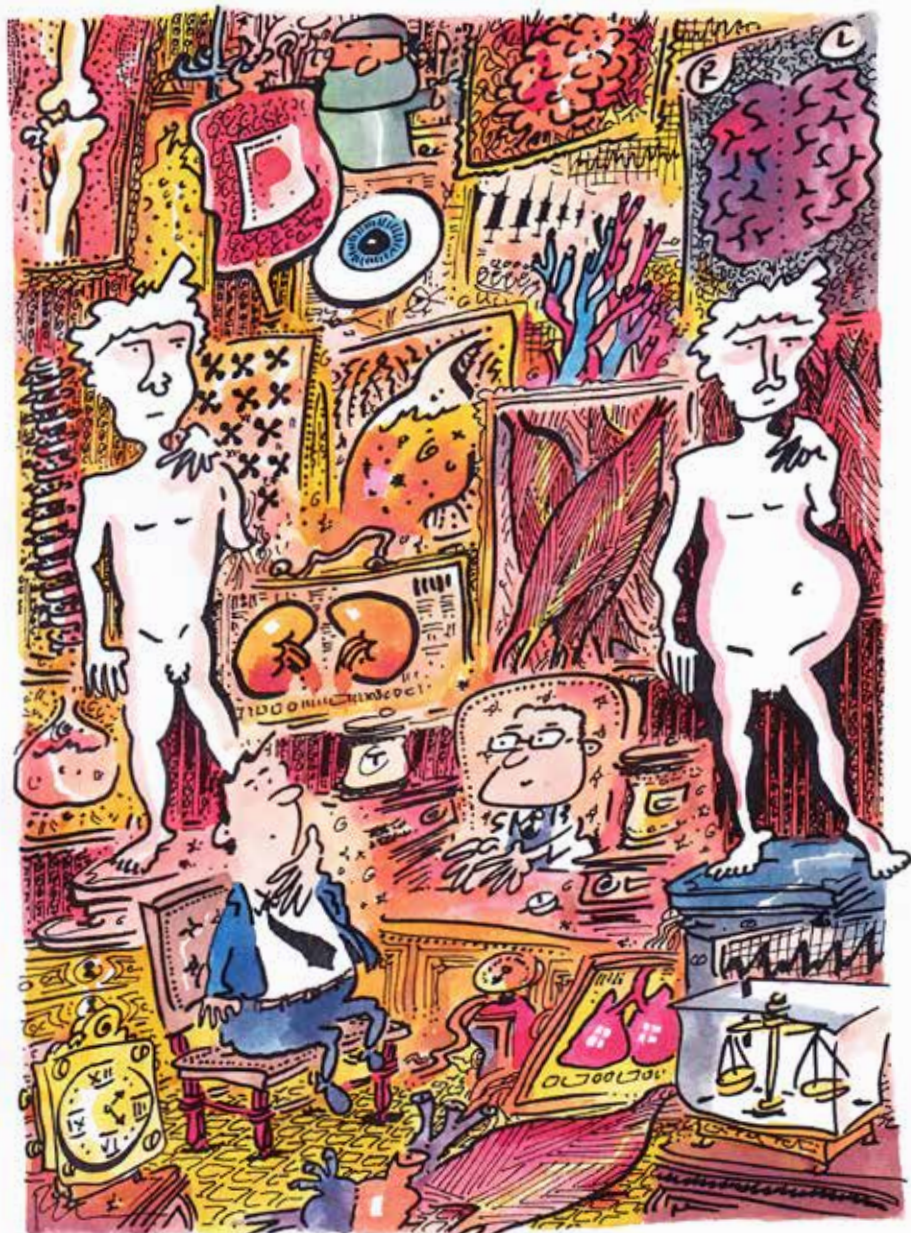




LA CARENCE EN TESTOSTÉRONE CHEZ L'HOMME

Dr Catherine Waeber Stephan
endocrinologue FMH, Fribourg

LA CARENCE EN TESTOSTÉRONE CHEZ L'HOMME

**Moins de muscles, plus de ventre,
moins de peps ...**

Et si c'était « l'andropause » ?

ou

Le DALA (déficit androgénique lié à l'âge) ?

ou

Le syndrome de la bedaine ou syndrome métabolique ?

ou

L'hypogonadisme ?

Tout ce que vous aimeriez savoir sur l'homme d'ADAM
à A.D.A.M. (androgen deficiency of the aging male).



Auteur du guide : Dr Catherine Waeber Stephan,
endocrinologue FMH, spéc. en endocrinologie de la reproduction,
ménopause, andrologie
Clinique Générale Ste-Anne, Rue Hans-Geiler 6, 1700 Fribourg

Edition 2015

Avec le soutien de Bayer (Schweiz) AG



Bayer HealthCare

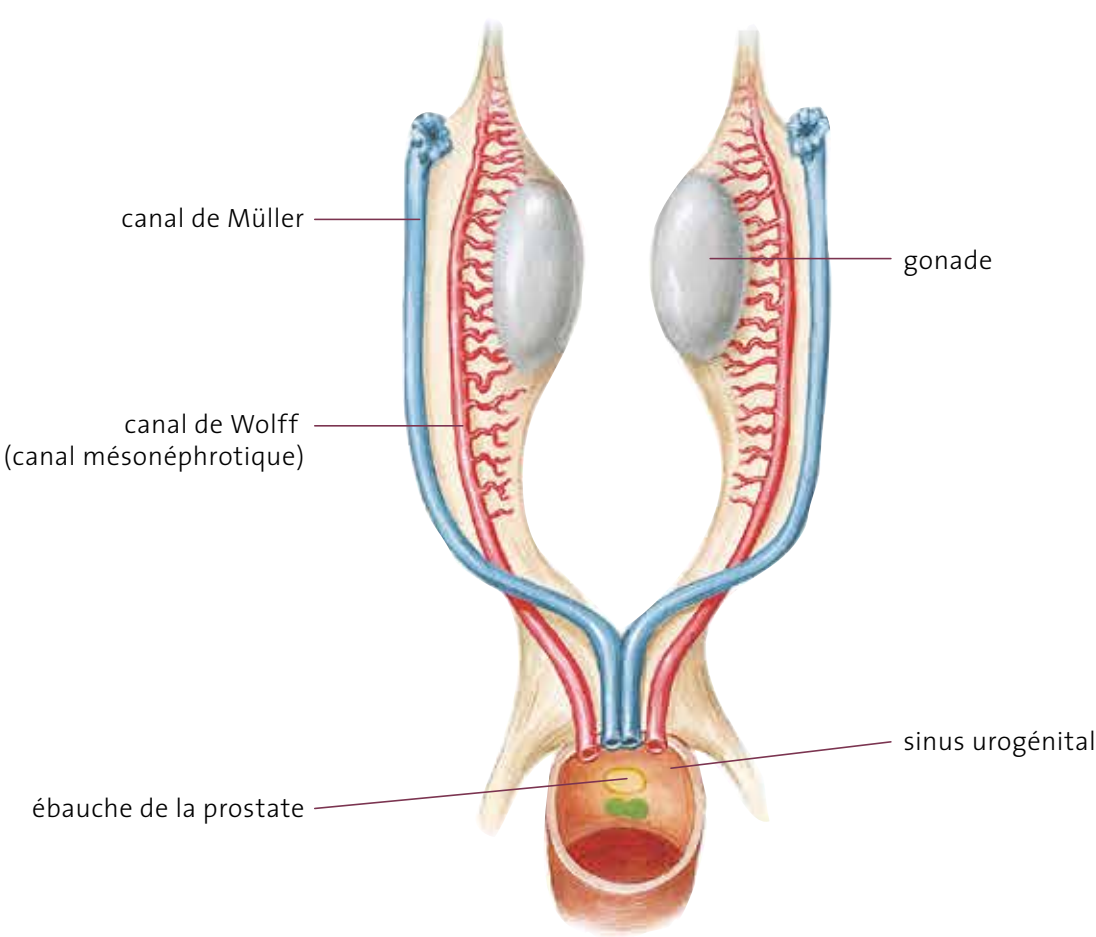
Illustration : Pécub

CHAPITRES

I.	Les gonades	7
I.A)	La fonction des gonades	16
I.B)	Le rôle de l'hypophyse et de l'hypothalamus	18
II.	From ADAM to A.D.A.M. (androgen deficiency of aging male) ou l'histoire de la testostérone au cours de la vie	21
II.A)	De l'hormone à l'action hormonale sur l'organe-cible	23
II.B)	Carence en testostérone : un diagnostic pas si évident	24
II.C)	Méthodes de dosage de la testostérone	27
III.	Les multiples facettes de l'hypogonadisme masculin	29
III.A)	Exemples	33
III.B)	Qu'en est-il de l'hypogonadisme de l'homme vieillissant ?	39
III.C)	Le syndrome de la bedaine ou syndrome métabolique !	41
IV.	Alors qui traiter et comment traiter ?	45
IV.A)	Qui traiter ?	46
IV.B)	Comment traiter ?	46
IV.C)	Bilan avant traitement	48
V.	Testostérone et cœur	51
VI.	Bibliographie	55

I. LES GONADES

Les testicules chez l’homme 46,XY, les ovaires chez la femme 46,XX sont les organes de la reproduction dont la fonction première est d’assurer la descendance.



