

Déficiences hormonales du sujet âgé : faut-il les traiter ?

Rev Med Suisse 2014; 10: 1555-61

V. Racaru-Honciuc
D. Betea
A. J. Scheen

Dr Valentina Racaru-Honciuc
 Pr André Scheen
 Service de diabétologie, nutrition
 et maladies métaboliques
 Dr Daniela Betea
 Service d'endocrinologie
 Département de médecine interne
 CHU Sart Tilman
 4000 Liège, Belgique
 andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Hormonal deficiencies in the elderly: is there a place for a replacement therapy?

Biological aging is characterized by a progressive loss of the secretion of various hormones, a phenomenon that leads some physicians to propose an anti-aging hormonal therapy. It is mandatory to differentiate: 1) the physiological functional loss, which is a natural phenomenon without clear deleterious consequences on health and should not be compensated by the administration of hormones only to restore plasma levels similar to those measured in young people and 2) a pathological defect that deserves a replacement therapy to correct the endocrine deficiency and improve the health status of older individuals. This article considers the deficiencies in insulin, thyroid hormones, growth hormone, dehydroepiandrosterone (DHEA) and testosterone. For each hormone, a benefit/risk ratio of a so-called replacement therapy will be analyzed.

Le vieillissement biologique se caractérise par une perte progressive de la sécrétion de différentes hormones, ce qui a conduit certains médecins à proposer une hormonothérapie anti-âge. Il est essentiel de faire la distinction entre: 1) une perte fonctionnelle physiologique, phénomène naturel qui n'a pas nécessairement de répercussions sur la santé et ne doit pas être compensée par l'administration d'hormones dans le seul but de rétablir un taux comparable à celui mesuré chez les sujets jeunes et 2) une défaillance pathologique qui mérite un traitement supplétif pour corriger la carence hormonale et améliorer l'état de santé de la personne âgée. Cet article envisage les carences en insuline, en hormone thyroïdienne, en hormone de croissance, en déhydroépiandrostérone et en testostérone. Pour chaque hormone, la balance bénéfices/risques d'une éventuelle administration à visée correctrice sera analysée.

INTRODUCTION

Le vieillissement est un processus biologique d'une grande complexité, dont les mécanismes fondamentaux ne sont pas encore clarifiés. Il serait, dès lors, trop simpliste de réduire le vieillissement aux simples déficiences hormonales, qu'il suffirait de suppléer afin de freiner, voire de stopper, l'inexorable évolution, dans une illusoire recherche d'une «fontaine de jouvence éternelle».

Considérant les changements de fonctionnalité du système endocrinien chez les personnes âgées, il est important de faire la distinction entre l'effet du vieillissement physiologique «per se» et celui des maladies liées à l'âge chez le patient gériatrique. D'un point de vue purement conceptuel, cela peut paraître simple, mais, en pratique, ce n'est pas évident, notamment en raison de la difficulté soulevée par la définition d'une population témoin exempte de maladies liées à l'âge.¹

Dans cet article, nous analyserons les effets d'une série de déficiences hormonales susceptibles de survenir chez la personne âgée: insuffisance de sécrétion en insuline, en hormones thyroïdiennes, en hormone de croissance, en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en testostérone. Nous discuterons de l'intérêt éventuel d'une thérapie de remplacement de ces différentes hormones dans la population âgée, au vu des données disponibles dans la littérature scientifique. La problématique spécifique de la ménopause ne sera pas discutée ici.

DÉFICIT DE L'INSULINOSÉCRÉTION

La prévalence du diabète de type 2 augmente fortement avec l'âge.² Au-delà de 65 ans, au moins une personne sur dix présente un diabète de type 2 dans notre population. Ce phénomène s'explique par une défaillance progressive de la cellule β des îlots de Langerhans du pancréas, en particulier lorsqu'il existe une prédisposition génétique facilement reconnaissable au vu de l'histoire familiale. Le déficit relatif de l'insulinosécrétion qui en résulte ne peut plus faire face à une insulino-résistance aggravée par l'avancée en âge (sarcopénie, adiposité relative,



sédentarité...), ce qui conduit à une hyperglycémie progressive, de plus en plus marquée.³

