

En Direct du Congrès : Aging Male, 9-12 Février 2006, Salzburg, Autriche.

Jacques BUVAT

La cinquième édition du congrès biennal de l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) a cette fois eu lieu dans la ville de Mozart, et a accueilli plus de 1000 participants, soit une progression de plus de 25% depuis l'édition précédente (Prague, 2004). Il est à noter que l'ISSAM va prochainement élargir son champs d'études à la Santé de l'homme en général, et pour cette raison modifier son nom (International Society for the Study of Men's Health and Aging).

Comme les précédents ce congrès a été consacré principalement au rôle des androgènes et à l'intérêt du traitement par la testostérone dans les différentes manifestations somatiques, sexuelles et psychologiques du vieillissement masculin. Parmi les présentations dont l'apport a été le plus significatif, celles qui ont résulté de l'analyse de la troisième vague des résultats de la Massachusetts Male Aging Study (MMAS), réunies en un symposium de 2 heures.

MMAS : les révélations de la troisième vague

Chacun a entendu parler de la célèbre MMAS, première étude épidémiologique de l'époque moderne qui ait été consacrée à l'étude scientifique de la prévalence de la Dysfonction Erectile (DE) aux Etats-Unis. John Mc Kinlay a rappelé que de 1987 à 1989 un échantillon de 1703 hommes âgés d'au moins 40 ans et représentatifs de la communauté de Boston avait bénéficié de la première évaluation (vague 1), que de 1995 à 1997 1156 de ces hommes avaient pu être réévalués (vague 2), et qu'on disposait depuis peu des premiers résultats de la seconde réévaluation ayant porté sur 853 hommes provenant de la même cohorte initiale et maintenant

âgés de 55 à 85 ans (vague 3). Deux autres réévaluations sont prévues en 2007 et 2012. La MMAS est donc une étude longitudinale, ce qui élimine les biais des études cross-sectionnelles. Elle reste aujourd'hui la seule grande étude épidémiologique longitudinale de la DE et constitue également la plus importante base de données consacrée à l'endocrinologie masculine puisque plus de 15 hormones ont été dosées et redosées lors de chaque évaluation. Le symposium a permis de présenter des analyses cherchant à répondre à 4 questions.

La DE est-elle comme le suggèrent plusieurs études rétrospectives un témoin de la maladie vasculaire et plus particulièrement du risque d'accident cardio-vasculaire de type infarctus chez l'homme agé ?

On sait que la prévalence de la DE est augmentée chez les hommes atteints de maladies cardio-vasculaires, que celle des maladies cardio-vasculaires l'est aussi chez les hommes avec DE. Maladies cardiovasculaires et DE partageant par ailleurs les mêmes facteurs de risque. L'artériosclérose est un processus systémique, mais il se peut que du fait de leur faible calibre, les artères péniennes soient plus vite exposées au risque d'occlusion. Beaucoup pensent aujourd'hui que la DE pourrait être un symptôme sentinelle, révélateur d'une maladie cardiovasculaire (CV) sous-jacente, et prédicteur d'accidents graves comme infarctus du myocarde et

Correspondance :

Dr Jacques BUVAT - CETPARP, Lille -
Email Jacques@buvat.org

accident vasculaire cérébral. La confirmation de cette hypothèse pourrait avoir des conséquences majeures en terme de santé publique. Les études sur lesquelles elle repose comportent cependant des limitations, de par leur nature rétrospective ou cross-sectionnelle, et du fait qu'elles ne portent que sur des populations limitées, généralement constituées de sujets sélectionnés.

