

ANOMALIES HYPOPHYSAIRES CHEZ LE SUJET ÂGÉ AVEC INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

H. VALDÉS SOCIN (1), D. MAGIS (2), D. BETEA (3), C. DECHENNE (4), JJ. LEGROS (5), A. BECKERS (6)

RÉSUMÉ : Chez l'urémique sénescant, l'âge et l'insuffisance rénale chronique (IRC) contribuent à des multiples altérations du statut endocrinien. Les axes hypophysaires les plus fréquemment impliqués sont au nombre de trois : thyroïdienne, lactotrope et gonadotrope. Les altérations thyroïdiennes résultent du dysfonctionnement du parenchyme thyroïdien et/ou hypophysaire. Une hyperprolactinémie est retrouvée chez 30% des patients, étant responsable de troubles de l'axe sexuel. La ménopause et l'andropause surviennent plus précocement chez les patients avec IRC. La substitution en hormones sexuelles est discutée et doit être adaptée individuellement. En fonction de ces données, nous proposons un bilan systématique de dépistage à faire chez le sujet âgé avec IRC : dosage de TSH, ATPO et palpation cervicale pour la mise au point thyroïdienne, mesure de PRL, LH, FSH et testostérone pour l'exploration des axes lactotrope et gonadotrope respectivement.

INTRODUCTION

Alors que l'espérance de vie augmente progressivement dans les pays industrialisés, la population vise un idéal d'éternelle jeunesse. Cependant, nos connaissances sur la physiologie du vieillissement restent encore fragmentaires.

Les altérations concernant le vieillissement hypophysaire touchent de manière égale l'adénohypophyse (antérieure) et la neurohypophyse (postérieure) (1). Globalement, celles-ci s'expriment par un dysfonctionnement du contrôle hypophysaire sur les surrénales, les gonades, la thyroïde, l'hormone de croissance et la prolactine d'un côté, et sur la vasopressine et ses actions rénales de l'autre (fig. 1).

L'insuffisance rénale chronique (diminution de la clairance de créatinine de plus de 6 mois d'évolution) est une situation clinique qui précipite ces dysfonctionnements par le biais de l'urémie, mais une diminution de l'élimination rénale des hormones protéiques est également mise en cause (2) (tableau I).

Quel est, à la lumière de ces connaissances, le bilan endocrinien hypophysaire chez le sujet âgé avec insuffisance rénale chronique non dialysé ? Nous rappellerons dans un premier temps les données relatives à la physiologie du vieillissement hypothalamo-hypophysaire pour ensuite traiter les données endocrinologiques concernant spécifiquement l'insuffisance rénale chronique.

(1) Médecin, (2) Etudiante 2^{ème} doctorat, (3) Médecin, (5) Chef de Service, (6) Chef de Service Associé, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman.
(4) Chef de Service associé, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman.

PITUITARY HORMONAL STATUS IN AGING PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

SUMMARY : Chronic renal failure (CRF) in the elderly is a cause of multiple endocrine dysfunctions. The three most common pituitary axes involved are the thyrotrope, lactotrope and gonadotrope axes. Thyroid dysfunction may be the consequence of thyroid or pituitary failure. Hyperprolactinemia results in gonadal failure and is present in 30 % of patients. Early presentation of menopause and andropause are common in patients with CRF. Sexual hormonal replacement is controversial and must be individually tailored. We propose a systematic screening in the elderly with CRF: determination of TSH, TPO antibodies and cervical palpation, measures of PRL, LH, FSH and testosterone to explore lactotrope and gonadotrope axis.

KEYWORDS : Endocrine status - Pituitary - Chronic renal failure - Aging

FONCTION RÉNALE ET HYPOPHYSAIRE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Le vieillissement rénal physiologique se caractérise par une limitation de l'adaptation de la réponse rénale aux différentes situations qui perturbent l'homéostasie de l'organisme. Des facteurs vasculaires, glomérulaires, tubulaires et médullaires contribuent à limiter cette capacité d'adaptation (3).

