

Déficit Androgénique Lié à l'Age

H. LEJEUNE

Département de Médecine de la Reproduction, Hôpital E. Herriot & INSERM-INRA U418, Hôpital Debrousse, Lyon

RÉSUMÉ

L'amélioration de l'espérance de vie est particulièrement nette dans les pays développés. La conséquence en est un vieillissement de la population. Avec l'avancée en âge, on voit apparaître chez certains hommes, des symptômes ressemblant, a minima, à ceux observés en cas d'hypogonadisme. Toutefois, contrairement à l'arrêt brutal des fonctions ovariennes à la ménopause chez la femme, l'altération des fonctions testiculaires avec l'âge n'est que partielle et progressive chez l'homme. Plusieurs études transversales ont démontré une diminution de la testostérone circulante au cours du vieillissement chez l'homme, et cette diminution persiste si les études ne s'adressent qu'à des hommes en bonne santé. Cette diminution de la testostérone avec l'âge a été récemment confirmée par des études longitudinales, le déclin apparaît progressif, débutant tôt, dès la fin de la trentaine avec une décroissance constante pendant toute la vie. Parallèlement à la diminution de la testostérone totale dans le sang, la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) augmente avec l'âge, ainsi, la testostérone libre et la testostérone non liée à la SHBG (appelée testostérone biodisponible) diminuent-elles de manière encore plus nette que la testostérone totale avec l'âge. Comme d'autres facteurs de variations de la SHBG sont fréquemment rencontrés chez les sujets âgés, en particulier sa diminution chez l'obèse et/ou en cas d'insulinorésistance, et comme la mesure fiable de la testostérone libre par dialyse à l'équilibre n'est pas réalisable en pratique clinique, la mesure de la testostérone biodisponible représente le meilleur moyen de faire le diagnostic du déficit androgénique partiel du sujet âgé. L'élévation de la LH chez le sujet âgé en bonne santé, la diminution de la réponse de la testostérone à l'injection d'hCG et la réduction du nombre de

cellules de Leydig sont autant d'indicateurs de l'origine testiculaire du déficit en testostérone. Toutefois, la fonction gonadotrope est aussi altérée, de manière relative, avec l'avancée en âge. La sensibilité de l'hypothalamo-hypophyse au rétrocontrôle par les stéroïdes sexuels est augmentée, l'amplitude des épisodes sécrétoires pulsatiles de LH est diminuée et la réponse de la LH à l'injection de GnRH est émoussée par rapport au sujet jeune. Il en résulte que le dosage de LH n'est pas un index valide pour diagnostic du déficit androgénique partiel du sujet âgé.

Aucune des fonctions androgenodépendantes altérées chez le sujet âgé (libido, érection, sensation de bien-être, masse et force musculaire, masse grasse, masse osseuse, erythropoïèse...), n'est sous le contrôle exclusif des androgènes et aucun symptôme n'est totalement spécifique du déficit androgénique partiel du sujet âgé. Ainsi en pratique, il est nécessaire d'associer à la symptomatologie clinique, la notion de la diminution de la testostérone biodisponible au-dessous d'un seuil indiquant un déficit en androgène, pour mettre en place un traitement androgénique substitutif. La valeur seuil reste l'objet de discussion, la plupart des auteurs considèrent actuellement comme valeur seuil, la valeur inférieure de la normale des hommes de moins de 40 ans.

Mots Clés : *andropause, testostérone, biodisponible, traitement androgénique substitutif.*

Correspondance :

Hervé Lejeune, Laboratoire de Biologie de la reproduction, Faculté de médecine, Domaine Rockefeller, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon, Cedex 08.

Communication au XVIII^e Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française, Montpellier, 13-15 décembre 2001.

I. INTRODUCTION

L'amélioration de l'espérance de vie est particulièrement nette dans les pays développés. La conséquence en est un vieillissement de la population. L'étude de la physiologie du vieillissement prend ainsi un intérêt croissant. L'évolution, au cours de l'avancée en âge, des fonctions génitales, avec leurs composantes de reproduction et de sexualité, présente des caractéristiques singulières par rapport aux autres fonctions physiologiques. Chez la femme, la cinquième décennie de la vie est marquée par la survenue d'une insuffisance ovarienne avec épuisement du stock folliculaire et carence des sécrétions hormonales sexuelles touchant toutes les femmes. Les conséquences de la carence hormonale de la ménopause ont été particulièrement étudiées et ont permis d'établir l'intérêt d'un traitement hormonal substitutif, d'en reconnaître les limites et d'en définir la surveillance.

