

DHEA ET INTRACRINOLOGIE DE JOUVENCE POUR LA PEAU ?

Entre raison et magie

R. BOURGUIGNON (1), I. UHODA (2), F. HENRY (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Freiner le vieillissement est un but poursuivi par une large partie de la population. Des promesses mercantiles font miroiter les bénéfices de la DHEA. Les effets de cette hormone se manifestent après une conversion intracrine. Au niveau de la peau, les glandes sébacées s'hypertrophient et la séborrhée augmente chez la femme après la ménopause. Aucun autre effet n'est perceptible cliniquement sur le revêtement cutané. A ce niveau, la DHEA ne montre pas une efficacité comparable à celle d'autres agents anti-vieillessement.

INTRODUCTION

Dans la civilisation occidentale, vieillir est assez fréquemment vécu comme une malédiction autant crainte que la maladie. La quête d'une nouvelle jeunesse est parfois poursuivie avec acharnement (1, 2). C'est au niveau de la peau que se révèlent souvent les premières marques visibles du poids des ans. Cependant, la problématique du vieillissement cutané ne peut s'affranchir de celle de la sénescence globale de l'organisme, même si la multimorbidité est variable à l'échelle des organes, de leurs tissus et de leurs diverses lignées cellulaires (3).

Les altérations cutanées liées à l'âge sont plus ou moins précoces et importantes selon les individus et les différentes parties du corps. L'adulte prend conscience de modifications progressives de la couleur, de la texture et de la tonicité de la peau. Ensuite apparaissent les premières rides suivies d'autres manifestations plus marquées comme une couperose, une laxité et une fragilité cutanée. C'est dans ce contexte que des tumeurs bénignes et malignes peuvent se développer. Cette évolution n'est ni stéréotypée ni inéluctable. Elle dépend en fait des mécanismes biologiques sous-jacents. On distingue classiquement le vieillissement cutané chronologique et intrinsèque, de celui provoqué par l'exposition chronique au soleil appelé photovieillessement ou héliodermie. Cependant, une classification plus précise identifie 7 types de vieillissement cutané (3, 4). Certains parmi eux peuvent être prévenus de manière spécifique. Une bonne hygiène de vie, une protection solaire adéquate ou une hormonothérapie estrogénique supplétive après la ménopause (5-10) en sont des exemples. Diverses formulations topiques peuvent, en par-

DHEA AND REJUVENATING INTRACRINOLOGY ?

BETWEEN REASON AND WIZARDRY

SUMMARY : Slowing down ageing is a goal for a large part of the population. Some mercantile claims hold out bright prospects to DHEA. The effects of this hormone manifest themselves after intracrine conversion. In the skin, sebaceous glands enlarge and seborrhoea increases in post-menopausal women. No other effect is clinically discernable on the skin. At this level, DHEA does not show efficacy comparable to that of other anti-ageing compounds.

KEYWORDS : DHEA - Sebaceous gland - Intracrinology - Ageing

ticulier, prévenir, freiner et même corriger certaines manifestations du vieillissement cutané (1, 2, 11). Les agents actifs les mieux documentés sont les rétinoïdes (rétinol, rétinaldéhyde, trétinoïne), les hydroxyacides de type a (AHA) et b (lipohydroxyacide) et la vitamine C (12-17). Ces dernières années, la promesse des effets rajeunissants de la supplémentation orale en déhydroépiandrostérone (DHEA) a été faite (18) et transmise au grand public par de nombreux médias. Que peut-on en attendre au niveau de la peau ? La DHEA est-elle un nouvel élixir de jouvence ? Pour une certaine presse, la réponse enthousiaste ne fait aucun doute. A titre d'exemple, un article paru dans "Le Point" du 14 avril 2000, n°1439, informait le public de la manière suivante : "On constate chez tous une augmentation du sébum (les graisses de la peau), particulièrement chez les femmes, où il était tombé très bas, augmentation doublée d'une réhydratation des tissus cutanés, ce qui redonne à la peau épaisseur et souplesse, atténuant les rides. Le jaunissement disparaît, les taches brunes s'estompent et deviennent peu visibles dans une peau rajeunie. La DHEA, mesdames, mérite un bon point."