Le flux sanguin rénal diminue de 10% par décennie à partir de 40 ans. La filtration glomé-

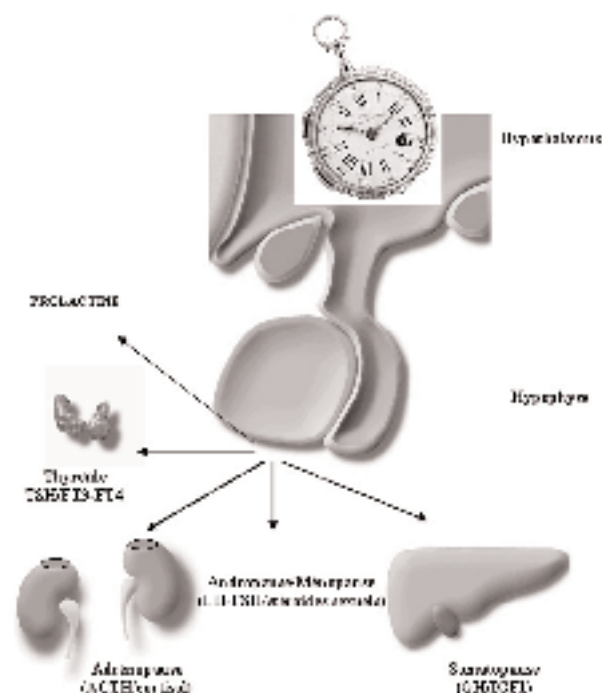


Fig. 1. Rythmes hypothalamo-hypophysaires et vieillissement. Réalisé en collaboration avec GRAPH-MED-Belgique. Reproduction partielle autorisée (CD Rom *Les adénomes hypophysaires* 2000. Pr. Beckers)

TABLEAU I. CONTRIBUTION RÉNALE AU MÉTABOLISME ET À L'ÉPURATION DES HORMONES POLYPEPTIDIQUES ET GLYCOPROTÉIQUES (BECKER KL, 2nd EDITION)

Hormones polypeptidiques	Poids Moléculaire(1)	Clairance métabolique(2)	Contribution rénale %
GH	21.500	210	70
PRL	22.000		
PTH	9.500	1512	40
Vasopressine	1.080	490	66
<i>Hormones glycoprotéiques</i>			
EPO	34.000	17	32
FSH/LH	30.000	43	94/78

(1) En Dalton; (2) En ml/min/1,73 m²

rulaire diminue aussi avec l'âge, associée à une réduction du nombre de glomérules. Le vieillissement tubulaire est caractérisé par une limitation du contrôle du métabolisme du sel et de l'eau. Le métabolisme rénal du sel dépend de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone. Celles-ci sont diminuées, ainsi que les réponses aux stimuli habituels (orthostatisme, hypovolémie, expansion sodée). Le métabolisme de l'eau libre, quant à lui, dépend de l'action de la vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH). Cette dernière agit au niveau du néphron distal où elle entraîne une rétention d'eau le long du gradient osmotique médullaire. En l'absence de vasopressine, on assiste à une polyurie qui peut atteindre parfois 15 litres : cette situation est connue sous le nom de "diabète insipide". Par ailleurs, la concentration maximale des urines ne dépasse guère 800 mosm/l après 65 ans, indépendamment de toute réduction de la fonction rénale. En cas de déshydratation, la résorption d'eau au niveau du tube collecteur du sujet âgé est donc limitée, malgré des taux plasmatiques de vasopressine (ADH) plus élevés que chez l'adulte jeune (3). En conséquence, tous les patients âgés recevant des drogues à élimination rénale devraient subir une évaluation de la fonction rénale.

Le processus de vieillissement a longtemps été considéré comme physiologique et, dès lors, inabordable par la thérapeutique. Des données récentes montrent que le dysfonctionnement hormonal accompagne le vieillissement (1, 4, 5). Le mécanisme de ce dysfonctionnement endocrinien est à l'origine hypothalamo-hypophysaire et serait la conséquence de l'inactivation du pacemaker des rythmes endocriniens par le fait d'influences externes et/ou génétiques (fig. 1). Nous analyserons les données actuelles concernant les principaux axes de contrôle hypophysaires en les reliant spécifiquement à l'insuffisance rénale chronique.

BILAN HYPOPHYSIAIRE ET IRC CHEZ LE SUJET ÂGÉ

A. L'AXE SOMATOTROPE : SOMATOPAUSE

Les niveaux d'hormone de croissance (GH) et de son effecteur, l'IGF1 (insuline-like growth factor 1) principalement d'origine hépatique, diminuent de 50% vers l'âge de 60 ans. Ce ralentissement de l'axe somatotrope a été défini, par analogie avec la ménopause chez la femme, comme somatopause (6). Celle-ci s'accompagne d'une série de changements métaboliques (augmentation du poids et de la masse grasse, diminution de l'eau corporelle totale) chez les sujets âgés (tableau II), qui sont observés par ailleurs de façon précoce chez les patients déficients en GH par cause tumorale ou traumatique (7).

