

L'hormonothérapie du vieillissement : mythes et réalités

Hormone therapy of ageing : myths and realities

E. Cogan

Service de Médecine Interne, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Le bien-être de la personne âgée est-il susceptible d'être amélioré par une substitution hormonale visant à compenser des déficits qui peuvent rendre compte d'une asthénie, d'une endurance affaiblie, de diminutions de la force musculaire, de la mobilité et de l'équilibre ainsi que d'une réduction des capacités cognitives ?

L'hormonothérapie substitutive de la ménopause a des effets favorables sur la perte osseuse et la diminution des fonctions cognitives mais également sur plusieurs symptômes perturbant le bien-être - bouffées de chaleur, atrophie cutanée, sécheresse des muqueuses, anxiété et dépression - au prix d'une incidence accrue de cancers et de complications cardiovasculaires.

La diminution du taux de testostérone chez l'homme âgé est associée à une perte de la libido, une fatigabilité accrue, une diminution de la force musculaire et de la masse osseuse et un risque d'athéromatose accélérée. Les résultats d'une substitution hormonale semblent encourageants mais non dénués d'effets secondaires, en particulier le risque de survenue de cancer prostatique.

Les conséquences de la chute de DHEA liée à l'âge restent non établies. Certaines études contrôlées semblent montrer un effet favorable de l'administration de DHEA sur le bien-être physique et psychologique, essentiellement chez la femme âgée.

La somatopause est caractérisée par une diminution progressive du taux d'hormone de croissance qui commence dès la 3^{ème} décennie. L'administration d'hormone de croissance chez des patients âgés a des effets favorables sur la masse maigre, l'atrophie cutanée et l'excès de masse grasse. Les nombreux effets secondaires et le risque théorique d'incidence accrue de cancer ne permettent pas de conseiller l'administration généralisée de cette thérapeutique.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 371-5

ABSTRACT

Is well being in the elderly be improved by hormone replacement therapy which compensate deficits accounting for generalized weakness, poor endurance, loss of muscle strength, impaired mobility and balance and decreased cognitive functions ?

Hormone replacement therapy of menopause has favorable effects on bone loss and decreased cognitive functions but also on several unpleasant symptoms - vasomotor instability, skin atrophy, mucosal dryness, anxiety and fatigue - but at the prize of increased incidence of cancer and cardiovascular morbidity.

Decreased testosterone levels in elderly men are associated with increased fatigability, decreased muscle strength and bone mass and increased risks of accelerated atheromatosis. Testosterone substitution seems to be helpful but with side effects, particularly development of prostate cancer.

Aging also affects adrenal function. The consequences of decreased DHEA production are still matter of debate. DHEA administration in elderly women seems to be associated with favorable effects on physical and psychological well being.

Somatopause is characterized by a progressive decrease of growth hormone production starting as soon as the third decade. Growth hormone therapy has favorable effects on lean body mass, skin atrophy as well on body fat reduction. However, numerous side effects and the theoretical increased risk of cancer limit the use of growth hormone therapy in the elderly.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 371-5

Key words : well being, aging, hormone therapy, growth hormone, DHEA

INTRODUCTION

Depuis le 19^{ème} siècle, de nombreuses théories ont tenté d'attribuer le processus de vieillissement à un déficit hormonal et d'y remédier par une substitution appropriée¹. La ménopause, l'andropause, l'adréno-pause et la somatopause correspondent aux déficits hormonaux les plus fréquemment concernés par la question de l'opportunité d'une substitution hormonale spécifique². Le vieillissement est associé à une augmentation de la prévalence de l'athérosclérose, du cancer et de la démence mais également à une diminution de la force musculaire et des capacités cognitives. Le bien-être de la personne âgée est susceptible d'être amélioré par une substitution hormonale visant à compenser des déficits qui peuvent rendre compte d'une asthénie, d'une endurance affaiblie, d'une diminution de la mobilité et de l'équilibre. Néanmoins, les effets secondaires sérieux augmentant la morbidité essentiellement cardiovasculaire et le risque accru de cancer en limitent la portée.