Cet enthousiasme, qui a été partagé par divers médias, ne trouve malheureusement pas de justification à la lecture de la publication princeps (18).

DHEA ET SON ACTIVATION INTRACRINE

La peau est un tissu stéroïdogénique au sein duquel différentes populations cellulaires, avec chacune leur potentiel enzymatique, permettent de maintenir l'homéostasie des stéroïdes sexuels (fig. 1).

Chez l'homme, comme chez la femme, une partie des stéroïdes sexuels (androgènes et estrogènes) est produite par les tissus périphériques à

(1) Etudiant 3^e doctorat.

(2) Assistant de Recherche, (3) Chargé de Cours Adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.

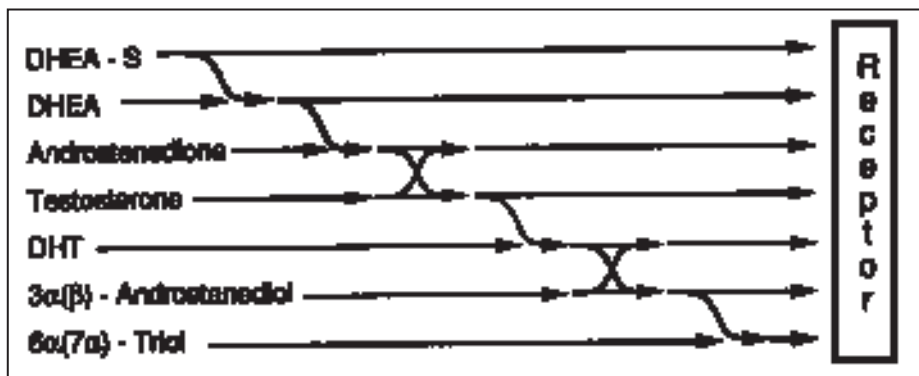


Fig. 1. Interconversions possibles entre des hormones stéroïdiennes de type androgène.

partir de précurseurs inactifs. Les principaux sont la DHEA, son sulfate (DHEA-S), et l'androstènedione. Chez la femme ménopausée, la quasi-intégralité des stéroïdes actifs est produite dans les tissus périphériques par un mécanisme intracrine (19). Ce processus implique la synthèse d'un stéroïde actif qui agit au sein même de la cellule qui l'a fabriqué sans relargage intermédiaire dans le milieu extracellulaire et la voie sanguine. Cette activité de type intracrine est donc différente des effets de nature endocrine, autocrine et paracrine (fig. 2).

Le système endocrinien, dont la peau fait partie intégrante, est constitué d'un ensemble de structures organisées en une communauté et interagissant les unes avec les autres. Ainsi, la peau reçoit, coordonne et libère de nombreux signaux moléculaires. Elle est ainsi le plus grand organe endocrinien périphérique (20, 21).

La DHEA est produite par le cortex surrénalien sous contrôle de l'ACTH. Elle existe sous les formes libre et sulfono-conjuguée (DHEA-S) qui sont en interconversion métabolique permanente (22). Sa concentration plasmatique évolue au cours de la vie. Pendant la vie fœtale, la surrénale libère de grandes quantités de DHEA et DHEA-S essentielles à la synthèse d'estrogènes par le placenta. Très tôt après la naissance, la glande se met au repos. Ce n'est qu'à l'adrenarche, vers l'âge de 8 ans, que la concentration

sérique en DHEA augmente à nouveau. Sa conversion périphérique en androgènes au niveau des cellules cibles spécifiques de certains follicules pileux (creux axillaire, triangle pubien inférieur) est responsable de l'apparition des premiers signes sexuels secondaires identiques chez la fille et le garçon. Les follicules sébacés sont eux aussi réceptifs, ce qui entraîne l'apparition de la séborrhée prépubaire et induit les premiers signes d'acné. Les taux sériques de DHEA restent élevés chez le jeune adulte et ils diminuent progressivement au-delà de la quarantaine. Il faut toutefois noter que les variations interindividuelles des taux plasmatiques de DHEA et DHEA-S sont considérables dans une échelle de 1 à 20 dans la même tranche d'âge (19, 23). Le principe de la supplémentation en DHEA est basé sur le déclin physiologique de son taux plasmatique avec l'âge. Il s'agit donc de contrer l'adrénopause tout comme on peut contrôler la ménopause, l'andropause et la somatopause.