Le traitement du diabète de type 2 chez la personne âgée repose, foncièrement, sur les mêmes principes que celui d'un sujet plus jeune, avec, néanmoins, quelques spécificités.^{2,4} Tout d'abord, il convient sans doute d'être moins exigeant en termes de contrôle du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez le sujet âgé et ce, d'autant plus que ce dernier est fragile.^{2,4,5} Les recommandations internationales⁵ prônent la metformine en première intention, après échec des mesures hygiéno-diététiques, à condition que la fonction rénale soit satisfaisante et qu'il n'existe pas de conditions hypoxiques sévères. La metformine avait été longtemps contre-indiquée chez la personne âgée par crainte du risque d'acidose lactique. Il semble cependant que ce dernier ait été exagéré et qu'en respectant les vraies contre-indications, la metformine puisse être utilisée avec sécurité même dans la population âgée.⁶ La metformine n'augmente pas la sécrétion d'insuline en tant que telle et, si la défaillance de la cellule β progresse, d'autres approches pharmacologiques visant à accroître les taux d'insuline deviennent nécessaires.⁵ On sera cependant attentif à éviter la survenue d'hypoglycémies chez la personne âgée, particulièrement dommageables sur les plans neurologique et cardiovasculaire, de telle sorte que les sulfamides, qui stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment du niveau de glycémie, doivent être utilisés avec prudence, voire évités chez les personnes âgées trop fragiles. Ils peuvent être avantageusement remplacés par des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ou gliptines) au vu du profil de sécurité plus favorable de cette nouvelle classe pharmacologique qui accroît la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante, ce qui limite considérablement le risque hypoglycémique.⁷ Des résultats intéressants ont été rapportés spécifiquement dans la population âgée en termes de balance bénéfiques/risques avec cette nouvelle classe d'antidiabétiques oraux.⁸

En cas d'échec du traitement oral, chez la personne âgée, on aura plus volontiers recours à une insulinothérapie qu'à une injection d'un agoniste du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), très peu étudié dans cette population particulière. Plusieurs schémas de remplacement peuvent être utilisés.⁵ Cependant, chez la personne âgée, on commencera souvent par l'administration d'une insuline basale, pour des raisons de facilité et de moindre risque hypoglycémique, d'une part, et parce que le contrôle glycémique peut être moins strict, d'autre part.⁵ A nouveau, le but de l'insulinothérapie sera d'obtenir un équilibre glycémique raisonnable, permettant de supprimer les symptômes désagréables d'une hyperglycémie (polyuro-polydipsie, infections uro-génitales, catabolisme protéique, amaigrissement), tout en évitant, dans toute la mesure du possible, la survenue d'hypoglycémies potentiellement dangereuses.²

INSUFFISANCE THYROÏDIENNE

La pathologie thyroïdienne, en particulier l'hypothyroïdie, représente la pathologie endocrinienne la plus fréquente, tous âges confondus, surtout dans nos régions en carence iodée endémique. La symptomatologie clinique n'est pas nécessairement comparable chez les personnes âgées et

les jeunes adultes. Elle est généralement plus fruste chez les personnes de plus de 65 ans, de telle sorte que le diagnostic n'est pas toujours aisé, a fortiori dans un contexte gériatrique. Le dosage de la TSH (thyroestimuline) est recommandé comme test de *screening* pour la détection d'une dysfonction thyroïdienne, y compris chez les personnes âgées. La détection des anticorps antiperoxydase et antithyroglobuline n'est pas prédictive d'une pathologie dans cette catégorie de population. En effet, ces anticorps sont souvent positifs chez les personnes âgées avec une fonction thyroïdienne normale et sans goitre. Leur recherche ne doit être réalisée qu'en deuxième intention, après identification d'une valeur pathologique de TSH.

La valeur «normale» de la TSH chez les personnes âgées est une question débattue. Il apparaît que la TSH fluctue avec l'âge, amenant à un élargissement de l'intervalle de référence par rapport aux jeunes adultes (tableau 1).^{9,10} Dès lors, l'identification d'une augmentation de la TSH chez une personne âgée ne signe pas obligatoirement la présence d'une pathologie thyroïdienne.¹¹ On peut être devant une valeur normale, supérieure rapportée à l'âge, ou une modification temporaire en relation avec une maladie aiguë ou encore secondaire à une prise médicamenteuse (amiodarone ou lithium, par exemple). Il peut aussi s'agir d'une anomalie apparente liée à certaines interférences dans le dosage biologique.¹

