

Le déficit androgénique lié à l'âge : du diagnostic biologique au traitement substitutif

Marc ROGER, Najiba LAHLOU

Laboratoire de Biologie Hormonale, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris

RÉSUMÉ

Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) suscite un intérêt croissant étant donné l'allongement de la vie dans les pays développés et la possibilité d'un traitement substitutif supposé protéger les hommes âgés contre les effets de la carence en testostérone. Plusieurs études épidémiologiques ont établi que les paramètres hormonaux les mieux corrélés avec la densité minérale osseuse, la masse musculaire et la force musculaire étaient le taux de la testostérone libre ou de la testostérone biodisponible, ainsi que le taux de l'estradiol biodisponible, c'est-à-dire non lié à la testostérone-estradiol binding globulin (TeBG). En effet la diminution avec l'âge de la sécrétion testiculaire est masquée par l'augmentation du taux de la TeBG si l'on se contente de mesurer la testostérone totale. Une autre difficulté pour le diagnostic biologique du DALA est l'incertitude quant aux seuils à prendre en considération. Certes, par consensus tacite, la plupart des investigateurs considèrent que sont déficitaires les hommes dont le taux de testostérone biodisponible est au-dessous de la limite inférieure des hommes adultes jeunes, généralement le cinquième percentile. En réalité, cette attitude empirique n'est pas totalement validée scientifiquement, d'autant que l'on ignore tout de l'évolution avec l'âge de la sensibilité des récepteurs androgéniques. Mais cette prise de position permet d'identifier les hommes âgés candidats à un traitement hormonal substitutif. Actuellement plusieurs formulations de testostérone sont disponibles, permettant son administration par voie orale, intra-musculaire, ou transdermique. L'undécanoate de testostérone (Pantestone®) pris par la bouche est en principe transporté par la voie du canal thoracique, court-circuitant partiellement le métabolisme hépatique.

L'énanthate de testostérone (Androtardyl®) et l'heptylate de testostérone (Testostérone Heptylate®) sont des préparations huileuses retards actives 2 ou 3 semaines. Mais les taux obtenus peuvent être supra-physiologiques dans les jours suivant l'injection. Les formulations transdermiques sont d'apparition plus récente. Le dispositif Androderm® est un patch d'application quotidienne, dont la cinétique d'absorption mime le rythme circadien de la testostérone, mais les taux de dihydrotestostérone (DHT) peuvent être supra-physiologiques. La testostérone en gel (Androgel®) produit, par une seule application quotidienne, des taux stables de testostérone, DHT et estradiol. Le choix entre ces différentes formulations dépend des besoins du patient, de ses demandes et de sa compliance pour un mode d'administration donné.

Mots-clés: Homme, vieillissement, testostérone biodisponible, estradiol biodisponible, traitement hormonal substitutif.

Correspondance : Dr. Najiba LAHLOU, Biologie Hormonale, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75014 PARIS. Tél 33 (0)1 49 48 82 45 Fax 33 (0)1 40 48 82 14 e-mail : najiba.lahlou@svp.ap-hop-paris.fr

I. INTRODUCTION

Il est deux situations caricaturales où le diagnostic biologique de l'hypogonadisme masculin ne présente guère de difficulté: l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital par mutation du gène Kal ou du gène du récepteur de GnRH, et l'hypogonadisme primaire par déficit ou absence de tissu leydigien, congénital ou acquis.

Le déficit est plus difficile à établir dans les autres cas, déficit gonadotrope incomplet, congénital ou secondaire à des lésions hypophysaires diverses, et surtout déficit leydigien du sujet âgé qui nous occupera essentiellement ici, compte tenu des projections démographiques : de 2000 à 2050, la proportion des individus âgés de plus de 65 ans passera de 6,9 à 16,4 % de la population mondiale, celle des individus âgés de plus de 80 ans passera de 1,9 à 4,2 % [42].

Qu'on l'appelle andropause ou vieillissement de l'axe hypophyse-testicule [10], ou encore Déficit Androgénique Lié à l'Age (DALA) ou Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) [24], il faut s'entourer de beaucoup de précautions pour évaluer le degré d'hypogonadisme d'hommes âgés dont les signes cliniques peuvent être ou ne pas être liés à un hypogonadisme partiel.

Il faut en fait pouvoir répondre à plusieurs questions :

1. quels paramètres hormonaux sont prioritairement altérés?
2. quel paramètre est le mieux corrélé aux signes cliniques d'hypogonadisme ?
3. quelle est la signification des valeurs de référence ?
4. quel seuil de décision doit être retenu pour la définition du déficit androgénique ?

II. LE CHOIX DU PARAMÈTRE DIAGNOSTIQUE

1. La testostérone

La baisse de la testostérone totale chez l'homme âgé a été rapportée il y a plus de 30 ans et particulièrement étudiée par plusieurs équipes, celles de Vermeulen et Nieschlag entre autres.

La baisse des taux moyens s'observe dès l'âge de 50 ans et s'accroît très régulièrement. De 25 à 75 ans, la testostérone totale baisse de 35%, en valeur absolue de 23 à 16 nmol/l [39]. On a dit aussi que la testostérone totale baissait en moyenne de 1 à 2% par an [24].

Si l'on regarde de près les données épidémiologiques, on constate que cette baisse est assez variable d'un sujet à l'autre, avec, par exemple, 20% des hommes de plus de 70 ans qui ont une testostérone totale dans le tertile supérieur

des hommes jeunes [14], et 20% des hommes de plus de 75 ans qui ont une testostérone dans le quartile supérieur des hommes jeunes [39].

Un point intéressant, constaté par tous les investigateurs, est l'émoussement du rythme circadien chez le sujet âgé, au point qu'il peut disparaître complètement chez certains individus. Le mécanisme en est probablement multifactoriel : diminution des pics nocturnes de LH (voir plus loin), et par voie de conséquence des pics matinaux de testostérone, augmentation relative de la testostérone liée à la testostérone-estradiol binding protein (TeBG).