En dépit de risques importants, un nouveau type d'endocrinologie clinique s'est développé dans plusieurs pays industrialisés au cours de ces dernières années, promettant beauté et éternelle jeunesse^{3,4}. Le prix à payer reste indéterminé tant financièrement qu'en terme d'effets secondaires à long terme. Cette revue reprend les axes principaux de substitutions hormonales chez la personne âgée en insistant sur les contre-indications à leur utilisation.

L'HYPOTHYROIDIE

La prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge conduisant à une diminution progressive de la T3 sérique. Le processus de vieillissement normal s'accompagne d'une diminution discrète de la sécrétion de TSH mais surtout par une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 résultant en une diminution de la concentration sérique de T3. La concentration réduite de T3 reste toutefois dans les limites des valeurs normales d'une population âgée en bonne santé et n'a pas été à ce jour associée à des troubles fonctionnels⁵. La question de savoir si des sujets âgés en bonne santé pourraient tirer bénéfice d'un apport en hormones thyroïdiennes reste actuellement non étudiée. La prudence s'impose, compte tenu des risques cardiaques potentiels chez des sujets susceptibles de présenter une cardiopathie ischémique asymptomatique et de développer des accès de fibrillation auriculaire.

LA MENOPAUSE

Chez la plupart des femmes, la période de diminution de la production d'œstrogènes est associée à des réactions vasomotrices, des tendances dépressives, des modifications de la structure cutanée et de la répartition masse grasse/masse maigre ainsi qu'à une morbidité cardiovasculaire accrue, une perte osseuse et une détérioration cognitive.

L'hormonothérapie substitutive de la ménopause

a des effets favorables sur la perte osseuse et la diminution des fonctions cognitives de même que sur plusieurs symptômes perturbant le bien-être : bouffées de chaleur, atrophie cutanée, sécheresse des muqueuses, anxiété et dépression⁶. Néanmoins, des études récentes mettent en garde contre l'incidence accrue de cancers et de complications cardiovasculaires^{7,8}.

Compte tenu de ces éléments discordants, la décision de débiter une substitution œstroprogestative devrait être discutée avec chaque patiente dûment informée des avantages et des risques ; la décision s'appuiera également sur la présence de facteurs de risque individuels. L'optimisation de la substitution hormonale de la ménopause et l'évaluation du risque associé à cette thérapeutique passent par les résultats d'études prospectives portant sur l'utilisation de molécules plus récentes, en particulier par voie transdermique, en insistant sur le fait que ce sont les molécules plus anciennes qui ont clairement été associées à des effets secondaires cardiovasculaires^{7,8}. Quoiqu'il en soit, il faut insister sur le fait que le risque absolu d'un effet secondaire (cancer du sein ou complication cardiovasculaire) dans l'étude WHI était très peu élevé et le risque absolu est encore plus bas chez des femmes post-ménopausées plus jeunes⁹.

Les autres options thérapeutiques font appel à des dérivés associant une activité pro et anti-œstrogéniques, tels le raloxifène ou le tamoxifène¹⁰.

Les phyto-œstrogènes sont des composés non stéroïdiens qui se retrouvent dans beaucoup de plantes, fruits et légumes et qui possèdent des activités œstrogéniques et anti-œstrogéniques. Deux types d'isoflavones (la génistéine et la dandzéine) retrouvés dans le soja et les lentilles, sont considérés comme les phyto-œstrogènes dont l'activité œstrogénique est la plus puissante (bien que très faible par rapport aux œstrogènes humains).

Des régimes riches en soja ont été démontrés avoir des effets favorables sur le profil lipidique et la fonction endothéliale. Cette observation permet de comprendre l'intérêt croissant pour les phyto-œstrogènes comme alternative à un traitement hormonal substitutif de la ménopause¹¹. De plus, beaucoup de patientes considèrent les phyto-œstrogènes comme des thérapies " naturelles " donc plus sûres sans que cela ait été prouvé. Une revue exhaustive de l'utilisation des phyto-œstrogènes chez la femme ménopausée semble démontrer un bénéfice potentiel. Néanmoins, ces données sont insuffisantes pour en recommander l'usage¹¹. De plus, des données *in vitro* suggèrent que les phyto-œstrogènes pourraient avoir un effet cancérigène dans un environnement pauvre en œstrogènes^{12,13}. Si ces données sont extrapolées à la clinique humaine, les phyto-œstrogènes seraient susceptibles d'augmenter plutôt que de diminuer le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée. L'ipriflavone a été évaluée comme traitement de l'ostéoporose dans un groupe de femmes ménopausées ; elle ne s'avère pas meilleure qu'un placebo. De même, les effets favorables des