L'hypothyroïdie infraclinique pourra être définie comme une augmentation de la TSH au-delà des valeurs de référence pour l'âge (tableau 1).¹² Encore faut-il pouvoir établir les valeurs de référence par tranches d'âge, ce qui est toujours une question ouverte. L'évolution vers une hypothyroïdie franche, cliniquement symptomatique, semble s'observer plus souvent chez les patients âgés avec une TSH > 10 μ UI/l et des anticorps antiperoxydase positifs.¹³ Elle est également plus fréquente dans le sexe féminin. L'association de l'hypothyroïdie infraclinique à des manifestations de dépression, des altérations cognitives et des pertes de mémoire chez le patient âgé s'est montrée significative dans quelques études observationnelles, mais pas dans d'autres, ce qui pose la question de l'intérêt d'un traitement suppléatif.¹²

Le traitement d'une hypothyroïdie infraclinique après l'âge de 65 ans prête à discussion.¹⁴ En effet, l'abstention thérapeutique n'est pas associée à une augmentation de la morbidité¹⁵ et de la mortalité¹⁶ cardiovasculaires. Dans ces deux études, l'hypothyroïdie infraclinique a été définie par une TSH supérieure à, respectivement, 5,5 et 7 μ UI/l. Par contre, une méta-analyse de six études prospectives a montré une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées avec une hypothyroïdie infraclinique et une TSH à plus de 10 μ UI/l.¹⁷

Le traitement d'une hypothyroïdie infraclinique (TSH

Tableau 1. Limite supérieure des valeurs normales de la thyroestimuline (TSH) en fonction de l'âge⁹

Age (ans)	Percentile 97,5 (μ UI/l)
20-29	3,5
50-59	4,5
70-79	5,9
> 80	7,5



>7 $\mu\text{UI/l}$) chez une personne de plus de 60 ans n'est pas toujours conseillé car il n'amène pas une amélioration de la qualité de vie ni de l'espérance de vie.¹² Le traitement par thyroxine est généralement recommandé quand la TSH dépasse 10 $\mu\text{UI/l}$. Il doit être réalisé de manière progressive (surtout en cas d'insuffisance coronaire) et en visant des cibles de la TSH comprises entre 4 et 7 $\mu\text{UI/l}$. Les doses de thyroxine nécessaires sont moins importantes, souvent en dessous de 50 $\mu\text{g/jour}$, à cause de la réduction du métabolisme de la T4 chez la personne âgée.¹⁴

Une autre anomalie thyroïdienne, souvent retrouvée chez les personnes âgées, est le syndrome de T3 basse, en raison d'une prévalence élevée des maladies aiguës, de la dénutrition fréquente ou de l'existence d'une insuffisance cardiaque, rénale, pulmonaire, hépatique, toutes situations où il existe un déficit de la conversion périphérique de T4 en T3.¹⁸ Sa présence ne signe généralement pas l'existence d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente (la valeur de TSH reste d'ailleurs normale), mais traduit un phénomène d'adaptation visant à réduire le métabolisme de base dans des situations critiques (bien que ce point reste débattu).¹⁸ Actuellement, il n'y a pas d'arguments en faveur du traitement par hormones thyroïdiennes dans le syndrome de T3 basse chez le sujet âgé, même si des récentes études ont montré une amélioration de la fonction cardiaque après l'administration de T3 chez les patients avec insuffisance cardiaque et syndrome de T3 basse.¹⁹

DÉFICIENCE EN HORMONE DE CROISSANCE

La sécrétion d'hormone de croissance (GH, Growth Hormone) diminue significativement avec l'âge, de par la réduction du nombre et de l'amplitude des pics de sécrétion nocturne.²⁰ Ces changements dans la sécrétion hypophysaire de la GH s'associent à un déclin consécutif du taux d'IGF1 (*Insulin-like Growth Factor type 1*) observé après la troisième décennie. La relation physiologique étroite entre les pics de sécrétion nocturne de la GH et la phase de sommeil profond (stades 3 et 4) est bien connue et la déstructuration du sommeil est un phénomène communément observé dans la population âgée.