L'ensemble de ces modifications entraîne trois événements que le clinicien doit pouvoir prendre en compte dans sa pratique thérapeutique. Primo, l'augmentation de la masse grasse avec redistribution viscérale (centro-abdominale) est à l'origine de l'insulino-résistance en favorisant donc l'installation du syndrome X métabolique (hyperlipidémie, hypertension artérielle, hyperuricémie, hyperglycémie) et l'apparition ultérieure du diabète. Secundo, la perte de masse maigre (sarco-pénie) facilite, par perte de force, les chutes du sujet âgé avec comme conséquence les fractures responsables d'une perte de l'autonomie et des placements dans les homes. Finalement, la perte d'eau corporelle totale entraîne une diminution du volume de distribution pour tous les médicaments que le praticien est amené à prescrire chez le sujet âgé. Des doses considérées comme thérapeutiques chez un adulte normal représentent alors une toxicité potentielle pour le sujet âgé.

Actuellement, l'intérêt d'un traitement substitutif par GH recombinante a seulement été démontré chez les individus panhypopituitaires. Dans ce groupe, une plus grande mortalité a été constatée lorsque comparée à celle de la population générale (7). Non seulement le traitement par GH n'a pas fait ses preuves comme hormone de jeunesse, mais son innocuité est mise en doute chez la personne âgée. On sait que l'admi-

TABLEAU II. ÉVOLUTION DES DIFFÉRENTS COMPARTIMENTS AU COURS DU VIEILLISSEMENT

	Adultes	60 ans	80 ans	Conséquences
Poids	N	↑ 25 %	N	
	N	↑ 18 %	N	
Graisse	18 % H 33 % F	36 % H 45 % F viscérale	↑ Perte musculaire viscérale	↓ Insulino- résistance
Eau	70 %	60 %	60 %	↓ Volume distribution

nistration de GH peut faciliter les manifestations du diabète non insulino-dépendant en favorisant une résistance à l'insuline (8). Par ailleurs, la hausse des concentrations d'IGF-1 pourrait favoriser la progression de néoplasies : une corrélation positive entre IGF-1 et cancer de la prostate a été constatée. La diminution progressive des taux d'IGF-1 chez le sujet âgé compenserait alors le plus grand potentiel de développer, à ce stade de la vie, des néoplasies (9).

L'axe somatotrope et IRC

Chez l'individu urémique, on constate la présence d'un taux sanguin élevé de GH, associé à une augmentation de la sécrétion journalière et de la fréquence des pics sécrétoires. On note également une légère hausse de la demi-vie de la GH endogène qui pourrait être le résultat de la réduction de son élimination rénale ou d'une diminution de l'activité des mécanismes inhibiteurs de sa sécrétion. Cependant, la durée et l'amplitude des pics de GH ne sont pas modifiées (10). La chute du taux d'IGF-1 libre chez les urémiques, et ce, malgré des concentrations normales ou élevées d'IGF-1 totale, tendrait à réduire le feedback négatif exercé sur l'axe somatotrope. Le taux élevé de GH n'engendrant pas de modifications sur les concentrations plasmatiques d'IGF-1 libre, on peut comprendre qu'il existe chez les individus hémodialysés une résistance partielle des tissus à l'action de la GH (10).

B. L'AXE LACTOTROPE

Les signes cliniques d'une hyperprolactinémie sont chez l'adulte : impuissance et/ou manque de libido avec insuffisance androgénique ou aménorrhée, parfois gynécomastie et galactorrhée. Cette présentation est classique dans les adénomes hypophysaires (7), mais la plupart de ces symptômes, en dehors de la galactorrhée, peuvent se retrouver - isolés ou combinés - chez le sujet sénescence. S'il est difficile de les attribuer à la seule hyperprolactinémie, il est néanmoins possible de constater une tendance à l'hyperprolactinémie avec l'âge. Nous avons démontré dans deux groupes de 25 hommes normaux âgés respectivement de $55 \pm 0,9$ et de $73,5 \pm 1,5$ ans, que la libération de PRL après stimulation par 200 µg de TRH était plus importante dans le groupe plus âgé (4).

L'axe lactotrope et IRC

Le sujet urémique voit sa sécrétion journalière de PRL tripler par rapport au sujet sain. A la différence de la GH, avec laquelle la PRL a une grande homologie structurale, la fréquence et l'amplitude des pics sécrétoires sont ici augmentées. La demi-vie de la PRL subit une pro-

longation considérable, attribuable à une diminution de l'élimination rénale. Chez 30% des hommes hémodialysés, il existe donc une gynécomastie et une atrophie testiculaire. L'augmentation de la fréquence des pics sécrétoires de PRL observée dans l'IRC résulterait d'une diminution de la libération de dopamine par l'hypothalamus et/ou d'une action inhibitrice réduite de la dopamine sur les cellules lactotropes (10).

