

L'andropause

H. LEJEUNE

*Clinique Endocrinologique, Hôpital de l'Antiquaille, 1 rue de l'Antiquaille,
69321 Lyon cedex 05.*

RESUME

Au cours du vieillissement, une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire a été identifiée. Une diminution très progressive de la testostérone plasmatique a été mise en évidence, indépendamment de phénomènes pathologiques. Elle est due à une altération testiculaire périphérique, comme le montrent la diminution de la réponse à l'hCG, l'augmentation de la LH, et la diminution du nombre de cellules de Leydig. L'augmentation progressive de la protéine de transport plasmatique des stéroïdes sexuels, la SHBG, explique une diminution encore plus nette de la testostérone biodisponible. Des études précises de la sécrétion gonadotrope montrent l'association à l'altération testiculaire d'une insuffisance gonadotrope relative partielle. Le testicule exocrine subit aussi une altération avec l'âge, avec augmentation de la concentration de FSH, diminution de l'inhibine, du nombre de cellules de Sertoli et de la production de spermatozoïdes. Si l'incidence des perturbations de la sexualité augmente avec le vieillissement, la corrélation entre niveau d'androgènes et sexualité n'apparaît que faible dans les études épidémiologiques, en raison du caractère multifactoriel de la sexualité humaine et de l'existence d'un seuil au-dessus duquel les androgènes

n'augmentent plus l'activité sexuelle. La question des risques propres de l'androgénothérapie substitutive de l'hypogonadisme lié à l'âge reste posée. Si un effet positif sur une sensation générale de bien-être et sur la libido et l'absence d'effet néfaste sur les paramètres du métabolisme glucidique et lipidique ont été démontrés dans des études à court terme, le rôle exact des stéroïdes dans la genèse de l'hypertrophie bénigne de la prostate et dans la possible progression de microcarcinomes prostatiques reste méconnu. Des études complémentaires apparaissent nécessaires pour mieux préciser le rapport bénéfices/risques d'une androgénothérapie substitutive à long terme chez l'homme âgé.

Mots clés : andropause, vieillissement, testicule, testostérone

Il n'y a pas, chez l'homme, d'interruption brutale de la fonction de reproduction comme c'est le cas chez la femme à la ménopause. Des exemples montrant la conservation de la fertilité chez des hommes d'âge fort avancé ont été relatés dans la littérature [31]. On observe néanmoins régulièrement des signes cliniques de diminution de la virilisation au cours du vieillissement : diminution de la pilosité faciale et pubienne, apparition d'une gynécomastie, dysfonction érectile. Le rapport Kinsey avait montré, en 1948, l'augmentation exponentielle

de la fréquence des impuissances érectiles, avec l'âge [15].

Cette altération de la "virilité" soulève plusieurs questions : existe-t-il une altération de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire avec l'âge ? Quel en est le mécanisme : testiculaire périphérique ou central ? Quelle en est la cause : liée au vieillissement lui-même ou à des facteurs intercurrents, comme les maladies, l'isolement, la dépression ? Finalement on peut se demander quelle est la part de l'altération de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire dans la symptomatologie présentée par les patients.

EFFET DE L'AGE SUR LA FONCTION ENDOCRINE DU TESTICULE

Le moyen apparaissant le plus simple pour rechercher une altération de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire avec l'âge est de doser la testostérone dans le sérum de sujets d'âge différent et de comparer les valeurs obtenues chez les sujets jeunes et leurs aînés.

Ainsi, la majorité des auteurs [4, 7, 8, 10, 18, 27, 29, 34, 40, 44] constatent une diminution de la testostérone chez les sujets âgés. Cette diminution persiste si on prend soin de n'inclure, comme l'ont fait Deslypere et Vermeulen [10], que des sujets en bonne santé, le prélèvement sanguin pour dosage de la testostérone étant réalisé à 8 heures le matin, dans l'environnement habituel des sujets, ce qui évite d'inclure des sujets malades ou vivant en institution, pour lesquels la diminution de la testostéronémie peut être due aux maladies intercurrentes. Il faut toutefois noter que cette diminution est très progressive avec l'âge, sans cassure brutale. Il existe des variations individuelles importantes de la concentration de testostérone, aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés, ainsi même si la diminution de la testostérone se manifeste progressivement

entre 20 et 60 ans [32], seulement $\approx 30\%$ des sujets âgés ont une testostéronémie inférieure aux sujets jeunes [10].

