

Compte rendu du congrès

Aging male

J. BELAISCH

Le deuxième congrès sur l'*aging male* (formule intraduisible en français car <<l'homme vieillissant >> serait beaucoup plus pessimiste) a été organisé à Genève par le jeune Bruno Lunenfeld et al dans la plénitude de ses aptitudes intellectuelles. Un petit relent de nostalgie vis à vis de la jeunesse passée, et de discrète hostilité envers les *ménopausologues* qui ont accumulé beaucoup plus de données que les *andropausistes*, flottait dans l'Hôtel Intercontinental. Une conférence de JS Perkins, cadre de l'industrie américaine, non médecin, sur les stéréotypes anti-âge qui règnent aux Etats Unis, est venue montrer l'ampleur des fausses idées sur les hommes âgés. Cet homme, qui a conseillé jusqu'à 66 ans la maison Polaroid, a ainsi raconté que lors du tournage d'un film dont les acteurs étaient de grands acteurs de 70 ans ou plus (Cucoon) le metteur en scène s'était avisé que ses acteurs parlaient *trop* bien, étaient *trop* présents sur la pellicule, paraissaient en *trop* bonne forme physique. Il leur a donc appris comment devraient parler les hommes présumés avoir plus de 70 ans ! Perkins a ajouté que les hommes nés aux USA durant le baby boom de l'après guerre (entre 1945 et 55) allaient être très bientôt des travailleurs âgés et qu'il n'y avait pas assez de jeunes compétents pour les remplacer. Non seulement ces hommes sont deux fois moins abstentionnistes que les plus jeunes, mais encore ils aiment leur travail et sont toujours prêts, contrairement aux stéréotypes admis, à s'informer sur les nouvelles technologies et qu'on ne cherche jamais à le

leur permettre. Diczfalusy, dans le discours d'ouverture, a suscité comme d'habitude l'enthousiasme (la lecture de ce discours, à paraître dans la revue *aging male* de Mars 2000 est vivement conseillée) ; il a insisté sur le fait qu'en Europe, le problème est encore plus crucial, se surajoutant au problème gravissime de la pauvreté dans le monde, et que les hommes politiques n'en avaient absolument pas pris conscience!

Cette "atmosphère" très particulière dans un congrès scientifique, de résistance contre les opinions admises, se retrouvait dans deux formes de travaux. Ceux sur la testostérone et ceux sur la tolérance au vieillissement.

LE THS MASCULIN

Il a été de façon plus ou moins manifeste, le pivot de toutes les conférences et symposia lorsqu'ils n'étaient pas dévolus à l'aspect social du vieillissement masculin. Nous nous efforçons ici d'en rapporter la substantifique moelle.

Avant toute étude de ce sujet, il est essentiel de se rapporter à J. Lisa Tenover qui avant d'exposer ses résultats personnels sur une administration portant sur 3 ans et plus d'*Androgen replacement therapy* (ou *male HRT*) a analysé la littérature internationale et a démontré à quel point le manque de données sur les traitements prolongés est sévère. Les études randomisées contre placebo sont l'exception. On ne sait même pas à partir de quel taux de testostérone on doit commencer à

considérer que l'homme est hypoandre et que l'on doit alors chercher à compenser la carence; on peut néanmoins penser que 3,5 ng/ml représentent un seuil acceptable (d'autres auteurs ont parfois utilisé le taux de testostérone libre et il serait alors de 2,08 nmol/l.). On verra plus loin que les seuils pour les différents symptômes pourraient être variables.

1. Les contre indications font pour l'instant l'unanimité, ce sont: le cancer de la prostate, le rare cancer du sein, l'adénome prostatique *mais seulement* s'il cause une obstruction urinaire, la polycythémie ou l'élévation de l'hématocrite au dessus de 50%. Le prolactinome (pour les androgènes aromatisables) l'apnée du sommeil non traitée (mais il n'existe dans la littérature que deux cas d'apnée aggravée par la testostérone) sont des contre-indications relatives.

La question de **la prostate** a été abordée par Behre avec une parfaite clarté. Certains des urologues présents se sont insurgés contre le fait que c'est un andrologue-endocrinologue qui a traité cette question. Or M. Behre et les collaborateurs de Nieschlag, ont montré que l'originalité était bien de leur côté. Car au lieu de répéter la sempiternelle relation testostérone ->PSA-> possible développement d'un cancer de la prostate, il s'est référé aussi à des études sur les singes, castrés soit chirurgicalement, soit chimiquement, pour étudier les effets de l'administration de testostérone qui semblent analogues chez ces animaux et chez les hommes, rendant possibles des études bien plus documentées que celles réalisables dans l'espèce humaine, études jusqu'ici tout à fait rassurantes.