Il existe une forme de prolactine de haut poids moléculaire associée à des complexes dimériques (big PRL) et des immunoglobulines (big big PRL) dont la vie moyenne est prolongée et l'activité biologique réduite. Pour établir la prévalence de l'hyperprolactinémie et rechercher la présence de ces formes lourdes (macroprolactinémie), nous avons mené une étude prospective contrôlée portant sur 13 patients d'âge moyen $53,5 \pm 18$ ans avec IRC (clairance créatinine < 25 ml/min) en dialyse péritonéale ambulatoire continue depuis 1 an. Cette étude nous a permis de conclure que cette technique de prise en charge de l'IRC est une condition qui associe dans 30 % des cas, une hyperprolactinémie de type exclusivement monomérique. Nous n'avons pas détecté de macroprolactine et concluons que la diminution de clairance rénale de la prolactine, telle quelle, est l'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer son accumulation (11).

Une autre étude (12) suggère que les taux élevés de la PRL observés dans l'IRC seraient liés à l'hyperparathyroïdie secondaire. En effet, la PRL diminue après contrôle de l'hyperparathyroïdie par administration de vitamine D. La PRL stimule la synthèse rénale de 1,25-dihydroxycholecalciferol (13). La carence en 1,25-dihydroxycholecalciferol, chez l'urémique, expliquerait les taux élevés de PRL et de PTH chez l'IRC (12).

Etant donné que les femmes hyperprolactinémiques ont un risque accru d'ostéopénie (14) et que l'IRC elle-même est une condition favorisant une hyperparathyroïdie, on peut s'interroger sur l'utilité d'un traitement par agonistes dopaminergiques dans ce groupe de patients. A l'heure actuelle aucune étude n'a été entreprise dans ce sens. La décision d'intervenir sur l'hyperprolactinémie des sujets urémiques est liée pour le moment à la coexistence de troubles sexuels.

C. L'AXE GONADOTROPE : ANDROPAUSE ET MÉNOPAUSE

Contrairement à la diminution soudaine des concentrations en oestradiol chez la femme à la ménopause, la baisse de testostérone chez l'homme est très progressive en fonction de l'âge et varie de façon importante d'un individu à l'autre. En ce qui concerne le contrôle hypota-

lamo-hypophysaire, il est bien admis que la sénescence s'accompagne d'une augmentation de LH et FSH. Cet accroissement suggère une compensation centrale face à une involution testiculaire, observée dès l'âge de la cinquantaine chez l'homme normal (1). Cette compensation doit néanmoins être relativisée si l'on tient compte du fait que la réponse hypophysaire après l'injection de GnRH (pour gonadotrophine releasing-hormone) induit une réponse de LH inférieure chez le sujet âgé comparé au sujet jeune (4). Il est donc difficile de faire la part entre dysfonctionnement central hypophysaire, et périphérique, c'est-à-dire testiculaire, chez l'homme.

Le diagnostic d'andropause, comme celui de ménopause chez la femme, se confirme lorsque des taux bas de testostérone ou d'oestradiol s'associent à des taux élevés de FSH et LH. Chez la femme ménopausée, le traitement substitutif peut améliorer les paramètres de la densité osseuse et avoir une influence bénéfique sur le risque cardio-vasculaire (15). Chez l'homme âgé et déficient, l'indication de débiter un traitement androgénique substitutif doit encore faire ses preuves (16). Dans des études préliminaires (17), le traitement est basé sur l'âge du patient, les paramètres cliniques (augmentation de la graisse abdominale, diminution de la force musculaire, ostéoporose), psychologiques (conséquences de dysfonctionnements sexuels : impuissance, diminution de la libido). Une contre-indication absolue au traitement est la présence de néoplasie prostatique, tandis que les signes de prostatisme constituent une contre-indication relative. On comprendra donc qu'un examen urologique standard associé à un dosage de la PSA doive être systématiquement réalisé avant de débiter toute substitution.

L'axe gonadotrope et IRC

Un dysfonctionnement sexuel est observé communément chez les urémiques, hommes ou femmes. Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont des troubles érectiles chez l'homme, des anomalies menstruelles chez la femme, ainsi qu'une libido et une fertilité diminuées dans les deux sexes. Ces anomalies sont dues à l'urémie mais aussi aux cofacteurs de morbidité (neuropathie, déficit autonome, atteinte vasculaire périphérique, médicaments) qui l'accompagnent (12). Chez l'homme, on trouve des taux plasmatiques de LH très élevés dès l'insuffisance rénale précoce, et ceux-ci augmentent progressivement au fur et à mesure que la fonction rénale se détériore. L'excès de sécrétion de LH résulte : primo, d'une diminution de la production de testostérone par les cellules tes-