La DHEA est le stéroïde dont la concentration plasmatique est la plus élevée, atteignant 100 à 500 fois celle de la testostérone et 1.000 à 10.000 fois celle de l'estradiol. La DHEA forme un pool plasmatique dont la conversion en estrogène ou testostérone survient en fonction d'une régulation intracrine. La production des hormones activées dépend, en fait, du degré d'expression de chaque enzyme concernée dans la

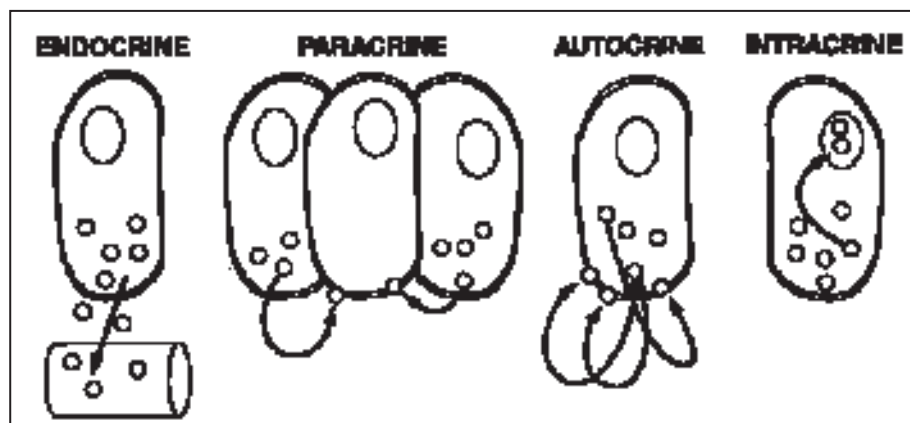


Fig. 2. Mécanismes d'action endocrine, paracrine, autocrine et intracrine.

conversion des stéroïdes au sein de chaque cellule qui possède ainsi une certaine autonomie contrôlée selon sa spécificité et ses besoins.

La peau contient tout un ensemble de tissus androgéno-sensibles (follicules pileux, glandes sébacées, glandes sudoripares, épiderme...) et possède toutes les enzymes nécessaires à la synthèse de stéroïdes sexuels (17 β HSD, 3 β HSD, 5 α réductase...), ce qui permet à la peau de produire une quantité importante d'hormones sexuelles. C'est ce qui sous-tend la pathogénie de certaines affections comme l'acné, l'hirsutisme, la séborrhée et l'alopecie androgénique.

STÉROÏDOGENÈSE SURRÉNALIENNE ET ENZYMES DE LA PEAU

Les hormones stéroïdiennes dérivent du cholestérol qui est transporté vers la glande surrénale grâce notamment aux LDL. La première étape pour la formation de stéroïdes sexuels est la conversion du cholestérol en pregnénolone grâce à une 20,22 desmolase. Il s'agit de l'étape limitante régulée par l'ACTH au niveau de la glande surrénale. Ensuite, grâce à une 17 OHase, la pregnénolone est convertie en 17 OH pregnénolone, elle-même transformée en DHEA par l'action de la 17,20 desmolase. Cette DHEA est ensuite métabolisée en androstènedione par la 3 β HSD. Il existe deux sous-types de 3 β HSD. C'est le type 1 que l'on retrouve essentiellement au niveau de la peau humaine.