phyto-œstrogènes comme traitement symptomatique des bouffées de chaleur restent incertains, la majorité des études n'ayant pas démontré d'effet bénéfique. En résumé, alors que les phyto-œstrogènes sont susceptibles d'entraîner des effets favorables sur la santé, ils peuvent également être associés à des risques potentiels importants. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander la prescription comme alternative aux traitements substitutifs de la ménopause.

L'ANDROPAUSE

Plus de 60 % des hommes de plus de 65 ans ont des taux circulants de testostérone libre inférieurs aux valeurs normales des hommes de 30 à 35 ans¹⁴. La variabilité individuelle est néanmoins très importante. De nombreuses études de populations d'hommes en bonne santé montrent une incidence accrue d'impuissance dépassant 50 % parmi la cohorte d'hommes âgés de 60 à 70 ans, c'est-à-dire dans la même classe d'âge que celle où une chute significative de la production de testostérone a été rapportée sans qu'aucune relation causale n'ait pu être démontrée. De plus, une substitution hormonale par de la testostérone est généralement inefficace comme traitement de l'impuissance du sujet âgé.

La diminution des taux de testostérone chez l'homme âgé est également associée à une fatigabilité accrue, une diminution de la force musculaire et de la masse osseuse et un risque d'athéromatose accélérée. Les résultats d'une substitution hormonale semblent encourageants. La faiblesse musculaire, l'anémie, la masse osseuse diminuée et les troubles de l'humeur sont rapidement normalisés chez des patients d'âge moyen présentant un déficit androgénique¹⁴. Peu d'études contrôlées sont disponibles chez l'homme âgé. Certaines données soulignent cependant un effet positif sur la masse et la force musculaire, sur les fonctions cognitives et la sensation de bien-être¹⁴. Ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires, en particulier le risque de survenue de cancer prostatique (Tableau). Dans l'état actuel des connaissances, la dose, la durée du traitement, l'identification des patients susceptibles de bénéficier de ces traitements et les effets possibles sur les processus d'athérosclérose restent des questions ouvertes.

L'ADRENOPAUSE

Les fonctions surrénaliennes sont également affectées par le vieillissement. La chute de sécrétion de DHEA a été la plus étudiée mais les résultats des études évaluant les effets d'une supplémentation en DHEA restent controversés.

Des études réalisées chez des rongeurs (espèces caractérisées par des taux circulants particulièrement bas de DHEAs) suggèrent que l'administration de DHEA prévient la survenue de l'obésité, du diabète sucré, du cancer et des maladies cardiovasculaires et stimule les fonctions immunitaires suggérant un effet sur l'espérance de vie^{15,16}. Ces résultats ne peuvent pas être transposés à l'espèce humaine pour laquelle il y a peu d'études concluantes et dont les résultats restent controversés. Quelques études randomisées contrôlées suggèrent que l'administration orale de DHEA pourrait avoir des effets favorables¹⁷⁻¹⁹.

Les effets physiques positifs de l'administration de DHEA se remarquent au niveau de la peau (amélioration de la sécheresse cutanée, meilleure hydratation, augmentation de l'épaisseur de l'épiderme, diminution de la pigmentation du visage), de l'os (augmentation de la densité minérale osseuse), du vagin (augmentation de la maturation de l'épithélium vaginal et du muscle (augmentation de la force musculaire). Cependant, une étude contrôlée récente émanant du groupe de Baulieu ne retrouve pas les effets favorables de l'administration de DHEA sur le muscle dans une population âgée²⁰.

Des effets neurophysiologiques favorables caractérisés par des améliorations de tous les scores de dépression, d'anxiété et de bien-être général ont été particulièrement bien démontrés chez des patients souffrant d'insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. Les scores de dépression et d'anxiété étaient améliorés et l'agressivité diminuée par la DHEA. Les aspects physiques et psychologiques de la sexualité étaient également améliorés par la prise de DHEA^{21,22}. L'ensemble de ces effets n'étaient pas détectables après un mois de traitement mais devenaient très significatifs après 4 mois. Ces effets centraux pourraient être dus à la formation d'androgènes actifs au niveau périphérique ou liés à la fonction de neurostéroïde de la DHEA.