Indifférencié

Homme

Femme

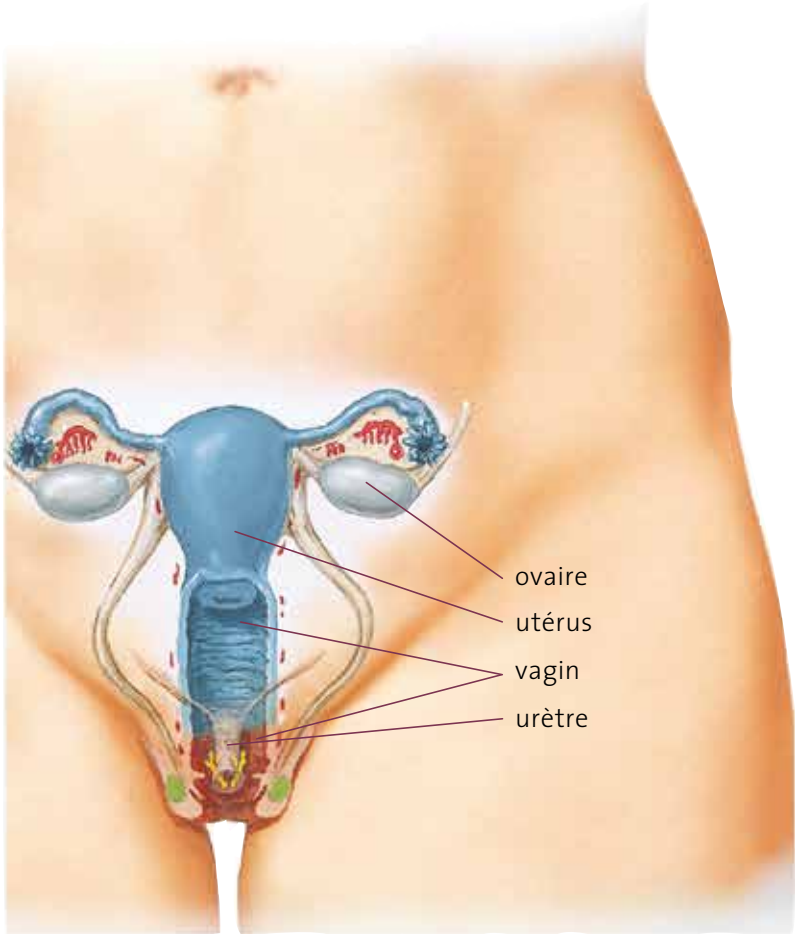
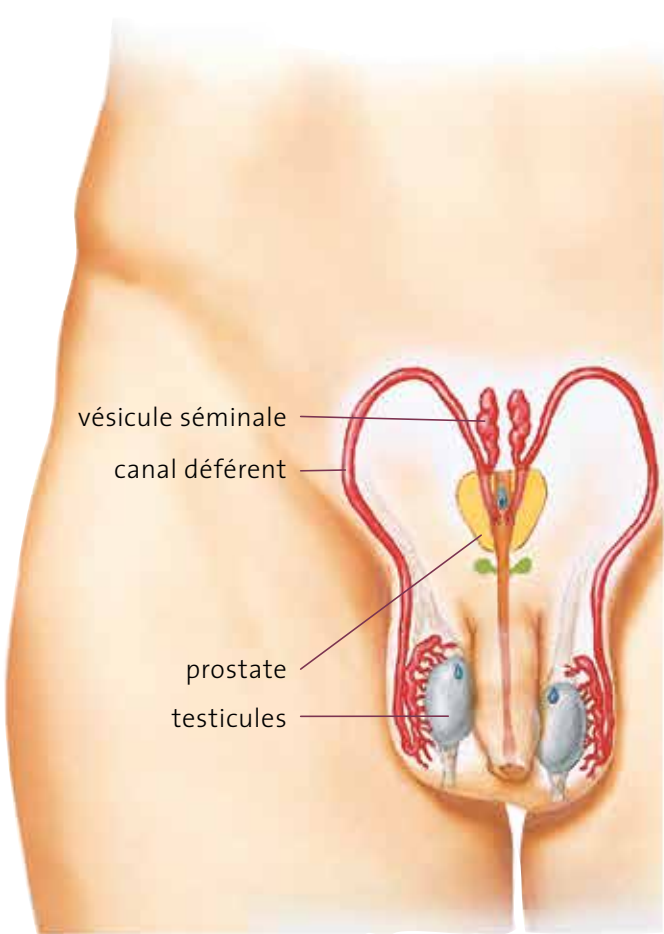


Figure 1 : embryogenèse testicules – ovaires

Coupe paramédiane (sagittale)

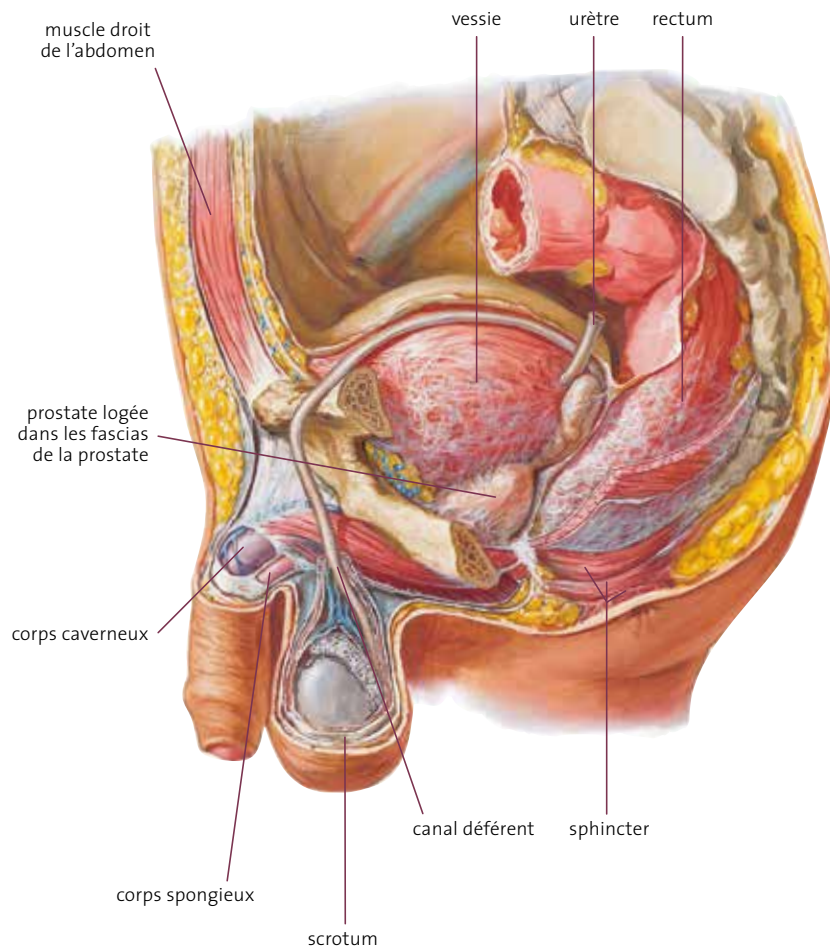
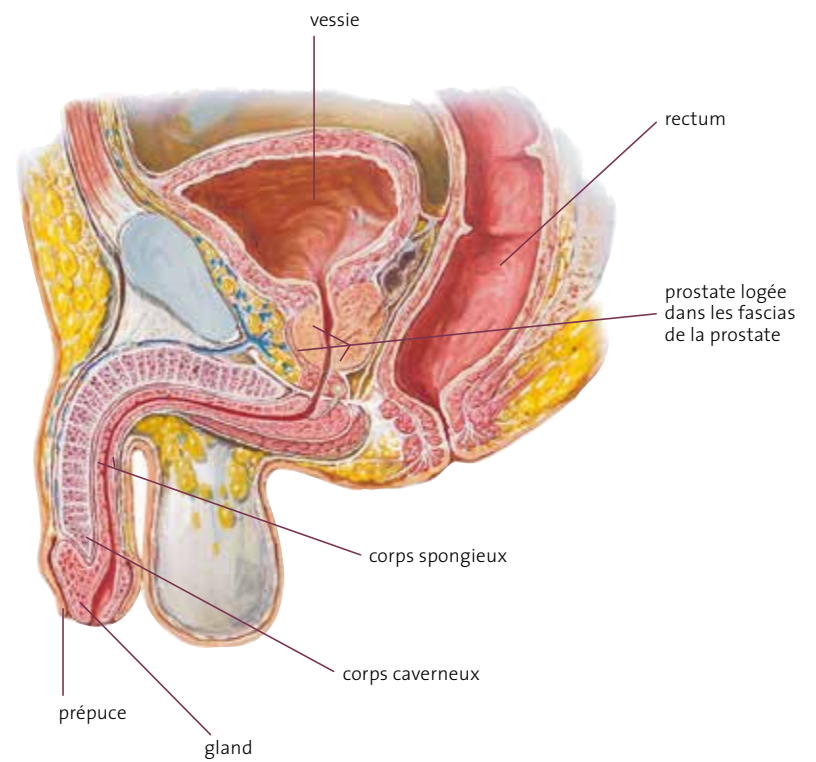


Figure 2 : appareil uro-génital masculin

Coupe médiane (sagittale)