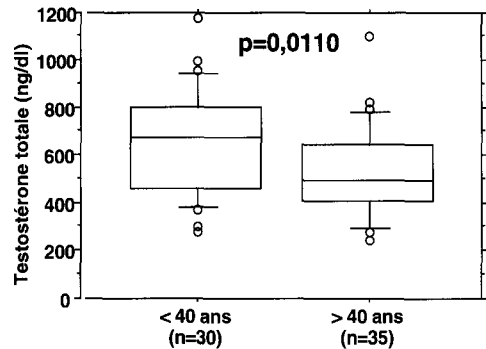
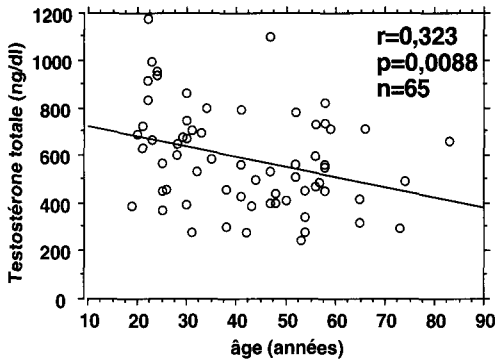
Si on examine l'évolution de la concentration plasmatique de la testostérone au cours de la journée, on observe chez le sujet jeune, un rythme circadien avec un maximum dans la matinée et une diminution dans l'après midi et la soirée. Chez le sujet âgé, le rythme circadien disparaît, la testostérone est inférieure à celle des sujets jeunes le matin, par contre, l'après midi, la testostéronémie est pratiquement identique quel que soit l'âge [4].

En plus de la diminution de la testostérone totale avec l'âge, on observe une élévation de la concentration de la protéine plasmatique spécifique de liaison des stéroïdes sexuels, la "testosterone-estradiol-binding globulin" (TeBG), encore appelée, "sex hormone-binding globulin" (SHBG) ou "sex-steroid-binding protein" (SBP) [7, 27, 40]. Cette augmentation de la protéine de transport de la testostérone explique que la diminution avec l'âge, de la testostérone libre [7, 10, 29, 40, 44] ou de la testostérone non liée à la TeBG [8, 34], considérée comme fraction bio-disponible, est encore plus nette que ne l'est celle de la testostérone totale (Figure 1). Contrairement aux androgènes, le 17β -estradiol plasmatique ne diminue pas, chez l'homme, au cours des années, il est le plus souvent trouvé identique chez les sujets jeunes et les sujets âgés [7, 10, 34, 44].

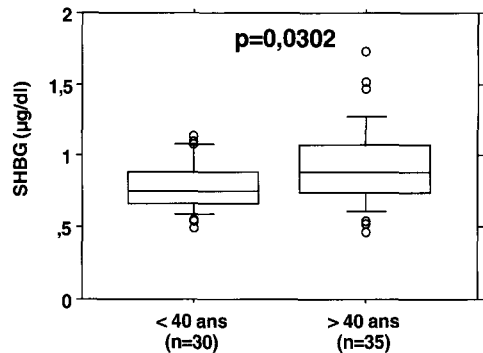
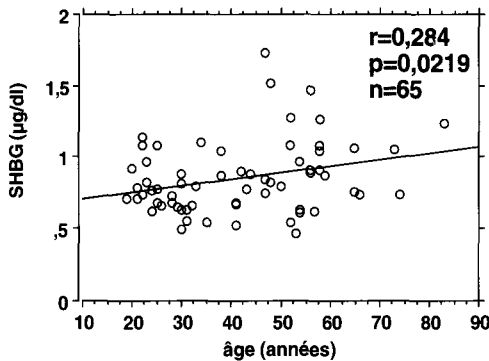
L'évolution descendante de la testostérone plasmatique avec l'âge peut trouver une explication soit dans une insuffisance primitivement testiculaire périphérique soit dans une insuffisance de la commande centrale du testicule endocrine. Divers éléments permettent de répondre à cette question.