ticulaires de Leydig, cette hormone étant responsable du feedback négatif sur la production de LH par l'hypophyse ; et secundo, d'une diminution de la clairance métabolique de LH dans l'IRC. Le nombre de pics de LH au cours du nyctémère n'est pas diminué, mais bien leur amplitude. La sécrétion de FSH est aussi augmentée dans l'IRC, mais à un degré moindre, de sorte que le rapport LH/FSH est élevé. Les concentrations plasmatiques en FSH ont tendance à être plus accrues chez les patients urémiques présentant des lésions sévères au niveau des tubes séminifères, ce qui est probablement imputable à une production diminuée en inhibine. L'administration d'érythropoïétine (EPO) aux patients avec IRC semble améliorer la fonction sexuelle, vraisemblablement via la correction de l'anémie (18). Par contre, un supplément en testostérone n'aurait aucun effet (12).

Chez la femme en dialyse chronique, on observe une diminution de la libido et de la capacité à atteindre l'orgasme. En préménopause, les cycles sont le plus souvent anovulatoires, sans pic préovulatoire en LH. Il semble que le feedback positif par l'oestradiol à ce moment du cycle soit perturbé, contrairement à son effet négatif sur la libération de gonadotropines à d'autres moments du cycle. Finalement, l'âge moyen de la ménopause tend à diminuer chez les patientes avec IRC (12). Après la ménopause, les femmes urémiques ont des taux de gonadotropines aussi élevés que les contrôles de même âge, ce qui suggère également que le processus d'inhibition de leur sécrétion est intact.

Les femmes urémiques ménopausées doivent-elles être substituées en oestrogènes à l'instar de la population générale ? Avant de discuter de l'opportunité d'un apport exogène en oestrogènes (E2), il convient de voir si le métabolisme est normal chez la femme ménopausée urémique. Une étude a comparé l'évolution des valeurs hormonales de 6 patientes urémiques ménopausées (âge 60 ± 3 ans) traitées par hémodialyse à celles de sujets contrôles après administration orale de doses d'E2 de 1 ou 2 mg (15). Les niveaux post-absorptifs d'E2 total et libre étaient plus élevés chez les patientes urémiques. On ne sait si la cause est une diminution du catabolisme de l'E2 ou une augmentation de la conversion périphérique des précurseurs androgéniques. Chez les femmes avec IRC, la SHBG est augmentée par les effets hépatiques de l'E2, puis tend à diminuer au cours des 24 h après l'ingestion, ce qui est sans doute le résultat de l'hémodilution. On sait également que la clairance des métabolites de l'E2 est retardée chez les patientes urémiques (19). En raison des taux accrus en E2 observés chez les

femmes urémiques ménopausées, on comprendra que celles-ci sont plus à risque de développer diverses tumeurs, dont le cancer de l'endomètre qui est oestrogéno-dépendant. Si un traitement oral oestrogénique substitutif est institué, il faudra donc se montrer prudent et commencer avec des doses plus faibles que celles administrées aux patientes non urémiques saines. Il est conseillé de mesurer régulièrement les taux d'E2 chez la femme avec IRC substituée, ainsi que de pratiquer une surveillance gynécologique.

D. L'AXE CORTICO-SURRÉNALIEN

L'activité de l'axe hypophyso-surrénalien évolue également avec l'âge, mais ces changements sont également controversés. L'hypothèse de la cascade des glucocorticoïdes (20) soutient que des récepteurs cérébraux aux glucocorticoïdes contrôlent cet axe par des mécanismes de feed-back. Avec l'âge, ces mécanismes deviennent moins efficaces et l'inhibition de la sécrétion du cortisol se dégrade. Les expériences successives de stress chez l'individu détermineraient une désensibilisation graduelle et irréversible avec une sécrétion de cortisol prolongée.

Par ailleurs, on observe une diminution de la sécrétion de déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS), vraisemblablement par une atrophie sélective du cortex surrénalien. Des études épidémiologiques retrouvent une plus grande mortalité par cause cardio-vasculaire lorsque les taux de cet androgène surrénalien sont bas (21). La question qui se pose à l'heure actuelle est de savoir si les sujets âgés déficients en DHEAS peuvent bénéficier d'une substitution de cette molécule dont le rôle "d'hormone de jeunesse" est proposé, mais pas encore démontré.

