

Du détournement des références bibliographiques en science. L'exemple de la médecine anti-âge

Comment on the misappropriation of bibliographical references in science. The example of anti-aging medicine

E. Cogan

Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Ce travail constitue une critique argumentée de la publication de l'article de Hertoghe et al. " La médecine anti-âge, une médecine scientifique indispensable " dont la parution intégrale et non revue s'inscrit dans le cadre de la loi belge relative au droit de réponse à une publication précédente intitulée " Médecine anti-âge : science ou marketing ? ".

L'analyse démontre l'absence de publications reconnues apportant les preuves scientifiques quant à l'efficacité des traitements hormonaux utilisés dans le cadre de la médecine anti-âge en mettant en exergue les différentes techniques permettant aux médecins qui promeuvent cette approche de faire croire à leur efficacité.

Il s'agit clairement de mélanger dans une même phrase des vérités établies à des faits non démontrés, à utiliser des références de manière inappropriée en s'appropriant notamment des études portant sur des groupes de patients atteints de déficience hormonale afin de justifier des traitements chez des sujets sains, à ignorer des références récentes mettant à mal une littérature ancienne, à trahir les conclusions des auteurs.

Notre analyse critique envisage également le respect des recommandations en matière d'intégrité scientifique.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 507-14

ABSTRACT

This work constitutes a argued analysis of the publication of the article of Hertoghe et al. " Anti aging medicine, a science based, essential medicine " whose full and unreviewed publication was forced in the framework of the Belgian law on the right of reply to an earlier publication entitled " Anti-Aging Medicine: Science or Marketing? ". We confirm the absence of scientific evidence on the effectiveness of hormonal treatments used in this approach by highlighting the different techniques allowing doctors who promote this approach to make believe in their effectiveness. This is clearly to mix in one sentence established truths and unproven facts, use references inappropriately especially by misappropriation of studies on groups of patients with hormone deficiency in order to justify treatment in healthy subjects, to ignore recent references undermining ancient literature, to betray the authors' conclusions. Our critical analysis is also considering compliance with the guidelines for integrity in scientific publications.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 507-14

Key words : anti-age medicine, ageing, scientific integrity

INTRODUCTION

Un droit de réponse a été exigé par Hertoghe T *et al.*⁽ⁱ⁾, suite à un article publié dans la *Revue Médicale de Bruxelles*¹, ceci en évoquant la loi relative au droit de réponse⁽ⁱⁱ⁾. Au point de vue légal, il est explicitement prévu que " La réponse doit être insérée en entier, sans intercalation, à la même place et dans les mêmes caractères que le texte auquel elle se rapporte⁽ⁱⁱⁱ⁾ ". La parution de Hertoghe *et al.* échappe donc au processus de revue par des pairs selon les règles en vigueur dans la *Revue Médicale de Bruxelles* à l'instar des revues scientifiques qui promeuvent une garantie du contenu scientifique des articles publiés. Il convient donc ici de rectifier dans la réponse de Hertoghe *et al.* les faits affirmés mais non établis. Il sera en particulier mis en exergue leurs techniques de manipulation de la science par une interprétation inappropriée des données de la littérature médicale de façon à appuyer leur démonstration.

Dans ce contexte, il est important de rappeler ce qui est repris comme " Manquements à l'intégrité scientifique ". Le document " Directives relatives à l'intégrité dans la recherche scientifique. Principes généraux et procédure à suivre en cas de manquement " est une initiative du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS) qui a été adopté par les universités belges et en particulier par le Conseil d'Administration de l'ULB qui l'a intégré dans un document reprenant les matières en rapport avec la déontologie et l'intégrité en matière de recherche^(iv). Le texte définit les actes considérés comme manquements à l'intégrité scientifique. Il s'agit non seulement d'actes répréhensibles en matière d'obtention de connaissances scientifiques mais également en matière de collaboration et de publication. Dans ce contexte, il est explicitement précisé comme manquement à l'intégrité scientifique " Les citations intentionnellement erronées tirées de travaux existants ou supposés de tiers ". Les citations intentionnellement erronées sont également considérées comme une infraction par l'Académie Suisse des Sciences^(v).