Les modifications sécrétoires dues à l'âge de l'axe GH/IGF1 ont des implications négatives tant au niveau somatique qu'au niveau cognitif, avec une augmentation du risque cardiovasculaire. La diminution de la sécrétion de GH semble s'associer à une réduction de la masse maigre musculaire, une augmentation de la masse grasse, essentiellement viscérale, avec exacerbation des facteurs de risque cardiovasculaire.²¹ Par ailleurs, un déficit en GH est associé à une apparition plus précoce d'une ostéopénie. L'IGF1 joue un rôle trophique aux niveaux musculaire et osseux, en stimulant la synthèse du collagène et en inhibant la dégradation des protéines musculaires.²⁰

Les premiers essais thérapeutiques qui ont ciblé l'axe GH/IGF1, en administrant de la GH humaine recombinante (rhGH) chez des personnes âgées en bonne santé, ont démontré un chargement significatif de masse grasse et musculaire (de plus de 2 kilos), mais pas d'effet sur l'amélioration de la force musculaire.²² Dans ces études, l'augmentation de la masse musculaire a été attribuée plutôt à une rétention

liquidienne qu'à une augmentation de la synthèse de protéines musculaires, expliquant le manque d'effet positif sur les paramètres fonctionnels musculaires.²³ Cependant, d'autres études semblent démontrer que l'augmentation de la masse musculaire s'accompagne d'une amélioration de la force musculaire. Chez les personnes âgées immobilisées, l'administration de la GH empêche la perte de la masse musculaire par une augmentation de l'expression musculaire de l'IGF1 et du collagène.²⁴

Des essais thérapeutiques, ciblant l'axe GH/IGF1 avec l'administration de sécrétagogues de la GH (agents ghrélinomimétiques) ou d'analogues de GHRH (tésamoréline), ont été récemment réalisés.²⁰ Les analogues de GHRH semblent avoir un effet bénéfique sur l'amélioration des fonctions cognitives et la diminution des facteurs de risque cardiovasculaire: réduction de la masse grasse viscérale, des taux de triglycérides et de l'épaisseur intima-média carotidienne.²² L'administration des analogues de la ghréline a été associée à une augmentation de la sécrétion pulsatile de la GH et une augmentation consécutive du taux d'IGF1. Sur le plan somatique, les analogues de la ghréline stimuleraient l'augmentation de la masse musculaire, mais sans impact significatif sur la force musculaire. Par ailleurs, si un gain de masse osseuse peut être observé, il ne semble cependant pas être supérieur à celui observé avec l'administration d'alendronate.²⁵ Enfin, les interventions thérapeutiques sur l'axe GH/IGF ne sont pas dépourvues de risques et de manifestations indésirables. Le risque carcinologique n'a pas été réellement prouvé jusqu'à présent,²⁶ mais le risque diabétogène est certain, allant de l'intolérance au glucose au diabète de type 2 de novo (anomalies métaboliques analogues à celles pouvant être rencontrées dans l'acromégalie). D'autres effets secondaires, moins graves mais néanmoins désagréables, ont été rapportés: œdèmes des tissus mous, arthralgies, syndrome du canal carpien.

L'expérience clinique du traitement par l'hormone de croissance et/ou analogues de GHRH et/ou sécrétagogues de GH, reste très modeste et limitée, jusqu'à présent, au traitement des personnes âgées en bonne santé. Il semble y avoir un léger effet bénéfique sur l'amélioration de la composition corporelle, sans effet significatif sur d'autres paramètres, notamment musculaires, mais au prix de manifestations indésirables.²⁰ Dès lors, en considérant les données actuellement disponibles, il n'y a pas d'indication pour le traitement suppléatif de l'axe GH/IGF1 chez les personnes âgées en bonne santé. Des études cliniques contrôlées, randomisées, évaluant des grandes cohortes, seront nécessaires afin de statuer sur la sécurité et l'efficacité d'un éventuel traitement de substitution en association à d'autres interventions (activité physique, stéroïdes sexuels) dans une population cible de personnes âgées fragiles et, donc, en moins bonne santé.