L'existence d'un phénomène similaire de carence testiculaire, que l'on nommerait « andropause » a pu être l'objet de controverse. Il n'y a pas, chez l'homme, d'interruption brutale et inéluctable 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 [36]. En ce sens on a pu dire que « l'andropause n'existe pas ». On observe toutefois chez certains hommes, avec l'avancée en âge, la survenue de symptômes ressemblant, à ceux observés en cas d'hypogonadisme : diminution de la pilosité faciale et pubienne, apparition d'une gynécomastie, asthénie, diminution de la force musculaire et dysfonction sexuelle. Le rapport Kinsey avait montré, dès 1948, l'augmentation exponentielle de la fréquence des impuissances érectiles, avec l'âge [19]. Ces signes d'altération de la « virilité » ont fait rechercher une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire au cours de l'avancée en âge. Il a ainsi été mis en évidence un déficit partiel en androgène survenant chez certains hommes au cours du vieillissement. Les caractéristiques de ce déficit androgénique lié à l'âge ont été précisées. Elles permettent de définir ce que l'on peut appeler « andropause » « déficit androgénique partiel de l'homme âgé » ou « déficit androgénique lié à l'âge ». L'idée de corriger la symptomatologie par un traitement androgénique vient naturellement à l'esprit. La mise en place du traitement substitutif du déficit androgénique de l'homme âgé nécessite que l'on en précise les effets bénéfiques attendus, les effets secondaires éventuels, les indications, les contre indications et les mesures de surveillance.

II. EPIDEMIOLOGIE, PHYSIO-PATHOLOGIE

1. Diminution de la testostérone avec l'âge

Plusieurs études transversales [6, 9, 21, 30, 35, 38, 45, 50, 54] ont démontré une diminution de la testostérone circu-

lante au cours du vieillissement chez l'homme, et cette diminution persiste si les études ne s'adressent qu'à des hommes en bonne santé [9]. Il faut toutefois noter que cette diminution apparaît progressive avec l'âge [38], sans casure brutale et avec des variations individuelles importantes. Cette diminution progressive de la testostérone avec l'âge a été récemment confirmée par des études longitudinales [12], le déclin débute en fait assez tôt dans la vie, dès la fin de la trentaine avec une décroissance constante pendant toute la vie. Ce déclin progressif n'aboutit à un déficit que chez une proportion des hommes. Cette proportion augmente avec l'âge. Ainsi le pourcentage de sujets, ayant une testostéronémie inférieure à la normale (valeur normale établie chez des hommes jeunes) est de 7% entre 40 et 60 ans, 22% entre 60 et 80 ans et atteint 37% chez les hommes âgés de plus de 80 ans dans l'étude de l'équipe de Vermeulen [49].

Il a été noté la disparition des variations nyctémérales de la testostérone chez l'homme âgé. Aucune explication physiopathologique à ce phénomène n'a pu être clairement établie. Il n'en demeure pas moins que la différence entre les hommes âgés et les hommes jeunes est plus nette le matin, lorsque la concentration de testostérone est la plus haute chez l'homme jeune [4].

2. Augmentation de la SHBG avec l'âge.

Parallèlement à la diminution de la testostérone totale dans le sang, la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), protéine de transport des stéroïdes sexuels, augmente avec l'âge [6, 30, 50]. De ce fait, la fraction de la testostérone circulante liée à la SHBG augmente alors que la fraction liée à l'albumine et la fraction libre diminuent. Comme la diffusion de la testostérone depuis la circulation dans les tissus cibles se fait préférentiellement à partir de la fraction libre et de la fraction liée à l'albumine, l'augmentation de la SHBG vient réduire la biodisponibilité de la testostérone circulante pour les tissus cibles. Nous verrons plus loin l'importance des variations de la SHBG dans le diagnostic biologique du déficit androgénique de l'homme âgé.

3. Altération de la fonction gonadotrope avec l'âge.

L'élévation de la LH avec l'âge chez le sujet âgé en bonne santé [6, 9, 35, 45] et la diminution de la réponse testiculaire à l'injection de gonadotrophines chorioniques [35] montrent l'origine testiculaire du déficit en testostérone. Ces données hormonales se trouvent confirmées par la diminution progressive du nombre de cellules de Leydig avec l'âge [27].

Si l'altération testiculaire périphérique avec l'âge ne fait guère de doute, une altération gonadotrope semble aussi survenir avec l'âge. Elle est relative, puisque la concentration basale des gonadotrophines s'élève, mais il semble que l'augmentation de la sécrétion des gonadotrophines soit

insuffisante pour assurer une stimulation optimale de “ce qui reste de tissu testiculaire”.