1. ANALYSE DU RESUME DE LA PARUTION DE HERTOGHE ET AL.

Le résumé d'une publication peut être structuré (c'est-à-dire divisé en sous chapitres, intitulés par exemple : Introduction / *Background*, Matériel et Méthodes, Résultats et Conclusions) ou non structuré. La *Revue Médicale de Bruxelles* recommande un résumé non structuré qui se doit de reprendre dans un espace limité le contenu principal de l'article. Il existe par ailleurs une exigence de relation entre le contenu du résumé et le texte de l'article, d'autant plus que le résumé est repris, en langue anglaise, dans les bases de données bibliographiques que tout lecteur peut consulter librement. Le résumé est donc nécessairement une source documentaire précise, en rapport direct avec le contenu de l'article. La 2^e phrase du résumé du texte de Hertoghe *et al.* précise : " Elle [la médecine anti-âge] s'introduit de plus en plus dans les

universités ". Aucune référence aux universités ne se retrouve dans le texte. Aucune université belge n'a introduit la médecine anti-âge dans le cursus.

En France, quelques universités se sont associées pour créer des enseignements permettant d'obtenir un DIU (Diplôme interuniversitaire) dans le domaine de la médecine anti-âge. Les facultés françaises sont intéressées par la création de DIU, source financière importante dans l'équilibre budgétaire des institutions. A titre d'exemple, l'Université Paris Descartes est une des rares universités françaises à l'origine d'un tel DIU intitulé DIU Médecine Morphologique et anti-âge, en partenariat avec l'Université Antilles Guyane Pointe à Pitre. L'enseignement se donne sur 2 ans et les frais d'inscription globaux pour les médecins dans le cadre de la formation continue s'élèvent à 3.000 €. Un seul autre DIU " officiel " regroupait initialement 5 Universités mais plusieurs se sont désolidarisées, et si le programme est toujours annoncé sur le site medecineantiage.com, l'offre de formation a disparue des sites de ces universités. L'enregistrement d'un DIU suit une procédure essentiellement administrative, requérant un avis favorable du Conseil Pédagogique de l'Université, et l'acceptation par le Conseil d'Administration n'est souvent qu'une formalité.

Il faut signaler que la valeur universitaire réelle des DIU est très variable pour postuler à un poste de praticien hospitalier dans une structure hospitalière française ; se prévaloir d'un DIU est placé assez bas dans l'échelle d'évaluation du curriculum vitae.

2. ANALYSE DE L'ADEQUATION DES REFERENCES SUPPORTANT LE TEXTE

2.1. Médecine scientifique et indispensable ?

L'assertion selon laquelle il existe des preuves scientifiques que des traitements hormonaux, nutritionnels et diététiques.....peuvent prolonger la vie n'est pas référencée. Cette assertion générale n'est toutefois pas fautive en soi puisque l'administration d'hormones thyroïdiennes à un hypothyroïdien avéré, ou d'insuline à un diabétique de type 1, a un effet évident sur la morbi-mortalité !

La référence #1^(vi) est une autoréférence d'un livre dont l'auteur principal ne peut revendiquer aucune publication reprise dans Pubmed, en dehors d'une réponse à l'éditeur, concernant un article relatif aux effets de l'hormone de croissance. A notre époque, les

⁽ⁱ⁾ Hertoghe T et al La médecine anti âge, une médecine scientifique, indispensable Rev Med Brux 2015

⁽ⁱⁱ⁾ loi relative au droit de réponse du 23 juin 1961 publiée au Moniteur Belge le 8 juillet 1961

⁽ⁱⁱⁱ⁾ Article 4 de la Loi du 23 juin 1961

^(iv) <http://www.ulb.ac.be/ulb/greffe/documents/docs/Deon-spin-off.pdf>

^(v) <http://www.usi.ch/direttive-ass-229374.pdf> § 4.2.2 page 21

^(vi) Hertoghe T. Textbook of lifespan and anti-aging medicine (World society of anti-aging medicine), International medical books à www.hertoghemedicalschool.eu section : books

références à des sources documentaires qui n'ont pas fait l'objet d'un *peer review* ne peuvent être considérées comme éléments de démonstration d'une thèse, en particulier lorsqu'il s'agit d'autoréférence.

D'une façon plus générale les deux chapitres illustrant le titre du droit de réponse - médecine scientifique et indispensable - ne rendent compte que 21 lignes sur les 10 pages, et en ce qui concerne le caractère " indispensable " ne comprennent rien d'autre que des considérations philosophiques non référencées.