AB Araujo et coll. ont analysé les données de la MMAS dans cette perspective. On sait que la MMAS classe les DE en 4 degrés selon leur gravité : absente, minime, modérée, et complète (pénétration impossible). Le risque d'évènement CV significatif de type infarctus du myocarde (IM) a pu être évalué chez 1194 hommes (13896 années-sujet) et celui d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez 1425 hommes (17096 années-sujet). Deux cent vingt deux IM et 99 AVC sont survenus au cours des quinze années de suivi, avec une incidence apparemment significativement augmentée chez les hommes avec antécédent de DE modérée ou complète (respectivement 20,6 et 22,6‰ en ce qui concerne les IM contre 14,5‰ chez les hommes sans DE, et respectivement 9,4 et 7,8‰ en ce qui concerne les AVC contre 4,7‰ en l'absence d'antécédent de DE). Cependant toute signification statistique disparut lorsque les données furent ajustées en fonction de l'âge (IM : 27,6 vs 23,8‰, AVC : 9,1 vs 10,4‰). Les données ont également été ajustées en fonction des différents facteurs de risque cardio-vasculaire, ce qui n'a pas révélé de différence plus significative, sauf en ce qui concerne la prédiction des AVC chez les fumeurs, significativement plus fréquents en cas d'antécédent de DE (Risque Relatif –RR- 2,95 ; Intervalle de Confiance –IC- 1,33-6,53).

En conclusion la MMAS 3 ne confirme pas le fait que la DE soit un symptôme prédicteur de la maladie coronarienne. Elle est par contre un prédicteur puissant du risque d'AVC chez les sujets fumeurs, mais pas chez les non fumeurs.

Les auteurs s'attachent actuellement à croiser leurs données avec la survenue d'évènements de vie significatifs, l'existence de symptômes psychologiques, et la présence de facteurs de risque cardio-vasculaire afin de tenter de répartir les DE en probablement organiques ou psychologiques, la fréquence des rémissions de la DE (voir ci-après) suggérant celle de DE à prépondérance psychogène susceptibles d'interférer dans l'évaluation de la valeur prédictive de la DE vis-à-vis des événements CV.

2. Quelle est l'évolution naturelle de la DE ?

Pour répondre à cette question T.G. Travison, R. Shabsigh et coll. ont analysé l'évolution longitudinale des symptômes de DE entre 1987 et 1997, soit avant qu'apparaissent sur le marché les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V, premiers traitements véritablement actifs de la DE (lancement du Viagra®, aux USA en 1998). Les principaux résultats de cette évaluation apparaissent dans le Tableau 1. On peut constater que parmi 323 sujets qui présentaient une DE minime ou modérée lors de l'évaluation initiale, 33% furent trouvés aggravés 10 ans plus tard, parmi lesquels 69% étaient passés au stade de DE complète, mais 35% furent au contraire trouvés améliorés, parmi lesquels 81% étaient en rémission complète. Trente et un pour cent des sujets avec DE initialement complète (impossibilité de pénétrer) avaient également récupéré une fonction érectile normale 10 ans plus tard.

Les rémissions complètes survinrent significativement plus souvent en cas de DE minime ou modérée qu'en cas de DE complète (32% versus 23%) et les progressions jusqu'au stade de DE complète significativement plus souvent dans les cas modérés que dans les cas minimes (32% versus 20%). L'âge, l'index de masse corporelle (BMI) et le fait de trouver une partenaire sexuelle chez ceux qui n'en avaient pas s'avérèrent significativement associés avec la survenue d'une rémission.

Tableau 1: Evolution longitudinale des symptômes de DE entre 1987 et 1997 (Travison et al.).

1997-1999 1987-1989	Nombre de cas	Absente	Minime	Modérée	Complète
DE minime	246	32%	35%	13%	20%
DE modérée	77	14%	23%	30%	32%
DE complète	78	31%	6%	5%	58%
Tous les cas de DE	401	28%	27%	15%	30%

En conclusion l'évolution naturelle des DE ne semble se faire vers l'aggravation que dans un tiers des cas, et de façon inattendue se fait dans un tiers des cas vers l'amélioration et même le plus souvent la rémission complète. Ceci est particulièrement le cas chez les sujets jeunes, minces, et qui trouvent une partenaire sexuelle alors qu'ils n'en avaient pas. De quoi nous inciter à la modestie !

3. La diminution avec l'âge des androgènes joue-t-elle vraiment un rôle dans le déclin physique des hommes vieillissants ?