Rappelons d'abord que dans l'analyse de la littérature faite par Lisa Tenover concernant la prostate, les 22 études réunies n'ont porté que sur 887 années/hommes, et que le plus long suivi a été de 5 ans. Dans sa propre étude, la PSA ne s'est pas modifiée 16 fois/22. Pour les 6 autres cas elle s'est élevée de 0,48 mg/ml. En pratique, aujourd'hui, aucune investigation n'a montré chez les hommes traités que la testostérone a pu provoquer une augmentation du volume de la prostate plus marquée que chez les hommes normaux de même âge.

On peut admettre, pour Behre, que les raisons prostatiques alléguées de limitation du THSM ne sont pas valides pour les raisons suivantes :

1. Quelles que soient les mensurations prostatiques effectuées dans leur équipe, chez les sujets hypogonadiques recevant des hormones mâles à des taux physiologiques, jamais elles n'ont dépassé celles des hommes normaux du même âge.

2. Chez des sujets d'âge pubertaire, ayant trop grandi, même des quantités très élevées de testostérone administrée, pour freiner leur croissance, pendant 7 années, n'ont pas déterminé d'accroissement du volume de la prostate au dessus de celui des adultes du même âge.

3. De même chez les hypogonadiques ayant reçu un traitement par patch de testostérone, qui élève la DHT au dessus des taux physiologiques, la prostate n'a pas dépassé le volume des sujets normaux et la PSA était à des valeurs intermédiaires entre celle des hypogonadiques non traités et celle des hommes normaux.

Une autre session, consacrée à l'urologie, a indirectement contribué à apporter des informations fort importantes aux participants du congrès.

Kirby (Londres) Schulman (Bruxelles) et Altwein (Munich) chargés de traiter du cancer et de l'hypertrophie bénigne de la prostate, ainsi que des inconvénients du traitement hormonal substitutif masculin, n'ont fait qu'effleurer les effets de la testostérone chez les hommes atteints de HBP ou des dangers possibles de la testostérone sur le développement du cancer de la prostate. Et Diczfalusy, interrogé spécifiquement sur cette question, a répondu qu'apparemment on pouvait conclure de ces échanges que les effets favorables de la testostérone sur l'appareil cardiovasculaire et les lipides, devaient probablement l'emporter largement sur les dangers possibles de l'action sur cette glande.

L'exposé de Kirby était particulièrement documenté et précis, dans son analyse des critères de décision thérapeutique devant un adénome et il montrait que, aussi bien aux USA qu'en Europe et très certainement en Angleterre, le traitement médical (alpha bloquants et inhibi-

teurs de la 5 α -réductase) était en progrès constant, tandis que les traitements chirurgicaux, en particulier la résection transurétrale, déclinaient lentement. Or cet urologue, manifestement de grande compétence, n'ayant pas même abordé la question de l'apparition de BPH sous androgènes, on peut penser que ces effets (s'ils existent) sont négligeables. En outre, interrogé sur la nature de ces relations, il a répondu que la BPH était d'une telle fréquence après 50 ans qu'il était impossible de se faire une opinion. Peut-être néanmoins a-t-il ajouté, des dosages de la testostérone chez les sujets ayant de très gros adénomes pourraient-ils un jour, donner un début de réponse à cette question.

Quant au risque de développement d'un cancer clinique, à partir des foyers latents d'adénocarcinome, il n'existe aujourd'hui aucune donnée permettant de répondre à cette interrogation, mais il semble improbable que les taux physiologiques de testostérone obtenus par le traitement, puissent provoquer une telle poussée (d'autant plus qu'habituellement les cancers de prostate sont découverts chez des hommes dont la testostérone plasmatique est plutôt basse qu'élevée). A ce propos, Behre a rapporté les chiffres suivants : pour 8 millions d'hommes âgés ayant des foyers d'adénocarcinome, 334.500 ont des cancers cliniques et 41.800 meurent directement de leur cancer. Et il est évident que dans l'état actuel des connaissances médicales, on ne peut aller plus loin. *Ainsi le risque théorique de stimuler des foyers latents de cancer prostatique demeure à l'esprit de tout urologue bien que toutes les études pratiques soient plutôt en défaveur de cette hypothèse.*

2. Les effets des androgènes sur l'appareil cardio-vasculaire

L'opinion généralement admise considère que la testostérone serait nuisible pour l'appareil cardiovasculaire. En fait les diverses études réalisées et rapportées par D. Crook (Londres) ont fourni des résultats très discordants mais allant plutôt à contre-courant de cette thèse.