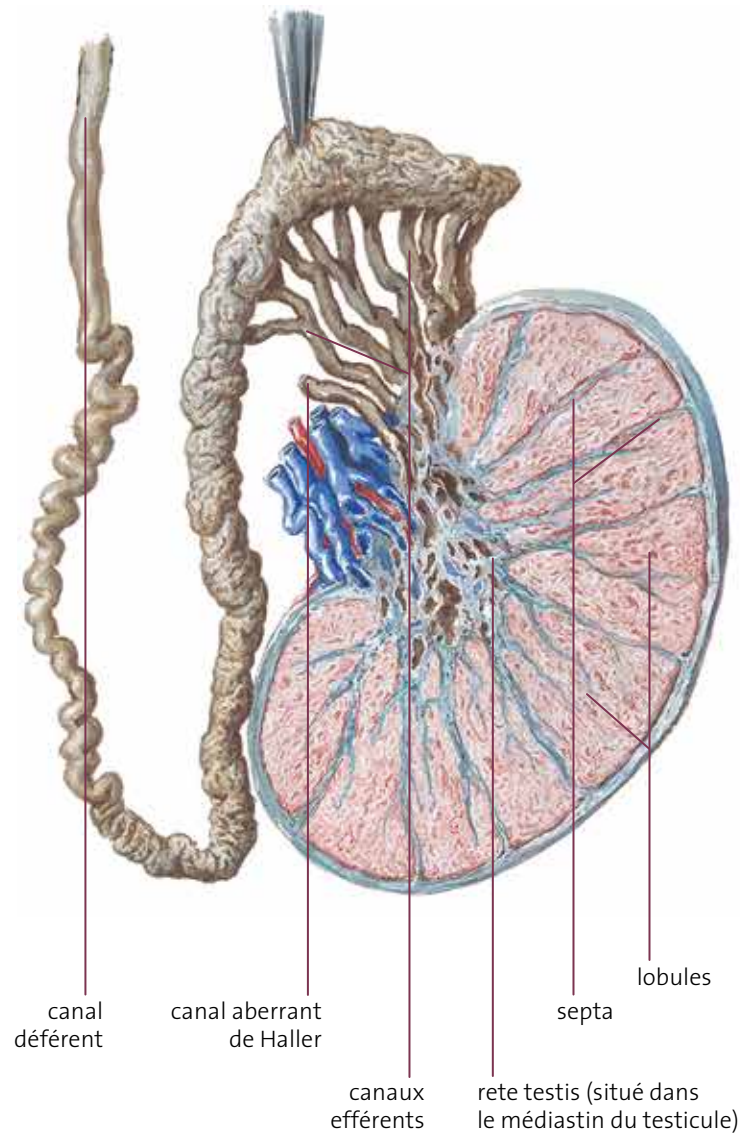
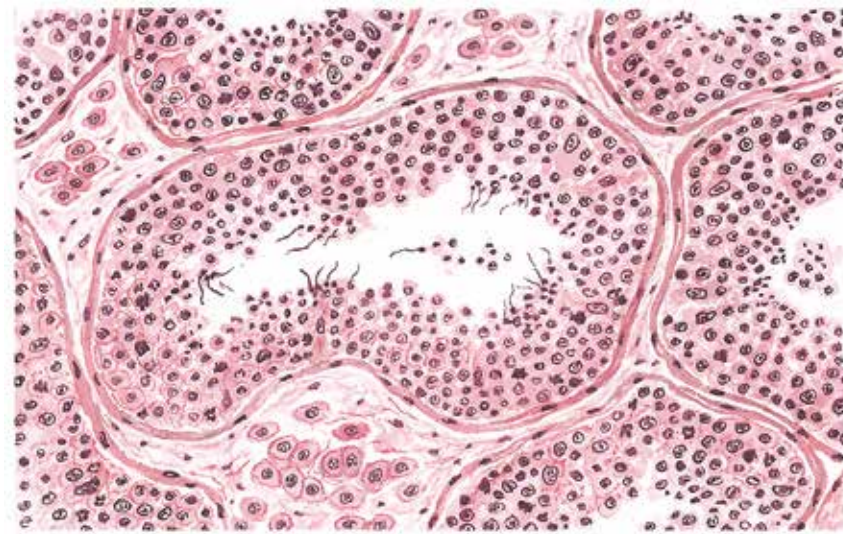
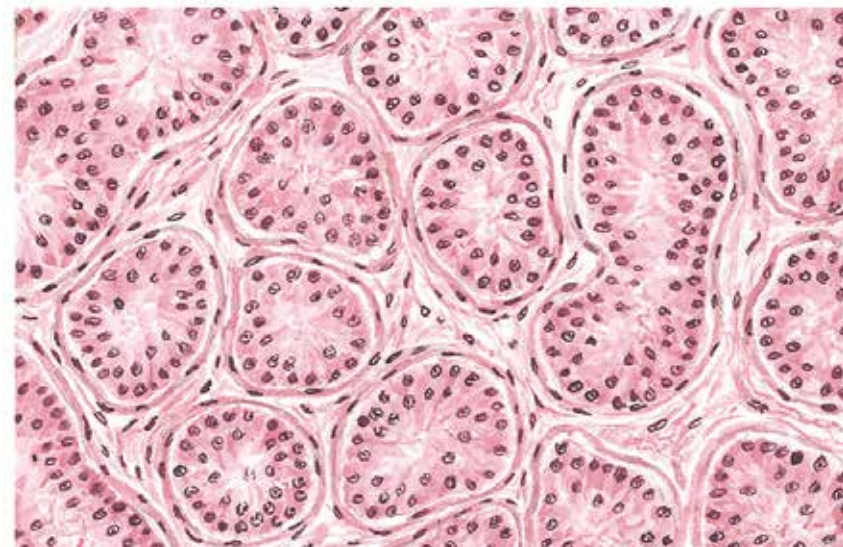


Figure 3 : anatomie et histologie des testicules



testicule adulte



testicule infantile

Spermatogenèse

(les flèches indiquent des stades successifs au cours du développement, x1200, réduit de moitié)

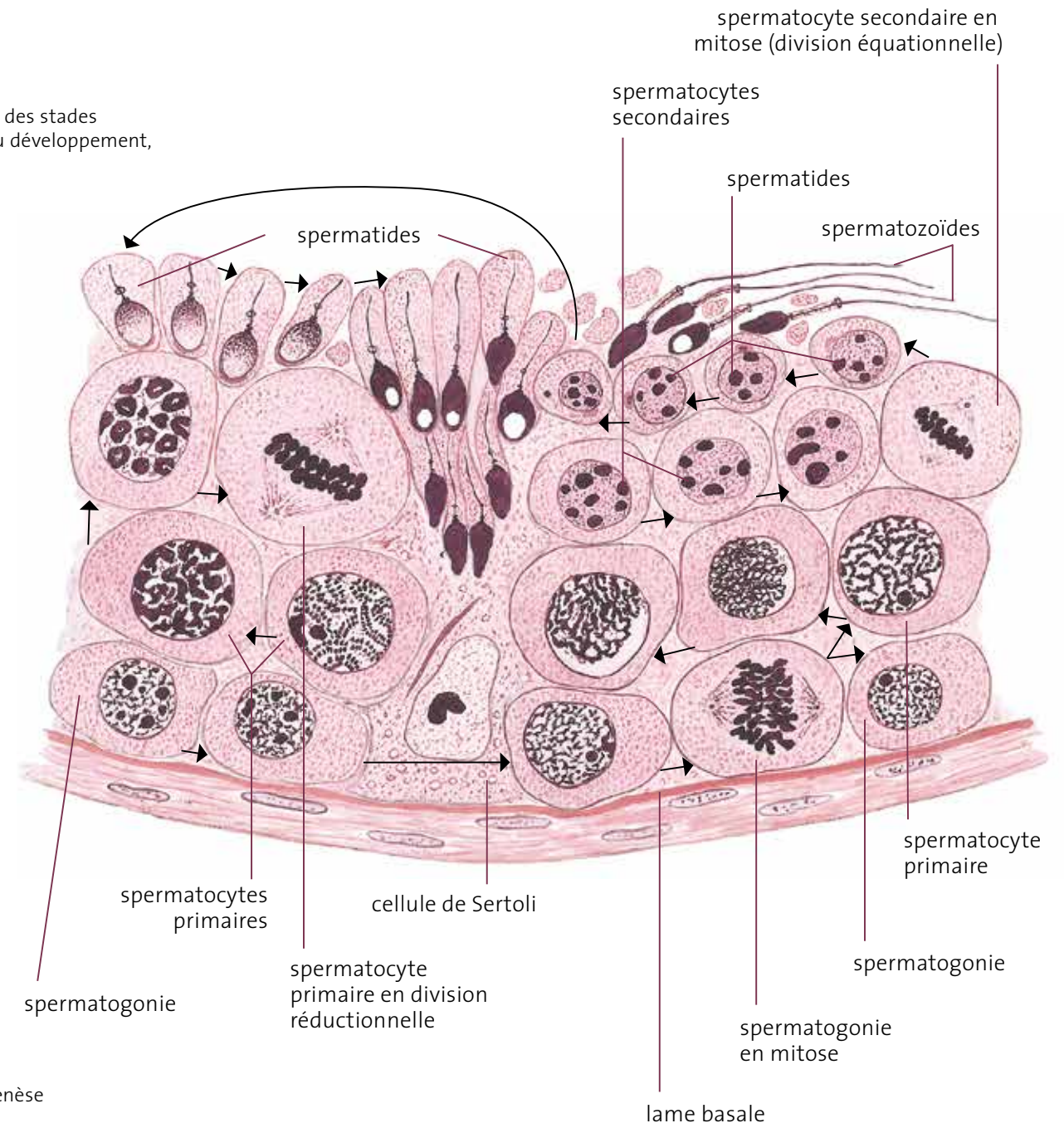


Figure 4 : spermatogenèse

I.A) LA FONCTION DES GONADES

Depuis des millénaires, la fonction des gonades est programmée génétiquement pour fabriquer des spermatozoïdes dans les testicules et des œufs (ovocytes) dans les ovaires.

Pendant l'enfance, les gonades sont au repos.

Au moment de la puberté, les testicules chez le garçon commencent à produire la *testostérone*, l'hormone mâle, qui va développer les organes sexuels secondaires (le pénis, la prostate), la musculature, la mue (changement de la voix), l'arrêt de la croissance des os, la pilosité masculine et la barbe, le mental masculin et permettre la *spermatogenèse*, c'est-à-dire la production des spermatozoïdes dans les tubules séminifères.

Chez le garçon, au moment de la puberté, c'est la prolifération des tubules qui va entraîner l'augmentation de la taille et de la consistance des testicules de 3 ml à > 15 ml.

Dans les tubules, ce sont les cellules de Sertoli qui vont participer à la spermatogenèse : c'est ici que se déroule la transformation des cellules souches spermatogonies en spermatozoïdes, ce qui prend environ 72 jours.

Les testicules contiennent des millions de tubules qui vont fabriquer chaque jour entre 300 et 500 millions de spermatozoïdes !

On imagine les besoins énergétiques nécessaires à cette spermatogenèse et c'est à ce niveau qu'interviennent **divers facteurs environnementaux** : les tubules sont délicats et détestent la chaleur. La position des testicules dans les bourses, à l'extérieur du corps, n'est pas une élucubration de notre créateur mais bien voulue pour obtenir une température de 35° C. Toutes les situations qui engendrent une augmentation de cette température vont entraîner des perturbations de la qualité des spermatozoïdes comme p. ex. les testicules non

descendus à la naissance, qu'il faut opérer au plus vite et certaines professions à risque. Les obèses souvent assis et portant des jeans serrés présentent également un risque accru d'avoir une mauvaise qualité de sperme !