2.2. La médecine anti-âge pour une société de personnes en bonne santé et autonome

L'assertion " C'est à nouveau la médecine anti-âge ou médecine *pro aging* [...] qui permettra cette société de personnes en bonne santé " est censée se fonder sur une référence solide de *Stuckelberger* ². A. Stuckelberger est Professeur à l'Université de Genève, et Professeur invité dans plusieurs universités suisse, russe et italienne dans le domaine de la gérontologie et du vieillissement. A l'initiative du Centre d'Evaluation des choix technologiques (TA-Swiss ; *technological assessment*), devenu depuis 2008 un centre de compétences des Académies Suisses des Sciences, elle a mené une vaste enquête internationale essentiellement basée sur des avis d'experts dans tous les domaines concernés par les processus de vieillissement, en particulier les traitements anti âge.

Loin d'affirmer que la médecine anti âge pratiquée aujourd'hui est le garant d'une bonne santé de la société, les conclusions de cette enquête à grande échelle mettent au contraire en garde contre la médecine anti-âge telle qu'elle est pratiquée actuellement, en insistant dans ses recommandations finales sur le risque élevé des produits et interventions utilisées, sur le caractère non certifié des pratiques, ainsi que le manque d'information fiable sur les interventions et produits utilisés. La conclusion finale de son article est également empreinte de grande prudence : " Il appartient au corps médical et aux chercheurs de saisir l'opportunité de faire avancer et mettre en œuvre les recommandations afin d'anticiper les effets de la globalisation de la médecine anti-âge et du business médical parallèle " ². Le rapport complet a fait l'objet d'un ouvrage intitulé " *Anti-Ageing Medicine : myths and chances* " ³. Les conclusions de ce rapport sont claires : " *The characteristics of anti-ageing medicine are that : (i) in many cases the evidence for its effectiveness is not fully proven by well conducted randomised clinical trials, (ii) not all new possibilities of intervention are utilised to treat injuries or for prevention, and (iii) despite its growing importance, the market is not controlled. These three areas require further studies. Concerning the first point, the TA-SWISS study concludes that better studies on the effectiveness of these methods and products are required, as also further control on the dangers and risks of anti-ageing medical practice and devices.* " ³

2.3. Plutôt prévenir que guérir

L'assertion " que les thérapies anti-âge actuelles, surtout hormonales, peuvent éviter, ou au moins postposer à beaucoup plus tard une partie importante du vieillissement " est soutenue, non pas par des références solides, mais par " l'expérience des auteurs " (!).

La référence #3 est censée démontrer que ce sont les carences en hormones sexuelles qui sont à l'origine des rides ⁴. Schmidt *et al.* sont parmi les premiers à avoir étudié l'effet d'œstrogènes topiques sur le vieillissement de la peau, et concluent à un effet positif sur une série de paramètres cutanés ⁴. Ceci confirme les nombreuses études qui démontrent les effets favorables de l'hormonothérapie de substitution en général.

Plusieurs techniques de déformation de la vérité scientifique sont ici bien mises en évidence : à partir de l'effet d'un traitement hormonal spécifique (œstrogènes topiques), il s'agit de généraliser à la notion que les rides sont la **conséquence** d'une carence en hormones. Il s'agit aussi d'associer à une vérité scientifique bien établie et correctement référencée des affirmations non établies et non référencées. En effet, la phrase dans son entièreté est la suivante : " Les rides, par exemple, surviennent en grande partie à la suite de carences en hormones sexuelles et d'hormones de croissances, **de même que les joues tombantes et le relâchement musculaire et cutané général du corps** ". Les affirmations de la 2^e partie de la phrase ne sont pas référencées, mais le lecteur est abusé par la véracité de la première partie de la proposition.

La suite du chapitre relatif à l'athérosclérose est particulièrement exemplative de la manipulation de la vérité scientifique. Les auteurs affirment que " Même l'athérosclérose [...] peut être inversée [...], dont le traitement à l'hormone de croissance a montré les meilleurs résultats ", ceci en se référant à l'étude de Colao *et al.* ⁵. Or, cette étude ne démontre ni les effets préventifs de l'administration d'hormone de croissance, ni les effets favorables sur l'athérosclérose en général, mais concerne des patients insuffisants hypophysaires sévèrement déficients en hormone de croissance ⁵. L'étude comprend un groupe de patients témoins, en bonne santé, de même âge (âge médian 39,5 ± 7,6 ans), qui vont recevoir également de l'hormone de croissance pendant 5 ans. Chez ces sujets sains, le traitement par hormone de croissance va voir progresser l'athéromatose évaluée par l'épaisseur intima-media (IMT 0,66 ± 0,07 mm vs 0,63 ± 0,07 ; p < 0,001). Il s'agit clairement d'une citation erronée, destinée à convaincre le lecteur. En effet, au contraire, dans le groupe témoin composé de sujets non déficients en hormone de croissance, l'administration de cette hormone aggrave l'athéromatose.