Pour le cholestérol, le HDL, le LDL, les travaux fiables ont découvert soit des élévations,

soit des baisses, soit des taux stables. En revanche, le TGL et les Lp(a) sont favorablement influencés. Quant à la baisse du HDL à laquelle il est si souvent fait allusion, il se pourrait qu'elle n'ait pas la signification péjorative qu'on lui attribue. Chez l'animal, l'athérogénèse est augmentée par les androgènes mais l'effet vasodilatateur sous acétylcholine est également accru. Cet effet bénéfique sur les coronaires étant démontré par de multiples investigations. On peut le voir directement sur les coronarographies. En outre la T. allonge le temps d'apparition de décalage de ST lors d'un test d'effort. Elle améliore l'état clinique, lorsqu'elle est administrée à des hommes coronariens dont le taux de testostérone total est abaissé (ce qui, fait remarquable, est le cas le plus fréquent chez les sujets atteints de troubles métaboliques athérogènes), et enfin, elle améliore les paramètres lipidiques lorsqu'elle est administrée par patch.

Bref, tout ce qui était écrit naguère sur les effets néfastes de la testostérone, est à revoir, hormis peut être l'action sur la thrombogénèse et l'accroissement de l'activité plaquettaire c'est à dire la tendance à la thrombose, lorsque le sujet reçoit 200 mg de testostérone cypionate par jour.

Au total, l'impression qui s'est dégagée de ce congrès, était celle d'une amélioration des performances vasculaires cardiaques sous testostérone, fait tenu pour certains par des cardiologues de l'ancienne génération, et non celle d'un effet défavorable. Il faut cependant tenir compte du fait que le choix des conférenciers n'a pas pu être fait au hasard, mais la multiplicité des articles cités par eux témoigne fortement en faveur de cette action bénéfique

A la question: la **dose** d'androgènes ne doit-elle pas également entrer en ligne de compte, Crook a répondu que c'était là un aspect certainement important mais que les données fiables n'étaient pas assez nombreuses. Interrogé sur le rôle potentiellement néfaste de cette vasodilatation sur les plaques d'athérome, Collins (Brighton UK) a répondu qu'il ne pouvait être exclu. De toute façon, en ce qui concerne la longévité des hommes traités, les résultats sont entièrement inconnus.

3. Les autres effets favorables

a) *La densité minérale osseuse*

Selon L Tenover, la **dmo** s'élève après 3 ans d'administration continue de 1 à 14 % au niveau du rachis mais non au niveau des autres sites. Le rôle respectif des androgènes et de la GH dans le maintien de la masse osseuse n'est pas encore bien connu. JM Kaufman (de Gand) un des spécialistes connaissant le mieux cette question insiste sur la faible corrélation entre la densité osseuse et le taux de Testostérone biodisponible ainsi que celui d'estradiol libre, après ajustement pour l'âge. Selon les opinions émises ce sont surtout les hommes à T très basse qui ont bénéficié d'une élévation de la masse osseuse qui ne dépendait pas du tout du niveau de la masse osseuse avant traitement. Parmi les déterminants de cette masse osseuse se trouvait l'IMC et la force physique.

La force physique n'a pas été accrue par la T, contrairement à la croyance ordinaire; plus exactement il n'a pas été observé de différence avec le placebo, mais les tests après traitement ou placebo ont été améliorés! De même selon Madame AM Kenny (Farmington, Connecticut USA) les tests de fonction cognitive ont certes montré une amélioration; mais les hommes sous placebo aussi, sauf pour un test particulier. L'explication donnée était que les sujets testés avaient un tel désir de montrer qu'ils étaient toujours en possession de leurs moyens et que le traitement était " efficace ", qu'ils cherchaient à se surpasser lors des tests sous traitement.

4. Les modalités pratiques de l'HRT

a) *La Testostérone*

Le médecin dispose selon les pays, de rares ou de nombreuses forme galéniques. En France, les implants n'existent pas davantage que les patchs. Mais on peut disposer de formes orales aromatisables ou non, de formes injectables retard ou de gel de DHT.

En ce qui concerne les formes orales, on peut mimer le cycle nyctéméral par l'administration de fortes doses matinales.

Dans l'usage des formes injectables d'action retard, on peut soit espacer les doses (par exemple toutes les trois semaines-un mois avec l'inconvénient d'un pic post injection élevé et une chute trop marquée avant l'injection précédente; si le patient présente des signes récurrents de rechute, un dosage de sa testostérone la veille de l'injection est indiqué). Soit répéter à brève intervalle (tous les 7-10 jours) une dose plus faible ce qui obtient des taux plasmatiques plus physiologiques.

L'effet du gel de dihydrotestostérone semble continuer à diviser les opinions. Les uns considérant que la DHT est capable d'apporter tous les avantages de la testostérone, les autres continuent à en douter.