Contrairement aux femmes dont la réserve en œufs (ovocytes) diminue inexorablement dès la naissance, la spermatogenèse ne s'épuise pas avec l'âge : la capacité de féconder d'un homme de plus de 50 ans est conservée.

Certes, la qualité des spermatozoïdes, en particulier leur patrimoine génétique, sera moins bonne mais chez l'homme, il n'y a pas d'arrêt obligatoire de la spermatogenèse. On pourrait donc conclure qu'il n'y a pas « d'andropause » équivalente à la ménopause qui touche toutes les femmes.

Parmi les autres facteurs qui influencent la qualité de la spermatogenèse et la capacité de féconder, il y a les virus (dont celui des oreillons), le tabagisme (manque d'oxygène), l'alimentation pauvre en fruits et légumes (vitamines A, C, E) et riche en graisse et sucre, mais aussi les perturbateurs endocriniens (pesticides, hormones, etc.).

Le rôle de l'homme dans la fonction de reproduction est de produire des spermatozoïdes (entre 300 et 500 millions/jour) dans les tubules et de la testostérone dans les cellules de Leydig pour « être fit en forme » pour aller chasser et nourrir la famille (à l'époque de l'homme des cavernes !).

La production de testostérone est *indépendante* de la spermatogenèse, contrairement aux femmes qui produisent leurs hormones sexuelles au cours du cycle menstruel et parallèlement à la maturation de l'ovocyte.

I.B) LE RÔLE DE L'HYPOPHYSE ET DE L'HYPOTHALAMUS

L'hypophyse est une petite glande endocrine (qui produit des hormones) située derrière le nez, sous le cerveau. Elle est suspendue comme une petite cerise à **l'hypothalamus**, une région en fait « primitive » de notre cerveau, dont vont dépendre la production d'hormones de croissance, le contrôle de la fonction thyroïdienne, surrénalienne et des gonades (ovaires et testicules), selon le principe du thermostat.

Exemple : quand il fait froid, le thermostat (hypothalamus – hypophyse) enclenche le chauffage (thyroïde, surrénales, gonades) via des hormones de stimulation appelées trophines. Ceci entraîne la production de chaleur (production d'hormones périphériques) et une augmentation de la température ambiante (augmentation du taux hormonal sanguin), ce qui va à son tour déclencher le thermostat et faire baisser la température, etc.

On parle de *rétrocontrôle négatif* quand l'augmentation du taux hormonal va freiner l'hypothalamus – hypophyse et de *rétrocontrôle positif* (très rare) quand l'augmentation du taux hormonal stimule la sécrétion hypophysaire. C'est p. ex. le cas au moment de l'ovulation : l'augmentation des œstrogènes entraîne le pic ovulatoire de LH.

Les hormones hypophysaires qui contrôlent la fonction des gonades sont les gonadotrophines, LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante), qui dépendent quant à elles de la sécrétion de la GnRH (gonadotrophine – releasing – hormone) d'origine hypothalamique (voir figure 5).

Chez la femme en période fertile (généralement entre 15 et 40 ans), la production des gonadotrophines est très complexe. C'est l'hypothalamus qui joue ici un rôle essentiel : il décide si la future mère est dans

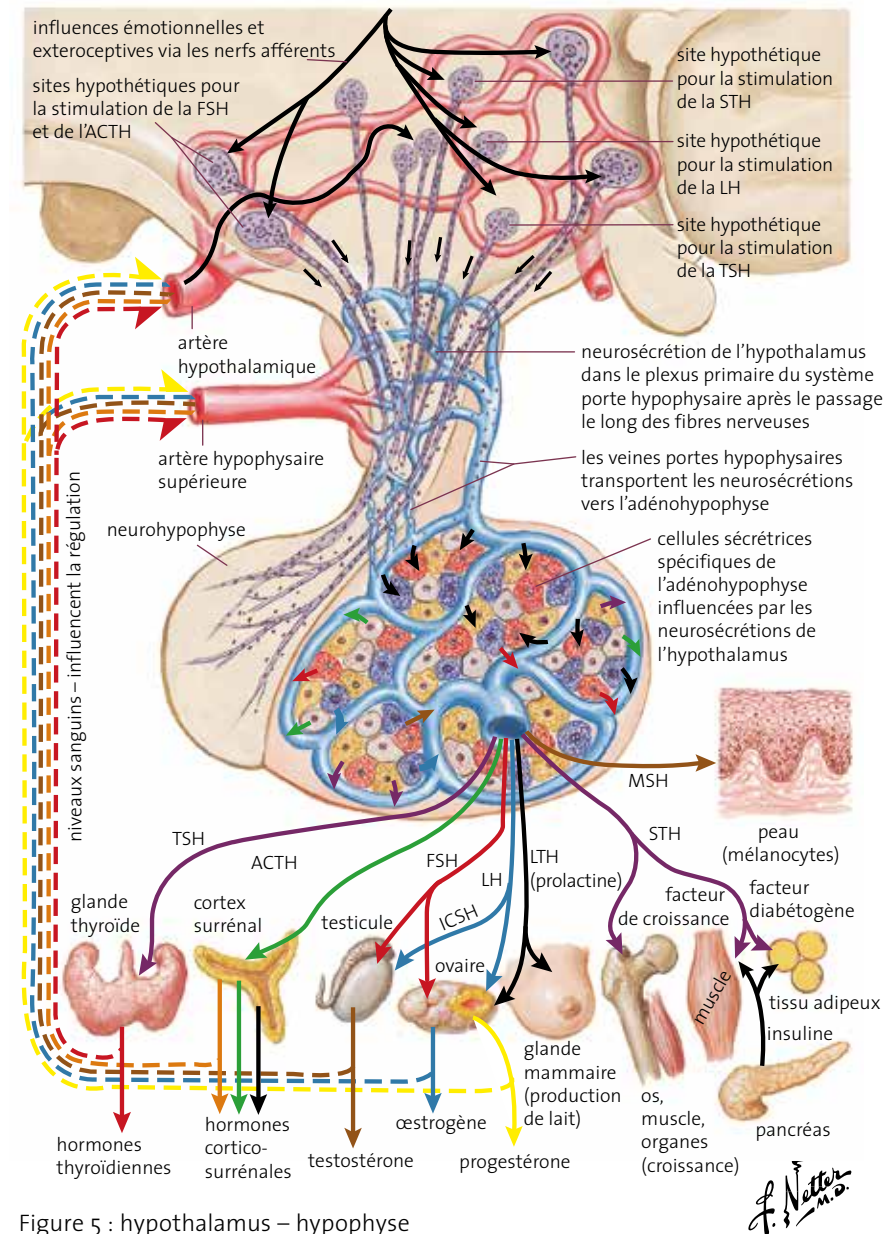


Figure 5 : hypothalamus – hypophyse

une situation apte pour une grossesse en fonction de son état nutritionnel, de ses habitudes, de sa personnalité et du stress, de son activité sportive, etc.

Chez l'homme, dès la puberté, la production des gonadotrophines est moins « sensible » au niveau hypothalamique. Ceci explique pourquoi une production quasi constante de millions de spermatozoïdes a lieu chaque jour sous l'effet de la FSH et la contribution des cellules de Sertoli.

De son côté, la production de la testostérone par les cellules de Leydig, qui se situent dans les testicules entre et en dehors des tubules, va dépendre de la LH et de très nombreux facteurs comme l'âge, l'activité physique, le poids, l'indice de masse corporelle, etc. (voir figure 6).

II. FROM ADAM TO A.D.A.M (ANDROGEN DEFICIENCY OF AGING MALE) OU L'HISTOIRE DE LA TESTOSTÉRONE AU COURS DE LA VIE

La testostérone, principale hormone androgène, est fabriquée et sécrétée chez l'homme essentiellement par les cellules de Leydig des testicules. **La testostérone** est responsable du développement des caractères sexuels masculins au moment de la puberté, de l'accélération puis de l'arrêt de la croissance, du développement de la musculature et de l'habitus masculin (épaules larges, bassin étroit), de la pilosité masculine dont la barbe, du développement du larynx (la pomme d'Adam), de la mue et bien évidemment du développement du pénis, de la prostate et des vésicules séminales qui constituent les organes sexuels secondaires de l'homme (voir figure 2).

Le mental et principalement la libido sont aussi testostérone-dépendants.

Le capital osseux – qui résulte après la fin de la croissance du remodelage équilibré entre formation et résorption – va dépendre non seulement du taux de testostérone mais aussi du taux d'œstrogènes que vous produisez, Messieurs, en aromatisant une partie des androgènes en œstrogènes (hormones femelles) dans différents tissus dont les testicules (et oui), le tissu adipeux, le foie et l'os.

Donc le déficit en testostérone, quelle qu'en soit l'origine, va entraîner des symptômes sur tous ces sites d'action.

II.A) DE L'HORMONE À L'ACTION HORMONALE SUR L'ORGANE-CIBLE

C'est le principe de la clé que l'on met dans sa serrure pour ouvrir une porte, un coffre-fort, un bouchon de réservoir, etc. L'hormone, c'est la clé ; la serrure, c'est le récepteur et ouvrir la porte, c'est l'action hormonale ! Pour exemple, l'hormone « testostérone » va se fixer sur son récepteur dans la peau du visage et stimuler la barbe. La « richesse » de taux de testostérone disponible et, d'autre part, du nombre de récepteurs présents dans la peau, qui est variable selon les ethnies (la barbe d'un méditerranéen est plus drue que celle d'un asiatique !). Pour compliquer les choses, la testostérone produite par les cellules de Leydig va être liée à plus de 50% par une **protéine de transport des hormones sexuelles, la SHBG** ou « sex hormone binding globulin », qui est fabriquée dans le foie. Lorsque la testostérone est liée à la SHBG, elle ne peut pas se fixer sur le récepteur : elle est donc *inactive* !