On note, tout d'abord que la prolactinémie ne se modifie pas avec l'âge chez l'homme [7, 10]. Le dosage des gonadotrophines, et

TESTOSTÉRONE TOTALE



SHBG



TESTOSTÉRONE NON LIÉE À LA SHBG

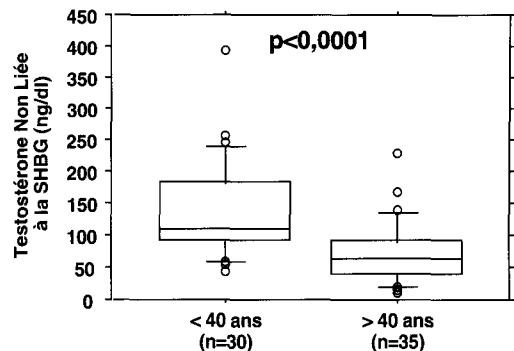
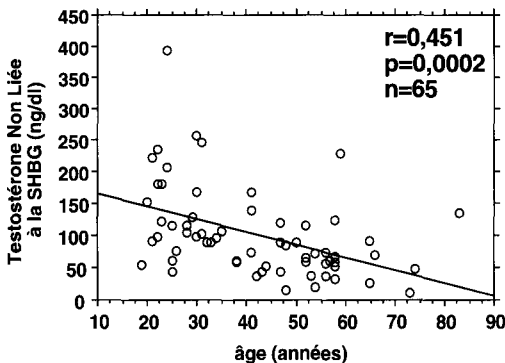


Figure 1 : Résultats des dosages de Testostérone totale, SHBG et Testostérone non liée à la SHBG [8] chez 65 hommes en bonne santé. À gauche : représentations graphiques de la régression linéaire des valeurs en fonction de l'âge ; à droite : comparaisons par le test t de Student des valeurs entre les sujets de moins de 40 ans et les sujets de plus de 40 ans. La diminution de la testostérone non liée avec l'âge est plus nette que celle de la testostérone totale.

plus spécifiquement de la luteinizing hormone (LH) pour juger de la fonction endocrine du testicule, montre une élévation des taux de base avec l'âge [7, 10, 29, 34]. C'est le premier argument en faveur d'une altération primitivement testiculaire. L'amplitude de la réponse testiculaire à l'injection de gonadotrophines chorioniques (hCG), qui se trouve diminuée avec l'âge, va dans le sens d'une insuffisance testiculaire périphérique [29]. Ces données de l'exploration hormonale se trouvent en parfait accord avec les données anatomiques, montrant une diminution progressive avec l'âge du nombre de cellules de Leydig [24].

Si l'altération testiculaire périphérique avec l'âge, ne fait guère de doute, la question d'une altération gonadotrope centrale associée, reste plus controversée. Si une telle altération centrale existe, elle n'est que relative, puisque, la concentration basale des gonadotrophines, FSH et LH, s'élève avec l'âge. La question est de savoir si l'augmentation de la sécrétion des gonadotrophines est suffisante pour assurer une stimulation optimale de "ce qui reste de tissu testiculaire".

Une première approche globale consiste à étudier le mécanisme du rétrocontrôle de la sécrétion de LH par les stéroïdes : l'administration d'androgènes freine la sécrétion de LH de manière plus intense chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes [11, 23, 43]. Cette sensibilité de l'hypothalamo-hypophyse au freinage par les stéroïdes fait suspecter un certain degré d'insuffisance relative de la sécrétion gonadotrope chez le sujet âgé.

L'injection de "gonadotropin releasing hormone" (GnRH) permet d'explorer plus spécifiquement l'état hypophysaire gonadotrope. Si la réponse de LH à l'injection de GnRH est conservée en valeur absolue, elle présente chez les sujets âgés des caractéristiques particulières [12, 42] :

- la réponse exprimée de manière relative (par rapport au taux de base) est dimi-

nuée chez le sujet âgé par rapport aux sujets normaux jeunes ou à des sujets jeunes présentant un hypoleydigisme ;

- la réponse est retardée, son maximum se situant le plus souvent à 45 minutes chez le sujet âgé, alors qu'il se situe le plus souvent à 30 minutes chez le sujet normal jeune ou chez le sujet jeune présentant une insuffisance leydigienne ;
- la décroissance de la concentration de LH après l'administration de GnRH est ralentie chez le sujet âgé. Cette notion de demi-vie plus longue fait suspecter une modification qualitative de la LH chez le sujet âgé. La constatation d'une diminution avec l'âge du rapport bioactivité/immunoréactivité (B/I) [41] conforte cette notion de modification qualitative de LH. Elle est en faveur d'une variation de la composition du sérum en isoformes de LH. Une étude du taux de sécrétion de la LH bioactive en réponse à l'administration de doses physiologiques de GnRH montre que pour une même dose de GnRH l'hypophyse des sujets âgés libère des quantités moindres de LH bioactive que celle des sujets jeunes [38].