L'androstènedione est le précurseur de la testostérone sous l'effet de la 17 β HSD, enzyme ubiquitaire qui est indispensable à la formation des androgènes et estrogènes dans les tissus périphériques. L'activité androgénique de la 17 β HSD se retrouve dans le foie, l'endomètre, la prostate, la peau, les testicules, la surrénale... Ici aussi, il en existe plusieurs types. La 17 β HSD type 5 transforme l'androstènedione en testostérone dans les tissus périphériques. On la retrouve à tous les niveaux de la peau, à l'exception de la couche cornée.

La testostérone est transformée en son métabolite actif, la 3 α dihydrotestostérone (3 α -DHT) grâce à la 5 α réductase. Cette enzyme est responsable de pathologies androgéno-dépendantes. Les deux types de 5 α réductase -1 et -2 ont été isolés de l'épiderme, des annexes pileuses, des glandes sébacées et des glandes sudoripares. Enfin, la testostérone peut être aromatisée en estradiol suite à l'action d'une aromatisation.

RÉCEPTEURS AUX HORMONES STÉROÏDIENNES

Contrairement aux récepteurs de la membrane cellulaire, les récepteurs aux hormones stéroïdiennes sont présents dans le cytoplasme. Ils modulent la transcription de nombreux gènes codant pour différentes enzymes et protéines qui exprimeront les effets biologiques des stéroïdes. Ces récepteurs sont présents dans les kératinocytes, les sébocytes, les glandes sudoripares, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les mélanocytes de la région génitale.

Dans les conditions de base, les récepteurs aux stéroïdes sont liés à des protéines dites de choc thermique qui les entourent et préviennent leurs interactions avec le site de liaison de l'ADN. En présence de l'hormone, la protéine de choc thermique est relarguée. Le récepteur devenu accessible est alors activé. Une fois activé par son ligand, le récepteur intracytoplasmique pénètre dans le noyau. Il se lie au site de réponse du DNA, et accélère la transcription du mRNA grâce à ses fonctions d'activation. Il ne s'agit pas d'une initiation de la transcription. La spécificité de l'action hormonale dépend en fait de la concentration des récepteurs dans les tissus.

ACTION DE LA DHEA SUR LA PEAU

L'effet de la DHEA sur la peau a été évalué sur un modèle animal (23). La DHEA a été appliquée par voie percutanée pendant 3 à 12 mois sur des rates ovariectomisées. Les critères étudiés étaient l'histomorphologie de la peau incluant le nombre et l'aspect des glandes sébacées. L'étude comportait un groupe de contrôle intact, un groupe de contrôle ovariectomisé, un groupe ovariectomisé recevant la DHEA, un groupe ovariectomisé recevant la DHEA et le flutamide (un anti-androgène) et un groupe ovariectomisé recevant la DHEA et le EM800 (un anti-estrogène). Le flutamide et l'EM800 étaient utilisés afin de différencier les effets androgénique et estrogénique de la DHEA.

Dans le groupe contrôle ovariectomisé, les glandes sébacées étaient composées de petites cellules avec peu de grains acidophiles et peu de vacuoles lipidiques. Aucune différence n'est mise en évidence avec la peau de rates intactes du même âge. Dans le groupe ovariectomisé recevant la DHEA, le nombre et la taille des glandes sébacées étaient augmentés pour presque doubler après 6 mois. Dans le groupe ovariectomisé recevant la DHEA et le flutamide, on aboutit au même résultat que dans le groupe contrôle ovariectomisé. Le flutamide a donc agi comme un antagoniste de la DHEA et bloqué ses effets.

Enfin, dans le groupe ovariectomisé sous l'influence de la DHEA et de EM800, les résultats histomorphologiques étaient semblables à ceux du groupe ovariectomisé recevant la DHEA.

Les effets de la supplémentation en DHEA sur la physiopathologie humaine ont été particulièrement étudiés en France (24). Les observations à l'issue d'un an de traitement indiquent que le seul changement au niveau de la peau concerne un accroissement moyen de la séborrhée d'environ 40 % (18). Ce changement peut effectivement interférer avec l'évolution spontanée de la relation entre la structure et la fonction du follicule sébacé chez la femme ménopausée (25). La pertinence clinique de l'accroissement de sébum à la surface de la peau des femmes reste cependant douteuse. Chez l'homme, la modification de l'activité sébacée n'est pas perçue cliniquement.