Une sensibilité excessive de l'hypothalamo-hypophyse au freinage par les stéroïdes fait suspecter une fragilité de la sécrétion gonadotrope chez le sujet âgé [8, 26, 52]. La réponse de la LH à l'injection de GnRH [13, 53] est relativement diminuée chez le sujet âgé par rapport aux sujets normaux jeunes ou à des sujets jeunes présentant un hypoleydigisme, elle est retardée et la décroissance de la concentration de LH après l'administration de GnRH est ralentie. Cette notion de demi-vie plus longue fait suspecter une modification qualitative de la LH, ce que confirme la diminution du rapport bioactivité/immunoréactivité (B/I) [51]. Finalement l'hypophyse des sujets âgés libère des quantités moindres de LH bioactive que celle des sujets jeunes à la suite de chaque pulse de GnRH [47].

La sécrétion pulsatile de LH est irrégulière avec, chez le sujet âgé, des épisodes sécrétoires pulsatiles d'amplitude irrégulière [8, 48]. Si l'administration d'antiœstrogènes [45] ou d'antiopioïdes [48] permettent une accélération de la pulsativité de la sécrétion de LH, les épisodes sécrétoires sont moins amples chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. On note que la prolactinémie ne se modifie pas avec l'âge chez l'homme [6, 9].

4. Effet de l'âge sur la fonction testiculaire exocrine

L'altération testiculaire touche également la fonction exocrine. L'augmentation de la concentration plasmatique de FSH [6, 9, 21, 38, 44, 45, 54] et la diminution de la concentration circulante d'inhibine chez les sujets âgés [46] indiquent une altération du tube séminifère. Celle-ci est confirmée par les observations morphologiques montrant une diminution du volume testiculaire, du nombre de cellules de Sertoli, et de la production de spermatozoïdes jugée sur l'histologie de la lignée germinale [17, 27]. Toutefois l'altération du tube séminifère n'est que partielle, sans commune mesure avec l'insuffisance ovarienne de la ménopause et permettant la conservation de la fertilité chez des hommes d'âge avancé.

5. Mécanismes d'altération des fonctions testiculaires avec l'âge.

L'âge en lui-même apparaît 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 [23].

Par ailleurs, le rôle de l'état de santé 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 [51]. 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.

III. SYMPTOMATOLOGIE DU DÉFICIT ANDROGENIQUE PARTIEL DE L'HOMME ÂGÉ

La symptomatologie du déficit androgénique partiel du sujet âgé comporte les signes d'hypogonadismes acquis de l'adulte. Toutefois, comme le déficit androgénique est partiel, les symptômes revêtent souvent un caractère fruste et ils sont volontiers intriqués avec des manifestations liées à des pathologies diverses, plus fréquentes chez les sujets âgés que chez l'homme jeune, et aux effets secondaires des traitements de ces pathologies.

En pratique, la symptomatologie n'est pas toujours reconnue, si l'on pense plus volontiers au déficit androgénique devant des plaintes d'ordre sexuel, baisse de la libido et troubles de l'érection, il faut savoir l'évoquer devant les autres symptômes du déficit androgénique : dépression de l'humeur, asthénie physique et psychique, diminution de la masse et de la force musculaire, augmentation de la masse grasse, réduction de la pilosité à topographie masculine, diminution du volume et de la consistance testiculaire, gynécomastie, anémie, fractures traduisant une ostéoporose.

L'association de plusieurs de ces éléments est plus évocatrice, il a été suggéré de s'aider de systèmes de questionnaires et de scores visant à prédire cliniquement un déficit androgénique. Certains questionnaires, comme l'AMS (Aging Male Score [15]) ou le score ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males [25]) sont basés sur la sexualité, l'humeur et la qualité de vie. Un autre score [39] prend aussi en compte des éléments de l'état de santé des sujets. Ce dernier score est issu de la recherche des facteurs de risque associés à l'hypogonadisme dans une grande étude épidémiologique longitudinale sur le vieillissement (Massachusetts Male Aging Study). Parmi les facteurs prédictifs d'un hypogonadisme on trouve le fait d'avoir un diabète traité, un excès pondéral ou au contraire un déficit pondéral, des céphalées, voire un asthme traité. Au-delà du détail des explications physiopathologiques à discuter dans chaque cas, ceci indique la nécessité de prendre en compte l'état de santé général du sujet et souligne l'importance des hypogonadismes secondaires à des pathologies générales qui viennent ajouter un effet néfaste chez le sujet âgé à l'état testiculaire et gonadotrope fragile.