L'exploration gonadotrope hypothalamique ne peut être réalisée dans l'espèce humaine que de manière indirecte puisque l'on ne sait pas mesurer de manière directe et fiable la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus. Comme il existe une altération relative de la fonction gonadotrope hypophysaire avec l'âge, on conçoit aisément qu'il ne sera guère possible de conclure formellement quant à la possibilité d'une altération hypothalamique. Les études de la pulsatilité de LH montrent chez le sujet âgé l'association de pulses d'amplitude normale et de pulses de faible amplitude [11, 39]. La réactivité hypophysaire diminuée peut rendre compte de la plus faible amplitude de certains pulses de LH. L'estimation de la fréquence des épisodes sécrétoires de GnRH, apparaît ainsi très dépendante de la méthode de détection des pulses de LH [17]. Si

l'algorithme utilisé ne reconnaît pas les pulses de faible amplitude, l'activité hypothalamique apparaît ralentie chez le sujet âgé [11], par contre si la sensibilité de détection des pulses est suffisante, la fréquence des épisodes sécrétoires de GnRH apparaît similaire chez le sujet âgé et chez le sujet jeune [34, 39]. De même, les explorations hypothalamiques à l'aide des antiœstrogènes [34] ou des antiopioïdes [39] sont d'interprétation délicate. Il existe une réactivité chez le sujet âgé avec accélération des pulses de LH aussi bonne chez le sujet âgé que chez le sujet jeune et une réponse en amplitude moindre chez le sujet âgé, pouvant n'être que la conséquence de l'atteinte hypophysaire. Ainsi, en dehors des situations d'agressions surajoutées, il ne semble pas y avoir d'atteinte hypothalamique importante.

EFFET DE L'AGE SUR LA FONCTION TESTICULAIRE EXOCRINE

L'altération testiculaire, touche également la fonction exocrine. Il a été observé, de longue date, une augmentation de la concentration plasmatique de follicle stimulating hormone (FSH) avec l'âge [7, 10, 18, 39, 34, 35, 44]. L'inhibine, hormone polypeptidique d'origine testiculaire, qui assure une inhibition tonique de la sécrétion hypophysaire de FSH, est abaissée dans le plasma des sujets âgés [36]. La diminution de l'inhibine, associée à l'augmentation de la FSH, est en faveur d'une altération de la fonction des cellules de Sertoli, avec libération du rétrocontrôle exercé par le testicule exocrine sur la sécrétion de FSH. Ces données hormonales sont en parfait accord avec les observations morphologiques montrant, au cours de l'avancée en âge, une diminution du volume testiculaire, du nombre de cellules de Sertoli, et de la production de spermatozoïdes jugée sur l'aspect de la lignée germinale dans des testicules de sujets d'âge différent [14, 24].

MECANISMES D'ALTERATION DES FONCTIONS TESTICULAIRES AVEC L'AGE

Parmi les mécanismes physiopathologiques pouvant concourir à l'insuffisance testiculaire du sujet âgé, le rôle de la diminution de la vascularisation intra-testiculaire a été souligné. Une diminution des capillaires péricubulaires a été mise en évidence chez l'homme [33] et chez le rat [1]. La diminution de facteurs de croissance, comme l'IGF-I [5], dont l'intervention dans les fonctions testiculaires a été établie [30], peut aussi contribuer à l'altération fonctionnelle testiculaire. L'âge en lui-même, indépendamment de tout facteur d'environnement, apparaît ainsi responsable d'une altération testiculaire que le système de contrôle hypothalamo-hypophysaire ne parvient plus tout à fait à compenser. Un facteur génétique intervient en outre certainement puisque la variabilité de la testostéronémie apparaît moindre dans une même fratrie que dans la population générale [21].