DÉFICIENCE EN DÉHYDROÉPIANDROSTÉRONNE

La DHEA et son dérivé sulfaté (DHEAS) représentent les hormones stéroïdes les plus abondantes chez l'être humain, en provenance à 95% des glandes surrénales.²⁷ La DHEAS est actuellement considérée comme le marqueur biologique le plus significatif du vieillissement. En effet, les taux



les plus élevés de DHEAS sont observés vers la troisième décennie et vont diminuer progressivement par la suite. Après la quarantaine, le taux de DHEAS est déjà diminué de 50%, continuant à décroître vers 70 ans, pouvant tomber en dessous de 20% par rapport aux valeurs enregistrées chez l'adulte jeune en bonne santé. La diminution du taux de DHEAS avec l'âge ne représente pas le déclin général de la fonction surrénalienne, vu le fait qu'il n'y a pas de changements similaires dans la sécrétion des autres hormones, en particulier du cortisol.

Malgré l'abondance biologique de la DHEAS et les changements importants de sécrétion liés à l'âge, on connaît très peu ses effets biologiques dans l'espèce humaine.²⁷ Une des hypothèses de l'action de la DHEAS serait via la conversion en stéroïdes sexuels. Elle jouerait, en fait, le rôle d'une prohormone, représentant un large pool de stockage.²⁸ La DHEA est le précurseur de 30 à 50% des androgènes chez les hommes âgés et plus de 70% des androgènes chez les femmes âgées. Elle représente aussi une source d'œstrogènes chez l'homme et chez la femme ménopausée. L'importante diminution des taux de DHEA/DHEAS chez la personne âgée a fait suspecter une contribution à certaines pathologies liées à l'âge et à divers syndromes gériatriques, ce qui a ouvert la voie à des tentatives d'administration de suppléments de DHEA.²⁹

La DHEA semble avoir prouvé des effets positifs aux niveaux cognitif, musculosquelettique et cardiovasculaire, en relation avec son action sur les récepteurs membranaires aux niveaux endothélial, hépatique, cardiaque et rénal.²⁸ La DHEA stimulerait la production de monoxyde d'azote au niveau endothélial, et exercerait aussi une action anti-inflammatoire, un effet agoniste sur les récepteurs nucléaires PPAR-alpha et une activité antiapoptotique. D'autres effets biologiques lui ont été attribués dont une augmentation du taux d'IGF1 et une activité antiglucocorticoïde.¹

Eu égard à ces observations, la DHEAS semble être une bonne candidate comme hormone anti-âge. Plusieurs études ont été réalisées afin de démontrer ses effets positifs, notamment chez les personnes âgées. Malheureusement, il s'agit d'études de courte durée, généralement inférieure à deux ans, sur de petites cohortes, le plus souvent insuffisantes sur le plan de la puissance statistique.³⁰ Une méta-analyse récente des essais de supplémentation en DHEA chez l'homme âgé a montré une légère amélioration de la composition corporelle, avec une diminution significative de la masse grasse, attribuée à la conversion du DHEA en androgènes.³¹ Par contre, dans la même méta-analyse, aucun autre effet positif n'a été observé sur une série d'autres paramètres comme le profil lipidique, le métabolisme glucidique, le statut osseux, la fonction sexuelle et la qualité de la vie.³¹

Compte tenu des effets cellulaires susmentionnés, on pourrait espérer un effet favorable de l'administration de DHEA sur l'incidence des complications cardiovasculaires chez la personne âgée.²⁸ Des valeurs basses de la DHEA se sont révélées être associées à des lésions coronariennes plus sévères, avec un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.³² Néanmoins, l'intérêt de la supplémentation hormonale en DHEAS pour la prévention des maladies cardiovasculaires

n'a pas encore été prouvé.

L'administration de suppléments en DHEA n'a pas démontré d'amélioration des fonctions cognitives chez les personnes âgées, ni d'effet dans la prévention du syndrome de démence, même si son rôle neurotrophique et anti-inflammatoire est pourvoyeur d'espoirs dans ce domaine. La modulation neuro-hormonale par la DHEA expliquerait, du moins en partie, l'amélioration des troubles de l'humeur, avec une amélioration des symptômes dépressifs.³³

