



# ACADÉMIE ROYALE DE MÉDECINE DE BELGIQUE

Établissement public fondé en 1841  
Sous le Haut Patronage de Sa Majesté le Roi

## Avis sur la médecine anti-vieillessement – mai 2016

La médecine anti-vieillessement\*, « anti-aging medicine » en anglais, connaît un développement important. A la date du 5 février 2016, la consultation de PubMed révèle 3.861 articles comportant les termes « anti-aging medicine », dont 958 articles de revue. L'American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) a été fondée en 1992 et annonce sur son site web qu'elle représente 26.000 médecins et scientifiques dans le monde. La médecine anti-vieillessement se distingue clairement de la gériatrie. La gériatrie est la spécialité médicale concernée par les maladies des personnes âgées, un groupe de patients présentant en général de multiples pathologies évolutives requérant une approche globale et interdisciplinaire. La médecine anti-vieillessement applique un ensemble de mesures visant à ralentir, arrêter ou inverser les phénomènes associés au vieillissement dans le but d'étendre la durée de vie et particulièrement la durée de vie productive et fonctionnellement indépendante. La première question que soulève la médecine anti-vieillessement est celle de la validité de ses objectifs. Ils paraissent légitimes au vu de la définition maintenant bien acceptée de la santé par l'Organisation Mondiale de la Santé comme un état de complet bien-être physique, mental et social et pas seulement une absence de maladie ou d'infirmité. Le spectre des interventions possibles est très large et va de la chirurgie esthétique à la thérapie cellulaire en passant par les suppléments hormonaux et nutritionnels<sup>1</sup>. Il n'est pas possible d'aborder ici toutes ces interventions et la suite de cet avis se concentrera sur l'hormonothérapie, un des traitements les plus utilisés par les praticiens de la médecine anti-vieillessement. Cette approche est *a priori* rationnelle puisque la production de plusieurs hormones diminue avec l'âge, notamment celle de testostérone, de déhydroépiandrostérone (DHEA) et d'hormone de croissance, avec un effet négatif notamment sur la masse musculaire. Cependant aujourd'hui en Belgique, aucune hormone n'a pour indication le traitement du vieillissement et de ses conséquences. Ainsi chez l'adulte l'hormone de croissance est indiquée seulement en présence d'un déficit sévère avéré en hormone de croissance dans le contexte d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire avérée. Les indications de la testostérone sont : traitement de substitution dans l'hypogonadisme mâle, hypopituitarisme, retard de croissance et de développement en cas de retard pubertaire et impuissance par déficience androgénique. L'indication de la mélatonine est le traitement à court terme de l'insomnie primaire chez les patients âgés de 55 ans ou plus. Aucun médicament à base de DHEA n'est enregistré en Belgique, mais la DHEA peut toutefois faire l'objet d'une prescription magistrale et est aussi disponible sur internet. Cette situation réglementaire est en parfait accord avec les données actuelles de la médecine basée sur les preuves. Ainsi une revue de 18 essais cliniques randomisés a conclu que l'administration d'hormone de croissance aux personnes âgées ne produit que des changements d'ampleur limitée de la composition corporelle (diminution de la masse grasseuse et augmentation de la masse musculaire), est associée à l'apparition d'effets indésirables (oedèmes, arthralgies, gynécomastie) et ne peut, dès lors, être recommandée<sup>2</sup>. Par ailleurs il a été suggéré que la diminution de l'hormone de croissance pourrait avoir un effet protecteur contre les cancers et d'autres conséquences du vieillissement<sup>3</sup>. En 2002 l'ARMB a émis un avis sur l'utilisation de la DHEA concluant qu'elle n'est pas défendable car son efficacité n'a pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées. Cette conclusion n'a pas été infirmée depuis lors. Une étude de 2006 a conclu que la DHEA n'avait pas d'effet bénéfique sur la composition corporelle, la performance physique et la qualité de vie<sup>4</sup>. Une récente méta-analyse a conclu que la DHEA produisait une réduction modeste de la masse grasseuse mais n'avait pas d'autre effet significatif, en particulier sur le métabolisme

glucidique et lipidique, la masse osseuse, la fonction sexuelle et la qualité de vie<sup>5</sup>. Certains effets positifs ont été rapportés avec des suppléments de testostérone chez l'homme âgé, avec une diminution de l'adiposité abdominale et de divers marqueurs de risque métabolique, mais les effets semblent modestes en l'absence d'un hypogonadisme clairement démontré et les conséquences cliniques en termes d'événements cardiovasculaires restent à démontrer<sup>6,7</sup>. Des études à grande échelle restent nécessaires pour préciser d'éventuelles indications et les modalités d'une hormonothérapie chez les personnes âgées et démontrer son efficacité clinique tout en vérifiant sa sécurité<sup>8</sup>. Le titre d'un numéro spécial de la revue « Preventive Medicine » consacré aux suppléments nutraceutiques pour le traitement du vieillissement résume bien l'état actuel de la question : « Aging medicine : not evidence-based yet »<sup>9</sup>.