D'autre part, le rôle de l'état de santé général comme facteur de diminution de la testostérone avec l'âge a été confirmé en comparant des hommes âgés en bonne santé et des patients d'âge comparable atteints de pathologies diverses [41]. La testostéronémie des sujets âgés en bonne santé est inférieure à celle des sujets jeunes, mais supérieure à celle des sujets âgés malades. Chez ces derniers, la LH bioactive diminue parallèlement à la testostérone, ce qui suggère que l'effet de la pathologie générale passe par une altération gonadotrope centrale.

RELATIONS ENTRE LES ALTERATIONS HORMONALES ET SYMPTOMATOLOGIE SEXUELLE

Le rôle des perturbations hormonales dans la genèse de la diminution de la libido et de l'activité sexuelle constatée chez les

hommes avançant en âge a pu être apprécié par la recherche de corrélations entre symptômes sexuels, hormones et âge. Ainsi, dans une étude portant sur 220 sujets entre 41 et 93 ans, Davidson et collaborateurs [7] montrent que la testostérone libre, la LH et le rapport testostérone libre/LH sont significativement corrélés avec l'activité sexuelle, les érections nocturnes, et la libido. Ces corrélations se confirment lorsque l'influence des maladies et des traitements est éliminée. Cependant, les coefficients de corrélation sont relativement faibles, ($r \leq 0,3$) ce qui suggère que la diminution de la sécrétion endocrine testiculaire intervient, mais seulement de manière partielle, dans les modifications de la sexualité observées avec l'avancée en âge.

Il est probable que l'on puisse étendre aux sujets âgés, les données obtenues chez les patients hypogonadiques [6, 16, 25], en faveur d'un niveau seuil d'imprégnation androgénique au-dessous duquel apparaissent des perturbations sexuelles pouvant être corrigées par le traitement androgénique substitutif. Au-dessus de ce niveau seuil, il ne semble plus y avoir de relation directe entre performances sexuelles et androgènes.

Le problème pratique est la difficulté de détermination de la valeur seuil. Une expérimentation conduite chez des hommes jeunes témoins a permis d'établir qu'avec une testostéronémie maintenue pendant 6 semaines, à $8,9 \pm 0,9$ nmol/l, soit $2,57 \pm 17$ ng/ml ($m \pm sem$), ce qui correspond environ à la moitié de la valeur normale, il n'y avait pas de modification de la sexualité [2]. Ainsi la valeur seuil semble se situer en-dessous de cette valeur. On restera toutefois prudent dans l'extrapolation aux patients âgés, de résultats expérimentaux obtenus chez l'homme jeune. On ne peut en outre pas négliger les autres facteurs influençant la sexualité masculine, et en particulier les facteurs relationnels et psychiques qui se modifient avec l'âge.

L'interprétation de la diminution de la Dehydroepiandrosterone (DHEA) et de son sulfate (DHEAS) avec l'âge et de son intervention dans la symptomatologie sexuelle reste délicate. La diminution de la DHEAS et de la DHEA s'observe aussi bien chez l'homme que chez la femme, et de manière progressive [26]. Si la DHEA est un androgène faible, concourant par interconversion périphérique à l'androgénisation chez la femme, sa part dans l'androgénisation chez l'homme est faible relativement à la testostérone. On se demande ainsi si l'effet favorable sur la sensation de bien être, mais l'absence d'effet sur la libido, rapporté à la suite de l'administration de DHEA (50 mg/j) [22], passe par les récepteurs classiques aux androgènes ou par un mécanisme propre, éventuellement lié à sa nature de neuro-stéroïde.

ADMINISTRATION D'ANDROGENES CHEZ L'HOMME AGE

Contrairement aux études nombreuses concernant le traitement substitutif de la ménopause chez la femme, il n'y a que peu d'études contrôlées de l'effet du traitement par les androgènes chez l'homme âgé [3]. Il a été montré que la testostérone augmente le "bien-être général" et la "forme physique" chez les hommes âgés [28]. Cet effet peu être dû à l'augmentation de l'hémoglobine qui s'observe pendant un traitement par des doses élevées de testostérone [20]. Sur le plan métabolique, une injection de 250 à 500 mg d'énanthate de testostérone diminue l'insulinémie basale et augmente l'utilisation du glucose lors d'un clamp euglycémique chez l'homme obèse [19]. L'effet de l'injection intramusculaire de 100 mg d'énanthate de testostérone pendant 3 mois chez des hommes de 57 à 76 ans, en bonne santé mais présentant une testostéronémie basse ou à la limite inférieure de la normale a été rapporté par Tenover [37]. Par rapport au placebo, une augmentation significative de la masse maigre, de l'hématocrite, du