L'administration de la DHEA a entraîné une augmentation de la masse et de la force musculaire chez les femmes âgées fragiles, effet qui pourrait être attribué à l'action musculotrope des androgènes, mais aussi à l'augmentation de l'IGF1, stimulée par la DHEA.³⁴ Cependant, un effet positif sur la fonction musculaire n'a pu être démontré lors d'un traitement d'une année ou deux chez des hommes et des femmes âgés de 60 à 80 ans, en relative bonne santé.^{30,35} Par ailleurs, une augmentation de la masse osseuse a été rapportée, tant au niveau cortical que fémoral, en particulier chez les femmes ménopausées. Cet effet pourrait s'expliquer par l'effet antiapoptotique au niveau des ostéoblastes et par l'action directe au niveau osseux des œstrogènes produits, via la transformation de la DHEA sous l'action de l'aromatase des ostéoclastes.³⁶ Au vu de l'impact positif de la DHEA au niveau musculosquelettique, et même si cela a été en partie contesté dans une méta-analyse récente des études réalisées dans la gent masculine,³¹ une supplémentation en DHEA pourrait avoir un effet bénéfique dans la population gériatrique pour diminuer le risque de chutes et de fractures, mais cet effet doit encore être démontré dans des études cliniques prospectives.

Un traitement par DHEA chez les femmes en postménopause peut améliorer certains paramètres sexuels (disponibilité, intérêt et plaisir) via l'effet central et génital des œstrogènes et des androgènes dérivés de la DHEA, mais les effets semblent limités et controversés.³⁷ L'atrophie vaginale a été améliorée après l'administration intravaginale de DHEA.³⁷ Chez les hommes âgés en bonne santé, l'administration de la DHEA semble améliorer, dans certains cas, la dysfonction érectile, mais cet effet bénéfique est loin d'être systématique comme le démontre une méta-analyse des essais cliniques réalisés chez l'homme.³¹

Les études cliniques récentes ne semblent pas montrer d'incidence élevée de manifestations indésirables lors de l'administration de DHEA aux doses étudiées de 25 à 75 mg/jour. Les plus fréquemment rapportées sont celles dues aux excès d'androgènes: acné, séborrhée, pilosité faciale. Il ne semble pas y avoir non plus d'augmentation du risque quant à la survenue d'un cancer hormono-dépendant (sein, endomètre ou prostate). Néanmoins, des études cliniques plus larges, avec des cohortes plus volumineuses et sur des périodes de temps plus longues, seront nécessaires afin de juger de la balance bénéfiques/risques d'un traitement supplétoire par DHEA au long cours, en ce compris dans la population âgée.²⁹

DÉFICIENCE EN TESTOSTÉRONE

Chez l'homme, la fonction testiculaire décline progressivement avec l'âge, avec une diminution de la sécrétion de



testostérone, essentiellement de la testostérone libre biodisponible, due à l'augmentation de la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*). Ce déclin est souvent référé comme «l'andropause» ou l'hypogonadisme d'apparition tardive.³⁸ Dans l'étude EMAS (European Male Aging Study), la plus large étude réalisée à ce jour, sur 3220 hommes âgés de 40 à 79 ans, la concentration de la testostérone totale diminuait de 0,4% par an, et celle de la testostérone libre baissait de 1,3% par an.³⁹ Classiquement, les symptômes de l'hypogonadisme d'apparition tardive étaient représentés par la fatigue, la réduction de l'activité physique et intellectuelle, l'humeur dépressive, les transpirations, la dysfonction érectile, la diminution de la masse musculaire et osseuse ainsi qu'une anémie modérée. Les résultats de l'étude EMAS ont amené des modifications quant à la définition clinique et biologique du syndrome d'hypogonadisme d'apparition tardive (tableau 2). Les symptômes de la carence androgénique sont représentés par la réduction du désir sexuel (chute de la libido), la diminution des érections matinales et la dysfonction érectile. Les symptômes doivent s'associer à deux valeurs basses de la testostérone totale ou libre mesurée le matin (pour tenir compte du rythme circadien).³⁹ Il importe donc de rappeler que la découverte d'un taux isolé bas de testostérone totale ne signe pas obligatoirement le diagnostic d'un hypogonadisme d'apparition tardive.^{1,38}

A ce jour, les quelques études cliniques contrôlées randomisées, réalisées chez des hommes âgés en bonne santé, ont rapporté une augmentation ou une stabilisation de la masse maigre (musculaire et osseuse) et une diminution de la masse grasse viscérale en réponse à l'administration de testostérone.^{30,40} Une cible potentiellement importante pour ce qui concerne la supplémentation en testostérone est l'augmentation de la densité de la masse osseuse, mais les effets semblent néanmoins relativement limités chez la personne âgée en bonne santé.³⁰

L'administration de suppléments de testostérone ne semble pas avoir des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives, ni sur l'état de dépression chez les hommes âgés sous traitement antidépresseur.⁴¹ D'autres études rapportent une amélioration modeste du désir sexuel (libido), de la fonction érectile, voire de la satisfaction sexuelle.