L'axe cortico-surrénalien et IRC

De nombreuses études ont rapporté des tests surrénaliens normaux chez les patients urémiques ou dialysés (concentrations basales de cortisol, rythme et réponse cortisolique à l'administration d'une dose standard de 250 µg ou plus faibles allant de 1 à 5 µg d'ACTH chez les patients urémiques) (22). Ces résultats suggèrent que ni l'insuffisance rénale, ni la modalité de remplacement rénal thérapeutique n'ont d'effet majeur sur le contrôle hypophysaire et la sécrétion de glucocorticoïdes.

Cependant, la plupart des maladies entraînant une insuffisance rénale s'accompagnent d'une stimulation de la sécrétion de minéralocorticoïdes. L'axe rénine-angiotensine-aldostérone est alors mis en cause, soit en raison d'une ischémie glomérulaire, soit par un excès de fuite sodée au niveau tubulaire distal, soit par déshydratation et

hypotension. Ce mécanisme est donc stimulé pour maintenir la balance hydroélectrolytique. Il peut, cependant, dépasser son objectif et devenir pathologique, soit en développant une hypertension artérielle, soit en augmentant le volume hydrosalin total du corps, ou les deux simultanément. Ces phénomènes associés aux modifications hormonales qui viennent d'être décrites chez la personne vieillissante ne font que rendre plus fragiles les personnes âgées dans les diverses situations pathologiques : néphroangiosclérose et glomérulosclérose accélérée, artériosclérose, décompensation cardiaque, déshydratation, acidose métabolique. Il faut également rappeler que l'activation paracrine de diverses prostaglandines participe à ce mécanisme d'homéostasie et que la prescription imprudente de diurétiques et inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines (AINS notamment) sont à l'origine d'accidents aigus d'insuffisance rénale.

E. L'AXE THYRÉOTROPE

Il est largement admis que l'on observe, au cours du vieillissement, une diminution des valeurs d'hormones thyroïdiennes. Cette constatation est valable aussi bien pour les valeurs de T3 et T4 liées aux protéines transporteuses que pour les fractions libres (LT3 et LT4) (2). Cette diminution n'est pas due exclusivement à une atteinte du parenchyme thyroïdien comme le laisserait croire une plus grande incidence de thyroïdite chez le sujet âgé avec des auto-anticorps thyroïdiens circulants. On a observé également une diminution de la capacité de libération de TSH hypophysaire sous l'influence de TRH (24).

L'axe thyroérotrope et IRC

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes sont altérés chez les patients urémiques, et ce, en l'absence de maladie thyroïdienne concomitante. Les concentrations basales de TSH sont augmentées, pouvant parfois dépasser 10 mU/litre et la réponse de celle-ci à la TRH exogène est altérée. Le rythme de sécrétion diurne de TSH, caractérisé par des pics tard le soir ou tôt le matin et par sa pulsatilité, est diminué ou absent. La glycosylation de la TSH ainsi que sa clairance sont également réduites. Les concentrations sériques totales et libres de T3 et T4 peuvent être diminuées. Les taux réduits de T3 sont dus à une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 (déiodination), tandis que la production de T3 par la thyroïde est normale, et que la clairance de T3 est normale ou diminuée, comme dans d'autres maladies non thyroïdiennes. La "reverse" T3 (rT3) libre est élevée, mais sa concentration totale est normale

(20). La TBG (Thyroxin Binding Protein) est elle aussi réduite. Les modifications dans la distribution et le métabolisme des T3 et T4 sont semblables à celles retrouvées dans d'autres maladies non thyroïdiennes tandis que les changements du métabolisme de la rT3 sont spécifiques de l'IRC. Le traitement par dialyse affecte peu le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Dans une étude menée chez 306 patients avec IRC, les valeurs sériques de T3 totale et T4 totale, T3 libre et T4 libre, ainsi que de TSH étaient similaires chez les patients non dialysés et chez ceux recevant en moyenne 9 heures d'hémodialyse hebdomadaire. Par contre, l'administration de EPO peut compenser partiellement les anomalies du métabolisme thyroïdien (correction de l'anémie et meilleure oxygénation des cellules hypophysaires), et la transplantation rénale le normalise. Dans différentes séries (23), sans qu'on puisse faire le lien avec l'âge ou l'IRC, les patients avec IRC développent davantage de goitre, d'hypothyroïdie, de nodules et de carcinomes thyroïdiens. La fréquence accrue de goitres et d'hypothyroïdies serait imputable à un excès en iode dû à une diminution de son excrétion par le rein. Quant aux nodules et carcinomes thyroïdiens, ils peuvent être le résultat du vieillissement ou de l'IRC. Une autre étude (25) a rassemblé 831.804 patients urémiques dialysés issus de 3 continents (Amérique, Europe, Océanie). Elle a constaté que le nombre de cancers (tous types confondus) était augmenté chez ceux-ci par rapport à la population générale, mais que le risque diminuait après l'âge de 35 ans. En ce qui concerne les cancers thyroïdiens (et autres cancers endocriniens), le risque était doublé chez les patients avec IRC par rapport aux sujets sains.

