereas items 3 and 4 became significantly increased at M12. Item 1, which is related to personality more than other items which are more operational, was not modified by DHEA administration.

The results of a 3-month oral administration of 50 mg of DHEA to aging men and women have indicated no increase of libido in spite of improved well-being (22). Improved sexual function was not found after 100 mg of DHEA for 3 months (23). In the study of younger women with adrenal insufficiency also given 50 mg of DHEA orally (21), no significant increase of E₂ but an increase of androgens was observed, along with a beneficial effect on libido.

The effect in the older women occurred in the population that showed improvement of bone turnover. Whether it is related to the E₂ increase is questionable: the same was found in women under 70 who did not appear to be sexually influenced significantly by the steroid.

Vascular System.

No effect of DHEA administration on vascular properties in the men >70 was observed. Arterial parameters (wall thickness, internal diameter, distensibility) were evaluated for the common carotid and the radial arteries by using high-resolution echo-tracking devices (NIUS-02, SMH, Bienne, Switzerland, and Wall Track System, Pie Medical, The Netherlands). Arterial stiffness was evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) measurements. In both placebo- and DHEA-treated men, blood pressure remained stable, but a significant increase in PWV was observed. At the level of the radial artery, significant changes in distensibility (5.1 to 4.2 Pa⁻¹) and wall thickness (251 to 266 μm) occurred. No modification was observed for the vascular parameters of the carotid artery. No significant interaction was observed between DHEA administration and vascular modifications in a two-way ANOVA. It is thus concluded that the process of arterial aging is continuing at the level of the "muscular" radial artery and unchanged by the 1-y administration of 50 mg/day of DHEA.

Tolerance. See www.dheage.com. No statistical significant change of PSA values was registered in men. However, three men >70 receiving DHEA had serum PSA values (ng/ml) of 0.34, 2.65, and 4.86 at M0, which increased at M12 to 6.32, 5.05, and 5.13, respectively, whereas three men >70 receiving placebo had values of 2.54, 3.51, and 4.60 at M0 that went up to 11.08, 6.22, and 6.20, respectively, at M12.

Values for glycemia, total and HDL cholesterol, creatinine, and alanine aminotransferase appear at www.dheage.com. Note the significant slight increase of total cholesterol in men >70, different from the decrease of HDL previously reported (24).

Discussion and Conclusion

Administration of DHEA to Aging People.

We had considered several modalities of a trial possibly useful for understanding the potential of DHEA given to elderly individuals at a dose reestablishing steroid values observed in young normal men and women.

Three modalities were envisaged:

(i) All selected volunteers would be healthy and given DHEA or placebo without any further discrimination. This modality is basically an attempt to answer the demand of normally aging people in the population, who desire to reinforce their potential for satisfactory health, possibly to compensate for limited deficiencies (memory decrease, skin defects, bone/joint fragility, unsatisfactory libido, etc.), and possibly prevent age-associated diseases. In other words, all those desiring to postpone the difficulties traditionally associated with aging. Basically, such a trial assumes that the "physiological" decrease of DHEAS in blood is responsible for some of these difficulties, which would be eliminated by reestablishing the DHEA(S) concentration observed in young adults.

(ii) A second modality for a DHEA trial would be to select, from among apparently "normal" individuals, those having the lowest concentration of DHEAS, for instance under the lowest quartile, and then to determine the possible effect of the correction of particularly low DHEAS concentrations, such as those observed in epidemiological studies (25-27), where they were associated with some behavioral problems and even to an increased rate of mortality in men. This type of trial, then, points to the possible responsibility of the lowest DHEAS

levels, thus considered as "pathological" in contrast to the physiologically low DHEAS discussed in the previous paragraph.

(iii) A third modality for testing the effect of DHEA administration would be to define a specific pathological end-point, such as cognitive impairment, depression, of muscular deficiency, and to envisage its treatment by DHEA, without any consideration of the level of endogenous DHEA(S). This would be a classical therapeutic trial, with DHEA being a candidate for the status of a drug that may be active independently of a low circulating level of secretory origin.

Here, under the "social" pressure evoked above, we chose modality *i*, thus studying the DHEA effect in volunteers, healthy both physically (after inclusion we found relatively well preserved DHEAS levels for their age) and mentally (very eager to collaborate in the trial only for the sake of helping further knowledge). Consequences of this choice are discussed in the following conclusions.

Conclusion.