Une masse de données précliniques démontre que la restriction calorique retarde le vieillissement et prolonge la durée de vie dans de multiples espèces<sup>10</sup>. Mais en pratique il paraît douteux que beaucoup de personnes soient prêtes à se l'imposer. Par ailleurs, y recourir chez des personnes déjà avancées en âge pourrait même s'avérer potentiellement délétère. Dès lors une approche pharmacologique ciblant les voies de signalisation modulées par la restriction calorique paraît plus prometteuse<sup>11</sup>. La restriction calorique inhibe les voies hormone de croissance-IGF-1 et mTOR-S6K1, et stimule la voie catalase-NAD<sup>+</sup>-sirtuines. La metformine, largement utilisée dans le traitement du diabète, exerce une action apparentée et augmente la durée de vie des souris<sup>12</sup>. L'étude TAME (Targeting Aging with Metformin) a été récemment approuvée par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis : 3000 personnes entre 70 et 80 ans recevront, en aveugle et de façon aléatoire, la metformine ou un placebo et seront suivies pendant 6 ans. Ceci est un exemple d'approche à suivre pour fonder une médecine anti-vieillesse basée sur les preuves.

En conclusion :

- Il y a une place pour une médecine anti-vieillesse visant à ralentir les effets négatifs du vieillissement et à prolonger la durée de vie tout en maintenant sa qualité.
- L'utilisation d'hormones (hormone de croissance, DHEA, testostérone...) pour lutter contre le vieillissement ne constitue pas une indication reconnue en Belgique et n'est pas, en l'état actuel, conforme à la médecine basée sur les preuves. Son efficacité n'a pas été démontrée et elle peut de plus induire des effets indésirables. Dès lors son utilisation n'est pas défendable actuellement.
- L'avenir de la médecine anti-vieillesse reposera sans doute sur des médicaments ciblant les voies de signalisation cellulaire impliquées dans le vieillissement et dont l'efficacité et la sécurité auront été démontrées dans des essais cliniques à grande échelle.

*\*Il faut noter que l'expression médecine anti-âge est une traduction inadéquate de l'anglais et ne devrait pas être utilisée, puisque le temps ne peut être changé alors que le vieillissement peut lui être modulé.*

Références

1. Stuckelberger A. Etude TA-Swiss sur la médecine anti-âge. Rev Med Suisse 5 :2219-26, 2009
2. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, Hoffman AR. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med. 146:104-15, 2007
3. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. Crit Rev Oncol Hematol 87:201-223, 2013
4. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, Vittone JL, Klee GG, Basu A, Basu R, Cobelli C, Toffolo G, Dalla Man C, Tindall DJ, Melton LJ 3rd, Smith GE, Khosla S, Jensen MD.

- DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med.* 355:1647-59, 2006
5. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, Sila A, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:3615-26, 2013
  6. Gencer B, Mach F. Testosterone: a hormone preventing cardiovascular disease or a therapy increasing cardiovascular events? *Eur Heart J pii: ehv439*, 2015. [Epub ahead of print]
  7. Orwoll ES. Establishing a framework-Does testosterone supplementation help older men? *N Engl J Med* 374: 682-683, 2016
  8. Samaras N, Papadopoulou MA, Samaras D, Ongaro F. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *Clin Interv Aging.* 9:1175-86, 2014
  9. Morabia A, Costanza MC. Aging medicine: Not evidence-based yet. *Preventive Medicine* 54:S1-S3, 2012
  10. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 325:201-4, 2009
  11. Bao Q, Pan J, Qi H, Wang L, Qian H, Jiang F, Shao Z, Xu F, Tao Z, Ma Q, Nelson P, Hu X. Aging and age-related diseases--from endocrine therapy to target therapy. *Mol Cell Endocrinol.* 394:115-8, 2014
  12. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 4: 2192. doi: 10.1038/ncomms3192