IV. DIAGNOSTIC DU DÉFICIT ANDROGENIQUE PARTIEL DE L'HOMME ÂGÉ

Aucune des fonctions androgenodépendantes altérées chez le sujet âgé (libido, érection, sensation de bien-être, masse et force musculaire, masse grasse, masse osseuse, erythro-poïèse...), n'est sous le contrôle exclusif des androgènes et aucun symptôme n'est totalement spécifique du déficit androgénique partiel du sujet âgé. Les performances en terme de spécificité et de sensibilité des questionnaires restent modestes pour prédire un hypogonadisme. Ainsi en pratique, il apparaît nécessaire d'associer à la symptomatologie clinique, la notion d'un déficit androgénique prouvé biologiquement.

Prouver biologiquement un hypogonadisme chez un sujet âgé demande d'utiliser une méthode de dosage donnant une valeur représentative de l'état d'androgénisation du sujet, à comparer à des valeurs de référence avec une valeur seuil indiquant un déficit androgénique.

1. Méthode de dosage.

Pour mesurer l'état d'androgénisation d'un homme on peut doser soit les androgènes et donc principalement la testostérone ou un marqueur de l'effet biologique des androgènes dans l'organisme.

La LH représente un tel marqueur à condition d'avoir un hypothalamo-hypophyse fonctionnel. Or nous avons vu que la fonction gonadotrope est altérée, de manière relative, avec l'avancée en âge. Il en résulte que le dosage de LH n'est pas un index valide pour le diagnostic du déficit androgénique partiel du sujet âgé. Certes une élévation de la LH indique une carence androgénique, mais l'absence d'élévation de la LH ne permet pas d'éliminer une telle carence.

En l'absence d'autre marqueur valide de l'effet des androgènes, il convient de s'adresser à un dosage de la testostérone elle-même.

Nous avons vu que la SHBG augmente avec l'âge. Il en découle qu'une proportion importante de la testostérone circulante est liée à la SHBG, ce qui gêne sa diffusion vers les tissus cibles. La fraction biodisponible pour les tissus cibles, qui est constituée de la testostérone libre et de la testostérone liée à l'albumine, est ainsi réduite.

Il a été constaté par de nombreux auteurs que, du fait de l'élévation de la SHBG avec l'âge, la testostérone libre [6, 9, 35, 50, 54] et la testostérone biodisponible [7, 45] diminuent de manière plus marquée avec l'âge que ne le fait la testostérone totale.

Le dosage de la testostérone libre peut être réalisé de manière fiable par la méthode de référence de dialyse à l'équilibre, qui est une méthode lourde réservée à la

recherche. Une méthode de dosage par kit de la testostérone libre est largement répandue, malheureusement la fiabilité de cette méthode est remise en question [34].

La mesure de la testostérone biodisponible peut être réalisée au prix d'une étape de précipitation de la SHBG (et de la testostérone qui y est liée) par du sulfate d'ammonium, puis dosage radioimmunologique dans le surnageant. Cette méthode représente un moyen fiable et utilisable en pratique pour apprécier l'androgénisation des sujets chez lesquels on redoute des variations de la SHBG [7]. En plus de l'augmentation de la SHBG avec l'âge, on sait que d'autres facteurs de variations de la SHBG sont fréquemment rencontrés chez les sujets âgés, en particulier sa diminution chez l'obèse et/ou en cas d'insulinorésistance [31], et ses variations en rapport avec la prise de certains médicaments [32]. Ainsi la mesure de la testostérone biodisponible représente le meilleur moyen de faire le diagnostic du déficit androgénique partiel du sujet âgé.

2. Valeur seuil

En ce qui concerne la valeur seuil permettant de retenir le diagnostic de « déficit androgénique lié à l'âge », les différents auteurs se basent tous jusqu'ici sur les valeurs normales chez les hommes jeunes, tout en reconnaissant qu'il nous manque des marqueurs fiables de l'effet physiologique des androgènes qui pourraient nous permettre de déterminer la valeur de testostérone biodisponible au-dessous de laquelle le sujet présente effectivement une carence en androgène au niveau des organes cibles. Il est même possible que la quantité d'androgènes nécessaire puisse varier selon l'effet physiologique auquel on s'adresse. La valeur de testostérone assurant le maintien de la libido pouvant être différente de celle assurant le maintien de la masse musculaire ...

Actuellement, le critère diagnostique du déficit androgénique de l'homme âgé est le fait d'avoir une testostérone (biodisponible) inférieure à la limite inférieure de la normale, cette normale ayant été calculée de manière statistique à partir d'une population d'hommes jeunes (moins de 40 ans) en bonne santé.