En effet, l'augmentation des taux circulants de la TeBG avec le vieillissement est une donnée bien établie, qui vient masquer en partie la baisse du taux de production de la testostérone.

2. La testostérone libre

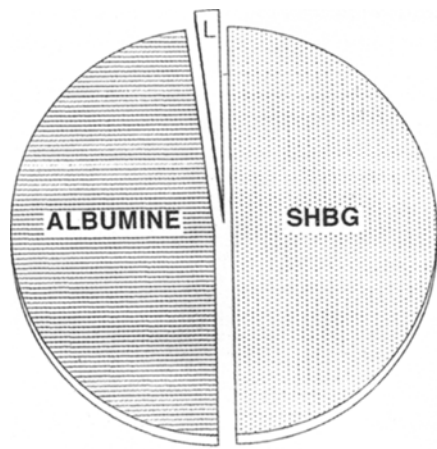
La testostérone non liée à la TeBG ni à d'autres protéines plasmatiques comme l'albumine, ne représente, chez l'homme jeune, que 2% de la testostérone totale. Du fait de l'élévation liée à l'âge du taux de la TeBG, le taux de la testostérone libre subit une baisse plus abrupte que celui de la testostérone totale : 50% entre 25 et 75 ans pour Vermeulen [39] : en valeur absolue de 0,4 à 0,2 nmol/l. A 70 ans elle ne représente plus que 1,5% de la testostérone totale (Figure 1). Sur le plan physiologique, elle serait donc le paramètre permettant d'évaluer au plus près la capacité sécrétrice des testicules [13]. On verra plus loin les problèmes méthodologiques posés par la mesure de la testostérone libre.

3. La testostérone bio-disponible.

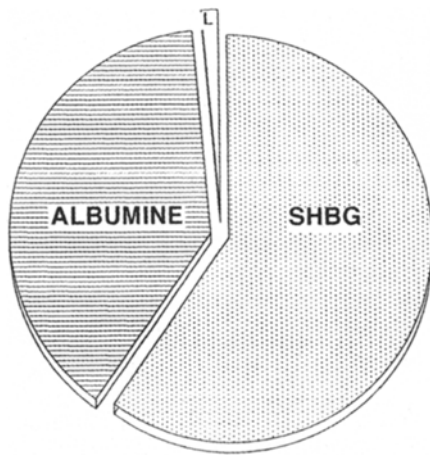
Une part importante de la testostérone est liée à la TeBG, protéine à forte affinité qui ne délivre pas directement sa testostérone aux cellules cibles, alors que la testostérone liée à l'albumine, protéine à forte capacité mais faible affinité, est presque directement disponible. La testostérone bio-disponible est la somme de la testostérone libre et de la testostérone liée à l'albumine. Elle représente selon les auteurs 30 à 60% de la testostérone totale circulante chez l'homme jeune. Comme la testostérone libre, mais plus encore qu'elle pour certains auteurs [6, 11, 23, 26, 32], elle baisse fortement avec le vieillissement, ne représentant plus que 25 à 50% de la testostérone totale du fait de l'élévation de la TeBG (Figure 2). Il est intéressant de remarquer qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de la testostérone bio-disponible et le taux de la TeBG [41].

Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation positive entre la testostérone biodisponible et la densité minérale osseuse [15, 35], mais aussi avec la masse et la force musculaires (revues in [24] et [40]).

TESTOSTERONE CIRCULANTE



25 ANS



70 ANS

Figure 1 : Formes circulantes de la testostérone en fonction de l'âge. L = fraction libre
SHBG = fraction liée à la protéine porteuse (SHBG / TeBG).
Albumine = fraction liée à l'albumine

4. La DHT et l'androstanediol

La dihydrotestostérone ou DHT est le métabolite de la testostérone actif sur certains tissus, c'est-à-dire ceux qui sont riches en 5-alpha-réductase (Figure 3). Elle est théoriquement un index du métabolisme de la testostérone dans ses cellules cibles. Il est frappant de voir que le taux de la DHT ne baisse pas significativement avec l'âge [39], ce qui est sans doute la conséquence de l'élévation de la TeBG pour laquelle la DHT a une forte affinité.

L'androstanediol est le métabolite ultime de la testostérone (par réduction de la cétone en hydroxyl). Il est considéré comme un index de consommation de la testostérone, ce qui ne signifie pas nécessairement que la testostérone a agi sur les récepteurs. Contrairement à ses précurseurs, l'androstanediol ne se lie pas à la SHBG, mais circule dans le

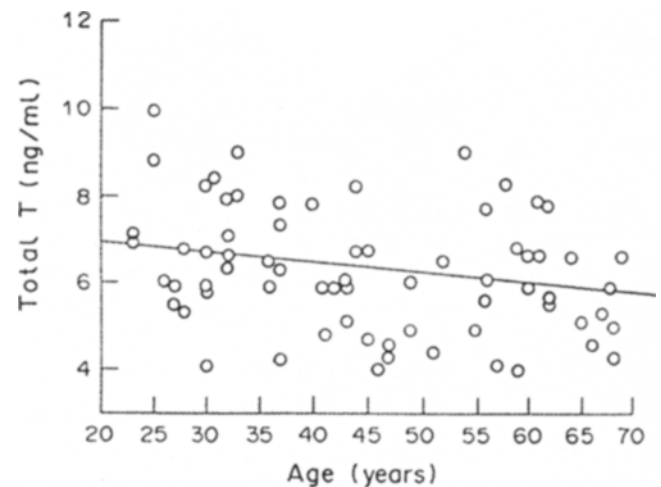
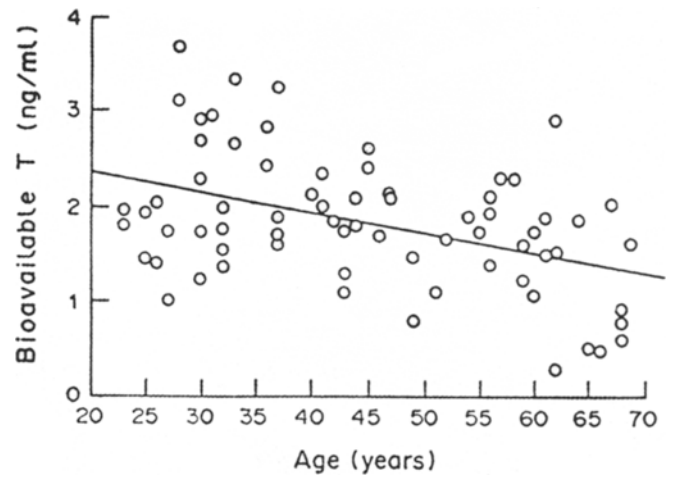