La question quant au caractère intentionnel de l'utilisation fallacieuse de cette référence peut être

posée, compte tenu des qualités particulières dont se prévalent les auteurs en matière de connaissance de la littérature sur le sujet s'agissant en particulier d'une référence choisie par eux avec soin.

2.4. Nous sommes tous nés avec des carences hormonales

L'affirmation que chaque individu est né avec des carences hormonales et que ces carences s'aggravent avec l'âge, ne relève d'aucune étude scientifique. D'ailleurs, aucune référence ne soutient ces affirmations, et dans le cas contraire il est peu douteux que les auteurs n'auraient pas omis de le mentionner.

2.5. Les carences hormonales et les troubles de la vue

Il est curieux de faire référence à la prévalence des troubles de la vue, pathologie sans aucun rapport avec les carences hormonales, pour suggérer qu'il en serait de même pour les carences hormonales. La référence #9 de Ferraz *et al.*⁶ suit l'affirmation " Il en va de même des carences hormonales " et le lecteur inattentif est abusé en pensant que l'article de Ferraz *et al.* fait référence à la prévalence des carences hormonales, alors que cette référence ne s'applique qu'à la phrase précédente ayant trait aux problèmes ophtalmologiques.

2.6. Les thérapies hormonales sont essentielles au maintien de la bonne santé

L'affirmation de voir des améliorations spectaculaires lors de corrections de déficits hormonaux fait bien entendu partie de la pratique des endocrinologues, internistes et médecins généralistes en ce qui concerne, notamment, les pathologies endocrines à haute prévalence, dont le traitement de l'hypothyroïdie par de la l-thyroxine est l'exemple le plus prévalent. Il ne s'agit aucunement d'une spécificité de la médecine anti-âge. A partir de cette vérité scientifique, la technique habituelle de généralisation à des sujets indemnes de carence hormonale est utilisée : " Le redressement d'un dos courbé par l'âge s'obtient également par traitement à l'hormone de croissance ". On peut comprendre que ce miracle est susceptible de concerner une patientèle potentiellement importante ! Cette vérité est sensée être cautionnée par 2 références, numérotées #4 et #10. Il s'avère que ces deux références sont identiques et se rapportent au livre publié par Hertoghe T^(vii). Il ne s'agit donc que d'une référence et non deux et qui, de surcroît, ne peut être retenue sur base de l'argumentaire développé plus haut dans le texte. Il n'y a donc aucun élément de preuve scientifique soutenant " l'effet favorable de l'hormone de croissance sur les dos courbés ".

L'effet éventuellement positif de l'administration de testostérone est exprimé de la façon suivante : " Le raffermissement d'une musculature relâchée, par contre, ne s'obtient par un traitement à la testostérone tant chez l'homme que chez la femme, qu'à condition

que le sujet exerce régulièrement ses muscles ". Les résultats qui soutiennent cette affirmation sont sensés se retrouver dans le travail de Zachwieja *et al.*⁷. L'étude porte uniquement sur les effets de l'administration de testostérone chez des patients alités, et les résultats sont négatifs. Dans cette étude, l'effet de l'exercice musculaire sur la réponse à la testostérone n'a pas été investigué, pas plus qu'il n'est fait mention des effets de la testostérone chez la femme âgée.

De façon intéressante, la technique de l'amalgame est également utilisée pour soutenir les bienfaits de l'administration de l'hormone de croissance dans l'insuffisance cardiaque du sujet âgé. Les auteurs affirment : " La diminution du débit cardiaque dû à l'âge ou au manque d'hormone de croissance est inversée par des traitements à l'hormone de croissance et ceci non seulement au repos, mais encore plus à l'exercice physique ". Cette affirmation serait supportée par leur référence #12 reprenant les conclusions de l'étude de Cittadini *et al.*⁸. Cette étude ne fait cependant pas référence aux patients âgés, mais strictement à une population de patients caractérisés par une insuffisance en hormone de croissance.

2.7. A propos de la normalité des références hormonales

La discussion de la normalité des valeurs de laboratoire est intéressante. Le postulat de base qui ouvre la porte à toutes les interprétations quant à l'origine des plaintes d'un patient est la non validité de ces normes au niveau individuel.

Hertoghe *et al.* postulent qu'il existe un continuum entre l'état sain et la maladie et donc, que certains symptômes, essentiellement non spécifiques, pourraient être le témoin d'une carence hormonale subtile non détectable par la biologie usuelle car les normes utilisées sont statistiques et pas adaptées au niveau de l'individu.