La supplémentation en testostérone chez l'homme âgé en bonne santé reste discutable. En effet, à ce jour, les résultats des études cliniques ne montrent que des améliorations modestes des fonctions physiques et sexuelles. De surcroît, la sécurité au long terme de l'effet de l'imprégnation androgénique au niveau prostatique (adénome, accélération de la progression d'un éventuel carcinome quiescent) et cardiovasculaire (risque de polycytémie, dyslipidémie) n'a pas été démontrée. Il est très difficile de conclure quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement suppléatif par testostérone au long cours chez l'homme âgé, vu la grande hétérogénéité des études: variabilité des cohortes (valeurs disparates de testostérone basale, existence de symptômes cliniques ou non, âge et indice de masse corporelle variables, présence éventuelle de comorbidités), du type de supplémentation en testostérone (voies d'administration orale, transdermique ou intramusculaire), des posologies utilisées (aboutissant à des concentrations plasmatiques différentes), de la durée des études (mois versus

Tableau 2. Définition de l'hypogonadisme d'apparition tardive

Selon les résultats de l'étude «European Male Aging Study» (EMAS).³⁹

Clinique	Biologique
Réduction du désir sexuel	1. Testostérone totale < 230 ng/dl
Dysfonction érectile	2. Testostérone totale entre 230 et 317 ng/dl ET
Erections matinales faibles	Testostérone libre < 63 pg/ml

années). L'étude T Trial, actuellement en cours, pourra amener certainement plus d'informations sur la sécurité et l'efficacité du traitement suppléatif en testostérone chez l'adulte, en particulier chez l'homme âgé.⁴²

CONCLUSION

La sécrétion d'une série d'hormones tend à s'épuiser avec l'avancée en âge, ouvrant la porte à des tentatives de supplémentation endocrinienne (hormonothérapie de remplacement), très populaires parmi ceux qui pratiquent la médecine «anti-âge». Plusieurs études cliniques interventionnelles ont été réalisées au fil des années, utilisant des suppléments hormonaux (une seule molécule ou diverses associations), avec l'espoir de ralentir l'évolution du processus de vieillissement, voire d'améliorer certains paramètres dans le but d'obtenir un «vieillesse réussi». Force est de reconnaître que les résultats sont, dans la plupart des cas, assez décevants. La démonstration est, il est vrai, sans doute difficile à obtenir compte tenu de l'interférence de nombreux facteurs confondants. Quoi qu'il en soit, il convient, avant tout, de privilégier les mesures hygiéno-diététiques, en particulier avec l'incitation à garder une activité physique suffisante malgré l'avancée en âge.

Parmi les interventions hormonales analysées dans cet article, nous pouvons conclure qu'à ce jour, il n'y a pas de preuves suffisantes pour une indication de traitement suppléatif hormonal chez tout patient âgé en bonne santé, en particulier pour ce qui concerne l'hormone de croissance, la DHEA/DHEAS et la testostérone. Cependant, des pistes thérapeutiques pourraient se profiler chez les personnes âgées plus fragiles, voire malades, mais elles doivent encore être investiguées plus avant.

Enfin, la posologie utilisée et la vitesse de progression de la titration en ce qui concerne la supplémentation hormonale représentent un aspect très important à considérer dans une population gériatrique, par définition plus fragile. C'est particulièrement le cas en ce qui concerne le traitement insulinoïque du diabète de type 2, pour éviter des accidents hypoglycémiques, et la substitution thyroïdienne, si l'on veut se mettre à l'abri de complications cardiovasculaires, notamment coronariennes. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.