Figure 2: Evolution des taux sériques de la testostérone et de la testostérone biodisponible en fonction de l'âge (d'après la référence [26]).

sang essentiellement sous forme de glucuroconjugué. Son taux diminue fortement avec l'âge [27].

5. L'estradiol

L'estradiol est aussi une hormone sécrétée par le testicule mais seulement la moitié de l'estradiol circulant en provient directement, l'autre moitié est le produit de l'aromatization de la testostérone dans les tissus périphériques.

Il a été observé depuis longtemps que les taux circulants de l'estradiol n'étaient pas abaissés chez l'homme âgé. Plusieurs investigateurs ont même rapporté une élévation significative de l'estradiol au delà de 60 ans relativement à la tranche d'âge 20-40 ans. Ce phénomène est certainement multifactoriel: augmentation possible de l'aromatization des androgènes dans les tissus périphériques notamment le

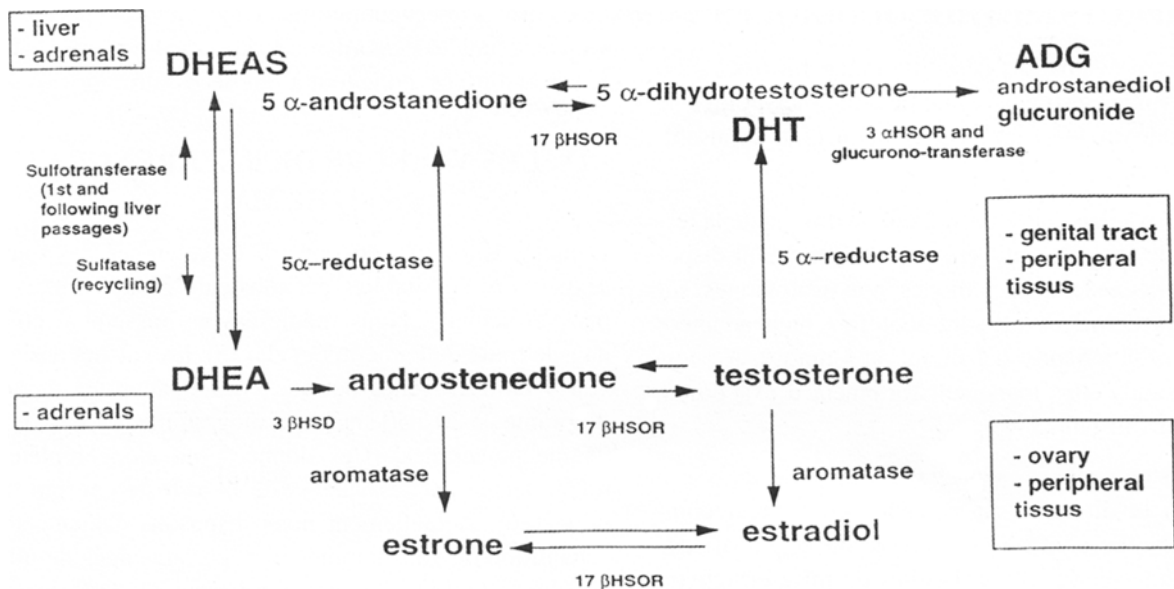


Figure 3: Interconversions et métabolisme des androgènes. 3 β HSD = 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ; 17 β HSOR = 17 β -hydroxystéroïde oxydoréductase ; 3 α HSOR = 3 α -hydroxystéroïde oxydoréductase.

tissu adipeux, mais aussi et peut-être surtout élévation de la TeBG. C'est pourquoi un paramètre sensible du vieillissement endocrinien est, non pas l'estradiol total, mais l'estradiol biodisponible (mesuré ou simplement calculé à partir de TeBG et estradiol total), dont la baisse avec l'âge est documentée et qui semble bien corrélé au degré d'ostéopore [11, 17, 30, 35].

6. LA DHEA et le sulfate de DHEA

On en parlera peu ici, car si le testicule sécrète un peu de DHEA, c'est essentiellement un produit de la sécrétion surrénalienne et sa baisse en fonction de l'âge a fait l'objet de nombreuses revues.

7. L'inhibine B

L'inhibine B est une glycoprotéine dimérique sécrétée chez l'homme par les cellules de Sertoli. Les cellules germinales contribuent sans doute, sinon à sa production, du moins à la régulation de sa sécrétion. Le déclin de la sécrétion de l'inhibine est au moins aussi précoce que celui de la testostérone [12]. L'utilisation d'un dosage spécifique de l'inhibine B montre que les taux des hommes de plus de 60 ans sont la moitié de ceux des hommes jeunes et que la baisse se poursuit significativement, même sur un bref intervalle de temps (Lahlou et Roger, données personnelles).

8. Les gonadotrophines

Toutes les données sont concordantes en ce qui concerne la FSH dont les taux s'élèvent très progressivement au delà de 50 ans. C'est l'image en miroir de la baisse de l'inhibine qui est certainement le facteur responsable de l'élévation de la FSH.