Thanks to the good will of the 280 volunteers for the double-blind, placebo-controlled study, significant effects of the 1-y oral administration of DHEA at 50 mg/day have been demonstrated. However, the subjects, eager to collaborate in this effort of public health importance, were in such good condition that results were demonstrated in only part of the population, mainly people over 70 y old. The results for other parameters will be published as soon as they are analyzed. We have been interested in observing several positive effects and no potentially harmful results. Clearly, activities recorded for bone turnover, skin, and libido may contribute to well-being of aging individuals. Further studies are required in subjects on the basis of low DHEAS concentration and/or pathological conditions such as osteoporosis, dry and/or rough and/or hyperpigmented skin, and/or epidermal atrophy, complaints concerning libido, depression, memory deficit, etc., and also in normal men and women more than 80 y old (28). The outcome of this study will help to better define to whom and how DHEA should be administered. Even if no steroid accumulation was observed during the 1-y trial, and even if the increase of active hormones was limited under young adult levels, and DHEA was able to help maintain a number of physiological functions, for the time being it is still medically justified to keep aging subjects who take DHEA ≤ 50 mg/day under appropriate clinical and biological control at reasonable time intervals.

Investigators Involved in Protocol DHEAge. *Geriatricians:* F. Forette and F. Latour (Hôpital Broca, Université Paris V), B. Forette and A. Mokrane (Hôpital Sainte-Périne-Association Claude Bernard), R. Moulias and L. Girard (Hôpital Charles Foix), M. P. Hervy and C. Verny (Hôpital Bicêtre), R. Sebag-Lanoë and C. Trivalle (Hôpital Paul Brousse), J. P. Aquino and H. Pitti-Ferrandi (Centre Mederic-Observatoire de l'Age), and D. Elia and M. C. Leaud (Mutuelle des PTT-Centre Jack Senet); *Bone biomarkers:* J. C. Souberbielle and C. Kindermans (Hôpital Necker); *Body composition and bone mineral density:* J. Raison (Centre Lafayette, Hôpital Broussais); *Cognitive tests:* J. de Rotrou (Hôpital Broca); *DNA bank:* X. Jeunemaitre (Hôpital Broussais); *DHEAS and biochemistry:* B. Debuire (Hôpital Paul Brousse); *Endocrinology:* M. Roger and N. Lahlou [Hôpital Saint-Vincent de Paul, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unit 342]; *Immunological parameters:* J. F. Bach and L. Chatenoud (Hôpital Necker INSERM Unit 25) and P. Galanaud (INSERM Unit 131); *IGF-1:* Y. Le Bouc and A. Raynaud (Hôpital Trousseau); *Libido:* B. Rakoto-Arison (Institut de Sexologie); *Muscular strength:* M. Fardeau, J. Y. Hogrel, S. Ledunois, and G. Fayet (Hôpital La Pitié-Salpêtrière INSERM Unit 153); *Quality of life:* J. D. Guelfi (Hôpital Paul Brousse); *Skin exploration:* O. de Lacharrière and S. Nouveau (L'Oréal Recherche); *Statistical analysis:* G. Thomas and S. Chevret (INSERM Unit 444 and DBIM Hôpital Saint Louis); *Vascular exploration:* X. Girerd (Hôpital Broussais INSERM Unit 337); and *Steering Committee:* E.-E. Baulieu, F. Forette, S. Legrain, V. Faucounau, G. Thomas, J. Ménard, M. Roger, and J. F. Bach.

► Acknowledgements

We thank Dr. K. Rajkowski for reviewing the manuscript and C. Lévy for editorial assistance. The sponsor of this study was the Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris. Funds have been obtained from the Région Ile-de France, the Fondation pour la Recherche Médicale, the Programme Hospitalier de Recherche Clinique de l'Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris, the

Ministère de la Recherche, the AXA Insurance Company, the Edmond de Rothschild Foundation, the Florence Gould Foundation, the Mathers Foundation, the LVMH Company, the "APRES" Association, the Institut de Recherche Endocrinienne et Métabolique, La Banque de la Vie Association, and Böhringer-Mannheim. The study was conducted under the auspices of the Fondation Nationale de Gérontologie and the skin studies were performed with the collaboration of L'Oréal Recherche. Blood and urine samples were collected at the Centre d'Investigation Clinique of Hôpital Necker.

▶ Abbreviations

DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEAS, DHEA sulfate; Testo, testosterone; ADG, 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol glucuronide; E₂, estradiol; PSA, prostate-specific antigen; M0, M6, and M12, months 0, 6, and 12; IGF-1, insulin-like growth factor 1; HDL, high density lipoprotein; BMD, bone mineral density; Oc, osteocalcin; baP, bone alkaline phosphatase; CTx, C-terminal telopeptide of type I collagen.

▶ Footnotes

^b To whom reprint requests should be addressed. E-mail: baulieu@kb.inserm.fr.