Tableau : Contre-indications au traitement androgénique substitutif.

Absolues	Relatives	Non enregistrées
Antécédent de cancer prostatique	Polyglobulie	Adénome prostatique non compliqué
Cancer mammaire	Apnées du sommeil	Angor
Hyperplasie obstructive de la prostate	Macroprolactinome	Humeur dépressive
	Histoire familiale de cancer prostatique	

Les 2 premières études randomisées rendant compte d'un effet favorable de la DHEA ont révélé dès 1994 une amélioration significative de la perception du bien-être physique et psychologique dans les 2 sexes, sans effet net sur la libido^{18,23}. Ces études ne s'adressaient pas *stricto sensu* uniquement à des personnes âgées. Villareal *et al* montrent que l'administration de DHEA chez des personnes âgées qui ont des taux très bas de DHEAs peut contrecarrer les effets de l'âge sur la masse grasse et la densité minérale osseuse²⁴. La DHEA se transforme en œstradiol et en testostérone. Il est possible que les effets rencontrés dans l'étude de Villareal *et al* puissent être plus directement médiés par l'augmentation de la sécrétion de IGF-1 et/ou de testostérone. Dans ce cas, la DHEA aurait un effet indirect via l'augmentation de ces hormones. Dans une revue exhaustive de la Cochrane consacrée aux effets de la DHEA sur le bien-être et les performances cognitives, il ressort que l'absence d'efficacité de la DHEA est retrouvée dans des études courtes (de l'ordre de quelques semaines) alors que des effets positifs sur le bien-être notamment sont mis en évidence après 3 mois d'administration au moins²⁵. Baulieu et coll. ont rapporté des effets positifs de l'administration de DHEA (50 mg par jour pendant 1 an chez des femmes âgées, voire très âgées : > 70 ans)¹⁹. Les effets favorables les plus marquants au niveau de la peau concernent tous les facteurs étudiés : augmentation de la production de sébum, meilleure hydratation cutanée et diminution de la pigmentation jaune de la peau, particulièrement au niveau de la face. Tous ces effets favorables étaient mis en évidence chez la femme très âgée (> 70 ans) ; chez la femme de moins de 70 ans, seule la production de sébum était significativement affectée par le traitement. Chez l'homme, seule l'hydratation cutanée des hommes de moins de 70 ans était améliorée. L'atrophie cutanée a très nettement bénéficié du traitement chez les patients chez qui le taux de DHEA-S était particulièrement effondré. Les effets favorables au niveau de la peau sont très certainement responsables en bonne partie de la perception globalement favorable de la prise de DHEA sur la perception de sa propre image et de l'estime de soi. Par contre, aucun effet positif sur la libido n'a pu être confirmé¹⁹, même en augmentant pendant 3 mois la dose de DHEA à 100 mg²⁶.

Chez les femmes, les doses utilisées sont de l'ordre de 25 à 50 mg par jour en une prise unique. Cette posologie est associée à une acné faciale généralement modérée dans 30 à 80 % des cas.

Chez l'homme, les résultats sont dans l'ensemble décevants.

Enfin, des études plus récentes indiquent que l'effet potentiellement favorable de la DHEA sur l'obésité et son influence sur le risque cardiovasculaire sont plus modestes que ce que les études initiales semblaient indiquer²⁷.