3. Testostérone totale versus testostérone biodisponible

Pour illustrer l'importance de la méthode de dosage sur le diagnostic de déficit androgénique, nous [7] avons mesuré en parallèle la testostérone totale (Figure 1) et la testostérone biodisponible (Figure 2) chez les mêmes sujets en bonne santé et d'âge variable. La population des hommes de moins de 40 ans (n=30) constitue la population de référence permettant d'établir les valeurs normales des hommes jeunes. A partir de ces données nous avons utilisé les 10^e, 5^e ou 1^e percentile de la population contrôle comme seuils et cela de la même manière pour le dosage de testostérone totale et pour le dosage de testostérone biodisponible. Ainsi en utilisant la même méthodologie avec les deux dosages,

Tableau 1 : Pourcentage de déficits androgéniques diagnostiqués en fonction du dosage utilisé et du seuil choisi. Les valeurs seuil correspondent au 10°, 5° et 1° percentile des valeurs obtenues dans une population de 30 hommes en bonne santé âgés de 19 à 38 ans (population témoin). La population étudiée est composée de 35 hommes âgés de 41 à 87 ans déclarés en bonne santé à la suite d'un bilan de santé de l'assurance maladie. Sont indiqués les pourcentages de sujets ayant des résultats de testostérone totale ou de testostérone biodisponible inférieurs au seuil et donc considérés comme présentant un déficit androgénique.

Seuil		Testostérone totale		Testostérone biodisponible	
percentile	valeur	% de déficit androgénique	valeur	% de déficit androgénique	
30 hommes <40 ans [19-38ans]	ng/dl	35 hommes >40 ans [41-87ans]	ng/dl	35 hommes >40 ans [41-87ans]	
10°	387	17%	60,3	49%	
5°	333	14%	56,8	43%	
1°	286	9%	47,0	34%	

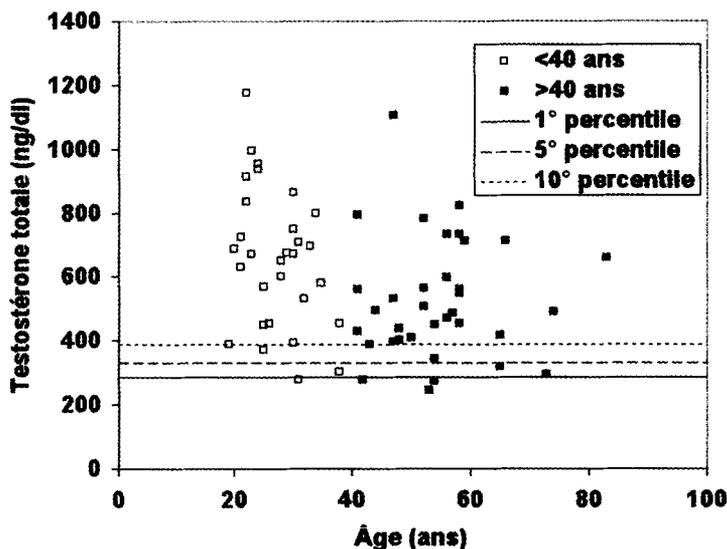


Figure 1 : Testostérone totale chez 65 sujets en bonne santé d'âge variable. Les seuils correspondant au 1°, 5° et 10° percentiles des valeurs observées chez les sujets jeunes (< 40 ans) sont indiqués par un trait horizontal à 286 ng/dl, 333 ng/dl et 387 ng/dl respectivement.

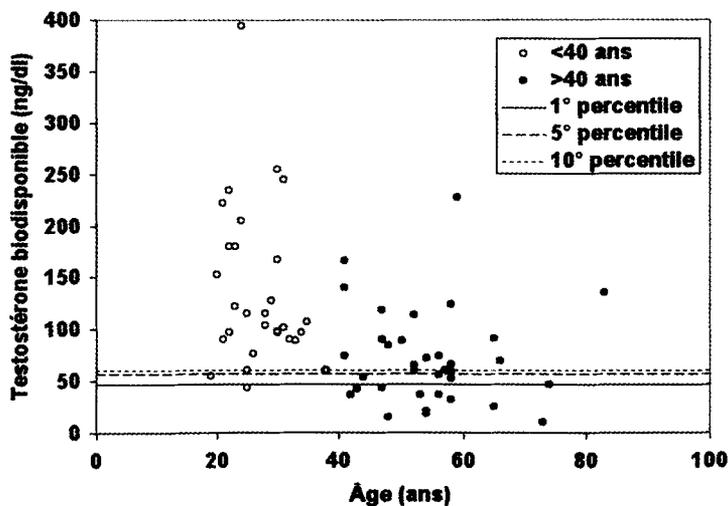


Figure 2 : Testostérone biodisponible chez 65 sujets en bonne santé d'âge variable. Les seuils correspondant au 1°, 5° et 10° percentiles des valeurs observées chez les sujets jeunes (< 40 ans) sont indiqués par un trait horizontal à 47 ng/dl, 56,8 ng/dl et 60,3 ng/dl respectivement.