Afin de répondre à cette question O'Donnell et coll. ont comparé l'évolution longitudinale des taux de testostérone totale, de sa forme biologiquement active, la testostérone biodisponible, de la déhydroépiandrostérone (DHEA) et de son sulfate, quatre hormones qui diminuent graduellement avec l'âge, à celle de différents tests de performance physique. Les taux de chacune des quatre hormones se sont avérés significativement corrélés à certains paramètres de la performance physique jusque un seuil spécifique à chacune d'entre elles, toute corrélation disparaissant au dessus de ces seuils.

Ces résultats suggèrent qu'une supplémentation en testostérone ou en DHEA pourrait contribuer à ralentir le déclin physique des hommes dont les taux des hormones correspondantes se trouvent en dessous de ces seuils. Ce qui reste à confirmer dans des études prospectives !

4. Quelle est la nature de la relation entre déficit androgénique et Syndrome Métabolique ?

Le Syndrome Métabolique, qui associe obésité abdominale et viscérale, hypertension, hyperlipidémie, et résistance à l'insuline évoluant vers le diabète est à la mode. On sait qu'il est significativement associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire, ainsi qu'à l'existence d'une DE et à la présence d'un hypogonadisme habituellement considéré secondaire au syndrome, mais susceptible d'en aggraver les troubles métaboliques. Trivison, Kupelian et al. ont testé l'hypothèse selon laquelle le déficit androgénique pourrait en fait être la cause du Syndrome Métabolique, et non pas (seulement) sa conséquence. Pour cela ils ont suivi de façon longitudinale, et pendant près de quinze ans, une cohorte de 950 hommes qui ne présentaient pas initialement de Syndrome Métabolique. Ils ont ainsi constaté qu'un taux abaissé de testostérone ou de Sex hormone Binding Globulin (SHBG) constituait un facteur de

risque significatif pour le Syndrome Métabolique, particulièrement chez les hommes de poids normal (BMI < 25). Ces hommes présentaient en effet avec le temps une augmentation de l'incidence de ce syndrome de respectivement 41 et 65% pour chaque diminution d'une déviation standard des paramètres correspondants. Par ailleurs l'existence lors de l'évaluation initiale d'un « déficit androgénique clinique » défini par l'association d'un taux abaissé de testostérone à des symptômes cliniques compatibles avec le diagnostic d'hypoandrogénie doublait à terme le risque relatif de Syndrome Métabolique chez les hommes avec BMI initialement <25 (RR 2,51, IC 1,12-5,65), alors que l'augmentation du risque n'était pas significative en cas de BMI initialement > 25.

Ces résultats suggèrent donc que **l'abaissement des taux de testostérone et de SHBG, tout comme la présence d'un déficit androgénique clinique, sont des facteurs prédictifs significatifs de l'apparition d'un Syndrome Métabolique, particulièrement chez les hommes d'âge moyen ne présentant pas d'excès pondéral (BMI < 25).** Ces différents paramètres pourraient constituer des signes d'alerte susceptibles de déboucher sur une intervention préventive chez ces hommes non obèses.

REFERENCES

- ARAUJO A.B., TRIVISON T.G., KUPELIAN V., O'DONNELL A.B., MCKINLAY J.B. : Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in aging men : Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Aging Male* 2006, 9 : 61 (abstract 225).
- MCKINLAY J.B. : Introduction to the Massachusetts Male Aging Study (MMAS) : A longitudinal investigation of aging and health. *The Aging Male* 2006, 9 : 61 (abstract 224).
- O'DONNELL A.B., TRIVISON T.G., TENOVER J.L., MCKINLAY J.B. : Testosterone, dehydroepiandrosterone and physical performance in older men : Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Aging Male* 2006, 9 : 62 (abstract 227).
- TRIVISON T.G., KUPELIAN V., PAGE S.T., ARAUJO A.B., BREMNER W.J., MCKINLAY J.B. : The relationship between hormones and metabolic syndrome : Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Aging Male* 2006, 9 : 62 (abstract 228).
- TRIVISON T.G., SHABSIGH R., KUPELIAN V., ARAUJO A.B., O'DONNELL A.B., MCKINLAY J.B. : Erectile dysfunction : Progression and remission. Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Aging Male* 2006, 9 : 61-62 (abstract 226).