[§] S.L., Christine Massien, N.L., M.R., B.D., Bertrand Diquet, Gilles Chatellier, Michel Azizi, V.F., Hervé Porchet, F.F., and E.-E.B., unpublished work.

▶ References

1. Baulieu, E.-E., Corpéchet, C., Dray, F., Emiliozzi, R., Lebeau, M.-C., Mauvais-Jarvis, P. & Robel, P. (1965) *Recent Prog. Horm. Res.* **21**, 411-500.
2. Migeon, C. J., Keller, A. R., Lawrence, B. & Shepard, T. (1957) *J. Biol. Chem.* **17**, 1051-1062.
3. Orentreich, N., Brind, J. L., Rizer, R. L. & Vogelmann, J. H. (1984) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **59**, 551-555
4. Vermeulen, A. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **774**, 121-127
5. Thijssen, J. H. H. & Nieuwenhuysse, H., eds. (1999) *DHEA: A Comprehensive Review* (Parthenon, New York).
6. Baulieu, E.-E. (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 3147-3151
7. Roger, M., Nahoul, K., Scholler, R. & Bagrel, D. (1980) *Maturitas* **2**, 171-177
8. Nahoul, K. & Roger, M. (1990) in *Gynecology, Médecine-Sciences*, eds. Papiernik-Berckhauer, E., Rozenbaum, H. & Belaish-Allart, J. (Flammarion, Paris), pp. 201-221.
9. Gordon, C. M., Glowacki, J. & LeBoff, M. S. (1999) *Endocrine* **11**, 1-11
10. Garnero, P., Grimaux, M., Seguin, P. & Delmas, P. (1994) *J. Bone Miner. Res.* **9**, 255-264
11. Christgau, S., Rosenquist, C., Alexandersen, P., Bjarnason, N., Fledelius, C., Herling, C., Qvist, P. & Christiansen, C. (1998) *Clin. Chem.* **44**, 2290-2300
12. Labrie, F., Belanger, A., Cusan, L., Gomez, J. L. & Candas, B. (1997) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 2396-2402
13. Garnero, P., Haussherr, E., Chapuy, M. C., Marcelli, C., Grandjean, H., Muller, C., Cormier, C. & Delmas, P. (1996) *J. Bone Miner. Res.* **11**, 1531-1538
14. Kligman, A. M., Miller, D. L. & McGinley, K. J. (1986) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **37**, 369
15. Lévêque, J. L. & de Rigal, J. (1983) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **34**, 419-428
16. Piérard, J. E., Piérard-Franchimont, C., Laso Dosal, F., Ben Mosbah, T., Arrese-Estrada, J., Rurangirwa, A., Dowalti, A. & Vardar, M. (1991) *J. Appl. Cosmetol.* **9**, 57-63.
17. Querleux, B., Lévêque, J. L. & de Rigal, J. (1988) *Dermatologica* **177**, 332-337
18. Diamond, P., Cusan, L., Gomez, J. L., Bélanger, A. & Labrie, F. (1996) *J. Endocrinol.* **150**, S43-S50

19. Andreassi, L., Casini, L., Simoni, S., Bartalini, P. & Fimiani, M. (1990) *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **7**, 20-27
20. Punnanen, R. (1973) *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **21**, 1-44.
21. Arlt, W., Callies, F., van Vlijmen, J. C., Koehler, I., Reincke, M., Bidlingmaier, M., Huebler, D., Oettel, M., Ernst, M., Schulte, H. M. & Allolio, B. (1999) *N. Engl. J. Med.* **341**, 1013-1020
22. Morales, A. J., Nolan, J. J., Nelson, J. C. & Yen, S. C. C. (1994) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **78**, 1360-1367
23. Flynn, M. A., Weaver-Osterholtz, D., Sharpe-Timms, K. L., Allen, S. & Krause, G. (1999) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 1527-1533
24. Casson, P. R., Santoro, N., Elkind-Hirsch, K., Carson, S. A., Hornsby, P. J., Abraham, G. & Buster, J. E. (1998) *Fertil. Steril.* **70**, 107-110
25. Rudman, D., Shetty, K. R. & Mattson, D. E. (1990) *J. Am. Geriatr. Soc.* **38**, 421-427
26. Berr, C., Lafont, S., Debuire, B., Dartigues, J. F. & Baulieu, E.-E. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 13410-13415
27. Carlstrom, K., Brody, S., Lunell, N. O., Lagrelus, A., Mollerstrom, G., Pousette, A., Rannevik, G., Stege, R. & Von Schoultz, B. (1988) *Maturitas* **10**, 294-306.
28. Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Boschi, F., Bernardi, M., Pratelli, L., Pizzoferrato, A. & Gasbarrini, G. (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 1173-1178