F. LA NEUROHYPOPHYSE

La vasopressine (ADH) et l'ocytocine sont deux peptides stockés et libérés par la neurohypophyse et synthétisés dans les neurones hypothalamiques. C'est le mécanisme de neurosécrétion le plus anciennement démontré. On sait qu'il a lieu à partir des neurones du système magnocellulaire de l'hypothalamus, mais aussi du système parvicellulaire, ce dernier étant aussi responsable du contrôle de la sécrétion des hormones antéhypophysaires (26). L'ADH et l'ocytocine, de petits poids moléculaires (environ 1.000 Dalton), sont synthétisées en association avec des peptides transporteurs de plus haut poids moléculaire (environ 10.000 Dalton) appelés neurophysines. Leur dosage peut constituer un reflet fiable, accessible en clinique, de la sécrétion des hormones actives dont les mesures directes sont souvent difficiles. Pour rappel, l'ADH accomplit son action rénale biologique

via des récepteurs V1 (effet vasopresseur – augmentation du tonus artériel) et V2 (réabsorption de l'eau au niveau du néphron distal). Des études sur modèle animal montrent que la production d'AMPC intracellulaire via les récepteurs V2 est diminuée chez les rats âgés, ainsi que l'expression des aquaporines, protéines permettant le passage d'eau à travers la paroi du tube collecteur. Ces modifications de la fonction rénale, lorsqu'elles sont négligées, sont responsables d'un certain nombre d'accidents iatrogènes chez les sujets âgés. Il est connu au cours du vieillissement qu'il y a une déshydratation cellulaire progressive et une tendance à la polyurie. Pour certains auteurs, elle est due à la diminution de la capacité de concentration rénale. En conséquence, lorsque la clairance de créatinine est inférieure à 50 ml/min, il est indispensable de réduire la dose de médicaments potentiellement néphrotoxiques en fonction de la valeur de la clairance, et d'adapter les drogues affectant le flux sanguin rénal (diurétiques, hypotenseurs).

Une augmentation vraisemblablement compensatoire de l'activité de la neurohypophyse après l'âge de 60 ans a été montrée. Il serait donc également nécessaire d'associer au vieillissement tubulaire rénal le vieillissement des centres hypothalamiques de la soif, proches des noyaux responsables de la synthèse des hormones neurohypophysaires. La diminution de la sensation de la soif pourrait donc contribuer aux états fréquents de déshydratation spontanée observés chez les sujets âgés (27).

La neurohypophyse et IRC

On sait que le dosage sanguin des neurophysines, peptides dont la libération est concomitante de celle de l'ocytocine et de la vasopressine ou ADH, est un indice révélateur de la sécrétion neurohypophysaire. Nous avons démontré qu'en cas d'atteinte rénale, particulièrement tubulo-interstitielle, la concentration sérique (chez 23 patients en IRC sans dialyse extracorporelle) ainsi que l'élimination urinaire de neurophysine I (chez 37 patients souffrant d'IRC à des degrés divers) augmentent toutes les deux. Cette hausse est liée à un hyperfonctionnement neurohypophysaire en réponse à des troubles de concentration (26). Chez les patients âgés diabétiques avec néphropathie, la vasopressine est également élevée. En effet, des modèles animaux suggèrent que cette élévation est à l'origine même de l'hyperfiltration, de l'albuminurie et de l'hypertrophie rénale, c'est-à-dire d'un mécanisme de compensation finalement délétère pour le bon fonctionnement rénal (28).

CONCLUSIONS

Dans cette catégorie de patients, l'âge et l'insuffisance rénale contribuent à de multiples défaillances endocriniennes. En rapport avec ce qui a été énoncé précédemment, les axes hypophysaires les plus fréquemment touchés chez les sujets sénescents avec insuffisance rénale sont au nombre de trois : thyroïdote, lactotrope et gonadotrope. En fonction des connaissances actuelles, nous proposons de dépister le dysfonctionnement de ces trois axes chez l'homme et la femme comme il est résumé dans le tableau III. La réduction de la compensation rénale à la déshydratation ainsi que le dysfonctionnement des mécanismes adaptatifs de la soif doivent impérativement faire songer au clinicien à adapter les doses des médicaments prescrits chez le sujet âgé avec insuffisance rénale.