La testostérone non liée à la SHBG qui englobe la **testostérone libre** (environ 2% de la testostérone totale) et la **testostérone liée à l'albumine** par une liaison lâche et facilement dissociable (environ 48%), est disponible et peut pénétrer la cellule-cible et s'y lier aux récepteurs spécifiques. C'est la *testostérone bio-disponible ou bio-active*. On comprend par conséquent que les variations de la production hépatique de la SHBG vers le haut ou vers le bas vont entraîner des variations concomitantes de la testostérone bio-active (voir tableau des variations de la SHBG).

II.B) CARENCE EN TESTOSTÉRONE : UN DIAGNOSTIC PAS SI ÉVIDENT

Mécanisme de régulation de la testostérone

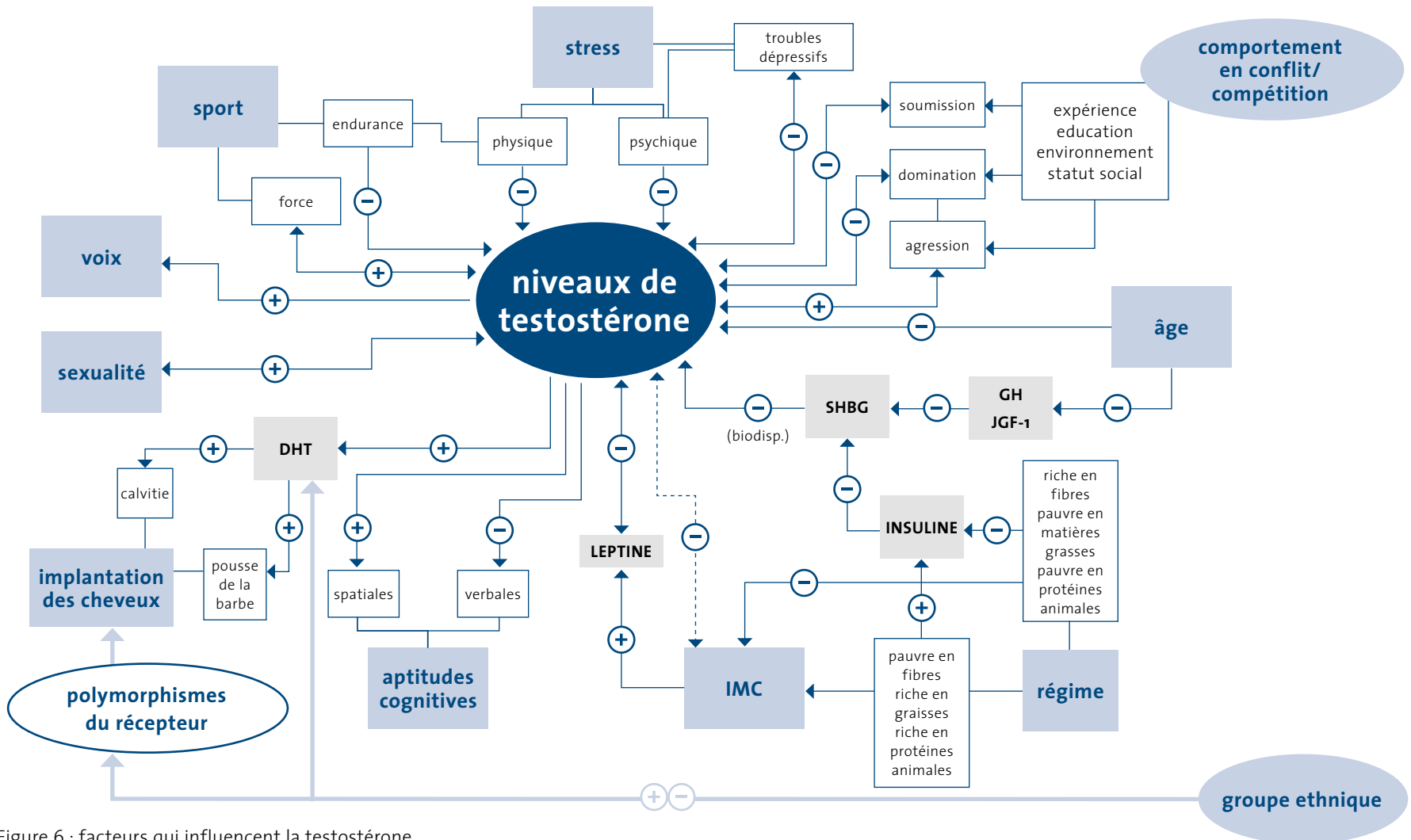


Figure 6 : facteurs qui influencent la testostérone

Testostérone plasmatique totale

Biodisponible		Non biodisponible
libre ↓	liée à l'albumine	liée à la SHBG ↓
2%	48%	50%

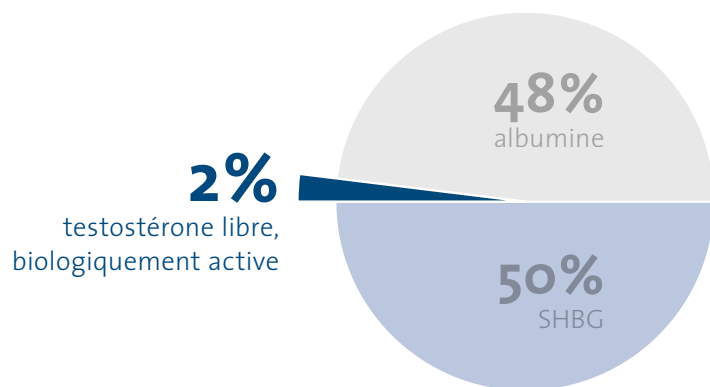
Testostérone libre = biologiquement active

Testostérone liée à l'albumine

– liaison non spécifique, rapidement biodisponible

Testostérone liée à la SHBG

– liaison spécifique, non biodisponible



Testostérone plasmatique totale = 3 testostérone

Variations de la SHBG

Augmentation ↑	Diminution ↓
– âge – hypoandrogénie – œstrogènes – hormones thyroïdiennes – anti-épileptiques	– obésité – hyperandrogénie – hyperinsulinisme – insuline, IgF1, hGH – corticoïdes – progestatifs

Cette liste ne prétend pas être exhaustive.

II.C) MÉTHODES DE DOSAGE DE LA TESTOSTÉRONE (VALEURS DE RÉFÉRENCE)

Testostérone totale plasmatique (>12 nmol/l) : c'est le dosage utilisé dans la pratique courante et le plus accessible. Dosage adéquat pour les déficits complets, inadéquat pour les déficits partiels.

Testostérone libre plasmatique : kit largement répandu mais non fiable pour évaluer la fraction libre biologiquement active.

Testostérone bio-disponible = testostérone libre + testostérone liée à l'albumine (2.1–13.6 nmol/l) (voir www.issam.ch) : elle permet d'apprécier l'androgénicité du sujet. Elle échappe aux fluctuations de la SHBG.

Index de testostérone libre (91–579 pmol/l) : il est obtenu en divisant la testostérone totale par la SHBG (voir www.issam.ch).

Testostérone libre salivaire (210–530 pmol/l) :
nouvelle méthode, pas encore établie

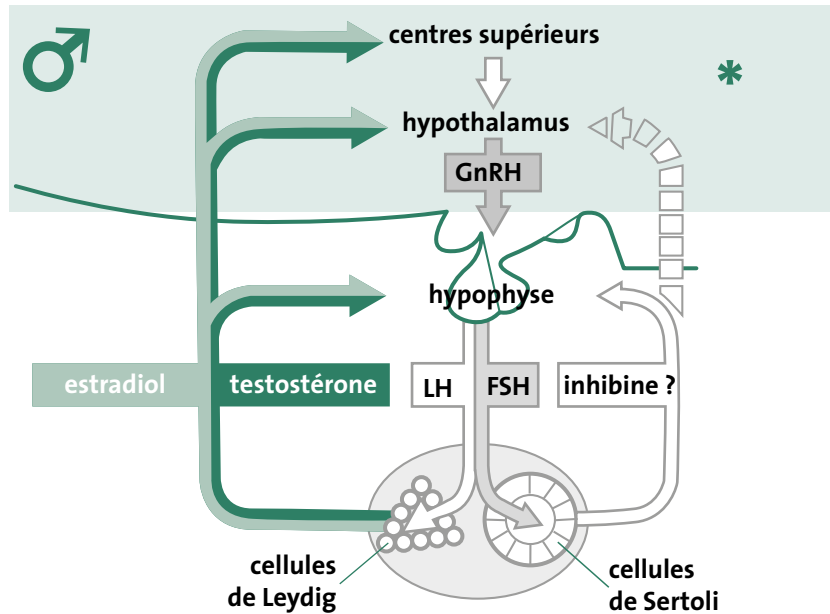
Bonne corrélation avec la testostérone libre bio-active (5 ml de salive obtenue à jeun à sec le matin).

Attention : ce test doit être mesuré par un laboratoire expert. Son analytique et son interprétation ne sont pas évidentes (Keevil et al. 2014).

En conclusion, pour évaluer le statut hormonal de l'homme, il faut doser la testostérone totale, la SHBG et l'albumine.