Le problème du continuum est un argument, souvent présenté notamment par les naturopathes, qui atteste d'une méconnaissance fondamentale des concepts sous-jacents ; lorsqu'on observe de grands groupes avec une donnée continue (par exemple le taux de TSH) on observe TOUJOURS une répartition bi-modale d'allure générale bi-gaussienne, la bimodalité exprimant une causalité sous-jacente, qui divise la population en deux groupes ; la dispersion est liée, elle, à la variabilité individuelle autour de la causalité sous-jacente isolée par la variable continue, présente ou non ; il est possible de raffiner ce schéma général par l'application préalable d'un *gold standard*; la notion de continuité est donc fautive ; il s'agit d'une zone de recouvrement entre des individus dans le " haut " des normes basses, et dans le " bas " des normes hautes (communication personnelle,

(vii) Hertoghe T Growth hormone therapy in aging adults in Anti-Aging medical therapeutics (Eds Klatz RM & Goldman R-Chicago, 1997 ; pp 10-28)

Michel Van Haeverbeek, Professeur Honoraire de Statistiques, U. Mons)

L'exemple des normes des taux d'œstradiol considérées comme trop basses par Hertoghe *et al.* est soutenu par la phrase suivante : " Des études ont démontré que tout taux d'œstradiol, situé de façon permanente en dessous de 70 à 80 mg/ml, est lié à des risques augmentés de maladies liées à l'âge (ostéoporose, insuffisance coronarienne, dépression, etc.) ". Nous imaginons bien que les auteurs veulent parler de 70 à 80 pg/ml et non de mg/ml. Pour soutenir leur propos, ils font appel au travail de Bairez Merz *et al.*⁹. Cette étude ne concerne qu'une situation particulière d'hypoœstrogénisme d'origine hypothalamique chez des patientes pré-ménopausées. Cette étude est donc non pertinente par rapport à l'important débat concernant le risque cardio vasculaire associé à une hormonothérapie chez des patientes ménopausées qui reste l'objet de nombreuses controverses.

2.8. Déficits hormonaux se présentant avec des taux d'hormones sanguins à l'intérieur de l'intervalle de référence

Les auteurs prennent l'exemple de la fonction thyroïdienne en voulant démontrer que des valeurs de TSH situées à l'intérieur des normes habituelles sont associées à diverses pathologies. Un graphique complexe est réalisé sur base de 17 références de la littérature médicale non reprises dans l'article mais qu'il est possible de consulter sur leur site internet^(viii). La plupart de ces études sont des études observationnelles pour lesquelles un lien de causalité entre dysfonction thyroïdienne et maladies ne peut être établi. Les modifications de la fonction thyroïdienne dans des maladies non thyroïdiennes sont bien connues et c'est bien la maladie non thyroïdienne qui est à l'origine des modifications de la fonction thyroïdienne et non l'inverse.

Le bien fondé des normes de TSH couramment utilisées a été réétudié par Hamilton *et al.*¹⁰. Ces auteurs ont confirmé que dans une population saine ne présentant aucune manifestation d'hypothyroïdie, n'ayant pas d'anticorps anti thyroïdiens ou des anomalies décelées à l'échographie thyroïdienne, la limite supérieure normale du taux de TSH est de l'ordre de 4 µU/ml et qu'il serait incorrect de l'abaisser à 2,5 µU/ml¹⁰.

Pour appuyer leur démonstration (référence # 15), Hertoghe *et al.* font état de l'étude norvégienne¹¹ de Asvold *et al.*, qui conclut à une augmentation du risque de mourir par maladie coronarienne dans les 12 ans, chez les femmes présentant un taux de TSH supérieur à 1,5 µU/ml, c'est à dire dans la norme. Les résultats de cette étude ont été remis en question par les mêmes chercheurs dans une publication récente de juin 2015, publiée dans le JAMA, reprenant 55.412 sujets dans 14 cohortes publiées entre 1972 et 2002¹². Les conclusions sont claires : les différences de fonction thyroïdienne dans les limites de référence

n'influencent pas le risque de maladies coronariennes ni de mortalité par maladie coronarienne. Les auteurs de conclure : " Sur cette base il n'y pas de raison d'abaisser la limite supérieure des valeurs de références "¹².

Il est regrettable que Hertoghe *et al.* n'aient pas actualisé leurs références, alors qu'ils se disent plus experts du sujet que les académiques et les sociétés d'endocrinologie, considérés comme incompetents et rétrogrades à leurs yeux.