En ce qui concerne la LH, les choses sont moins claires. Selon l'échantillon de population étudié, on peut observer soit une relative stabilité, soit une élévation modérée mais surtout chez les hommes les plus âgés [22, 26], soit une baisse. Veldhuis et al. [36, 37] ont montré que la sécrétion de GnRH était altérée, et que notamment l'amplitude des pics de LH était diminuée. L'injection pulsatile de GnRH restitue une pulsativité normale de la LH, mais toutefois sans permettre une restauration de taux normaux de testostérone. Au total le dosage des gonadotrophines, s'il a un intérêt physiopathologique certain, n'est pas informatif en ce qui concerne le diagnostic de l'hypogonadisme partiel de l'homme âgé.

Le Tableau 1 résume les données réunies dans ce paragraphe.

Tableau 1 : Valeur sémiologique des paramètres hormonaux. DHT: dihydrotestostérone ; ADG : androstenediol glucuronide.

	Corré à l'effet sur les tissus cibles	Diminue avec le vieillissement
Testostérone totale	+	+ / -
Testostérone biodisponible	++	++
DHT	?	NON
ADG	?	++
Estradiol total	?	NON
Estradiol biodisponible	++	++

III. ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

Les méthodes d'évaluation des différentes formes circulantes des stéroïdes testiculaires ou de leurs métabolites ne sont pas d'égale qualité, tant en ce qui concerne la faisabilité que l'exactitude.

Il est clair à l'examen du Tableau 2 que le dosage de la testostérone totale est celui qui sera le plus facilement disponible puisqu'il existe des méthodes non isotopiques sur automate. Ces dernières ne sont toutefois bien adaptées qu'aux valeurs supérieures à 1 ng/ml ou 4 nmol/l. Au-dessous de ces seuils elles manquent fortement d'exactitude, du moins pour l'instant.

Pour la testostérone libre, seule la méthode de dialyse à l'équilibre ou la filtration sur gel pourraient être recommandées, mais elle sont hors de portée de la plupart des laboratoires étant donné les difficultés de mise en œuvre. Les méthodes directes, dites avec analogue, doivent être définitivement écartées car trop sensibles à la nature de l'échantillon et notamment sa teneur en TeBG [41], ainsi qu'à la qualité des opérateurs, comme le démontrent les contrôles interlaboratoires. Finalement, il est bien établi que les résultats des méthodes de dosage direct avec analogue sont mal corrélés avec la testostérone libre mesurée par dialyse à l'équilibre [38], et même avec la testostérone libre calculée à partir de la testostérone, de la TeBG et de l'albumine [29], ce qui leur enlève tout intérêt sémiologique.

Le dosage de la testostérone bio disponible est relativement laborieux et exige l'emploi des radio isotopes si l'on veut une bonne exactitude [33]. Seuls les laboratoires expérimentés sont en mesure de la pratiquer.

Les méthodes non isotopiques de dosage de l'estradiol sont tout à fait inadaptées au dosage chez l'homme

Il faut noter aussi que pour les méthodes qui seraient les plus adaptées au diagnostic de l'hypogonadisme de l'homme âgé, c'est-à-dire testostérone bio disponible, androstenediol glucuronide, estradiol bio disponible, il n'existe pas

de contrôles inter-laboratoires. Un cahier des charges décrivant en détail les performances de la méthode en usage dans le laboratoire est donc tout à fait nécessaire.

IV. LES VALEURS DE RÉFÉRENCE CHEZ L'HOMME

Dans les années 80 des valeurs de référence des stéroïdes sexuels ont été établies par plusieurs groupes notamment par Vermeulen. Nous mêmes avons rassemblé en 1990 dans le traité de Papiernik et al. [25], les valeurs des androgènes et œstrogènes sériques d'une cohorte importante d'homme de 20 à 50 ans à spermogramme normal (5ème et 95ème percentiles). Ces données ont été complétées la même année par les valeurs de la testostérone bio disponible [26]. Actuellement nous disposons également d'un échantillon de 133 hommes bien portants âgés de 60 à 79 ans dont certaines données ont été publiées [2], les autres devant l'être prochainement (Lahlou et al, en préparation).

Les investigateurs qui ont étudié les variations en fonction de l'âge des stéroïdes testiculaires, ou les corrélations entre paramètres hormonaux et signes cliniques attribués à un hypogonadisme ne fournissent pas toujours de données statistiques utilisables pour une exploitation clinique. Moyenne et écart-type permettent les comparaisons entre groupes mais ne sont d'aucune utilité pour évaluer la place d'un individu par rapport à un échantillon de référence.

Si l'on considère les données rassemblées dans le tableau 2 (qui ne prétend pas à l'exhaustivité), on constate qu'il y a un relatif consensus sur les limites inférieures de la testostérone totale des hommes jeunes (20 à 40 ans ou 20 à 50 ans selon les cas) : 10,5 à 12 nmol/l selon les investigateurs, du moins ceux qui ont fourni l'étendue et non la moyenne.

La situation est moins claire en ce qui concerne la testostérone bio disponible, la limite inférieure statistique allant selon les auteurs de 2,4 à 4,4 nmol/l, alors que tous prétendent utiliser la méthode de Tremblay et Dube [33], qui eux-mêmes fournissent le seuil le plus bas.

Tableau 2 : Valeurs de référence des paramètres hormonaux (hommes 20 - 50 ans).

Auteur (Référence)	Testostérone nmol / l	Testo Biodisponible nmol / l	ADG nmol / l	Estradiol Biodisponible pmol / l
Morley 1997 [23]	21 ± 1,7	mesurée 5,9 ± 0,6		
Tremblay 1998 [34]		mesurée > 2,44		
Leifke 2000 [18]	20,3 ± 5,2	calculée 8,3 ± 3		calculé 55 ± 16
Kenny 2000 [16]	12,1 - 42,6	mesurée 4,44 - 14,9		
English 2001 [10]	15,1 ± 4,9	mesurée 3,5 ± 1,3		
Dobs 2001 [9]	10,6 - 35,7	mesurée 3,2 - 14,6		
Nahloul 1990 [25, 26, 27]	11,8 - 34,5	mesurée 2,8 - 14,9	8,5 - 45	

Pour les raisons exposées plus haut à propos de la méthodologie (voir Tableau 2), nous ne ferons pas état ici des valeurs de référence de la testostérone libre, et pour les raisons physiologiques résumées dans le Tableau 1, nous ne nous intéresserons pas aux valeurs de référence de la dihydrotestostérone et de l'estradiol total.