LA SOMATOPAUSE

La somatopause est caractérisée par une dimi-

nution progressive du taux d'hormone de croissance qui commence dès la 3^{ème} décennie. Plusieurs études ont montré un effet favorable de l'administration d'hormone de croissance chez des patients âgés, portant sur la masse osseuse, l'atrophie cutanée, l'excès de masse grasse et le profil lipidique^{28,29}. Par contre, aucun effet positif n'est rencontré en ce qui concerne la force musculaire et la consommation maximale en oxygène³⁰. Lorsque l'hormone de croissance est administrée conjointement à des exercices contre résistance, un effet positif est rencontré à la fois en ce qui concerne la masse musculaire et la force ... mais ces résultats ne sont pas différents du placebo³¹. Chez des adultes déficients en hormone de croissance, l'administration d'hormone de croissance pendant 12 mois augmente le taux moyen d'IGF-1 à des valeurs supérieures aux taux normaux ajustés pour l'âge chez l'homme, l'effet étant moindre chez la femme³². La masse grasse diminue dans les deux sexes et la masse maigre augmente. Le traitement est associé à une amélioration significative du profil lipidique mais aucun effet positif n'a pu être noté sur la force musculaire, l'endurance, la qualité de vie ou la densité minérale osseuse³². Les auteurs concluent que les adultes déficients en hormone de croissance devraient recevoir une substitution hormonale appropriée de façon à maintenir le taux d'IGF-1 dans des limites normales de façon à améliorer les facteurs de risque cardiovasculaire et la répartition masse grasse/masse maigre.

Les nombreux effets secondaires (syndrome du canal carpien, hypertension artérielle, arthralgies) et le risque théorique de cancer ne permettent pas de conseiller l'administration généralisée de cette thérapeutique par ailleurs fort chère accessible seulement aux classes aisées de la population.

CONCLUSIONS

Espérer retarder le vieillissement par l'administration d'un cocktail hormonal délivré de façon aveugle relève plus du mythe et du charlatanisme que d'une médecine scientifique basée sur des preuves. Néanmoins, et pour autant que la démarche thérapeutique repose sur une personnalisation du traitement basé sur des indications et des contre-indications spécifiques, il existe une place pour une hormonothérapie de substitution adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sawin C : Endocrine changes with aging. Up To Date 2004
2. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ : The endocrinology of aging. Science 1997 ; 278 : 419-24
3. Lamberts SW, Romijn JA, Wiersinga WM : The future endocrine patient. Reflections on the future of clinical endocrinology. Eur J Endocrinol 2003 ; 149 : 169-75
4. Ebrahim S : The medicalisation of old age. BMJ 2002 ; 324 : 861-3
5. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A : The aging thyroid. Endocr Rev 1995 ; 16 : 686-715

6. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al : Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 1016-37
7. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al : Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 523-34
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al : Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004 ; 291 : 1701-12
9. Martin K, Rosen H, Barbieri R : Estrogen replacement therapy : benefits and risks. *Up To Date* 2004
10. Santen RJ : Long-term tamoxifen therapy : can an antagonist become an agonist ? *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 2027-9
11. Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ : Use of alternative therapies for menopause symptoms : results of a population-based survey. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 18-25
12. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG : Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 3833-8
13. Zava DT, Duwe G : Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells *in vitro*. *Nutr Cancer* 1997 ; 27 : 31-40
14. Tenover JS : Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994 ; 23 : 877-92
15. Herbert J : The age of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1995 ; 345 : 1193-4
16. Labrie F, Belanger A, Simard J, Van LT, Labrie C : DHEA and peripheral androgen and estrogen formation : intracrinology. *Ann N Y Acad Sci* 1995 ; 774 : 16-28
17. Baulieu EE : Studies on dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulphate during aging. *C R Acad Sci III* 1995 ; 318 : 7-11
18. Yen SS, Morales AJ, Khorrarn O : Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann N Y Acad Sci* 1995 ; 774 : 128-42
19. 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 U S A* 2000 ; 97 : 4279-84
20. 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
21. Oelkers W : Dehydroepiandrosterone for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1073-4
22. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al : Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1013-20
23. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS : Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 1360-7
24. 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 : 561-8
25. Huppert FA, Van Niekerk JK, Herbert J : Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well-being. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 : CD000304
26. Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G : Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1527-33
27. Tchernof A, Labrie F : Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk : a review of human studies. *Eur J Endocrinol* 2004 ; 151 : 1-14
28. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH : The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1797-803
29. Nass R, Huber RM, Klauss V, Muller OA, Schopohl J, Strasburger CJ : Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with hGH deficiency acquired in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 552-7
30. Papadakis MA, Grady D, Black D et al : Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 708-16
31. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J et al : Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1361-6
32. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J et al : Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency : effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2048-56

Correspondance et tirés à part :

E. COGAN
Hôpital Erasme
Service de Médecine Interne
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 18 juillet 2004 ; accepté dans sa version définitive le 29 juillet 2004.