Pour rappel, si le caractère volontaire d'une telle omission était démontré, il s'agirait d'un acte répréhensible, considéré comme un manquement à l'intégrité scientifique comme le précise le code de déontologie et d'intégrité en matière de recherche dont il a été question dans l'introduction de cet article. En effet, il est précisé en son § 4.2 qu'il faut retenir comme un manquement à l'intégrité scientifique l'omission délibérée de contributions essentielles d'autres auteurs sur le même sujet. Bien sûr, le caractère délibéré de l'omission d'un article récent ne peut être retenu *a priori* dans le chef des auteurs, d'autant qu'ils paraissent plus s'appuyer sur de la littérature ancienne que récente, l'année médiane de parution des 33 références^(ix) sélectionnées dans leur droit de réponse étant 2001.

Hertoghe *et al.* abordent également la difficile question de la normalité des taux de testostérone, en contestant ma proposition de traiter les patients avec des taux inférieurs à 230 ng/ml, considérée comme dénuée de base scientifique. Le chiffre de 230 pg/ml repose bien évidemment sur une base scientifique^{13,14}, à savoir sur la relation plus forte existante entre des symptômes d'hypogonadisme lorsque le taux de testostérone est inférieur à 230 pg/ml que lorsque la déficience est moins marquée (entre 230 et 317 pg/ml). Considérer l'administration de testostérone à des patients sévèrement déplétés, offre une garantie plus grande de voir ce traitement efficace et limite l'administration d'hormones mâles à des patients qui n'en tireraient aucun bénéfice, tout en mettant à l'abri ces patients des effets secondaires potentiels de ces traitements.

Tenant compte des controverses existantes quant aux bénéfices à attendre de l'administration de testostérone chez l'homme âgé, certaines recommandations sont encore plus strictes et ne recommandent le traitement que pour des taux inférieurs à 200 pg/ml mesurés à plusieurs reprises¹³

2.9. Les tests et traitements nouveaux de la médecine anti-âge

2.9.1. Les tests urinaires

En ce qui concerne l'évaluation de la fonction thyroïdienne, Hertoghe *et al.* plaident pour le dosage

^(viii) www.wosaam.ws

^(ix) 1 parmi les 34 références n'est pas datée et n'a pu être prise en compte dans le calcul

des hormones thyroïdiennes urinaires car celles-ci donneraient un renseignement plus stable que les taux circulants variables dans le sang. Doser les hormones thyroïdiennes dans l'urine a été proposé dans 2 publications remontant à 1972^{15,16}. Ces études ne portaient que sur un nombre très limité de sujets (dont seulement 12 hypothyroïdiens dans 1 étude et 9 dans l'autre). Elles n'ont eu aucun retentissement dans la littérature médicale (11 citations pour l'étude portant sur l'excrétion urinaire de T3), dont aucune, depuis près de 25 ans, dans des journaux médicaux référencés dans *pubmed*. Leur validité dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne n'a pas été confirmée par des études ultérieures. Ceci explique que la détermination des hormones thyroïdiennes dans les urines de 24 h ne se retrouve dans aucune recommandation de prise en charge de malades hypothyroïdiens.

La référence " scientifique " reprise par Hertoghe *et al.* concerne un article publié en 2000 dans le *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* par Baisier WV, Hertoghe J et Eeckout W¹⁷. Il faut noter que ce journal scientifique n'est pas repris dans *pubmed* et son facteur d'impact est de 0. La conclusion de cette étude rétrospective qui ne comporte pas de groupe témoin montre une corrélation entre le taux d'hormones thyroïdiennes urinaires et un score clinique ($R^2 = 0,32$). Le score clinique utilisé n'a pas été validé par des études contrôlées avec un groupe témoin, la dispersion des résultats est affligeante, et la corrélation médiocre entre T3 urinaire et un score clinique font qu'il est scientifiquement et statistiquement incongru de considérer qu'il s'agit d'un test à recommander pour déceler finement des hypothyroïdies. La non fiabilité de ce test a été rappelé dans une publication plus récente¹⁸. L'affirmation que la clinique permet de déceler une hypothyroïdie alors que les tests sanguins se situent dans le domaine de référence et que l'administration d'hormones thyroïdiennes à ces patients améliore leurs symptômes n'est pas supportée par la littérature. Pollock *et al.* ont administré de la thyroxine (100 µg par jour) ou un placebo à des patients présentant des symptômes d'hypothyroïdie avec des tests thyroïdiens dans les limites de référence. La thyroxine ne s'avère pas plus efficace que le placebo¹⁹.