Le débat est, en fait, renouvelé par ces études menées avec les patchs qui déterminent des taux supra physiologiques de DHT qui, selon l'équipe de Behre, ne provoquent l'apparition d'aucun signe indésirable en particulier, au niveau prostatique, et qui, mis à part leur coût, et chez certains, des signes d'intolérance cutanée, sont le mode le plus physiologique de substitution. A ce propos l'exposé d'Arver du Karolinska hospital (Stockholm) portant sur les effets des patchs de T chez les sujets atteints de diabète non insulino-dépendant dont la T était basse (fait habituellement constaté) a montré que la sensibilité à l'insuline n'était pas modifiée même si la composition corporelle était favorablement influencée avec baisse de la masse grasse (sous cutanée et viscérale), augmentation de la masse musculaire ainsi que de la densité osseuse. Aucune modification fonctionnelle ou objective dans le domaine vésico-prostatique n'a été observée; la PSA ne s'est pas modifiée.

Un rappel : la testostérone n'a été, au cours de ce congrès, proposée qu'aux hommes chez qui la preuve d'une déficience a été rapportée (voir plus loin)

b) *Hormones de croissance*

Les apports de l'hormone de croissance (GH) ont été soulignés à de très nombreuses reprises. Selon Munzer (Baltimore) la GH serait un des agents thérapeutiques prometteurs. En effet la baisse de la testostéronémie, celle de la GH et l'âge provoquent les mêmes

symptômes. Une étude en double aveugle randomisée à 4 branches (T, GH, T+GH et placebo) a montré une élévation de la masse maigre (20% d'effet additif pour T+ GH) et une perte de la masse grasse pour les 3 traitements actifs. Mais la graisse viscérale ne s'est réduite que sous GH (ou GH + T) mais non sous testostérone seule. Le LDL s'est abaissé et la capacité aérobie (VO₂ max/Kg) s'est élevée aussi bien sous GH que sous T.

En revanche, la GH a provoqué de multiples effets indésirables, œdème, arthralgies, syndrome du canal carpien, élévation du degré d'intolérance de glucides. A plusieurs reprises, il a été dit que la dose efficace de GH n'avait pas encore été découverte et que probablement on avait jusqu'ici surdosé les patients.

c) LA SDHEA

La sdhea a été l'objet de commentaires de Genazzani et de EE Baulieu. Mais aucune notion nouvelle, sinon que les effets de ce produit semblent avoir été plus souvent étudiés eux aussi chez la femme que chez l'homme n'a été apportée sans doute en raison de résultats encore non disponibles.

Alex Vermeulen a conclu le dernier grand symposium par une vision panoramique du TSH masculin. Son exposé très positif a commencé par une kyrielle d'interrogations.

Le seuil d'action des androgènes n'est peut-être pas le même pour les vaisseaux, les os, les muscles et le cerveau et la libido. Et il serait souhaitable de le déterminer pour chaque organe, ce qui supprimerait toute discussion sur le taux à partir duquel on doit commencer à penser à proposer à un homme avançant en âge une hormonothérapie. En outre il faut envisager la mise au point de SARM (Selective Androgen Receptor Modulators) qui seraient dépourvus d'effets nocifs sur la prostate.

En ce qui concerne les traitements c'est toute la panoplie des hormones qu'il faudra utiliser en ne se contentant pas de rechercher la dose mais également les séquences efficaces car il se pourrait qu'un traitement intermittent soit plus bénéfique que l'administration continue. Bref il n'est pas exclu que la mise au point d'un THS M parfait n'exige... un bon siècle de recherche.

Or en 1903 Elie Metchnikoff, prix Nobel de médecine a écrit ... " Old age will be postponed so much that men of 60 to 70 years of age will retain their vigor and will not require assistance " Il y avait dans la salle, en particulier parmi les grands responsables du congrès de nombreux sexagénaires et au delà, qui n'étaient accompagnés par aucun ou aucune assistante. Les progrès en général de la santé des mâles en un siècle, comme l'avait dit E.E. Baulieu, ont été constants. Et cela en dehors de toute hormonothérapie, que seront-ils lorsque celle-ci sera administrée selon des méthodes rigoureusement scientifiques? On se prend à rêver !

Quant à Altwein (Munich-Allemagne) qui devait traiter des risques de l'androgénotherapie, il s'est contenté de décrire les signes de l'andropause, montrant de ce fait même, qu'il estimait que ces effets adverses éventuels ne sont guère préoccupants. Et il a terminé son exposé sur le rappel des foyers de cancers localisés dont le nombre s'accroît avec l'âge.

En fait, la raison de cette carence générale de connaissances avait été donnée par Madame Tenover qui, au cours d'un symposium de Saint Louis, a insisté sur le questionnaire qui lui permettait de décider quand on devait demander le dosage de la testostérone biodisponible, qui, selon son équipe confirmant les dires de Vermeulen est le meilleur critère d'hypoandrogénie.