PSA (prostate-specific antigen) et une diminution significative de l'hydroxyproline urinaire, du cholestérol total et du LDL-cholestérol ont été observées. Dans cette étude, le volume de la prostate reste inchangé. Bien que l'étude soit en double aveugle, 12 sujets sur 13 ont été capables de reconnaître la période de traitement du fait de l'augmentation de la libido, de la sensation de bien être et de la combativité en affaires. L'augmentation du PSA et de l'hématocrite rapportée dans cette étude suggère la nécessité d'une bilan initial et d'une surveillance soigneuse en cours de traitement androgénique. Dans un article de revue, l'observation à long terme (6 mois à 5 ans) de 37 sujets (55 à 70 ans) traités par administration transcutanée de dihydrotestostérone est rapportée [9] avec, de manière surprenante, description d'une diminution de la taille de la prostate (de $31,1 \pm 13,3$ g à $26,3 \pm 12,7$ g) chez une partie des patients. L'auteur suggère que cet effet est dû au fait que l'hypertrophie de la prostate, qui résulte d'une synergie d'effet des œstrogènes et des androgènes [13], ne peut se produire en raison du caractère non aromatisable de la dihydrotestostérone. Conclure à un avantage de la dihydrotestostérone sur la testostérone dans le traitement à long terme de sujets âgés nécessite toutefois des études contrôlées à long terme. La principale réticence à l'utilisation d'androgène chez l'homme âgé tient dans l'effet des androgènes sur un éventuel carcinome prostatique. La présence d'un micro-carcinome prostatique chez 50% des sujet de 70 ans et la notion de l'androgénodépendance du carcinome prostatique fait que, même s'il n'est pas établi que les androgènes puisse faire passer un carcinome in situ au stade invasif, les recommandations actuelles ne vont pas dans le sens d'une généralisation de l'indication d'un traitement androgénique chez l'homme âgé [3]. Il ne peut s'agir que d'un traitement substitutif, d'un état d'hypogonadisme avéré, mis en place sous réserve d'un dépistage soigneux de l'absence de carcinome prostatique, maintenu sous

réserve d'une efficacité sur la symptomatologie alléguée, et surveillé périodiquement. L'utilisation de préparation à la galénique la plus adaptée à une substitution physiologique devrait être favorisée.

CONCLUSION

L'avancée en âge se manifeste, indépendamment de tout autre élément pathologique, par une altération intrinsèque de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. Les phénomènes pathologiques surajoutés et les autres causes d'altérations de la sexualité masculine, dont l'incidence augmente avec l'âge, vont venir altérer un équilibre physiologiquement précaire. L'isolement, la dépression, l'altération de l'état de santé associée aux effets iatrogènes éventuels des traitements vont se combiner avec la diminution de la testostérone biodisponible pour concourir aux perturbations de la sexualité. Dans ce cadre, l'administration d'androgène n'aura d'intérêt que s'il existe réellement une diminution de la testostérone biodisponible en-dessous du seuil d'intervention des androgènes sur la sexualité, et en association avec la prise en charge des autres éléments participant à l'équilibre de la sexualité masculine.

REFERENCES

1. AUROUX M., NAWAR N.N.Y., RIZKALLA N. : Testicular aging: vascularization and gametogenesis modifications in the Wistar rat. *Arch. Androl.*, 1985, 14 : 115-121.
2. BAGATELL C.J., HEIMAN J.R., RIVIER J.E., BREMNER W.J. : Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 711-716.
3. BARDIN C.W., SWERDLOFF R.S., SANTEN R.J. : Androgens: risks and benefits. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 73 : 4-7.
4. BREMNER W.J., VITIELLO M.V., PRINZ P.N. : Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 56 : 1278-1281.

