

## La trajectoire de l'évolution avec l'âge du sulfate de déhydroépiandrosterone est un prédicteur significatif de la mortalité chez les sujets âgés

### Trajectories of dehydroepiandrosterone sulfate predict mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study

Cappola AR, O'Meara ES, Guo W, Bartz TM, Fried LP, Newman AB (2009)  
J Gerontol A Biol Sci Med doi:10.193/gerona/glp 129

J. Buvat

© SALF et Springer-Verlag France 2009

Après avoir été longtemps présentée comme l'hormone de jeunesse, et avoir fait les choux gras de la presse de vulgarisation médicale, la déhydroépiandrosterone (DHEA) a presque disparu de la littérature scientifique depuis quelques années. Il faut dire que l'absence de toute possibilité de développement commercial de ce stéroïde considéré dans la plupart des pays dont les États-Unis comme un simple supplément alimentaire, de ce fait accessible au grand public sans prescription médicale, et non protégeable par un brevet, avait découragé la recherche industrielle. De plus, les deux seules études qui avaient testé son administration chez des sujets vieillissants avec une méthodologie adéquate, double insu contre placebo, pendant un an pour l'une (Baulieu et al., 2000), et deux ans pour l'autre (Nair et al., 2006), n'avaient objectivé aucun avantage chez l'homme, et chez la femme des avantages seulement modestes, dans la seule étude de Baulieu : par rapport au placebo après un minimum de six mois de traitement, augmentation significative de la densité minérale osseuse et amélioration significative de l'intérêt et de la satisfaction sexuels, pour ces deux derniers paramètres uniquement chez les femmes de plus de 70 ans. Ces résultats avaient été à l'origine d'un regain d'intérêt pour la DHEA aux États-Unis, qui fut alors prescrite comme traitement des dysfonctions sexuelles féminines, supposées associées à un déficit androgénique, mais cette utilisation a été supplantée depuis par une administration tout aussi peu contrôlée de testostérone.

Il persiste pourtant en ce qui concerne la DHEA des constatations troublantes, dont la signification n'a jamais été totalement élucidée. On considère classiquement que ce

stéroïde principalement sécrété par la surrénale, et dont les taux circulants, maximums au cours de la deuxième décennie, diminuent ensuite progressivement avec l'âge, n'a pas d'activité hormonale directe, et n'a probablement pas d'autre rôle que d'être un précurseur des androgènes et des estrogènes en lesquels la DHEA peut être convertie dans les tissus périphériques. Il a cependant été mis en évidence de longue date qu'il existait une sécrétion significative de DHEA dans certains neurones cérébraux, sans qu'on connaisse le rôle physiologique de ce neurostéroïde (Baulieu, 2001). De plus, on a récemment mis en évidence des récepteurs à la DHEA sur les parois vasculaires via lesquels la DHEA inhibe la prolifération du muscle lisse vasculaire (Williams et al., 2004 ; Zapata et al., 2005 ; Lin et al., 2008). Enfin, de nombreuses études épidémiologiques, incluant plusieurs études de cohorte prospectives longitudinales d'excellente qualité, ont trouvé des corrélations significatives entre taux faibles de cette hormone et morbidité ou mortalité cardiovasculaire, quoiqu'un nombre plus faible de publications ait trouvé des résultats contradictoires (Buvat, 2003 ; Tchernof et Labrie, 2004).

L'étude de Cappola et al., à laquelle ont participé différents départements de l'école de médecine de Philadelphie, confirme de nouveau des corrélations entre DHEA et mortalité, et amène les auteurs à émettre l'hypothèse relativement originale selon laquelle la trajectoire (le profil des variations avec le temps) des taux circulants de cette hormone, ou plutôt de sa forme de réserve, le sulfate de DHEA (SDHEA), pourrait être un marqueur de la capacité d'un sujet à maintenir son homéostasie, et donc à faire face de façon plus efficace aux agressions extérieures et aux défaillances internes. Il faut par ailleurs rappeler que la sécrétion pulsatile de la DHEA rend son dosage ponctuel peu représentatif de son taux de production, au contraire du

J. Buvat (✉)  
CETPARP, 3, rue Carolus, F-59000 Lille, France  
e-mail : Jacques@buvat.org

dosage du SDHEA dont les taux circulants sont hautement corrélés à ceux de la DHEA.