2.9.2. Le traitement par des extraits thyroïdiens d'origine porcine (*Armour thyroid*)

Hertoghe *et al.* affirment que " Plusieurs études comparatives ont montré que les extraits thyroïdiens diminuent (beaucoup) plus efficacement les symptômes et signes cliniques d'hypothyroïdie, le cholestérol, le goitre, etc. La dernière a été publiée dans *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* qui fait autorité " (leur référence #22). Une fois de plus, les auteurs travestissent les résultats de l'étude qui sont beaucoup plus nuancés.

Hoang *et al.* ont réalisé une étude en double insu avec *cross over* comparant les extraits thyroïdiens (contenant un mélange de T4 et T3) à de la thyroxine²⁰. Contrairement aux affirmations de Hertoghe *et al.*, il

n'y avait aucune différence sur les symptômes et les mesures neuro cognitives entre les deux traitements. Toutefois, 49 % préféraient le traitement aux extraits thyroïdiens et dans ce sous-groupe de patients, l'amélioration des symptômes étaient meilleurs avec les extraits thyroïdiens qu'avec la thyroxine seule. Certains patients hypothyroïdiens pourraient trouver avantage à être traités par une association de T3 et T4. Cette notion reste très controversée dans la littérature compte tenu de la toxicité potentielle de l'administration de T3 en particulier au niveau cardiaque. Compte tenu du nombre peu important de patients, la puissance de l'étude était insuffisante pour mettre en évidence une incidence accrue de problèmes cardiaques.

2.10. Les traitements bien dosés ne donnent pas plus de cancer ou de troubles cardiaques

De façon étonnante, Hertoghe *et al.* estiment " totalement erronées et opposées aux données de la science actuelle " les effets secondaires classiques de l'administration d'hormone de croissance à des patients ne souffrant pas de carence en hormone de croissance. Il est curieux de constater que les références " de la science actuelle " sont des articles publiés au siècle passé ou au tout début de celui-ci ! On peut comprendre l'intérêt que peuvent avoir certains consortiums à promouvoir la prescription et la distribution d'hormone de croissance dont les ventes étaient estimées entre 1,5 et 2 billions de dollars déjà il y a 10 ans²¹.

Dans une étude contrôlée portant sur 121 patients âgés de 65 à 88 ans, Blackman *et al.* montrent que l'administration d'hormone de croissance induit un diabète ou une intolérance glucidique chez plus de 50 % des patients masculins traités²². La référence utilisée par Hertoghe *et al.* pour réfuter cet effet secondaire bien connu de tous les endocrinologues est une référence (référence #25) portant sur une étude ouverte de 8 patients infectés par le VIH et présentant un syndrome d'accumulation anormale de graisse²³. On peut légitimement s'étonner du choix de cette référence compte tenu de la perturbation de l'axe somatotrope chez les patients infectés par le VIH²⁴. Dans une étude portant sur 510 patients infectés par le VIH, la survenue d'une élévation du glucose sanguin figurait parmi les causes principales d'arrêt du traitement (référence 21 de²¹).

Le caractère illégal de la prescription d'hormone de croissance hors indication, en particulier les traitements anti-âge, conduit potentiellement à des lourdes sanctions pénales^{21,25}. L'effet cancérigène potentiel figure parmi les avertissements à ne pas prescrire d'hormone de croissance en dehors des indications reconnues^{21,25}. En ce qui concerne les effets présumés positifs de l'administration d'hormone de croissance au niveau cardiovasculaire, Hertoghe *et al.* utilisent leur procédé habituel en considérant les résultats d'une étude portant sur des patients présentant une déficience en hormone de croissance et non pas une étude portant sur des sujets âgés "

normaux", population cible de leur prescription. C'est le cas de leur référence # 23²⁶. L'étude de Caidhal *et al.* montre effectivement des effets cardiovasculaires favorables de l'administration d'hormone de croissance chez des patients déficients en hormone de croissance²⁶. Comme mentionné plus haut, l'hormone de croissance aggrave l'athéromatose chez des sujets sains non déficients en hormone de croissance⁵.