III. LES MULTIPLES FACETTES DE L'HYPAGONADISME MASCULIN

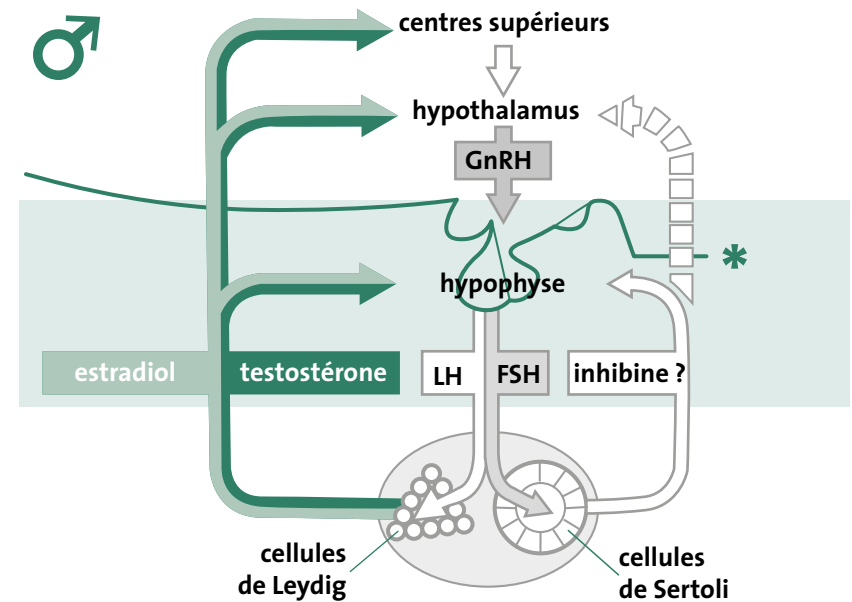
Déficit hypothalamique



adapté de Besser et al. 1987

- * Testostérone ↓, LH normale ou ↓
 ➡ Test LHRH (ex. Tintin, TCC,)

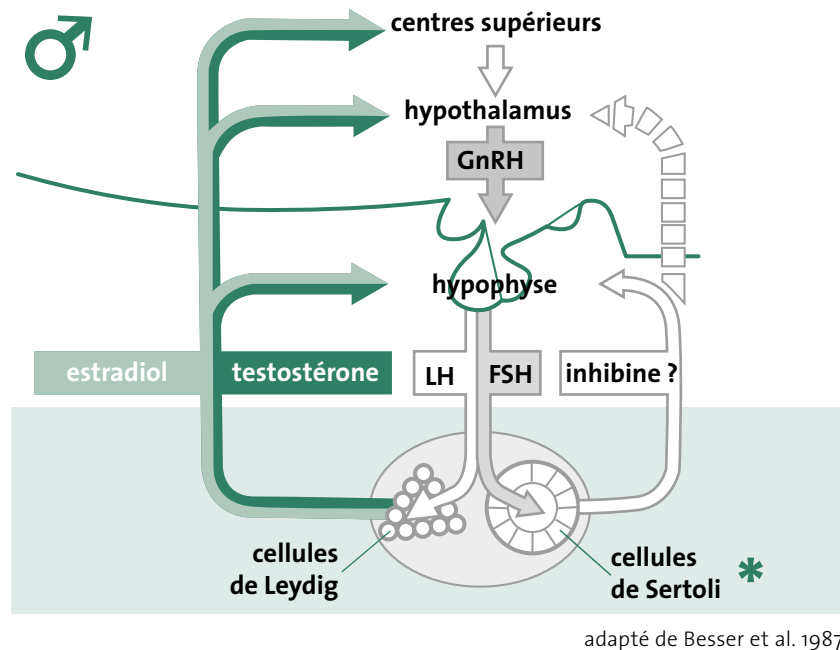
Déficit hypophysaire



adapté de Besser et al. 1987

- * Testostérone ↓↓, LH ↓↓ = déficit complet
 Pour les déficits partiels, pas de modification significative de la LH
 Ex. : hémochromatose, hyperprolactinémie, etc.

Déficit testiculaire



* Orchite, orchidectomie, chirurgie, etc.

Testostérone ↓↓, LH ↑↑

Il est évident que si l'hypothalamus ne démarre pas au moment de la puberté (syndrome de Kallmann par exemple), le garçon reste impubère. C'est l'**hypogonadisme hypothalamique**. Après la puberté, l'insuffisance hypothalamique peut se développer par exemple après un traumatisme crânien, associée à une tumeur ou à l'hémochromatose et le diagnostic peut prendre plusieurs mois voire années car les signes d'hypogonadisme s'installent insidieusement et le diagnostic n'est pas facile à poser (**hypogonadisme hypo- ou normogonadotrope ou tertiaire**).

Si le problème se situe au **niveau de l'hypophyse**, idem, mais souvent l'**hypogonadisme hypophysaire secondaire** s'accompagne d'un autre déficit ou d'une hyperprolactinémie (élévation de la prolactine, une hormone qui fait monter le lait chez la mère qui vient d'accoucher).

Dans le cas d'un **déficit testiculaire**, c'est-à-dire lorsque **les testicules sont atteints** (orchite, orchidectomie, syndrome de Klinefelter, irradiation, chimiothérapie, etc.), l'**hypogonadisme** est diagnostiqué différemment selon la localisation exacte de l'atteinte : sur la base d'une testostérone effondrée et par rétrocontrôle d'une LH élevée si les cellules de Leydig sont lésées, et sur la base de perturbations importantes du spermogramme et d'une FSH élevée si les lésions sont tubulaires (status après chimio – radiothérapie ou testicules non descendus).

C'est l'**hypogonadisme primaire ou hypergonadotrope complet** (LH et FSH élevées) ou **partiel** (FSH seule élevée).

III.A) EXEMPLES DES MULTIPLES FACETTES DE L'HYPOGONADISME MASCULIN

Toute ressemblance avec des personnes existantes ou ayant existé n'est que pure coïncidence.



A
Albert
70 ans



B
Boris
60 ans



C
Carlos
50 ans



D
David
40 ans



E
Eran
30 ans



A
Albert
70 ans

Directeur d'une imprimerie industrielle, à la retraite depuis 5 ans, il a moins de stress et plus de loisirs à consacrer à sa passion des livres anciens. Il est svelte, élégant, aux beaux cheveux blancs. Jusqu'à l'âge de 50 ans, il jouait au tennis et faisait régulièrement du ski. Depuis 5–6 ans, à cause de l'arthrose qui grippe ses genoux, le sport, il le pratique devant la télévision ; il manque de peps et malgré une alimentation équilibrée et une faible consommation d'alcool, il a perdu du poids, quelques kilos de muscles alors que son ventre reste proéminent. Sa libido ? Pas si mal, quoique ! Adieu la belle érection du matin ! Lente, très lente, voire inexistante celle qui permet d'honorer madame ! Tardive et moins abondante, l'éjaculation qui libère ! Son dos a tendance à se voûter, sa peau s'affine.

Vieillesse ou « andropause » ?

Sa testostérone totale est à 11.4 nmol/l (N >12 nmol/l), la SHBG à 65 nmol/l (N 30–71 nmol/l), la testostérone salivaire à 150 pmol/l (N > 210 pmol/l), la LH à 2.1 U/l, la FSH normale à 5.4 U/l.

Pas d'anomalie des paramètres métaboliques. Hématocrite 45%, TA 130/80 mmHg, poids 78 kg pour 176 cm, tour de taille 99 cm (N <102 cm).

Albert a un **déficit androgénique lié à l'âge** (DALA) typique, à traiter par une substitution en testostérone.



B
Boris
60 ans

Artisan serrurier indépendant, baraqué, rougeaud, grand amateur de pain, fromage et saucisson, est traité depuis 15 ans pour hypertension artérielle et hypercholestérolémie. Récemment, on lui a diagnostiqué un diabète de type 2 et des problèmes de coronaires qui ont été stentées. On lui a amputé un orteil gangrené et sa vue a baissé suite à une atteinte des yeux secondaire au diabète. Son ventre est gros, très gros et son tour de taille a encore augmenté de 110 cm à 115 cm (N <102 cm) ! Depuis environ 15 ans, il a une dysfonction érectile (érection faible), « sa lâche trop vite », qu'il impute aux traitements (7 cp/jour) de l'hypertension artérielle, du cholestérol, du diabète, de la goutte, etc. Son médecin l'interroge régulièrement sur sa consommation d'alcool (alors qu'il a sérieusement réduit la bière) pour cause de « foie gras » (stéatose hépatique non alcoolique).

Comme son père et son frère, tous deux diabétiques et cardiaques, il a une calvitie depuis l'âge de 25–30 ans.

Sa testostérone totale est à 8 nmol/l (N >12 nmol/l), la SHBG à 15 nmol/l (niveau très bas : N 30–71 nmol/l), la testostérone salivaire normale à 400 pmol/l (N > 210 pmol/l). Les paramètres métaboliques (glucose, HbA1c, cholestérols, triglycérides, acide urique, tests hépatiques) sont encore perturbés malgré les traitements et la sécrétion de l'insuline est inadéquate, typique du diabète de type 2.

Boris a un **syndrome métabolique typique avec diabète de type 2 mais pas d'hypogonadisme** ! La DE (dysfonction érectile) en est un symptôme précoce et fréquent, à traiter par un inhibiteur de la PDE5 !



C
Carlos
50 ans

Portugais, en Suisse depuis l'âge de 20 ans, est employé de banque, sédentaire, marié, sans enfants. Au moment de la puberté, il a eu les oreillons et il se souvient des douleurs très vives dans les testicules. A 30 ans, son spermogramme était catastrophique mais il n'avait pas d'hypogonadisme. Depuis l'âge de 40 ans, il se sent déprimé, il devient gras, mou et sa libido est aux abonnés absents ! Son épouse est veilleuse de nuit, ce qui l'arrange au quotidien. Par contre, pendant les vacances au soleil du Portugal, ça marche et même assez bien !

Sa pilosité corporelle très riche auparavant a sérieusement diminué de que la croissance de sa barbe. Il a souvent mal au dos et sa taille corporelle s'est réduite de 4 cm. Il est vite fatigué, essoufflé et son médecin soupçonne un début d'insuffisance cardiaque.

Sa testostérone totale est à 9 nmol/l (N >12 nmol/l), la SHBG à 30 nmol/l (N 30–71 nmol/l), la testostérone salivaire à 110 pmol/l (N >210 pmol/l), la LH à 25 U/l (N 1–8 U/l) et la FSH à 45 U/l (N 1–10 U/l).

Carlos a un **hypogonadisme hypergonadotrope** qui s'est développé insidieusement 30 ans après une orchite ourlienne (les oreillons à 15 ans). Carlos doit être traité avec de la testostérone.



D
David
40 ans

Grand sportif, il a eu un grave accident de moto avec traumatisme crânien à 38 ans. Il s'en est bien remis mais il n'a plus l'entrain ni les capacités physiques d'avant. Avec sa jeune épouse, il y a un désir d'enfant depuis 2 ans. Chez elle, tout fonctionne normalement. Par contre, son spermogramme est faiblard (il a peu de spermatozoïdes qui sont toutefois bien mobiles).