## Méthodologie

Cette étude de cohorte prospective a porté sur un échantillon de la Cardiovascular Health Study qui a inclus, de 1989 à 1993, près de 5 900 hommes et femmes de 65 ans et plus. Du sang a été prélevé, et son plasma a été congelé, à six reprises régulières jusqu'en 1998, et les sujets ont été revus cliniquement neuf fois, à intervalles réguliers. Parmi cette population, un échantillon de 1 250 participants des deux sexes ne prenant ni stéroïde, ni hormone de croissance, a été sélectionné pour des dosages de SDHEA. Cinq pathologies évaluées au départ ont été incluses dans l'analyse comme covariables : maladie cardiovasculaire, pneumopathie, diabète, cancer et dépression. L'analyse statistique a inclus les 950 hommes et femmes pour qui on disposait de plasma prélevé à au moins trois dates différentes au cours des huit premières années de l'étude.

## Résultats

L'âge moyen à l'entrée était de 72,5 ans pour les hommes et 73,2 ans pour les femmes. Dans l'ensemble de la population, on retrouva la classique diminution du SDHEA avec le temps, 0,013 µg/ml et par année. Cependant, il existait une hétérogénéité significative des « trajectoires » individuelles des taux de SDHEA dans le temps. Il y eut 521 décès pendant la période de suivi. Le risque de décès n'était pas corrélé avec le taux de base du SDHEA. Par contre, il était significativement associé à deux types de « trajectoires » du SDHEA :

- diminution avec pente abrupte (risque relatif [RR] : 1,99 par rapport à l'ensemble de la population étudiée ; intervalle de confiance [IC] : [1,5–2,64]) ;
- extrême variabilité des taux par opposition à diminution progressive (RR : 2,09 ; IC : [1,63–2,67]). En cas de variabilité modérée, le RR était également significativement augmenté : 1,36 ; IC : [1,11–1,67] ;
- dans les modèles ajustés, les associations entre pente abrupte et extrême variabilité, d'une part, et mortalité, d'autre part, restèrent significatives chez les hommes, tandis que seule l'association avec une variabilité modérée fut significative chez les femmes.

## Discussion

Ces résultats suggèrent que le taux absolu du SDHEA, qui est fortement influencé par les caractéristiques génétiques de l'individu, est moins important, au plan clinique, que la capacité de l'individu à maintenir l'équilibre de ce taux. Ils suggèrent aussi que la façon de vieillir la plus favorable à un

individu est de le faire lentement (pas de diminution du SDHEA ou diminution lente) et uniformément (variations faibles de l'axe de la pente).

Il existe manifestement une hétérogénéité considérable entre les individus en ce qui concerne les variations du SDHEA plasmatique, avec particulièrement un sous-groupe qui montre une importante instabilité au fil du temps. La revue des études observationnelles publiée par Tchernof et Labrie (2004) concluait qu'elles avaient le plus souvent trouvé chez les hommes une association inverse entre mortalité plus faible et taux de SDHEA, et chez les femmes pas d'association ou une courbe d'association en forme de U. Au contraire, l'étude de Cappola et al. n'a pas trouvé d'association entre taux absolu de SDHEA et mortalité. Il est à noter que Roth et al. (2002) avaient rapporté que des singes soumis à une restriction calorique avaient des taux plus élevés de SDHEA et vivaient plus longtemps que des singes ayant accès à une alimentation illimitée, ce qui suggérait que le SDHEA pouvait être un marqueur biologique du vieillissement. Cependant, dans une étude consacrée à des hommes jeunes, Heilbronn et al. n'ont pas trouvé de modification du SDHEA après six mois de restriction calorique.

Les données de l'étude de Cappola et al. ne permettent pas de juger si les modifications du SDHEA contribuent à la mortalité ou, plus probablement, si elles ne sont que des marqueurs de l'état de santé de l'individu. Elles suggèrent que le fait de ne pas présenter de variation importante de ses taux circulants indique une capacité à maintenir un équilibre physiologique adéquat, tandis que des taux de SDHEA fluctuant en permanence pourraient indiquer l'absence de capacité d'adaptation qui, selon Ipsitz et al. (2002), est caractéristique du syndrome de fragilité (*frailty*).

La force principale de cette étude est d'avoir utilisé une large population, multicentrique, soumise à des évaluations périodiques, allant jusqu'à 17 ans. Ces résultats ne sont pas forcément extrapolables à une population plus jeune, de moins de 65 ans.

## Conclusion

Ces données suggèrent que la trajectoire des variations des taux circulants du SDHEA fournit des renseignements plus importants sur l'état biologique d'un individu âgé que ne le fait le taux absolu du SDHEA. Dans cette étude, cette trajectoire était un prédicteur de mortalité plus puissant que des prédicteurs classiques tels que maladie cardiovasculaire ou diabète sucré. Il est probable que la dysrégulation des taux du SDHEA est associée à celle d'autres systèmes physiologiques. La trajectoire du SDHEA pourrait donc constituer un marqueur des processus dynamiques du maintien de l'homéostasie biologique d'un individu. Ce qui reste bien sûr à confirmer !