Le Tableau 1 indique une nette augmentation du pourcentage de déficit androgénique mis en évidence avec le dosage de testostérone biodisponible. L'utilisation du dosage de testostérone biodisponible permet de faire le diagnostic d'hypogonadisme lié à l'âge dans les cas où l'élévation de la SHBG fait perdre au dosage de testostérone totale sa valeur discriminante.

V. RELATIONS ENTRE ALTÉRATIONS 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 al. [6] 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.

En fait les relations entre âge, hormones et sexualité sont complexes. On constate, dans les études épidémiologiques à la fois une augmentation de la fréquence des troubles sexuels chez l'homme avec l'âge et une diminution de la testostérone circulante. La question qui se pose est de savoir si ce sont les mêmes sujets qui présentent les troubles sexuels et la baisse de la testostéronémie. On constate en fait que troubles sexuels et hypogonadisme ne coexistent que dans une proportion relativement modérée de cas : selon les séries 2,1 à 21 % (moyenne 8,3 %) des patients consultant pour dysfonction érectile ont une testostérone < 300 ng/dl [18]. Le trouble de l'érection n'apparaît pas être un symptôme très spécifique du déficit androgénique.

Il est ainsi probable que l'on puisse étendre aux sujets âgés les données obtenues chez les patients hypogonadiques [5, 20, 28], en faveur d'un niveau seuil d'imprégnation androgénique au-dessous duquel apparaissent des perturbations sexuelles pouvant être corrigées par le traitement androgénique substitutif. Le problème pratique est la 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 [1]. La valeur seuil semble donc se situer en-dessous de cette valeur.

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 [29]. 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 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 (50mg/j) dans certaines études [24] mais pas toutes [2], peut passer par un mécanisme propre, lié à sa nature de neuro-stéroïde.

VI. TRAITEMENT DU DÉFICIT ANDROGÉNIQUE PARTIEL DE L'HOMME ÂGÉ

Devant un déficit androgénique symptomatique et confirmé biologiquement se pose la question de la mise en route et de la surveillance d'un traitement androgénique substitutif. On dispose maintenant de résultats d'un certain nombre d'études du traitement androgénique de l'homme vieillissant [11, 22, 37, 40, 41, 42, 43]. Les effets rapportés sont globalement ceux attendus dans le cadre du traitement substitutif comme chez les sujets hypogonadiques plus jeunes, à savoir la correction des anomalies liées au déficit androgénique : amélioration de la libido, des performances sexuelles [11, 43], de l'humeur avec sensation de bien-être et « combativité en affaire » [43], augmentation de la masse musculaire [22, 42, 43] et la force musculaire [37], diminution de la masse grasse [42] et de la leptine [37], amélioration de la sensibilité à l'insuline [22], diminution du cholestérol total et LDL [43] inconstamment retrouvée [22, 42], augmentation de l'hématocrite [37, 43] et augmentation de la densité osseuse [41]. Le traitement substitutif améliore ce qui est en rapport avec le déficit hormonal et cela d'autant plus nettement que le déficit est plus franc. C'est en particulier le cas dans l'étude de Snyder et collaborateurs dans laquelle les effets sur l'os et la composition corporelle sont d'autant meilleurs que le niveau de testostérone était bas avant traitement [41, 42]. En pratique, il ne faut toutefois pas méconnaître le caractère multifactoriel de certains symptômes pour assurer une prise en charge globale des divers facteurs étiologiques. C'est en particulier le cas dans le domaine sexuel.