Implications pratiques

- La forte prévalence du diabète du type 2 et son caractère souvent asymptomatique imposent un dépistage systématique dans la population âgée
- L'insulinothérapie est indispensable en cas d'épuisement marqué de la cellule β et/ou si les antidiabétiques oraux deviennent contre-indiqués, tout en veillant à éviter les hypoglycémies dans cette population âgée, a fortiori fragile
- L'hypothyroïdie infraclinique, non symptomatique, révélée par une légère élévation de la thyroïdostimuline TSH, ou encore le syndrome de T3 basse ne méritent pas de traitement suppléatif en hormones thyroïdiennes chez le sujet âgé
- Un traitement par T4 doit être administré en cas de valeur de TSH de base $> 10 \mu\text{UI/l}$ chez la personne âgée, en veillant à une titration initiale prudente
- Dans une population âgée en bonne santé, il n'y a pas d'indication médicale à proposer un traitement de remplacement par hormone de croissance, par DHEA/DHEAS ou par testostérone, dans le but de ralentir le vieillissement
- Dans les populations âgées avec pathologies, les études manquent pour décider du rapport bénéfices/risques d'une telle thérapie hormonale de remplacement

Bibliographie

- 1 Racaru-Honciuc V, Betae D. Perturbations endocriniennes au cours du vieillissement: davantage physiologiques que pathologiques. *Rev Med Liège* 2014;69:329-36.
- 2 Scheen AJ, Paquot N, Bauduceau B. Le diabète du sujet âgé: du défi épidémiologique à une approche personnalisée. *Rev Med Liège* 2014;69:323-8.
- 3 Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: Insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;31:S27-S34.
- 4 Ardigo S, Perrenoud L, Philippe J. Diabète de la personne âgée: une prise en charge sur mesure. *Rev Med Suisse* 2013;9:1192-9.
- 5 * Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- 6 Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:179-90.
- 7 Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:81-99.
- 8 Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, et al. DPP-4 inhibitors can minimize the hypoglycemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014; epub ahead of print.
- 9 * Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-82.
- 10 Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:496-502.
- 11 Deary M, Buckley T, Soldin OP. TSH – Clinical aspects of its use in determining thyroid disease in the elderly. How does it impact the practice of medicine in aging? *Adv Pharmacoeconomol Drug Saf* 2012;1:9369.
- 12 Virgini V, Collet TH, Christ E, et al. Faut-il dépister et traiter l'hypothyroïdie infraclinique? *Rev Med Suisse* 2012;8:501-6.
- 13 Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: The cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1962-9.
- 14 Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014;35:433-512.
- 15 Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2998-3007.
- 16 Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: The cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:533-40.
- 17 Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: An individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040-9.
- 18 Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: Local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev* 2011;32:670-93.
- 19 Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012;167:609-18.
- 20 * Nass R. Growth hormone axis and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:187-99.
- 21 Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: A metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2192-9.
- 22 Sattler FR. Growth hormone in the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:541-55.
- 23 Lange KH, Andersen JL, Beyer N, et al. GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:513-23.
- 24 Boesen AP, Dideriksen K, Couppe C, et al. Effect of growth hormone on aging connective tissue in muscle and tendon: Gene expression, morphology, and function following immobilization and rehabilitation. *J Appl Physiol* 2014;116:192-203.
- 25 Murphy MG, Weiss S, McClung M, et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1116-25.
- 26 Junnila RK, List EO, Berryman DE, et al. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:366-76.
- 27 Meyer P, Meier CA. Mise au point sur la déhydroépiandrosterone (DHEA). *Rev Med Suisse* 2005;1:415-8.
- 28 Traish AM, Kang HP, Saad F, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011;8:2960-82; quiz 2983.
- 29 Samaras N, Samaras D, Frangos E, et al. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: Is treatment beneficial? *Rejuvenation Research* 2013;16:285-94.
- 30 Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006;355:1647-59.
- 31 * Corona G, Rastrelli G, Giugliani VA, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3615-26.
- 32 Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: Results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4985-92.
- 33 Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:154-62.
- 34 Kenny AM, Boxer RS, Kleppinger A, et al. Dehydroepiandrosterone combined with exercise improves muscle strength and physical function in frail older women. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1707-14.
- 35 Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, et al. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: A double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003;163:720-7.
- 36 Jankowski CM, Gozansky WS, Kittelson JM, et al. Increases in bone mineral density in response to oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults appear to be mediated by serum estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4767-73.
- 37 Panjari M, Davis SR. DHEA for postmenopausal women: A review of the evidence. *Maturitas* 2010;66:172-9.
- 38 Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol* 2004;151:355-60.
- 39 * Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1810-8.
- 40 Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:678-88.
- 41 Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ, et al. Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3838-46.
- 42 Cook NL, Romashkan S. Why do we need a trial on the effects of testosterone therapy in older men? *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:29-31.

* à lire

** à lire absolument