5. CORPAS E., HARMAN S.M., BLACKMAN M.R. : Human growth hormone and human aging. *Endocrine Rev.*, 1993, 14 : 20-39.
6. DAVIDSON J.M., CAMARGO C.A., SMITH E.R. : Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 48 : 955-958.
7. DAVIDSON J.M., CHEN J.J., CRAPO L., GRAY G.D., GREENLEAF W.J., CATANIA J.A. : Hormonal changes and sexual function in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57 : 71-77.
8. DECHAUD H., LEJEUNE H., GAROSCIO-CHOLET M., MALLEIN R., PUGEAT M. : Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex-steroid-binding protein in plasma. *Clin. Chem.*, 1989, 35 : 1609-1614.
9. DE LIGNIERES B. : Transdermal dihydrotestosterone treatment of "andropause". *Ann. Med.*, 1993, 25 : 235-241.
10. DESLYPERE J.P., VERMEULEN A. : Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet and activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59 : 955-962.
11. DESLYPERE J.P., KAUFMAN J.M., VERMEULEN T., VOGELAERS D., VANDALEM J.L., VERMEULEN A. : Influence of age on pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotrophs to sex hormone feedback in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64 : 68-73.
12. HARMAN S.M., TSITOURAS P.D., COSTA P.T., BLACKMAN M.R. : Reproductive hormones in aging male. II. Basal pituitary gonadotropins and gonadotropin responses to luteinizing hormone-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 54, 547-551.
13. ISAACS J.T., COFFEY D.S. : Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1989, 2 : 33-50.
14. JOHNSON L., ZANE R., PETTY C.S., NEAVES W.B. : Quantification of human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell number, and age-related decline. *Biol. Reprod.*, 1984, 31 : 785-795.
15. KINSEY A.C., POMEROY W.E., MARTIN C.E., GEBHARD P.H. : Sexual behavior in the human male. edited by WB Saunders, Philadelphia, 1948.
16. KWAN M., GREENLEAF W.J., MANN J., CRAPO L., DAVIDSON J.M. : The nature of androgen action on male sexuality : a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57 : 557-562.
17. LEJEUNE H., MOCKUS I., CHARRIE A., MAZENOD B., PUGEAT M., TOURNAIRE J. : Analyse de la pulsativité de LH : importance de l'estimation des faux négatifs. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1988, 29 : 563-572.
18. LEWIS J.G., GHANADIAN R., CHISHOLM G.D. Serum 5 α -dihydrotestosterone and testosterone, changes with age in man. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 1976, 82 : 444-448.
19. MARIN P., KROTKIEWSKI M., BJORNTROP P. : Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism and adipose tissues. *Eur. J. Med.*, 1992, 1 : 329-336.
20. MASTUMOTO A.M. : Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose of dependent suppression of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and sperm production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 70 : 282-287.
21. MEIKLE A.W., STANISH W.M., TAYLOR N., EDWARDS C., BISHOP D.T. : Familial effects on plasma sex-steroid content in man: testosterone, estradiol and sex hormone-binding-globulin. *Metabolism*, 1982, 31 : 6-9.
22. MORALES A.J., NOLAN J.J., NELSON J.C., YEN S.S.C. : Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 1360-1367.
23. MUTA K., KATO K., AKAMINE Y., IBAYASHI H. : Age-related changes in the feedback regulation of gonadotrophin secretion by sex steroids in men. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 1981, 96 : 154-162.
24. NEAVES W.B., JOHNSON L., PORTER J.C., PARKER C.R., PETTY C.S. : Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59 : 756-763.
25. O'CARROLL R., SHAPIRO C., BANCROFT J. : Androgens, Behaviour and nocturnal erection in hypogonadal men : the effects of varying the replacement dose. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1985, 23 : 527-538.
26. ORENTREICH N., BRIND J.L., RIZER R.L., VOGELMAN J.H. : Age changes and sex differences in serum Dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout Adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59 : 551-555.
27. PIRKE K.M., DOERR P. : Age related changes and interrelationships between plasma testosterone, oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 1974, 74 : 792-800.