Les particularités de l'androgénothérapie de l'homme mûr tiennent essentiellement dans les contre-indications et les possibles effets secondaires. Le cancer de la prostate est bien connu comme androgéno-dépendant et constitue, de ce

fait, une contre-indication formelle au traitement androgénique. Par contre, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne sait pas si la testostérone a un rôle dans l'apparition de cancers de la prostate dans l'espèce humaine. Les études épidémiologiques, y compris longitudinales, cherchant à mettre en corrélation concentrations des stéroïdes sexuels et développement des affections malignes de la prostate sont contradictoires [10, 14]. La recherche d'un déficit androgénique de l'homme âgé représente, en fait, une occasion de dépistage du cancer de la prostate par le toucher rectal et le dosage du PSA. Dans les études dont on dispose, l'augmentation de taille de la prostate [16] et/ou l'élévation du PSA [43] sont inconstamment observées sous traitement substitutif et ne sont que modérées. Il semble que la prostate n'atteint, sous traitement substitutif, que la taille qu'elle aurait dû avoir en l'absence de déficit androgénique [3], sans que le traitement substitutif ne puisse être tenu pour responsable, en lui-même, de la genèse d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Les modifications lipidiques sous traitement androgénique sont d'interprétation délicate. La diminution de la cholestérolémie totale et de la fraction LDL paraît favorable, mais ceci pourrait être contre-balançé par la diminution de la fraction HDL. Cet éventuel surcroît de risque athérogène semble compensé par l'amélioration de la composition corporelle avec augmentation de la masse maigre, diminution de la masse grasse et amélioration de l'insulinorésistance. L'augmentation de l'hématocrite fait courir un risque de polyglobulie pouvant participer à un risque thrombotique. L'hématocrite doit être surveillé sous traitement androgénique. Les apnées du sommeil sont réputées favorisées par les androgènes et représentent ainsi une contre-indication à l'androgénothérapie substitutive.

VI. CONCLUSION

Bien que le débat soit loin d'être clos [33], on peut conclure sur le plan pratique que dans l'état actuel de nos connaissances, une androgénothérapie de l'homme d'âge mûr est indiquée comme traitement substitutif d'un déficit androgénique symptomatique, confirmé biologiquement par une valeur de testostérone biodisponible inférieure à la valeur inférieure de la normale des hommes jeunes (< 40 ans). En raison du rythme circadien de la testostérone plasmatique, le prélèvement sanguin doit être réalisé le matin. Le dosage doit être pratiqué à distance d'un épisode pathologique aigu. Un deuxième prélèvement confirmera le caractère persistant de l'hypogonadisme, ce qui évitera la mise en place d'un traitement au long cours pour un hypogonadisme transitoire. Le diagnostic doit être réalisé avant tout traitement androgénique, en effet, l'inertie gonadotrope rend difficile le diagnostic après le début du traitement. Le traitement substitutif ne sera mis en place qu'après un dépistage de l'absence de carcinome prostatique. Il

sera surveillé périodiquement, en particulier en ce qui concerne la prostate et l'hématocrite. L'utilisation de la préparation galénique la plus adaptée à une substitution physiologique doit être favorisée.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. BAULIEU E. E., THOMAS G., LEGRAIN S. et al. : Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, 97 : 4279-4284.
3. BEHRE H.M., BOHMEYER J., NIESCHLAG E. : Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1994, 40 : 341-349.
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. 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.
6. 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.
7. DÉCHAUD 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.
8. 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.
9. 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.
10. GANN P.H., HENNEKENS C.H., MA J., LONGCOPE C., STAMPFER M.J. : Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996, 88 : 1118-1126.
11. HAJJAR R.R., KAISER F.E., MORLEY J.E. : Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: A retrospective analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82 : 3793-3796.
12. HARMAN S.M., METTER E.J., TOBIN J.D., PEARSON J., BLACKMAN M.R. : Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 724-731.
13. 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.
14. HEIKKILA R., AHO K., HELIOVAARA M., HAKAMA M.,