Dans notre cohorte récente de 133 hommes bien portants âgés de 60 à 79 ans, 12% des sujets ont une testostérone totale au niveau ou au-dessous du 5ème percentile des hommes jeunes (20-50 ans), 20% au niveau ou au-dessous du 5ème percentile pour la testostérone biodisponible, 25% au niveau ou au-dessous du 5ème percentile pour l'androstanoediol glucuronide. Un seul sujet a un taux d'estradiol au-dessous du 5ème percentile des hommes jeunes.

Quant à l'estradiol bio disponible, qui semble un paramètre prometteur, les données épidémiologiques manquent cruellement, du moins en ce qui concerne la mesure directe.

V. LA TESTOSTÉRONE, COMME TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE L'HYPAGONADISME DE L'HOMME ÂGÉ : ASPECTS PHARMACOLOGIQUES

1. Les objectifs pharmacologiques

a) Rétablir des taux hormonaux physiologiques est l'objectif primaire (sur le plan pharmacologique, en laissant de côté les objectifs cliniques !). Mais quels taux physiologiques faut-il prendre en compte ? Comme cela été très récemment rappelé, il n'y a pas de données épidémiologiques concluantes en ce qui concerne les rela-

tions entre la morbidité et les taux de testostérone et surtout le degré de l'hypogonadisme biologique, sauf en ce qui concerne les aspects cardio-vasculaires et la prostate [28].

- b) Le rétablissement d'un rythme circadien juvénile peut sembler un objectif raisonnable. C'est satisfaisant pour l'esprit, mais il n'y a aucune preuve que cela soit nécessaire. Il est d'autres modèles en thérapeutique, comme le traitement par l'hormone de croissance, où la thérapeutique quoique efficace ne reproduit pas les variations circadiennes physiologiques.
- c) Eviter les surcharges en métabolites actifs comme la DHT et l'estradiol est sans nul doute à prendre en compte dans le choix de la galénique, étant donné le rôle de la DHT sur la prostate, celui de l'estradiol sur le tissu mammaire.

2. Les formes moléculaires

La testostérone elle-même ou un dérivé substitué (Figure 4) peuvent être utilisés. Seuls les dérivés de la partie droite de la Figure 4 sont utilisables dans l'indication qui nous intéresse ici.

Ne sont disponibles actuellement sur le marché que les dérivés substitués en 17 par une chaîne carbonée plus ou moins longue. Plus la chaîne est longue, plus le dérivé a des caractéristiques lipidiques. Ainsi enanthate et heptylate sont présentés en solution huileuse (sésame, olive), l'undécanoate (11 carbones) est administrable par la bouche et est supposé suivre au moins en partie la voie des chylomicrons par le canal thoracique, court-circuitant ainsi partiellement le passage hépatique (Tableau 3).

Tableau 3 : La testostérone en thérapeutique.

Forme	Nom commercial	Voie	Dose et rythme	Durée d'action	Pharmacoc	Inconvénients
Enanthate	Androtardyl	IM	250 mg / 3 sem	20 j	Taux supra-physiologiques	injections huileuses
Heptylate	Heptylate Théramex	IM	ou 100 mg / sem			
Undécanoate	Pantestone	orale	80 mg / 12h	12 h	métabolisme hépatique précoce	inductions enzymatiques ?
Undécanoate		IM	1000 mg	33 j	Taux supra-physiologiques	
Testostérone scrotale	Testoderm	trans-dermique	1 patch / j	mime rythme circadien	DHT élevée	rasage irritation
Testostérone dermique	Androderm Testoderm TTS	transdermique	1 patch / j	mime rythme circadien		irritation
Testostérone implants		sous cutanée	1 à 3 / 6 mois	6 mois	Taux supra-physiologiques	contrôle difficile
Testostérone gel hydroalcoolique	Androgel	percutanée	1 / j	steady state		contamination à éviter