TABLEAU III. BILAN MINIMUM À EFFECTUER CHEZ LE SUJET ÂGÉ AVEC IRC

Axe thyroïdote	TSH-FT4 ATPO palpation cervicale
Axes lactotrope et gonadotrope	PRL LH-FSH Testostérone

BIBLIOGRAPHIE

- Lamberts S, Van den Beld A, Van der Lely AJ.— The Endocrinology of Aging. *Science*, 1997, **278**, 419-424.
- Becker KL.— *Principles and practice of Endocrinology and metabolism*. 2nd ed. JB Lippincott Company, 1995, Ch 202, 1746-1754.
- Rainfray M, Richard-Harston S, Salles N, et al.— Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. *Presse Med*, 2000, **29**, 1373-1378.
- Legros JJ, Bruwier M.— Vieillesse des systèmes de contrôle: glandes endocrines. in *Gérontologie, biologie et clinique*. Flammarion Médecine, Paris, 1984, 63-77.
- Legros JJ, Delmotte P.— Le système de contrôle hypothalamo-hypophysaire est-il modifié au cours du vieillissement chez l'homme ? *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 209-214.
- Arvat E, Giordano R, Gianotti L et al.— Neuroendocrinology of the human growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis during ageing. *Growth Horm IGF Res*, 1999, **9**, 111-115.
- Hakkaart-van Roijen L, Beckers A, Stevenaert A, Rutten FF.— The burden of illness of hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Pharmacoeconomics*, 1998, **14**, 395-403.
- Von Werder K.— The somatopause is no indication for growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest*, 1999, **22**, 137-141.
- Jorgensen JO.— Two topics in the field of GH therapy : Quality of life in hypopituitary adults, and clinical implications of the somatopause. Report from an interactive discussion. *J Endocrinol Invest*, 1999, **22**, 150-156.
- Veldhuis JD, Iranmanesh A, Wilkowski M, et al.— Neuroendocrine alterations in the somatotrophic and lactotrophic axes in uremic men. *Eur J Endocrinol*, 1994, **131**, 489-498.
- Valdés Socin H, Dechenne C, Luyckx F, et al.— Recherche de macroprolactine chez des patients en dialyse péritonéale. *Ann Endocrinol*, 2000, **61**, 342 (abstract).
- Palmer B.— Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 1381-1388.
- Isaac R, Merceron RE, Caillens G, et al.— Effect of parathyroid hormone on plasma prolactin in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978, **47**, 18-23.
- Schlechte J, Walkner L, Kathol M.— A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **75**, 698-703.
- Ginsburg E, Owen W, Greenberg L, et al.— Estrogen absorption and metabolism in postmenopausal women with ESRD. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 4414-4417.
- Legros JJ.— Vers un consensus pour le traitement androgénique substitutif de l'andropause ? *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 449-453.
- Gambineri A, Pasquali R.— Testosterone therapy in men: Clinical and pharmacological perspectives. *J Endocrinol Invest*, 2000, **23**, 196-214.
- Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, et al.— Influence of erythropoietin treatment on function of the pituitary-adrenal axis and somatotropin secretion in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol*, 1990, **33**, 241-246.
- Van Kammen E, Thijssen JH, Donker GH, Schwarz F.— The excretion of metabolites of testosterone and of estradiol in male patients with chronic renal failure. *Steroids*, 1975, **26**, 508-515.
- Sapolsky RM, Krey LC, Mc Ewen BS.— The neuroendocrinology of stress and ageing : the glucocorticoid cascade. *Endoc Rev*, 1996, **7**, 284-301.
- Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS.— A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1986, **315**, 1519-1524.
- Clodi M, Riedl M, Schmaldienst S, et al.— Adrenal function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**, 52-55.
- Kaptein M.— Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev*, 1996, **17**, 45-62.
- Erfurth EM, Hagmar LE.— Decreased serum testosterone and free triiodothyronine levels in healthy middle-aged men indicate an age effect at the pituitary level. *Eur J Endocrinol*, 1995, **132**, 663-667.
- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al.— Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*, 1999, **354**, 93-99.
- Legros JJ, Boxho-Fassotte A, Thirion-Demartean C.— Etude de la clearance urinaire de neurophysine 1 chez l'insuffisant rénal. *J Urol Nephrol*, 1974, **80**, 753-760.
- Legros JJ, Demoulin A, Franchimont P.— Etude de l'intégrité de la fonction antéhypophysaire par le test de stimulation à la nicotine. *Ann Endocrinol (Paris)*, 1972, **33**, 635-638.
- Bardoux P, Martin H, Ahloulay M, et al.— Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: Study in vasopressin-deficient Brattleboro rats. *Proc Natl Acad Sci*, 1999, **96**, 10397-10402.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.