28. REITER T. : Testosterone implantation: a clinical study of 240 implantations in aging males. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1963, 11 : 540-550.
29. RUBENS R., DHONT M., VERMEULEN A. : Further studies on Leydig cell function in old age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 39 : 40-45.
30. SAEZ JM. : Leydig cells: Endocrine, paracrine, and autocrine regulation. *Endocrine Rev.*, 1994, 15 : 574-626.
31. SEYMOUR F.I., DUFFY C., KÖERNER A. : A case of authenticated fertility in a man of 94. *J.A.M.A.*, 1935, 105 : 1423-1424.
32. SIMON D., PREZIOSI P., BARRETT-CONNOR E., ROGER M., SAINT-PAUL M., NAHOUL K., PAPOZ L. : The influence of aging on plasma sex hormone in men: the telecom study. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 135 : 783-791.
33. TAKIZAWA T., HATAKEYAMA S. : Age associated changes in microvasculature of human adult testis. *Acta Path. Jap.*, 1978, 28 : 541-554.
34. TENOVER J.S., MATSUMOTO A.M., PLYMATE S.R., BREMNER W.J. : The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 65 : 1118-1126.
35. TENOVER J.S., DAHL K.D., HSUEH A.J.W., LIM P., MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J. : Serum bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone levels and the response to clomiphene in healthy young and elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64 : 1103-1108.
36. TENOVER J.S., McLACHLAN R.I., DAHL K.D., BURGER H.G., DE KRETZER D.M., BREMNER W.J. : Decreased serum inhibin levels in normal elderly men: evidence for a decline in Sertoli cell function with aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 67 : 455-459.
37. TENOVER J.S. : Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 75 : 1092-1098.
38. URBAN R.J., VELDHUIS J.D., BLIZZARD R.M., DUFAU M.L. : Attenuated release of biologically active luteinizing hormone in healthy aging men. *J. Clin. Invest.*, 1988, 81 : 1020-1029.
39. VERMEULEN A., DESLYPERE J.P., KAUFMAN J.M. : Influence of antiopioids on luteinizing hormone pulsatility in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 68 : 68-72.
40. VERMEULEN A., RUBENS R., VERDONCK L. : Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34 : 730-735.
41. WARNER B.A., DUFAU M.L., SANTEN R.J. : Effects of aging and illness on the pituitary testicular axis in men: qualitative as well as quantitative changes in luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60 : 263-268.
42. WINTERS S.J., TROEN P. : Episodic luteinizing hormone (LH) secretion and the response of LH and follicle-stimulating hormone to LH-releasing hormone in aged men: evidence for coexistent primary testicular insufficiency and an impairment in gonadotropin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55 : 560-565.
43. WINTERS S.J., SHERINS R.J., TROEN P. : The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. *Metabolism*, 1984, 33 : 1052-1059.
44. ZUMOFF B., STRAIN G.W., KREAM J., O'CONNOR J., ROSENFELD R.S., LEVIN J., FUKUSHIMA D.K. : Age variation of the 24-hour mean plasma concentrations of androgens, estrogens and gonadotropins in normal adult men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 54 : 534-538.

ABSTRACT

Andropause

H. LEJEUNE

In men, aging is associated with progressive impairment of testicular function. Decrease in total testosterone levels with aging has been reported in many studies in normal healthy men. This decrease has a primarily testicular origin, as shown by decreased number of Leydig cells in histological studies, increased basal gonadotropin levels and decreased response to hCG. A greater decrease in bioavailable testosterone rather than total testosterone concentrations is explained by the age-dependent increase in the SHBG concentration. Although immunoreactive gonadotropin levels are higher than in young men, a relative alteration of bioactive gonadotropin secretion by the pituitary occurs in elderly men. Although the definitive demonstration of an alteration of GnRH secretion by the hypothalamus cannot be established in healthy eder-

ly men, such an alteration might be responsible for a decompensation of the testicular function in case of intercurrent illness. Increased FSH and decreased inhibin plasma levels are indicating a similar alteration in seminiferous tubules as directly demonstrated by histological data showing a decrease of Sertoli cell number and daily sperm production with aging. Although the incidence of sexual dysfunction increases with aging, the relationship between sexual behaviour and testicular endocrine function remained a matter of controversy. A threshold of testosterone action on sexual behavior might be responsible for the difficulty in establishing this

relationship. Although some controlled studies are available, the risk-to-benefit balance of androgen substitution in older male remained a controversial issue. A positive effect on sense of well-being and/or libido has been and the lack of adverse effect on lipid and carbohydrate metabolism had been demonstrated in short term studies, however, the role of androgens in the benign hypertrophy of the prostate and in stimulating the growth of latent prostate adenocarcinoma remained to be more clearly established by long-term controlled studies.

Key words : andropause, aging, testosterone, testis