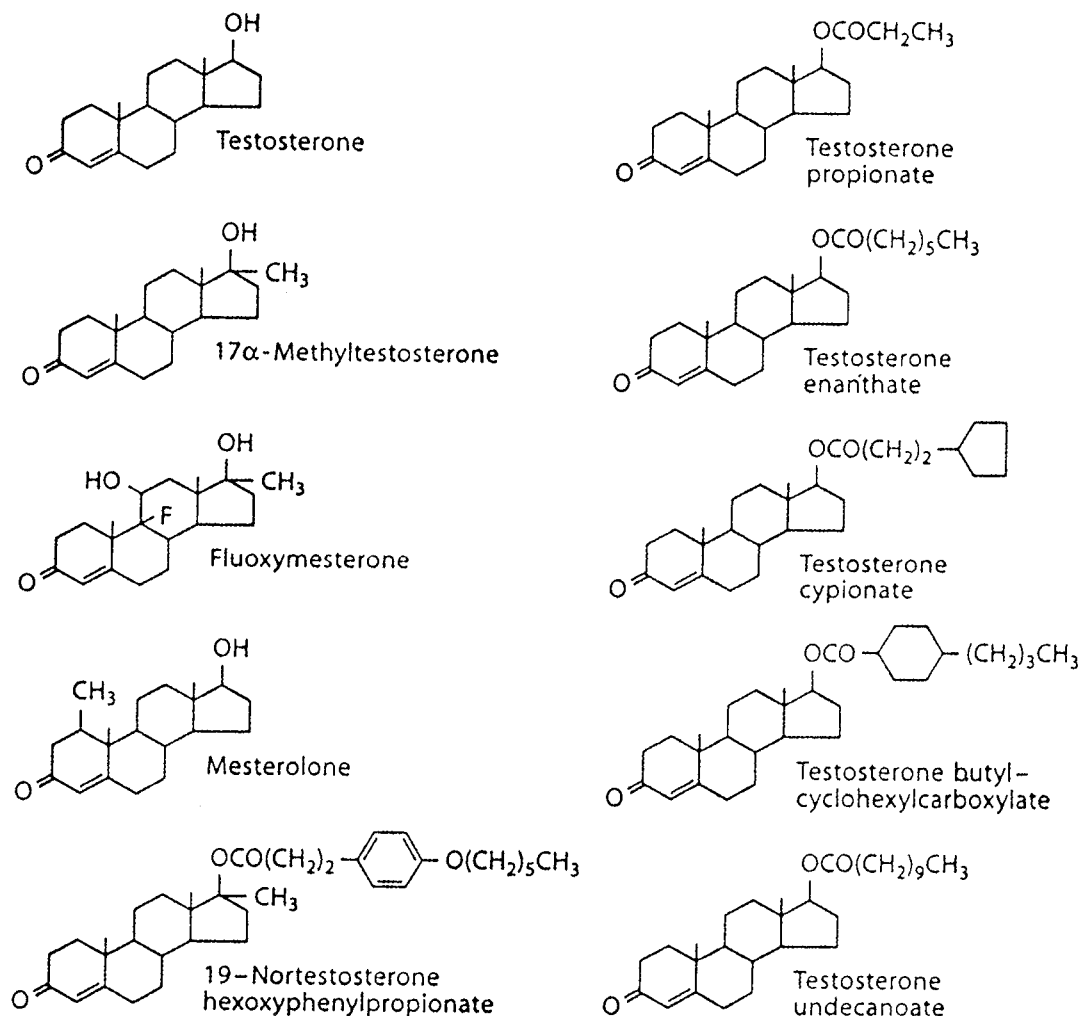


Figure 4 : Dérivés de la testostérone utilisés en thérapeutique.

3. Pharmacocinétique

Trois voies d'administration s'offrent au thérapeute, si l'on oublie les implants sous-cutanés, peu employés et de toute façon non disponibles en France.

a) La testostérone per os

Des essais ont été réalisés à l'aide de testostérone buccale [7] ou sublinguale mais n'ont pas encore donné naissance à des préparations commerciales [43]. Même si des concentrations efficaces de testostérone peuvent être obtenues, une part non négligeable est absorbée, non par la muqueuse buccale, mais par l'intestin. D'où un métabolisme hépatique important.

L'undécanoate de testostérone per os est présenté comme n'ayant pas cet inconvénient. Les capsules de 40 mg d'undécanoate de testostérone dans l'huile d'olive (Pantestone®) sont administrées par la bouche en une à deux prises après les repas. Le pic de concentration est observé 4 à 6 heures après la prise [3]. Les concentrations

sont souvent, au moment du pic, supra-physiologiques. L'idéal serait donc de prendre la plus grosse dose tard, après le repas du soir, pour avoir un pic matinal reproduisant le rythme circadien.

b) La testostérone intra-musculaire

L'énanthate de testostérone en solution dans l'huile de sésame (Androtardyl®) et l'heptylate de testostérone en solution dans l'huile d'olive (Testostérone Heptylate Théramex®) sont des préparations retard du fait de la lente résorption de la solution huileuse. La durée d'action est ainsi de 15 à 30 jours après une injection intramusculaire unique.

Dans la première semaine suivant l'injection, des taux supra-physiologiques de testostérone, de DHT et d'estradiol peuvent être observés [21].

D'autres formulations de testostérone intramusculaire (microsphères, buciolate, cypionate, undécanoate) ont été expérimentées [4, 43], mais aucune n'est disponible en France.

c) La testostérone transdermique

La testostérone peut être administrée par voie transdermique, soit à l'aide d'un système de patch appliqué sur la peau scrotale ou non scrotale, soit sous forme de gel. Cette voie d'administration présente l'avantage de délivrer le produit actif directement dans le système vasculaire, court-circuitant le foie et donc mimant en quelque sorte le flux endogène de sécrétion.

1. Les systèmes transdermiques scrotaux

L'application scrotale d'un patch de la spécialité Testoderm® maintient pendant 22 heures des concentrations élevées de testostérone [5]. L'effet secondaire majeur, outre la possibilité d'irritation scrotale, est le maintien de concentrations supra-physiologiques de DHT chez une bonne partie des sujets [1], ce qui n'est pas souhaitable, particulièrement chez le sujet âgé.

2. Les systèmes transdermiques non-scrotaux

Les systèmes transdermiques non-scrotaux avec amplification de la perméation, comme Androderm® sont mieux tolérés que les patchs scrotaux. Ils génèrent des concentrations élevées de testostérone et de testostérone biodisponible pendant 24 heures, mais les pics observés environ 12 heures après l'application peuvent être supra-physiologiques [20, 9]. En revanche les taux de DHT restent en général dans l'intervalle de confiance des hommes jeunes [21].

Comparée à la voie intramusculaire, la voie transdermique a l'avantage de reproduire, si la dose et l'application sont correctes, un rythme circadien pseudo-physiologique, et d'éviter les pics supraphysiologiques qui suivent l'injection intramusculaire [8]. En revanche l'administration doit être quotidienne pour assurer une imprégnation correcte.

3. La testostérone en gel

Nouveau venu sur le marché, le gel de testostérone (Androgel®), semble présenter certains avantages : facilité d'application, pas d'irritation locale, taux stables et physiologiques de testostérone, DHT et estradiol [31]. Le maintien de la DHT et de l'estradiol dans les zones physiologiques est certainement un avantage essentiel compte tenu des rôles délétères éventuels de ces stéroïdes sexuels sur la prostate et le système vasculaire respectivement.