Sa testostérone est à 9 nmol/l (N >12 nmol/l), la SBHG normale à 60 nmol/l (N 30–71 nmol/l), la testostérone salivaire à 80 pmol/l (N >210 pmol/l), la LH est à 0.5 U/l, la FSH à 2 U/l, la prolactine à 25 µg/l (N <20 µg/l).

L'IRM cérébrale n'a rien révélé de particulier et n'a montré aucune lésion hypothalamo-hypophysaire.

David a un **hypogonadisme d'origine hypothalamique post-traumatique** dû à une lésion de la tige entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

Pour restaurer la spermatogenèse et la production de testostérone, il faudra le traiter avec des gonadotrophines LH et FSH ou avec de la GnRH.

A, B, C et D ont tous des valeurs de testostérone totale entre 8–12 nmol/l, la zone grise dans laquelle un diagnostic doit être posé avant de proposer un traitement.



E
Eran
30 ans

Originaire des contreforts de l'Himalaya, il est en Suisse depuis 4½ ans et travaille dans un restaurant. Son épouse l'a rejoint depuis 1½ an et le couple souhaite un bébé. Il a *zéro spermatozoïde* dans le spermo-gramme, ses testicules sont tout petits (environ 3 ml) alors que le pénis est normal, adulte. Sa stature est masculine mais il a un visage un peu poupin, une pilosité pauvre et pas de barbe, ce qui est significatif, même pour un asiatique. Depuis qu'il est en Suisse, il a pris 10 kg.

Sa testostérone plasmatique est à 2.5 nmol/l (N >12 nmol/l), la SHBG à 10 nmol/l (N 30–71 nmol/l) et la testostérone salivaire à 88 pmol/l (N > 210 pmol/l). La LH et la FSH sont élevées à 34.7 U/l, respectivement 43.3 U/l (N 1.5–10 U/l). La testostérone libre calculée par contre n'est que modérément abaissée à 83.3 pmol/l (N 91–579 pmol/l) de même que la testostérone bio-disponible à 1.7 nmol/l (N 2.1–13.6 nmol/l).

Enfin, l'index d'insulinorésistance HOMA est élevé à 7.78 (N < 2.44), l'insuline à jeun à 32.4 mU/l (N 2–20 mU/l) et le Peptide-C à 1'290 pmol/l (N 300–780 pmol/l). Le glucose à jeun est encore normal à 5.4 mmol/l mais il a déjà un bon cholestérol bas à 0.9 mmol (N > 1.2 mmol). Ses chromosomes sexuels sont en surnombre, soit 47XXY au lieu de 46XY.

Eran a un **syndrome de Klinefelter** avec des petits testicules, azoospermie (**o spermatozoïde**), **hypogonadisme hypergonadotrope** mais aussi **hyperinsulinémie** d'où la SHBG très basse, pour le moment sans diabète de type 2.

Chez lui, on ne peut pas restaurer la spermatogenèse mais il faut le traiter avec de la testostérone et une alimentation plus adéquate car le risque de développer un diabète de type 2 est fréquent dans le syndrome de Klinefelter.

III.B) QU'EN EST-IL DE L'HYPOGONADISME DE L'HOMME VIEILLISSANT ?

ou

A.D.A.M. = androgen deficiency of aging male

DALA = déficit androgénique lié à l'âge

Pourquoi le DALA ?

L'âge occasionne une réduction du nombre des cellules de Leydig et de Sertoli, une sclérose artériolaire (les petits vaisseaux nutritifs se ratatinent), un épaissement de l'enveloppe (fibrose de l'albuginée) et une réduction du volume testiculaire.

Au niveau hypothalamique, la sensibilité du thermostat est moins bonne et la sécrétion des gonadotrophines inadéquate pour la diminution de la testostérone circulante !

Quels sont les symptômes du DALA ?

Ils sont souvent difficiles à distinguer des simples changements liés à l'âge ! Baisse de la vitalité, manque de tonus, voire état dépressif, et ne sont pas des symptômes spécifiques. Par contre, une diminution de la libido, de même qu'une baisse de l'excitabilité sexuelle, la disparition des érections nocturnes ou matinales sont des signes d'appel.

Au cours du DALA, la dysfonction érectile est d'origine organique : l'érection est généralement plus longue à obtenir malgré des stimuli toujours plus insistants. La détumescence (le lâchage) est aussi plus rapide et la phase réfractaire (laps de temps après l'orgasme durant lequel l'excitation sexuelle diminue) s'allonge, ce qui entraîne au final la réduction de la fréquence des rapports sexuels. La qualité de l'orgasme est altérée par la faiblesse du volume et de l'expulsion du

sperme. Ces messieurs peuvent aussi souffrir de bouffées de chaleur (des vapeurs), de sudation excessive, de troubles de la qualité du sommeil, de fatigabilité secondaire.

L'évaluation objective des symptômes peut se faire à l'aide du score d'A.D.A.M..

Questionnaire A.D.A.M.

1. Erouvez-vous une baisse du désir sexuel ? ☐
2. Erouvez-vous une baisse d'énergie ? ☐
3. Erouvez-vous une diminution de force et/ou d'endurance ? ☐
4. Votre taille a-t-elle diminué ? ☐
5. Avez-vous noté une diminution de votre joie de vivre ? ☐
6. Etes-vous triste et/ou maussade ? ☐
7. Vos érections sont-elles moins fortes ? ☐
8. Avez-vous noté une altération récente de vos capacités ? ☐
9. Vous endormez-vous après le dîner ? ☐
10. Votre rendement professionnel s'est-il réduit ? ☐

Résultats : Un score égal ou supérieur à 3 et/ou une réponse positive aux questions 1 et/ou 7 évoquent un déficit en testostérone.

Quels en sont les signes cliniques ?

Ils sont relativement peu spécifiques mais la diminution de la masse musculaire (sarcopénie), l'adiposité abdominale associée à une augmentation de la graisse viscérale (le ventre), la diminution de la pilosité, une certaine atrophie cutanée, une gynécomastie ou adiposomastie (les seins qui poussent), une réduction de la taille et le dos qui se voûte, sont très évocateurs du DALA.

Avec l'aggravation de l'hypogonadisme, tous ces symptômes et signes cliniques seront d'autant plus marqués et il faudrait rechercher une ostéopénie voire une ostéoporose (perte de masse osseuse) par une densitométrie osseuse, comme chez les femmes post-ménopausées.

III.C) LE SYNDROME DE LA BEDAINE OU SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le syndrome métabolique ou syndrome de la bedaine, connu et reconnu depuis plus de quinze ans, est aujourd'hui un problème de santé publique méconnu et pourtant très fréquent puisqu'il touche environ un adulte sur quatre à six selon les régions.

Le syndrome métabolique est une **association d'anomalies** cliniques et biologiques étroitement liées à l'existence d'un gros ventre qui favorise le dérèglement du métabolisme des graisses (cholestérols et triglycérides), des sucres (intolérance au glucose puis diabète de type 2), du foie (stéatose hépatique non alcoolique), de l'acide urique (la goutte) et qui entraîne des répercussions à plus ou moins long terme sur le système cardiovasculaire (hypertension artérielle, coronaropathie, infarctus, attaque cérébrale, insuffisance rénale, etc.) mais aussi sur la fonction de reproduction chez l'homme comme chez la femme.

Avoir un gros ventre, c'est un **tour de taille**
> 102 cm chez les hommes, > 88 cm chez les femmes.

L'excès de graisse viscérale est aussi responsable, via des mécanismes aujourd'hui mieux connus, d'une résistance à l'insuline et d'un hyperinsulinisme. L'insuline est l'hormone sécrétée par le pancréas pour réguler le métabolisme du sucre. Elle régule le taux de sucre dans le sang mais aussi son stockage et son utilisation comme carburant par nos muscles et bon nombre de nos organes !

Lorsque la résistance à l'insuline s'installe (la serrure de l'insuline est tordue), le pancréas essaie de compenser la difficulté qu'a l'insuline à agir en la fabriquant en quantité massive. Dans un premier temps, cet *hyperinsulinisme* permet de retarder l'accumulation de sucre dans le sang mais a des conséquences sur le métabolisme des graisses et sur la reproduction. Puis le pancréas s'épuise peu à peu et n'arrive plus à produire assez d'insuline pour normaliser la glycémie à jeun, c'est le diabète de type 2, soit environ 90% des diabétiques (10% étant des diabétiques de type 1, incapables de fabriquer l'insuline pour de multiples raisons).

Donc l'*insulinorésistance* est l'élément clé du syndrome du gros ventre et l'hyperinsulinisme qui en résulte, la cause des problèmes multiples associés.

**La SHBG, « sex hormone-binding globulin »,
 au carrefour de l'insuline et des androgènes !**

Le rôle attribué à la SHBG est celui de modulateur de l'action des hormones sexuelles, en particulier la testostérone, qu'elle libère ou au contraire séquestre dans le sérum en fonction de sa concentration plasmatique (capacité de liaison). Donc les variations de la SHBG vont contribuer à déterminer le climat androgénique. Une hyperinsulinémie à jeun ou post-prandiale, telle qu'observée dans le syndrome du gros

ventre, est donc associée à une SHBG basse et à une « hyperandrogénie bio-disponible » : barbe, acné, alopecie androgénétique chez la femme, pilosité corporelle riche, calvitie chez l'homme.

(Boris, son père et son frère ont une calvitie, un diabète de type 2 et des problèmes cardiaques).

Mais l'hyperinsulinisme a aussi un impact sur le *thermostat hypothalamique*, en particulier chez la femme qui a un gros ventre pour éviter une grossesse accompagnée d'un risque de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle, de fausse couche, etc.

Chez l'homme, l'hyperinsulinisme peut aussi entraîner un certain **freinage hypothalamique** et donc un **hypogonadisme** avec réduction de la stéroïdogénèse (production de testostérone) mais aussi de la spermatogénèse (production des spermatozoïdes) par les testicules.

En fait, le *statut androgénique* de l'homme avec un gros ventre va dépendre de son insuline, de sa SHBG et de sa production de testostérone.

Dans cette situation, le diagnostic n'est vraiment pas facile à poser et le dosage unique de la testostérone totale ne corrèle pas avec la réalité.