Des observations personnelles chez des femmes sexagénaires ayant reçu 50 mg de DHEA par jour pendant un an confirment ces données, la séborrhée ayant augmenté de 12 à 63 %. On notait également le développement de nombreux bouchons cornés à l'orifice des follicules sébacés du visage (fig. 3). Cette kératose est vraisemblablement une réponse hyperplasique de l'infundibulum faisant suite à la stimulation androgénique.

La présence des récepteurs aux androgènes dans les différentes structures de la peau et, en particulier, les glandes sébacées, explique que la DHEA régule l'activité de ces glandes. En effet, la DHEA agit uniquement au niveau de la peau grâce à sa conversion en androgène, particulièrement grâce à son activité intracrine de conversion en testostérone et en 3α -DHT. Ce potentiel d'action de la DHEA sur les glandes sébacées

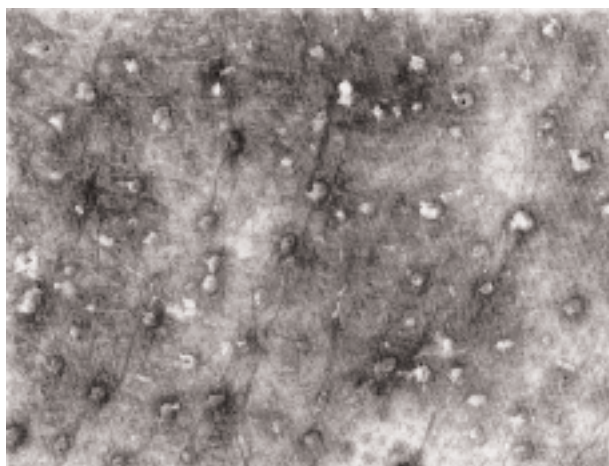


Fig. 3. Aspect sous éclairage ultraviolet de la surface de la peau d'une femme traitée par DHEA. Les zones les plus foncées correspondent à la mélanose du photovieillissement cutané. Les ponctuations blanchâtres sont des bouchons cornés développés aux orifices des follicules sébacés suite aux effets androgènes de la DHEA.

semble établi *in utero*. En période prépubertaire, sous l'influence de la DHEA, on note une augmentation de la taille des glandes ainsi qu'une sécrétion accrue de sébum entraînant de l'acné chez l'adolescent. Ceci ouvre une voie de traitement via des inhibiteurs de cette activité intracrine de formation d'androgènes.

CONCLUSION

La lutte contre le vieillissement représente un des objectifs médicaux majeurs des années à venir du fait de l'allongement de la durée de vie et du nombre grandissant d'individus âgés. Cet objectif soulève à la fois des problèmes individuels et de société. Le vieillissement s'accompagne d'une diminution physiologique de fonctions hormonales qui peuvent survenir en un court laps de temps comme à la ménopause. Pour l'ensemble des autres systèmes endocriniens, le déclin est plus progressif et il est très variable d'un individu à l'autre.

Le vieillissement global de la peau ne semble être aucunement influencé par l'adrénopause ni par la supplémentation en DHEA. En effet, l'effet observé sur la glande sébacée, particulièrement chez la femme, ne corrige pas les signes majeurs du vieillissement intrinsèque et du photovieillissement. De plus, il n'est pas exclu de voir apparaître à long terme des signes d'hyperandrogénie chez les patientes en carence hormonale anti-androgène naturelle (carence en estradiol et progestérone) et chez qui il existe des signes d'hyperandrogénie relatifs.