L'inconvénient majeur est la possibilité de contamination de l'entourage par la testostérone non absorbée par la peau, ce qui nécessite un certain nombre de précautions après l'application.

VI. CONCLUSION

Plusieurs formulations de testostérone, qui permettent de compenser le déficit androgénique lié à l'âge chez l'homme, sont actuellement disponibles sur le marché. Le choix entre elles est essentiellement affaire d'adéquation entre le degré d'hypogonadisme, la compliance du patient et son mode de vie.

Le problème majeur est en fait le diagnostic de cet hypogonadisme partiel. Les signes cliniques d'appel ne sont pas nécessairement significatifs d'un hypogonadisme et ne seront pas nécessairement améliorés par un traitement substitutif.

1. La définition biologique de l'hypogonadisme de l'homme âgé reste floue, car il n'est pas démontré que les valeurs de référence de l'homme jeune soient appropriées [40]. Il faut donc fixer arbitrairement une tactique; par exemple, admettre que les taux au dessous du 5ème percentile des hommes jeunes représentent un risque statistique important d'hypogonadisme partiel.

Le paramètre le plus approprié est de l'avis général, la testostérone biodisponible car, comme il a été dit plus haut, la testostérone totale peut rester normale du fait de l'élévation de la TeBG liée à l'âge et les dosages recommandables de la testostérone libre ne sont pas adaptés à l'investigation de routine. On peut donc proposer la stratégie suivante:

- a) **Screening initial** : identifier les hommes dont le taux de testostérone biodisponible le matin avant 9 heures est au niveau ou au dessous du 5ème percentile des hommes jeunes.
- b) **Confirmation obligatoire un autre jour par un deuxième dosage de testostérone biodisponible.** Le dosage de la testostérone totale est également utile à ce stade, en même temps que le dosage de la LH, pour évaluer correctement l'ampleur et la nature de l'hypogonadisme.

2. Sous administration de testostérone, le monitoring devrait inclure, outre le recueil des données cliniques, la surveillance du PSA (prostate specific antigen) et des paramètres lipidiques, le dosage de la testostérone biodisponible, mais aussi de la DHT et de l'estradiol par des méthodes très sensibles, c'est-à-dire pour l'instant radio-immunologiques.

C'est à ce prix que peut être envisagé le traitement substitutif de l'hypogonadisme de l'homme âgé, car il faut garder à l'esprit l'obligation de ne pas nuire, quelle que soit la demande des patients.

RÉFÉRENCES

1. ATKINSON L.E., CHANG Y.L., SNYDER P.J. : Long-term experience with testosterone replacement through scrotal skin. In: Nieschlag E., Behre H.M., eds. Testosterone, Action, Deficiency, Substitution. Berlin, Springer, 1998 : 365-388.
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. USA, 2000, 97 : 4279-4284.
3. BEHRE H.M., NIESCHLAG E. : Comparative pharmacokinetics of testosterone esters. In : Nieschlag E., Behre H.M., eds. Testosterone, Action, Deficiency, Substitution. Berlin, Springer, 1998 : 329-348.
4. BEHRE H.M., ABSHAGEN K., OETTEL M. et al. : Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. Eur. J. Endocrinol., 1999, 140 : 414-419.
5. BEHRE H.M., VON ECKARDSTEIN S., KLIESCH S. et al. : Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transcutaneous testosterone over 7-10 years. Clin. Endocrinol., 1999, 50 : 629-635.
6. DECHAUD H., LEJEUNE H., GAROSCIO-CHOLET M. et al. : Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex-steroid binding protein in plasma. Clin. Chem., 1989, 35 : 1059-1014.
7. DOBS A.S., HOOVER D.R., CHEN M.C. et al. : Pharmacokinetic characteristics, efficacy, and safety of buccal testosterone in hypogonadal males: a pilot study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83 : 33-39.
8. DOBS A.S., MEIKLE A.W., ARVER S. et al. : Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84 : 3469-3478.
9. DOBS A.S., BACHORIK P.S., ARVER S. et al. : Interrelationship among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86 : 1026-1033.
10. ENGLISH K.M., PUGH P.J., PARRY H. et al. : Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. Clin. Science, 2001, 100 : 661-665.
11. FERRINI R.L., BARRETT-CONNOR E. : Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. Am. J. Epidemiol., 1998, 147 : 750-754.
12. HAJI M., TANAKA S., NISHI Y. et al. : Sertoli cell function declines earlier than Leydig cell function in Japanese men. Maturitas, 1994, 18 : 143-153.
13. HARMAN S.M., METTER E.J., TOBIN J.D. et al. : Longitudinal effect of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86 : 724-731.
14. KAUFMAN J.M., VERMEULEN A. : Androgens in male senescence. In : Nieschlag E., Behre H.M., eds. Testosterone, Action, Deficiency, Substitution. Berlin, Springer, 1998, 437-471.
15. KENNY A.M., GALLAGHER J.C., PRESTWOOD K.M. et al. : Bone density, bone turnover, and hormone levels in men over age 75. J. Gerontol. Med. Sci., 1998, 53A : M419-M425.
16. KENNY A.M., PRESTWOOD K.M., MARCELLO K.M. et al. : Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. J. Gerontol. Med. Sci., 2000, 55A : M492-M497.
17. KHOSLA S., MELTON L.J. 3rd, ATKINSON E.J. et al. : Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83 : 2266-2274.
18. LEIFKE E., GORENOI V., WICHERS C. et al. : Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. Clin. Endocrinol., 2000, 53 : 689-695.
19. LEJEUNE H. : Andropause ou vieillissement ? Rev. Prat. Gynecol. Obstet., 1998, 26 : 35-39.
20. MAZER N.A. : New clinical applications of transdermal testosterone delivery in men and women. J. Controlled Release, 2000, 65 : 3003-3015.
21. MEIKLE A.W. : A permeation-enhanced non-scrotal testosterone transdermal system for the treatment of male hypogonadism. In : Nieschlag E., Behre H.M., eds. Testosterone, Action, Deficiency, Substitution. Berlin, Springer, 1998 : 390-422.
22. MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M. 3rd et al. : Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. Metabolism, 1997, 46 : 410-413.
23. MORLEY J.E., KAISER F.E., RAUM W.J. et al. : Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94 : 7537-7542.
24. MORLEY J.E. : Androgens and aging. Maturitas, 2001, 38 : 61-73.
25. NAHOUL K., ROGER M. : Dosages hormonales. In : Papiernik E., Rozenbaum H., Belaïsch-Allart J. eds. Gynécologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1990 : 201-221.
26. NAHOUL K., ROGER M. : Age-related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men. J. Steroid Biochem., 1990, 35 : 293-299.
27. NAHOUL K., ADELIN J., ROGER M. : Evolution en fonction de l'âge du glucuronide d'androstanoediol plasmatique chez l'homme. Pathol. Biol. (Paris), 1990, 37 : 593-598.
28. Report of the National Institute on Aging Advisory Panel on testosterone replacement in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86 : 4611-4614.
29. ROSNER W. : Errors in the measurement of plasma free testosterone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82 : 2014-2015.
30. SZULC P., MUNOZ F., CLAUSTRAT B. et al. : Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86 : 192-199.
31. SWERDLOFF R.S., WANG C., CUNNINGHAM G. et al. :

- Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85 : 4500-4510.
32. TENOVER J.S., MATSUMOTO A.M., PLYMATE S.R. et al. : 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.
 33. TREMBLAY R.R., DUBE J.Y. : Plasma concentrations of free and non-TeBG bound testosterone in women on oral contraceptives. *Contraception*, 1974, 10 : 599-605.
 34. TREMBLAY R.R., MORALES A. : Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. *Aging Male*, 1998, 1 : 213-218.
 35. VAN DEN BELD A.W., DE JONG F.H., GROBBEE D.E. et al. : Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationship with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85: 3276-3282.
 36. VELDHUIS J.D., IRANMANESH A., MULLIGAN T. et al. : Disruption of the young-adult synchrony between luteinizing hormone release and oscillations in follicle-stimulating hormone, prolactin, and nocturnal penile tumescence (NPT) in healthy older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 3498-3505.
 37. VELDHUIS J.D., ZWART A., MULLIGAN T. et al. : Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 529-535.
 38. VERMEULEN A., VERDONCK L., KAUFMAN J.M. : A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 3666-3672.
 39. VERMEULEN A. : Andropause. *Maturitas*, 2000, 34 : 5-15.
 40. VERMEULEN A. : Androgen replacement therapy in the aging male - A critical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86: 2380-2390.
 41. WINTERS S.J., KELLEY D.E., GOODPASTER B. : The analog free testosterone assay: are the results in men clinically useful ? *Clin. Chem.*, 1998, 44 : 2178-2182.
 42. World Health Organization Ageing and Health Program : Men, ageing and health. *Aging Male*, 2000, 3 : 3-36.
 43. ZITZMANN M., NIESCHLAG E. : Hormone substitution in male hypogonadism. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2000, 161 : 73-88.

Androgen deficiency in aging male (ADAM). From biological evaluation to hormone replacement therapy

Marc ROGER, Najiba LAHLOU

There is increasing interest in the assessment of testicular function in aging men, probably because of an increasing number of males above 60 years and because of the emerging gap in the medical management of aging between men and women. In the last three decades, the endocrinological problems of menopause have been thoroughly taken into consideration, while the decline in testis activity in the so called andropause was only recently recognized to deserve a similar interest. In fact, testis endocrine function is not so easy to evaluate in elderly men : total testosterone (tT) level declines very slowly and it is a fallacious index of testis function because of the increase in testosterone/estradiol binding globulin (TeBG) levels in aging males. Free testosterone level is an accurate index when measured by reference techniques, while routine direct assays using testosterone analogues have been proven to be unreliable diagnostic tools. The measurement of bioavailable testosterone (bT) after ammonium sulfate precipitation of TeBG-bound testosterone is currently considered as the method of choice for diagnosing ADAM syndrome. Indeed, in aging males, bT levels are more closely correlated than tT with bone mineral density, muscle strength and muscle mass. Bioavailable estradiol is also a reliable index of testis aging in elderly males and is strongly correlated with bone mineral density. Unfortunately a serious expertise is needed for accurate measurement of bioavailable estradiol levels. Another difficulty in the diagnosis of ADAM syndrome is the uncertainty in the bT threshold to be taken into account. The 5th percentile of bT levels in young adult men can be arbitrarily chosen ; however, there is no definite proof that such a threshold is totally appropriate, since no data are available regarding the evolution with years of androgen receptor sensitivity. Nevertheless, identifying androgen deficiency by means of bT measurement may lead to hormone replacement therapy, at least as a therapeutic test. Several formulations of testosterone are currently available using oral, intra-muscular and transdermal routes. Testosterone undecanoate (Pantestone®) is given orally and is supposed to reach the blood stream via the lymph thoracic channel. Intra-muscular testosterone in oil (Androtardyl® and

Testosterone Heptylate®) can maintain high testosterone levels for two to three weeks, but can also induce supra-physiological levels of testosterone and dihydrotestosterone (DHT) within the first week after injection. Transdermal formulations have been recently proposed as non-invasive ways to administer testosterone while by-passing liver metabolism. Permeation enhanced transdermal system (Androderm®) can mimic the testosterone circadian rhythm, but testosterone levels may be supra-physiological for several hours. DHT levels however are generally maintained within physiological values. Testosterone gel (AndroGel®) can induce stable and physiological levels of testosterone, DHT and estradiol. Care should be taken to avoid contamination of the familial environment by testosterone after its application. The choice between these formulations depends obviously on the patient's needs, the patient's requests, and the patient's compliance with a particular formulation.

Key words: *male, aging, bioavailable testosterone, bioavailable estradiol, hormone replacement therapy*