CONCLUSION

Le droit de réponse accordé à Hertoghe *et al.*, suite à l'article publié dans la Revue Médicale de Bruxelles, relatif à la médecine anti-âge, a permis de mettre en évidence les différentes techniques permettant aux médecins qui promeuvent cette approche de faire croire à leur efficacité. Il s'agit clairement de mélanger dans une même phrase des vérités établies à des faits non démontrés, à utiliser des références de manière inappropriée, en particulier en s'appropriant des études portant sur des groupes de patients atteints de déficience hormonale afin de justifier des traitements chez des sujets sains, à ignorer des références récentes mettant à mal une littérature ancienne, à trahir les conclusions des auteurs en affirmant ce que l'étude en question ne démontre pas. Plusieurs de ces comportements peuvent être considérés comme des manquements à l'intégrité scientifique dès lors qu'ils seraient utilisés de façon intentionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Cogan E : Anti-aging medicine : science or marketing ? Rev Med Brux 2015 ; 36 : 386-92
- Stuckelberger A : The TA-Swiss study on anti-aging medicine. Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 2219-20, 22-6
- Stuckelberger A : Anti-Ageing medicine : Myths and Chances. vdf Hochschulverlag AG, an der ETH Zurich ; 2008
- Schmidt JB, Binder M, Demschik G, Bieglmayer C, Reiner A : Treatment of skin aging with topical estrogens. Int J Dermatol 1996 ; 35 : 669-74
- Colao A, Di Somma C, Spiezia S *et al.* : Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 3416-24
- Ferraz FH, Corrente JE, Opromolla P, Padovani CR, Schellini SA : Refractive errors in a Brazilian population: age and sex distribution. Ophthalmic Physiol Opt 2015 ; 35 : 19-27
- Zachwieja JJ, Smith SR, Lovejoy JC, Rood JC, Windhauser MM, Bray GA : Testosterone administration preserves protein balance but not muscle strength during 28 days of bed rest. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 207-12
- Cittadini A, Cuocolo A, Merola B *et al.* : Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. Am J Physiol 1994 ; 267 : E219-25
- Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL *et al.* : Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women : a report from the NHLBI-sponsored WISE study. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 413-9
- Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Kopecky KJ : Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease : implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 1224-30
- Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ : Thyroid function and the risk of coronary heart disease : 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. Clin Endocrinol (Oxf) 2012 ; 77 : 911-7
- Asvold BO, Vatten LJ, Bjoro T *et al.* : Thyroid function within the normal range and risk of coronary heart disease : an individual participant data analysis of 14 cohorts. JAMA Intern Med 2015 ; 175 : 1037-47
- Snyder P : Overview of testosterone deficiency in older man. In : Matsumoto A, Schmader K, Martin K, eds. Up To Date. Waltham, MA : Wolters Kluwer; (Accessed on July 20, 2015)
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW *et al.* : Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism : results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : 1508-16
- Chan V, Landon J : Urinary thyroxine excretion as index of thyroid function. Lancet 1972;1:4-6.
- Chan V, Landon J, Besser GM, Ekins RP : Urinary triiodothyronine excretion as index of thyroid function. Lancet 1972 ; 2 : 253-6
- Baisier W, Hertoghe J, Eeckout W : Thyroid insufficiency. Is TSH measurement the only diagnostic tool ? J Nutr Env Med 2000 ; 10 : 105-13
- Wiersinga WM, Fliers E : Determining the thyroid hormones T3 and T4 in the urine : an unreliable test for hypothyroidism. Ned Tijdschr Geneesk 2007 ; 151 : 2813-5
- Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, *et al.* : Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range : randomised double blind placebo controlled crossover trial. BMJ 2001 ; 323 : 891-5
- Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK : Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism : a randomized, double-blind, crossover study. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 1982-90
- Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ : Provision or distribution of growth hormone for «antiaging» : clinical and legal issues. JAMA 2005 ; 294 : 2086-90
- Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, *et al.* : Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 2282-92
- Lo JC, Mulligan K, Noor MA, *et al.* : The effects of recombinant human growth hormone on body composition and glucose metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3480-7
- Jain S, Desai N, Bhangoo A : Pathophysiology of GHRH-growth hormone-IGF1 axis in HIV/AIDS. Rev Endocr Metab Disord 2013 ; 14 : 113-8
- Olshansky SJ, Perls TT : New developments in the illegal provision of growth hormone for " anti-aging " and bodybuilding. JAMA 2008 ; 299 : 2792-4
- Caidahl K, Eden S, Bengtsson BA : Cardiovascular and renal effects of growth hormone. Clin Endocrinol (Oxf) 1994 ; 40 : 393-400

Correspondance et tirés à part :

E. COGAN
Hôpital Erasme
Service de Médecine interne
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : ecogan@ulb.ac.be

Travail reçu le 12 novembre 2015 ; accepté dans sa version
définitive le 12 novembre 2015