D'autre part, chez l'homme vieillissant, la perte de la masse maigre – les muscles – va souvent de pair avec l'augmentation de la masse grasse sous la ceinture – le ventre –, d'où le risque accru de développer un syndrome métabolique et des problèmes cardiovasculaires.

IV. ALORS QUI TRAITER ET COMMENT TRAITER ?

IV.A) QUI TRAITER ?

1. Tous les hommes hypogonades confirmés par au moins deux dosages et qui ont des symptômes.
2. Les hommes d'âge mûr qui ont un déficit androgénique confirmé biologiquement par au moins deux valeurs de testostérone inférieures à la moyenne de celle des hommes jeunes ($< 8-12$ nmol/l) et qui présentent des symptômes.
3. Les hommes qui ont un syndrome métabolique (syndrome de la bedaine) et une hypoandrogénie clinique et biologique.

En endocrinologie, il faut toutefois toujours prendre en considération le principe du thermostat : si de la testostérone est administrée à quelqu'un qui n'en a pas besoin, sa propre production endogène est freinée. Si le patient reçoit plus de testostérone que ce dont il a besoin, c'est du dopage !

IV.B) COMMENT TRAITER ?

En Suisse, on a trois types de traitement.

Les gels de testostérone s'appliquent sur la peau après la douche chaque matin.

Les formes injectables sont d'ordinaire proposées aux hypogonades qui doivent prendre un traitement à long terme.

Les comprimés ne sont presque plus utilisés car leur élimination par le foie est très rapide et il est difficile d'obtenir des taux de testostérone suffisamment élevés.

Quel que soit le traitement, la dose est adaptée selon le ressenti du patient et les contrôles de la testostérone bio-active après 3, 6 et 12 mois de traitement.

Avant d'instaurer un traitement à la testostérone, il faut impérativement éliminer les éventuelles contre-indications :

Absolues, soit :

- le cancer de la prostate
- le cancer du sein (via l'aromatisation en œstrogènes)
- hypercalcémie (taux élevés de calcium) liée à une tumeur maligne
- antécédent ou présence d'une tumeur hépatique

Relatives, soit :

- risque de thrombose élevé (p.ex. thrombophilie)
- sang trop épais (polyglobulie, hématicrite $> 50\%$)
- gros problèmes urinaires dus à la prostate (adénome, hyperplasie)
- graves apnées du sommeil non traitées

L'âge en soi n'est pas une contre-indication !

IV.C) BILAN AVANT TRAITEMENT

Evaluer la prostate

La prostate est, tout comme les glandes salivaires, une glande exocrine, ce qui signifie qu'elle libère ses sécrétions dans une cavité du corps et non dans le sang. Sa fonction est de produire le liquide spermatique dans lequel nagent les spermatozoïdes lors de l'éjaculation. Le développement de la prostate au moment de la puberté dépend de la testostérone mais le traitement de substitution n'a, d'après les données actuelles, pas le risque de développer un cancer de la prostate, ce que l'on explique par la théorie de la saturation : chaque récepteur aux androgènes du corps a son propre taux de saturation et celui de la prostate est très vite atteint (environ 4–5 nmol/l). Par conséquent, même des taux de testostérone >30 nmol/l n'auront plus d'effet (Dupree et al. 2014).

Dosage du PSA (prostatic specific antigen)

L'antigène prostatique spécifique (PSA) est une protéine fabriquée exclusivement par la prostate et servant à liquéfier le sperme afin de faciliter le déplacement des spermatozoïdes et leur pénétration dans la glaire cervicale du col de l'utérus.

Le PSA est présent dans le sang de tous les hommes et sa synthèse dans la prostate dépend de la testostérone d'où une discrète augmentation de son taux sanguin (< 0.5 nmol/l) au début du traitement.

L'utilisation du PSA en tant qu'outil de dépistage systématique du cancer de la prostate n'a pas fait la preuve de son intérêt et le dosage du PSA doit toujours être associé à l'examen clinique. La palpation de la prostate permet d'évaluer son volume et sa consistance et de déceler une

hyperplasie (la prostate est diffusément agrandie), un ou plusieurs adénomes (tumeurs bénignes), une prostatite (inflammation de la prostate généralement accompagnée de douleurs) ou un cancer.

Ne pas oublier :

L'examen clinique soit le poids, la taille dont le raccourcissement de la taille, le tour de taille, la tension artérielle, la répartition de la pilosité, la barbe, la palpation des testicules, des seins, etc.

Les examens de laboratoire tels que la formule sanguine pour l'hématocrite (qui augmente avec le traitement), le glucose (éventuellement le Peptide-C, l'insuline et l'index HOMA = index d'insulinorésistance), l'HbA_{1c} (> 7 si diabète), le cholestérol total, le HDL-cholestérol (le « bon » cholestérol qui est bas dans le syndrome de la bedaine), le LDL-cholestérol (le « mauvais » cholestérol), les triglycérides (qui sont souvent élevés dans le syndrome métabolique), les tests du foie (pour rechercher un foie gras), la ferritine pour l'hémochromatose (trop de fer dans le sang), etc.

Pour les hypogonades avérées, faire une **densitométrie osseuse** pour confirmer une éventuelle ostéopénie ou ostéoporose et évaluer les risques de fractures.

V. TESTOSTÉRONE ET CŒUR

Comme on l'a vu, un faible taux de testostérone va souvent de pair avec des problèmes métaboliques tels que l'adiposité abdominale centrale (viscérale), l'insulinorésistance et les conséquences cardio-vasculaires qui en découlent tels que l'hypertension artérielle (trop de pression), la dyslipidémie (peu de bon cholestérol, trop de triglycérides), l'intolérance au glucose et le diabète de type 2, un profil pro-coagulateur et des risques thrombo-emboliques.

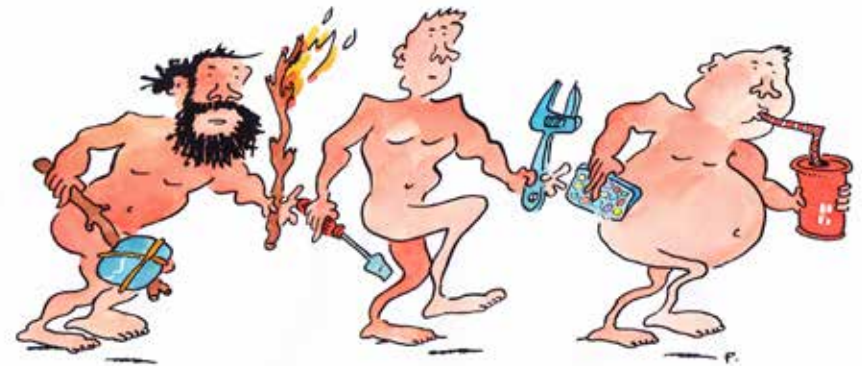
Plusieurs études ont démontré que **les hommes ayant un faible taux de testostérone ont une espérance de vie moins bonne et un risque plus élevé de mortalité liée aux maladies cardiovasculaires.** (Haring et al. 2010)

Selon les dosages utilisés, plus de 35% des hommes de plus de 45 ans auraient un déficit en testostérone totale, 15–20% en testostérone bio-disponible.

L'étude « Massachusetts male aging study » estime à environ 2.4 millions d'hommes âgés de 40–69 ans « hypogonades » aux USA et à environ 481'000 nouveaux cas annuellement ! 16% des hommes auront plus de 65 ans en 2050 !

L'âge, à lui seul, n'est pas une contre-indication à la substitution en testostérone. Toutefois, il n'est pas encore clairement défini si la présence d'une maladie cardio-vasculaire sous-jacente, fréquente chez l'homme âgé, autorise ou non cette substitution.

En conclusion, avant d'envisager un traitement substitutif en testostérone après un diagnostic correct, il faut employer tous les moyens pour améliorer l'espérance et la qualité de vie des hommes vieillissants. Cela inclut une activité physique régulière, une alimentation équilibrée riche en fruits et légumes et pauvre en graisse et sucre et le maintien, autant que faire se peut, d'un intellect curieux, passionné et enthousiaste !



CARDIO-LOGIQUE

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. *Surveillez votre ventre : Attention au syndrome de la bedaine !*
Boris Hansel
HACHETTE PRATIQUE (November 2, 2007)
2. *Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels*
Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho PM
JAMA 2013;310:1829-1835
3. *Outcomes of testosterone therapy in men with testosterone deficiency (TD) : Part II*
Abdulmaged M. Traish
Steroids 2014;88:117-126
4. *Salivary testosterone measurement by liquid chromatography tandem mass spectrometry in adult males and females*
Keevil BG, MacDonald P, Macdowall W, Lee DM, Wu FC
Ann Clin Biochem 2014;51(3):368-378
5. *Sexualité masculine : Rôle du déficit en testostérone dans le vieillissement masculin*
Buvat Jacques, Lemaire Antoine
Association pour l'Etude de la Pathologie de l'Appareil Reproducteur et de la Psychosomatique (EPARP), 3 rue Carolus, 590000 Lille
6. *Testosterone and cardiovascular risk-deciphering the statistics*
Morgentaler A, Kacker R
Nat Rev Urol 2014;11(3):131-132
7. *Testosterone and the Cardiovascular System : A Comprehensive Review of the Clinical Literature*
Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA
J Am Heart Assoc 2013;2(6)
8. *The safety of testosterone supplementation therapy in prostate cancer*
Dupree JM, Langille GM, Khera M, Lipshultz LI
Nature Reviews Urology 2014;11(9):526-530
9. *Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population based cohort of men aged 20–79.*
Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, Dörr M, Nauck M, Wallaschofski H
European Heart Journal 2010;31:1494-1501
10. *Item 120 (Item 55) – Andropause*
Collège Français des Urologues, 2014
© UMVF – Université Médicale Virtuelle Francophone
11. *Clinical Endocrinology*
Besser GM, Cudworth AG
Chapman and Hall medical 1987



Bayer HealthCare

Bayer (Schweiz) AG

8045 Zürich

Tel. 044 465 81 11

Fax 044 462 07 54

www.bayer.ch