- MARNIEMI J., REUNANEN A., KNEKT P. : Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer*, 1999, 86 : 312-315.
15. HEINEMANN L.A.J., ZIMMERMANN T., VERMEULEN A., THIEL C., HUMMEL W. : A new 'aging males' symptoms' rating scale. *The Aging Male*, 1999, 2 : 105-114.
 16. HOLMANG S., MARIN P., LINDSTEDT G., HEDELIN H. : Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *Prostate*, 1993, 23 : 99-106.
 17. 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.
 18. KIM C.Y., BUVAT J., CARSON C.C., GOOREN L.J., JAROW J., RAJFER J., VERMEULEN A. : Endocrine and metabolic aspect including treatment. In *Erectile dysfunction. 1st international consultation on erectile dysfunction*, July 1-3, 1999, Paris. Jardin A., Wagner G., Khoury S., Giuliano F., Padma-Nathan H., Rosen R. eds. Health Publication Ltd, Plymbridge Distributors, Plymouth, 2000 : 207-240.
 19. KINSEY A.C., POMEROY W.E., MARTIN C.E., GEBHARD P.H. : *Sexual behavior in the human male.*, W.B. Saunders ed. 1948, Philadelphia.
 20. 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.
 21. 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.
 22. MARIN P., KROTKIEWSKI M., BJORNTRUP P. : Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism and adipose tissues. *Eur. J. Med.*, 1992, 1 : 1329-1336.
 23. 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.
 24. MORALES A.J., NOLAN J.J., NELSON J.C., S.S.C. YEN. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 1360-1367.
 25. MORLEY J.E., CHARLTON E., PATRICK P., KAISER F.E., CADEAU P., McCREADY D., PERRY H.M. : Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*, 2000, 49 : 1239-1242.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. PUGAT M., CRAVE J.C., ELMIDANI M., NICOLAS M.H., GAROSCIO-CHOLET M., LEJEUNE H., DECHAUD H., TOURNIAIRE J. : Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40 : 841-849.
 32. PUGAT M.M., DUNN J.F., NISULA B.C. : Transport of steroid hormones: interaction of 70 drugs with testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53 : 69-75.
 33. Report of national institute on aging advisory panel on testosterone replacement in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86:4611-4614.
 34. ROSNER W. : An Extraordinary inaccurate assay for free testosterone is still with us. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 2903.
 35. RUBENS R., DHONT M., VERMEULEN A. : Further studies on Leydig cell function in old age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 39 : 40-45.
 36. SEYMOUR F.I., DUFFY C., KØRNER A. : A case of authenticated fertility in a man of 94. *J.A.M.A.*, 1935, 105 : 1423-1424.
 37. SIH R., MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M., PATRICK P., ROSS C. : Testosterone replacement in older hypogonadal men: A 12-month randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82 : 1661-1667.
 38. 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.
 39. SMITH K.W., FELDMAN H.A., McKINLAY J.B. : Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2000, 53 : 703-711.
 40. SNYDER P.J., PEACHEY H., BERLIN J.A., RADER D., USHER D., LOH L., HANNOUSH P., DLEWATI A., HOLMES J.H., SANTANNA J., STROM B.L. : Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am. J. Med.*, 2001, 111 : 255-60.
 41. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., HOLMES J.H., DLEWATI A., STALEY J., SANTANNA J., KAPOOR S.C., ATTIE M. F., HADDAD J.G.JR., STROM B.L. : Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 1966-1972.
 42. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., LENROW D.A., HOLMES J.H., DLEWATI A., SANTANNA J., ROSEN C.J., STROM B.L. : Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 2647-2653.
 43. TENOVER J.S. : Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 75 : 1092-1098.

ABSTRACT

Androgen Deficiency in the Aging Male

H. LEJEUNE

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. VERMEULEN A., KAUFMAN J.M., GIAGULLI, V.A. : Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 1821-1826.
50. VERMEULEN A, RUBENS R, VERDONCK L. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34 : 730-735.
51. 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.
52. WINTERS S.J., SHERINS R.J., TROEN P. : The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. *Metabolism*, 1984, 33 : 1052-1059.
53. 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.
54. 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.

In contrast with the abrupt cessation of ovarian function at menopause in women, alteration of testicular functions in aging males is partial and progressive. Several cross-sectional studies have demonstrated an age-related decrease of testosterone levels in men. This decrease has also been observed when only men in good health are included in such studies. This age-related decline of testosterone levels has been recently confirmed by a longitudinal study including a large number of subjects. The progressive decline begins early, from the late thirties, and continues at a constant rate throughout the subject's lifetime. Since SHBG increases with age, free testosterone and non-SHBG-bound testosterone (referred to as bioavailable testosterone) decrease more markedly than total testosterone. As variations of SHBG levels (mainly a decrease in obese and/or insulin-resistant subjects) are often encountered in clinical practice and as it is difficult to reliably measure free testosterone, bioavailable testosterone appears to be the better index to diagnose androgen deficiency in the aging male. Elevation of basal LH levels, decrease of hCG-induced testosterone levels and reduction of Leydig cell number demonstrate the testicular origin of hypogonadism. However, gonadotropic function is also relatively altered with aging. As a result of this alteration of gonadotropic function, LH level is not a reliable index of hypogonadism in the aging male.

None of the androgen-dependent functions that are altered with aging, i.e. libido, erectile function, sense of well-being, muscle mass, muscle strength, fat mass, bone mass, etc., are exclusively controlled by androgens. In clinical practice, the indication for androgen replacement therapy must therefore be based on a combination of clinical symptoms and a reduction of bioavailable testosterone below a certain cut-off value, indicating "significant" hypogonadism.

Key Words: *andropause, bioavailable, testosterone, androgen replacement therapy.*