L'utilisation de la DHEA dans les troubles liés à la sénescence ne paraît donc pas défendable car son efficacité n'a pas été démontrée dans les études cliniques contrôlées. 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. Le rapport de l'Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé est accessible sur le site <http://www.agmed.san te.gouv.fr/pdf/5/dhea1.pdf>

RÉFÉRENCES

1. Henry F, Claessens N, Martalo O, et al.— Vers l'obsolescence de la sénescence. Tout se dégingue. Il n'y a plus de vieillesse ! *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 110-113.
2. Petit L, Claes G, Dzanbegovic M, et al.— Du factice au factuel, comment oublier de vieillir ? *Medisphère*, 2000, **114**, 17-18.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— De la sénescence cellulaire aux sept voies du vieillissement cutané. *Revue Médicale de Liège*, 1997, **52**, 285-288.

4. Piérard GE.— The quandary of climacteric skin ageing. *Dermatology*, 1996, **193**, 273-274.
5. Piérard GE, Letawe C, Dowlati A, Piérard-Franchimont C.— Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin. *J Am Geriatr Soc*, 1995, **43**, 662-665.
6. Paquet F, Piérard-Franchimont C, Fumal I, et al.— Sensitive skin at menopause; dew point and electrometric properties of the stratum corneum. *Maturitas*, 1998, **28**, 221-227.
7. Piérard-Franchimont C, Cornil F, Dehavay J, et al.— Climacteric skin ageing of the face. A prospective longitudinal intent-to-treat trial on the effect of oral hormone replacement therapy. *Maturitas*, 1999, **32**, 87-93.
8. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Vanderplaetsen S, et al.— Relationships between bone mass density and tensile strength of the skin in women. *Eur J Clin Invest*, 2001, **31**, 731-735.
9. Piérard GE, Vanderplaetsen S, Piérard-Franchimont C.— Comparative effect of hormone replacement therapy on bone mass density and skin tensile properties. *Maturitas*, 2001, **40**, 221-227.
10. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al.— The influence of hormone replacement therapy on skin ageing : a pilot study. *Maturitas*, 2001, **39**, 43-55.
11. Piérard GE.— Instrumental evaluation of anti-wrinkle activity of cosmetic products. What's new ? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001, **15**, 194-195.
12. Piérard GE, Henry F, Piérard-Franchimont C.— Comparative effect of short-term topical tretinoin and glycolic acid on mechanical properties of photodamaged facial skin in HRT-treated menopausal women. *Maturitas*, 1996, **23**, 273-277.
13. Piérard-Franchimont C, Castelli D, Van Cromphaut I, et al.— Tensile properties and contours of aging facial skin. A controlled double-blind comparative study of the effects of retinol, melibiose-lactose and their association. *Skin Res Technol*, 1998, **4**, 237-243.
14. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— Modulation of human stratum corneum properties by salicylic acid and all-trans-retinoic acid. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1998, **11**, 266-272.
15. Piérard GE, Nikkels-Tassoudji N, Piérard-Franchimont C et al.— Dermo-epidermal stimulation elicited by a b-lipo-hydroxyacid. A comparison with salicylic acid and all-trans retinoic acid. *Dermatology*, 1997, **194**, 398-401.
16. Avila Camacho M, Montastier C, Piérard GE.— Histometric assessment of the age-related skin response to 2-hydroxy-5-octanoyl benzoic acid. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1998, **11**, 52-56.
17. Nusgens B, Humbert P, Rougier A, et al.— Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol*, 2001, **116**, 853-859.
18. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al.— Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**, 4279-4284.
19. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, et al.— DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues : its role during aging. *Steroids*, 1998, **63**, 322-328.
20. Slominski A, Wortsman J.— Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*, 2000, **21**, 457-487.
21. Zouboulis C.— Human skin : an independent peripheral endocrine organ. *Dermatology*, 2000, **54**, 230-242.
22. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, et al.— DHEA and DHEA-S : a review. *J Clin Pharmacol*, 1999, **39**, 327-348.
23. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al.— Intracrinology and the skin. *Horm Res*, 2000, **54**, 218-229.
24. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : Direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques. *Rapport sur la DHEA* (groupe ad hoc du 3 juillet 2001).
25. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Post-menopausal aging of the sebaceous follicle. A comparison between women receiving hormone replacement therapy or not. *Dermatology*, 2002, **204**, 17-22.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège.