

EFFETS DU TRAITEMENT DE SUBSTITUTION ANDROGÉNIQUE SUR LE PROFIL LIPIDIQUE DE L'HOMME HYPOGONADIQUE

F. SCHLEICH (1), J.J. LEGROS (2)

RÉSUMÉ : Les séquelles cataboliques associées au vieillissement de l'homme (diminution de la libido, sarcopénie, ostéoporose et augmentation de l'adiposité) semblent être la conséquence de la diminution du taux de testostérone biodisponible sérique. Après un bref rappel du métabolisme des androgènes et des lipides ainsi que de leurs modifications au cours du vieillissement, nous nous proposons de faire le point sur les connaissances actuelles de l'effet du traitement de substitution androgénique sur le profil lipidique de l'adulte déficient.

INTRODUCTION

Contrairement à la ménopause, l'«andropause» se développe lentement sur plusieurs décennies, ce qui amène certains auteurs à lui préférer le terme de PADAM (1) (Partial Androgen Deficiency of Aging Male). Entre une fonction largement déficiente et une fonction endocrinienne parfaite existe une zone intermédiaire de fonctionnement se traduisant par une activité hormonale normale basse obtenue au prix d'une hyperstimulation hypophysaire importante. Le taux de testostérone, essentiellement sa fraction libre ou bioactive, décroît de façon constante à partir de la trentaine. Le décours de cette carence androgénique est très différent d'un homme à l'autre.

La plupart des séquelles cataboliques associées au vieillissement (sarcopénie, diminution de la libido, augmentation de l'adiposité, ostéoporose) (fig. 1) sont similaires à celles observées chez le jeune homme hypogonadique. Ceci suggère que les changements associés au vieillissement pourraient être la conséquence de la diminution de la concentration de testostérone (2). Il est dès lors tentant de proposer un traitement hormonal de substitution chez les hommes atteints d'un déficit en testostérone.

Des études ont montré que la testostérone augmente la proportion de masse maigre et diminue la masse grasse chez les hommes âgés par ailleurs en bonne santé (3). Un tel bénéfice nécessite que le déficit endocrinien soit assez sévère et que les tissus restent sensibles aux androgènes (4, 5).

Il existe cependant des réticences envers ce traitement car il pourrait entraîner une modification du profil lipidique, une hypertrophie de la

EFFECTS OF ANDROGEN SUBSTITUTION ON LIPID PROFILE IN HYPOGONADAL MEN

SUMMARY : The decrease in serum bioavailable testosterone level may be responsible for the catabolic sequelae noticed in the ageing male (decrease in libido, decrease in muscle mass, osteoporosis and increase in adiposity). After brief review of androgens and lipids metabolism as well as their modifications with ageing, we propose to present the current knowledge of the effects of androgen substitution on lipid profile in hypogonadal men.

KEYWORDS : *Androgens substitutive therapy – Lipids – Hypogonadal men – Aging male – Andropause*

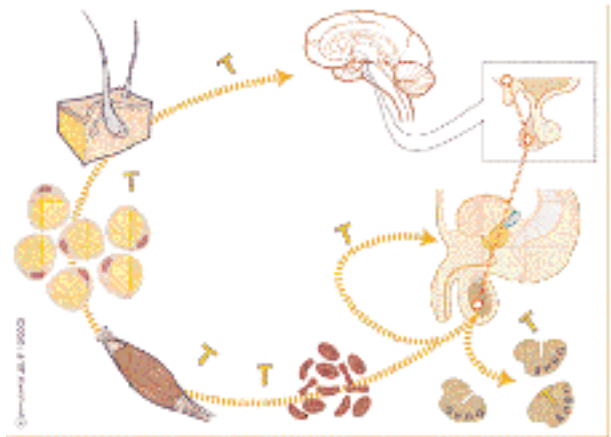


Fig. 1. Cibles de la testostérone (6).

prostate, une augmentation de la prévalence du cancer de la prostate, des apnées du sommeil et une augmentation de l'hématocrite.

Dans cet article, nous nous proposons de faire le point sur les connaissances actuelles de l'effet du traitement de substitution des androgènes sur le profil lipidique chez l'adulte déficient.

ANDROGÈNES ET LIPIDES

1. Métabolisme normal des androgènes.

La testostérone est un stéroïde sécrété par la cellule de Leydig des testicules (7). Sa production est régulée par un feedback négatif sur la sécrétion de GnRH et de LH. La testostérone est normalement sécrétée selon un rythme circadien, avec des valeurs élevées le matin et des valeurs basses entre 20 et 22 heures (8). Elle est produite à raison de 0,24 $\mu\text{mol}/\text{jour}$ par les testicules et 0,002 $\mu\text{mol}/\text{jour}$ par le cortex surrénalien, principalement à partir d'un de ses précurseurs : l'androstènedione (9).

La sécrétion de testostérone chez l'homme commence dans la vie fœtale avec un pic de

(1) Etudiante 2^e doctorat Médecine.

(2) Chargé de Cours, Chef du Service Universitaire d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman et Centre Interdisciplinaire de la Ménopause et de l'Andropause, Policlinique Brull, Liège.

concentration à la douzième semaine de gestation. La sécrétion pulsatile de GnRH et de LH commence au début de la puberté et permet la maturation des cellules de Leydig.

La testostérone peut agir soit directement sur ses récepteurs (au niveau des muscles, par exemple), soit indirectement via ses métabolites stéroïdiens : la DHT (non aromatisable), formée par la 5 α -réductase (récepteurs cutanés et génitaux) et l'oestradiol, formé par l'aromatase (récepteurs osseux et cérébraux) (fig. 2).

La testostérone est transportée dans le sang en partie fortement liée à la "Sex Hormone Binding Globulin" (SHBG) (elle est donc inactive), mais aussi de façon plus lâche aux albumines. La fraction biologiquement active de la testostérone est la forme strictement libre (2 %), mais aussi la forme faiblement liée aux albumines (58 %) (10).

Le dosage le plus en relation avec l'activité biologique réelle de la testostérone est celui de la forme "bioavailable" ("biologiquement disponible") qui peut être réalisé au prix d'une étape de précipitation de la SHBG (et de la testostérone qui y est liée) par du sulfate d'ammonium, suivi d'un dosage radioimmunologique de la testostérone (11).

La DHEA et son dérivé sulfate ainsi que l'androstènedione (synthétisés au niveau de la glande surrénale) peuvent servir de substrats dans la formation de testostérone au niveau des tissus périphériques. Ces molécules peuvent aussi être transformées en oestrogènes par l'aromatase présente dans les tissus adipeux (12).

2. Changements de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique dus au vieillissement

Il est actuellement démontré qu'il existe un déclin lent mais continu du taux de testostérone

sérique à partir de la troisième décennie (13) (diminution de 1 % par an (2)), les taux les plus bas étant observés à l'âge de 70 ans et plus. Avec le vieillissement, les taux de SHBG sérique augmentent (14), entraînant une diminution du taux de testostérone libre supérieure à la diminution de testostérone totale (15). Si l'hypogonadisme est défini strictement sur la base du taux sérique de testostérone, une proportion significative d'hommes âgés de plus de cinquante ans rencontre les critères d'accès au traitement de substitution.

Ainsi, le pourcentage de sujets ayant une testostérone inférieure à la normale (valeur normale établie chez des hommes jeunes) est de 7 % entre 40 et 60 ans, 22 % entre 60 et 80 ans et atteint 37 % chez les hommes âgés de plus de 80 ans dans l'étude de l'équipe de Vermeulen (16).

Si la définition de l'hypogonadisme inclut une augmentation des taux de gonadotrophines, 3 à 4 % des hommes de 40 à 60 ans sont concernés par ce problème (17).

La diminution des taux d'androgènes résulte d'un déficit gonadique (hypogonadisme secondaire) et d'un déficit hypothalamohypophysaire (hypogonadisme primaire).

Le *déficit gonadique* est expliqué par une diminution du nombre et du volume des cellules de Leydig (18), un déficit de biosynthèse d'hormones stéroïdes (19) et une insuffisance de vascularisation des gonades (20).

Les altérations du *comportement hypothalamohypophysaire* incluent une perte des variations diurnes des taux de gonadotrophines (21), une réponse atténuée de la LH à la stimulation par GnRH (22) et une augmentation de sensibilité gonadotrophique au feedback de la testostérone (23).

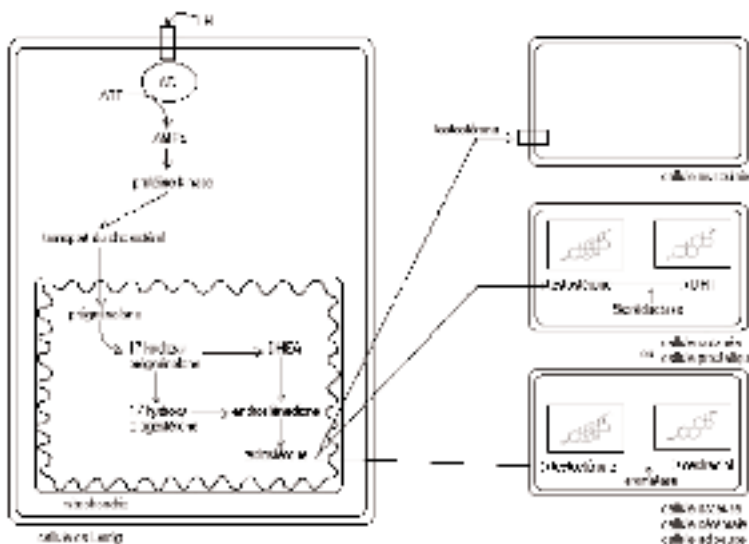


Fig. 2. Mécanismes d'action de la testostérone.

Ce déficit peut être mis en évidence par une testostérone basse et une concentration de LH basse ou normale basse (24).

L'androstènediol glucuronide urinaire et plasmatique qui est le reflet de l'action des androgènes diminue également au cours du vieillissement.

Les taux de testostérone varient considérablement en fonction de la santé générale de l'individu, de la consommation de tabac et d'alcool, de l'obésité et du moment du prélèvement de l'échantillon. La testostéronémie des sujets âgés en bonne santé est inférieure à celle des sujets jeunes, mais supérieure à celle des sujets âgés malades.

Un facteur génétique intervient certainement puisque la variabilité de la testostéronémie apparaît moindre dans une même fratrie que dans la population générale (25).

Les hommes jeunes présentent des taux de testostérone plus élevés le matin que le soir. On observe une disparition de ce rythme circadien chez l'homme âgé (26). C'est ainsi que la différence entre les hommes âgés et les hommes jeunes est plus nette le matin, lorsque la concentration de testostérone est la plus haute chez l'homme jeune.

3. Lipoprotéines : structures et métabolisme

Le cholestérol sanguin est transporté par les lipoprotéines. Celles-ci jouent un rôle clé dans le développement des maladies cardiovasculaires.

Les LDL (Low Density Lipoproteins), de 200 nm de diamètre, sont les principaux fournisseurs de cholestérol aux tissus, en particulier pour ceux qui le requièrent en quantité importante (le foie, les glandes endocrines formant les stéroïdes, la peau). Ils proviennent de l'hydrolyse des VLDL. L'endocytose de ces LDL permet la livraison des esters de cholestérol aux tissus.

Cette capture est régulée par le pool de cholestérol libre des tissus qui module lui-même l'expression des récepteurs LDL au niveau de la membrane plasmique des cellules.

Les LDL acétylées et les LDL oxydées interagissent avec un récepteur de récupération situé à la surface cellulaire des macrophages, permettant ainsi l'accumulation intracellulaire des LDL.

Ce type de processus semble participer à l'athérogenèse en conduisant à la formation de cellules spumeuses. Idéalement, les taux sériques de LDL doivent rester inférieurs à 115 mg/dl.

Les HDL (High Density Lipoproteins), de 100 nm de diamètre, sont produites par l'hépatocyte et l'entérocyte.

Leur rôle essentiel est de fournir les apo E et C aux VLDL et aux chylomicrons pour permettre leur catabolisme.

De plus, les HDL de petite dimension ont un accès aisé aux surfaces cellulaires; ceci favorise la capture de l'excès de cholestérol libre à partir des tissus et son transport vers le foie.

Il existe une corrélation négative entre la concentration sanguine de cholestérol associé aux HDL et l'évolution de l'athérosclérose. Ainsi, un taux de cholestérol HDL supérieur à 40 mg/dl semble protéger le patient du développement de maladies cardiovasculaires. L'analyse par ultracentrifugation a montré l'existence de deux sous-classes majeures de HDL. Le contenu en lipides des HDL2 (59-67 %) est plus élevé que celui des HDL3 (41-44 %). Les HDL2, de plus faible densité, contiennent plus de cholestérol libre et estérifié, plus de phospholipides et moins de glycérides que les HDL3. Le rôle des HDL2 dans le "transport reverse" du cholestérol est plus important que celui des HDL3.

Contrairement aux valeurs absolues du CT, HDL ou LDL, les rapports LDL/HDL ne sont pas utilisés en tant que tels dans l'arbre décisionnel thérapeutique. Ce rapport, calculé par certains laboratoires de biologie clinique, doit être jusqu'à présent considéré à titre indicatif comme un indice simple de risque athérogène.

Un autre facteur de risque d'athérosclérose coronaire est représenté par la lipoprotéine (a) (Lp(a)). Celle-ci a une grande similitude de structure avec le plasminogène humain, ce qui établit un lien entre les phénomènes d'athérosclérose et de thrombose.

Sa concentration plasmatique, normalement inférieure à 0,30 g/l, paraît déterminée génétiquement (transmission autosomique dominante). Elle semble être synthétisée par le foie à partir du catabolisme des résidus ("remnants") de chylomicrons.

4. Effets de l'âge sur le métabolisme des lipides.

Avant la puberté, les taux plasmatiques de lipoprotéines et de TG ne montrent pas de différence entre les sexes. Durant la puberté, les taux plasmatiques de HDL diminuent chez les garçons alors que les taux de LDL et de triglycérides augmentent légèrement (27). Les taux sériques de HDL chez l'homme âgé sont légèrement supérieurs à ceux de l'homme d'âge moyen. Ceci pourrait être associé au déclin âge-dépendant des taux circulants d'androgènes. Les taux de LDL et de TG s'accroissent lentement et progressivement de l'adolescence à la fin de la

cinquantaine, après quoi ils deviennent relativement constants.

5. Effets des androgènes sur le lipidogramme.

La plupart des études concernant l'administration de testostérone chez le jeune homme hypogonadique montrent une diminution des HDL de 5 à 15 % (27), sans modification des LDL et des TG. La testostérone et les HDL peuvent être influencées par de multiples facteurs. Ainsi, le style de vie (la consommation de tabac et l'absence d'exercice physique), les maladies intercurrentes, un BMI élevé et une distribution androïde des graisses, diminuent la testostérone ainsi que les HDL. Lors de l'administration d'androgènes non aromatisables, les taux d'HDL diminuent profondément, alors que les LDL augmentent significativement (27).

Les doses supraphysiologiques de testostérone entraînent une diminution du cholestérol total (CT) et des HDL (28), alors que des doses physiologiques d'androgènes chez l'homme hypogonadique ou âgé diminuent le CT et les LDL, mais n'ont aucun effet sur les HDL, les HDL2 et les HDL3 (29).

Plusieurs mécanismes expliquent cet effet des androgènes sur le métabolisme des lipides.

La triglycéride lipase endothéliale hépatique, responsable de la clairance des HDL, est stimulée par les androgènes et inhibée par les oestrogènes (30, 31). Ceci explique que le taux de HDL est moindre chez l'homme que chez la femme préménopausée (32).

L'administration de testostérone entraîne une lipolyse suite à la stimulation des récepteurs aux androgènes sur les adipocytes (33).

La testostérone exogène est aromatisable in vivo en œstradiol qui joue un rôle important dans le maintien des concentrations de HDL chez l'homme.

L'effet bénéfique sur les LDL pourrait être le résultat d'une augmentation d'œstradiol par aromatisation des androgènes dans l'hépatocyte. Les œstrogènes, en stimulant l'expression des récepteurs aux LDL, augmentent la clairance de ceux-ci (30). Cette hypothèse est renforcée par l'observation de Friedl et coll. (34). Ceux-ci ont montré que les androgènes aromatisables (testostérone) ont moins d'effets délétères sur le profil lipidique que les androgènes non aromatisables (DHT).

6. Effets du traitement de substitution des androgènes sur le lipidogramme chez l'homme âgé

Les effets de la testostérone sur le profil lipidique font l'objet de nombreuses controverses.

TABLEAU I. EFFETS DE DIFFÉRENTS ANDROGÈNES ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE SUR LES TAUX SÉRIQUES DES LIPIDES CHEZ L'INDIVIDU HYPOGONADIQUE.

Molécule (dose) (réf)	TG	LDL	HDL	CT
Mesterolone (100 mg/j) (35)	↑↑	↑	↓	↑
T undecanoate (160 mg/j) (35)	↑	↑	↓	↑
T undecanoate (120 mg/j) (37)	=	↓	=	↓
DHEA (100 mg/j) (38)			↓	↓

L'utilisation d'androgènes non aromatisables oraux est suivie d'une augmentation significative des LDL (27, 35) et d'une diminution des HDL (27, 35). Les athlètes qui abusent de ces agents ont un risque augmenté d'infarctus du myocarde (36). Selon une étude réalisée par Jokenhovel et coll., la mestérolone (35) prescrite à raison de 100 mg/j, présente des effets défavorables sur le profil lipidique (tableau I). Ces résultats doivent cependant être adaptés car la posologie conseillée doit être comprise entre 10 et 50 mg/j. Cette molécule a récemment été retirée du marché suite à son importante hépatotoxicité. Le schéma thérapeutique actuellement conseillé pour l'undécanoate de testostérone (TU) est l'administration d'une dose d'attaque de 120 à 160 mg/j pour une durée de 2 à 3 semaines suivie d'une dose d'entretien de 40 à 120 mg/j.

L'étude réalisée par Uyanik et coll. (37) sur les effets de l'undécanoate de testostérone administré à raison de 120 mg/j a montré un effet favorable sur le profil lipidique, alors que celle menée par Jokenhovel et coll., concernant la dose maximale conseillée (160 mg/j) a montré un effet défavorable sur le profil lipidique des patients hypogonadiques. L'undécanoate de testostérone est rarement administré à la posologie maximale de 160 mg/j et cette posologie ne sera utilisée que pour une période de 2 à 3 semaines. Par contre, l'undécanoate de testostérone peut théoriquement être administré en continu à la posologie de 120 mg/j (dose d'attaque minimale et dose d'entretien maximale conseillée). Il semble ainsi évident que les résultats de l'étude concernant l'administration d'undécanoate de testostérone à raison de 120 mg/j (37) a une valeur pratique plus importante pour le clinicien. L'administration orale de DHEA améliore le profil lipidique ou ne le modifie pas (38).

L'administration de doses standards de DHT-gel (125 à 200 mg/l) a un effet favorable sur le profil lipidique. En effet, la dihydrotestostérone appliquée par voie transdermique entraîne une diminution des LDL et du CT, sans modifier les TG ni les HDL (4).

La testostérone transdermique diminue les HDL et augmente le rapport CT/HDL (39) (tableau II).

TABLEAU II. EFFETS DE DIFFÉRENTS ANDROGÈNES ADMINISTRÉS PAR VOIE TRANSDERMIQUE SUR LES TAUX SÉRIQUES DES LIPIDES CHEZ L'INDIVIDU HYPOGONADIQUE.

Molécule (dose) (réf)	TG	LDL	HDL	CT
Testostérone (5 mg/nuit) (45)	=	=	=	=
Testostérone (6 mg/j) (44)	=	=	=	=
Testostérone (2,5 mg/j) (46)	=	=	=	=
Testostérone (2,5 mg/j) (40)	=	=	↓	=
Testostérone (5 mg/j) (57)	↑	↓	↓	↓
Testostérone (39)			↓	
DHTgel (70 mg/j) (4)	=	↓		↓
7-oxo DHEA Gel (25 mg/j) (42)		↓	↑	↓
DHEA (50 mg/j) (43)	=	=	=	=

Pourtant, des travaux plus récents n'ont montré aucun effet indésirable sur le profil lipidique (40). L'administration transdermique de DHEA améliore le profil lipidique (41) ou ne le modifie pas (42-44).

Bien que certains ne rapportent aucun changement des HDL (29, 45-51) la testostérone injectée en intramusculaire semble conduire à une diminution des HDL (24, 35, 52-54), des LDL (29, 47, 48, 52, 53, 55), et du CT (29, 47, 48, 49, 52, 53, 55) (tableau III).

La majorité des études reprises dans cet article utilisent des doses standards d'esters de testostérone (250 mg toutes les 3 semaines) ou un équivalent (200 mg tous les 15 jours ou 100 mg tous les 7 jours). Les résultats sont assez variables : 3 études ont montré un effet défavorable sur le profil lipidique (24, 35, 54), 4 ne montrent aucune influence sur ce profil (45, 52, 53, 56) et 5 montrent un effet favorable (29, 47, 48, 49, 55). Celles concernant la prescription de posologies inférieures d'esters de testostérone

TABLEAU III. EFFETS DE DIFFÉRENTS ANDROGÈNES ADMINISTRÉS EN INTRAMUSCULAIRE SUR LES TAUX SÉRIQUES DES LIPIDES CHEZ L'INDIVIDU HYPOGONADIQUE.

Molécule (dose) (réf)	TG	LDL	HDL	CT
T enanthate (250 mg/21j) (35)	↑	↑	↓	↑
T enanthate (200 mg/15j) (45)	=	=	=	=
T enanthate (100 mg/7j) (52)	=	↓	↓	↓
T enanthate (54)	=	=	↓	=
T enanthate (200 mg/21j) (46)	=	=	=	=
T enanthate (200 mg/15j) (55)		↓		↓
T enanthate (28)		↓	=	↓
T enanthate (250 mg/mois) (51)	=	=	Petite ↑HDL2C ↓HDL3C	=
T enanthate (200 mg/15j) (47)		↓	=	↓
T enanthate ou cypionate (200 mg/15j) (24)		↓	=	
T cypionate (200 mg/15j) (49)	=	=	=	↓
T cypionate (48)		↓	=	↓
Esters de testostérone (180 mg/15j) (53)	=	↓	↓	↓
T propionate (30 mg)				
T phénylpropionate (60 mg)				
T isocaproate (60 mg)	=	↑	↑HDL2	↑
T decanoate (100 mg) (250 mg/21j) (56)				

(46, 51) ont montré un effet favorable sur le profil lipidique.

Malgré le fait que certains travaux aient montré une augmentation des TG sous androgénothérapie (35, 57), aucun consensus n'existe actuellement quant à une action délétère. Le traitement de substitution androgénique d'hommes rendus hypogonadiques par castration chimique ou chirurgicale n'entraîne aucun effet délétère sur les lipides sériques, alors que leur degré d'hypogonadisme est plus sévère que dans le cas de l'hypogonadisme spontané. L'interprétation est cependant rendue difficile par l'aspect aigu de l'insuffisance, contrairement à l'évolution chronique observée dans les états pathologiques.

Une méta analyse a été conduite par Whistel et coll. (53) afin de déterminer si l'administration intramusculaire d'esters de testostérone à des hommes hypogonadiques était associée à des changements des lipides plasmatiques. Ils ont tenté de répondre à quatre questions : Les changements étaient-ils homogènes entre les différentes études ? Quelle est la meilleure estimation des changements ? Les estimations sont-elles robustes et précises ? L'hétérogénéité des changements peut-elle être expliquée ?

Parmi les 79 articles identifiés, seuls 19 contenaient les critères d'appréciation critique. La grande majorité des études ne montre pas d'effets significatifs sur les HDL. Pourtant la méta analyse a mis en évidence chez les hommes hypogonadiques recevant des doses standards de testostérone intramusculaire une petite mais néanmoins significative diminution des HDL, ainsi qu'une importante réduction du CT et des LDL par rapport aux valeurs préthérapeutiques. L'importance de la diminution des HDL est inversement proportionnelle à la dose de testostérone administrée.

L'administration de testostérone chez l'homme âgé déficient semble donc être associée à une légère diminution des HDL (effet néfaste), ainsi qu'à une diminution du taux de LDL et de CT (effet bénéfique). Des études prospectives suggèrent qu'une diminution de 1 mg/dl de HDL est associée à une augmentation de 2 à 3 % du risque de développer une maladie coronarienne.

Or, un traitement de trois ans par testostérone n'a pas été associé à l'augmentation du risque

TABLEAU IV. RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE CONCERNANT LES EFFETS DE L'ADMINISTRATION DE TESTOSTÉRONE SOUS FORME D'IMPLANTS SOUS-CUTANÉS SUR LES TAUX SÉRIQUES DE TG, LDL, HDL ET CT.

Implants sous cutanés	TG	LDL	HDL	CT
T implant (1200 mg) (35)	↑	↑↑↑	↓	↑↑↑

cardiovasculaire chez l'homme âgé (24) et des études angiographiques n'ont montré aucune relation significative entre les taux d'hormones stéroïdiennes et les maladies des artères coronaires chez l'homme (58).

Une équilibration de ces effets peut expliquer le désaccord entre l'absence d'augmentation du risque cardiovasculaire d'une part et la diminution du taux de HDL induite par la testostérone d'autre part.

La diminution du taux de HDL observée lors du traitement de substitution est plus importante si :

- la dose utilisée est supraphysiologique;
- les androgènes prescrits sont non aromatisables;
- la voie d'administration orale est choisie.

De futures études devront donc comparer l'effet néfaste (diminution des HDL) du traitement de substitution avec ses possibles effets sur d'autres facteurs prédictifs des maladies cardiovasculaires comme la lipoprotéine (a), l'adiposité viscérale, la résistance à l'insuline, la fibrinolyse et la réactivité vasculaire.

Quelle molécule utiliser ?

En ce qui concerne la voie d'administration orale, il est préférable d'éviter la 17α méthyltestostérone, la fluoxymesterone et les 17α alkylés car ces molécules sont susceptibles d'entraîner une hépatotoxicité : augmentation des enzymes hépatiques, cholestase et parfois même, apparition de tumeurs du foie (59).

L'undécanoate de testostérone reste actuellement la molécule de référence dans cette forme galénique.

Les esters de testostérone (enanthate, cypionate et propionate) sont les molécules de choix injectables en intramusculaire. Leur profil métabolique est nettement meilleur que celui des androgènes non-aromatisables.

Les androgènes non-aromatisables ne peuvent être convertis en oestrogènes et n'ont donc aucune efficacité sur le cerveau et sur les os contrairement à la testostérone native.

La DHEA administrée chez les patients avec des taux insuffisants de stéroïdes gonadiques et surrénaliens peut fonctionner comme un précurseur des hormones sexuelles. Son utilisation dans cette optique n'est pas encore codifiée.

La testostérone et ses dérivés semblent être les meilleurs androgènes utilisables dans le traitement de substitution de l'homme hypogonadique (60).

Quelle préparation ?

Aujourd'hui, des préparations orales, injectables, implantables et transdermiques de testostérone sont utilisables en clinique. D'autres types de préparations sont en voie de développement. Toutes ont des profils pharmacocinétiques différents. Pourtant, la signification biologique de ces profils n'est pas encore tout à fait comprise, puisque nous venons seulement de découvrir quels taux sériques et quels métabolites sont requis pour accomplir les effets biologiques de la testostérone et éviter ses effets secondaires.

1) De toutes les préparations disponibles, les esters injectables (testostérone enanthate, propionate et cypionate) restent les plus utilisés et ont des profils sériques identiques. Ils présentent l'avantage d'administrer de la testostérone "naturelle" aromatisable et diminuent les phénomènes de non-observance thérapeutique chez le patient (1 injection toutes les 2 à 4 semaines). Par contre, injectés à intervalle de 2 à 3 semaines, ils produisent initialement des taux sériques supraphysiologiques de testostérone favorisant l'apparition des effets secondaires. Ces taux diminuent ensuite progressivement avec récurrence des symptômes d'hypogonadisme (37). Les patients se plaignent de ces variations qui ont des répercussions sur leur bien-être, leur activité sexuelle et leur stabilité émotionnelle.

Ce problème semble être atténué par l'utilisation d'injections d'undécanoate de testostérone à longue durée d'action (61). Cependant, la faible solubilité de cet ester requiert l'administration d'un grand volume IM (4 à 8 ml) qui limite l'acceptabilité de ce traitement.

Certains patients soulignent la douleur qu'entraîne ce type d'injection.

2) Les implants de testostérone sous-dermiques libèrent progressivement la testostérone. Les profils de pic initial puis de déclin s'étendent sur une période d'environ 6 mois. L'implantation de ces pellets nécessite une petite intervention chirurgicale.

3) L'undécanoate de testostérone administré oralement a une demi-vie très courte (quelques heures) de telle sorte que trois prises par jour sont nécessaires afin d'obtenir une efficacité thérapeutique. Le taux de testostérone est dès lors très irrégulier durant la journée.

Les androgènes oraux ne confèrent pas d'avantage par rapport aux parentéraux (35), mis à part une prise orale facile. Certaines formes orales sont hépatotoxiques.

4) Enfin, la testostérone administrée par patch scrotal ou transdermique mime les variations

physiologiques diurnes de la testostérone et, par conséquent, influence moins le profil lipidique (45). L'utilisation d'éthanol afin de faciliter l'absorption entraîne un taux élevé d'irritations cutanées (62). Cet inconvénient associé à la nécessité de raser le scrotum pour assurer l'adhésion du patch dissuade les patients d'utiliser ce type de traitement, malgré l'excellent profil pharmacocinétique de cette forme galénique.

Les préparations sous forme de gel nécessitent une application sur une large surface de peau afin de délivrer suffisamment de testostérone dans la circulation systémique. Le désavantage de ces gels est l'éventuel transfert d'hormones aux individus avec lesquels les patients ont des contacts cutanés.

Les traitements de substitution actuellement disponibles présentent donc de nombreux désavantages. Les recherches actuelles tentent d'augmenter la stabilité métabolique, la puissance et la sélectivité tissulaire des androgènes afin d'accroître leurs effets bénéfiques et d'amoiner leurs effets secondaires (63).

Du fait de leur plus grande affinité pour le récepteur aux androgènes, les implants sous-cutanés de 7 α -methyl-19-nortestosterone (MENT) sont considérablement plus puissants que la testostérone. La MENT n'est pas potentialisée par la 5 α réductase et évite ainsi les effets secondaires au niveau cutané et prostatique, tout en maintenant une puissante activité au niveau du muscle et de l'os (64).

Une étude comparative (65) montre que la MENT est mieux tolérée que les injections fréquentes de testostérone énanthate. Une autre étude montre que le traitement par MENT entraîne une diminution du volume de la prostate alors que la masse musculaire augmente (66).

Des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité clinique et la sécurité à long terme de la MENT, notamment sur le profil lipidique.

Récemment, de nouvelles molécules non stéroïdiennes ont été identifiées. Celles-ci ne sont ni potentialisées par la 5 α réductase ni aromatisées en composés oestrogéniques.

Le LG121071 (67), le LGD2226 (68) et l'androxolutamide (69) sont des androgènes non stéroïdiens tissus-spécifiques au stade débutant de leur développement. Aucune information n'est encore disponible en ce qui concerne les effets de ces nouveaux androgènes chez l'homme.

De nouveaux androgènes non stéroïdiens sont développés dans un programme de recherche d'Organon. Un composé est actuellement en

phase 1 débutante et une seconde molécule va bientôt entrer dans la phase clinique. Ces molécules, plus puissantes et plus stables que la testostérone, ont une bonne efficacité orale et un effet protecteur sur la prostate. Ces observations réalisées sur des modèles animaux fournissent une base prometteuse pour l'utilisation future de ces composés chez l'homme.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PROSPECTIVES

L'andropause se déclare à un âge variable selon les individus. La diminution significative des taux de testostérone joue un rôle dans le déclin fonctionnel lié à cette période de la vie. Les résultats d'études concernant l'effet de la thérapie androgénique substitutive sur le bilan lipidique sont controversés mais pourraient être favorables. En effet, la légère diminution des HDL observée lors de l'administration de doses standards de testostérone s'accompagne d'une importante réduction du CT et des LDL. L'équilibre de ces effets semble expliquer l'absence d'augmentation du risque cardiovasculaire.

Le développement de nouveaux composés androgéniques tissus-sélectifs (SARMs) offrira de nombreux bénéfices thérapeutiques. Il reste maintenant à évaluer l'efficacité clinique et la sécurité à long terme de ces molécules chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Legros J-J.— Vers un consensus pour le traitement androgénique substitutif de l'andropause? *Rev Med Liege*, 2000, **55**, 449-453.
2. Mauras N, Hayes V, Welch S, et al.— Testosterone deficiency in young men : Marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 1886-1892.
3. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al.— Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 2467-2653.
4. Ly L, Jimenez M, Zhuang T, et al.— A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 4078-4088.
5. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al.— Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 1966-1972.
6. Site andropause.prov-liege.be/effets/index.jsp
7. Jeffcoate SL, Brocks RV, Lin NY, et al.— Androgen production in hypogonadal men. *J Endocrinol*, 1967, **37**, 401-411.
8. Mathieu A, Bruwier M, Allouch A, et al.— Indications et contre-indications du traitement par androgènes chez l'homme de plus de 50 ans. *Med Hyg*, 2001, **59**, 1610-1614.

9. Basaria S, Dobs AS.— Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med*, 2001, **110**, 563-572.
10. Wheeler MJ.— Determination of bio-available testosterone. *Ann Clin Biochem*, 1995, **32**, 345-357.
11. Lejeune H, Déchaud H, Pugeat M.— Intérêt du dosage de testostérone biodisponible pour le diagnostic du déficit androgénique chez l'homme âgé. *Am Endoc*, 2003, sous presse.
12. Hennen G.— *Endocrinologie*. De Boeck Université, Bruxelles, 2001, 75-103.
13. Gray A, Feldman HA, McKinley JB, et al.— Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men : results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **73**, 1016-1025.
14. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM.— Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol*, 1981, **53**, 499-511.
15. Desylpere JP, Vermeulen A.— Leydig cell function in normal men : effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, **59**, 955-962.
16. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA.— Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 1821-1826.
17. Feldman HA, McKinley JB, Longcope C.— *Hypogonadism: correlates in a large random sample of Massachusetts men*. Proceedings of the 79th Annual Meeting of The Endocrine Society, 1997, 1-317.
18. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, et al.— Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotrophin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, **59**, 756-763.
19. Vermeulen A, Desylpere JP.— Intratesticular unconjugated steroids in elderly men. *J Steroid Biochem*, 1986, **24**, 1079-1089.
20. Suoranta H.— Changes in small blood vessels of the adult human testes in relation to age and some pathological conditions. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 1971, **352**, 765-781.
21. Desylpere JP, Vermeulen A.— Leydig cell function in normal men : effect of age, lifestyle, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, **68**, 68-72.
22. Vermeulen A, Desylpere JP, Kaufman JM.— Influence of antiopiods and luteinizing hormone pulsatility in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, **68**, 68-72.
23. Winters SJ, Sherins RJ, Troen P.— The gonadotropin suppressive activity of androgens is increased in elderly men. *Metabolism*, 1984, **33**, 1052-1059.
24. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE.— Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males. A retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 3793-3796.
25. Meikle AW, Stanish WM, Taylor N, et al.— Familial effects on plasma sex-steroid content in man: testosterone, estradiol and sex hormone-binding-globulin. *Metabolism*, 1982, **31**, 6-9.
26. Bhasin S, Bagatell CJ, Bremner WJ, et al.— Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 3435-3448.
27. Bagatell CJ, Bremner WJ.— Androgen and progestagen effects on plasma lipids. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995, **38**, 255-271.
28. Meriggiola MC, Marcovina S, Paulsen CA, et al.— Testosterone enanthate at a dose of 200mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. *Int J Androl*, 1995, **18**, 237-242.
29. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Szrednicka J, et al.— Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis*, 1996, **21**, 35-43.
30. Kantor MA, Bianchi A, Bernier D, et al.— Androgens reduce HDL2-cholesterol and increase hepatic triglyceride lipase activity. *Med Sci Sports Exerc*, 1985, **17**, 462-465.
31. Sorva R, Kuusi T, Taskinen MR, et al.— Testosterone substitution increases the activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase in hypogonadal males. *Atherosclerosis*, **69**, 191-197.
32. Heiss G, Johnson NJ, Reiland S, et al.— The epidemiology of plasma high density lipoproteins cholesterol levels. *Circulation*, 1980, **62** (suppl), 116-136.
33. Xu X, De Pergola G, Bjorntorp P.— The effects of androgens on the regulation of lipolysis in adipose precursor cells. *Endocrinology*, 1990, **126**, 1229-1234.
34. Friedle KE, Hannan C, Jones RE, et al.— High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism*, 1990, **39**, 69-74.
35. Jockenhovel F, Bullmann C, Schubert M, et al.— Influence of various modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism*, 1999, **48**, 590-596.
36. Bagatell CJ, Bremner WJ.— Androgens in men : uses and abuses. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 707-714.
37. Uyanik BS, Ari Z, Gumus B, et al.— Beneficial effects of testosterone undecanoate on the lipoprotein profiles in healthy elderly men. A placebo controlled study. *Jpn Heart J*, 1997, **38**, 73-82.
38. Nestler J, Barlascini CO, Clore JN, et al.— Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, **66**, 57-61.
39. Arver S, Dobs AS, Meikle AW, et al.— Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clin Endocrinol*, 1997, **47**, 727-737.
40. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, et al.— Effects of transdermal testosterone on lipids and vascular reactivity in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002, **57**, 460-465.
41. Wang C, Swerdloff R, Iranmanesh A, et al.— Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 2839-2853.
42. Sulcova J, Hill M, Masek Z, et al.— Effects of transdermal application of 7-oxo-DHEA on the levels of steroid hormones, gonadotropins and lipids in healthy men. *Physiol Res*, 2001, **50**, 9-18.
43. Sulcova J, Hill M, Hampl R, et al.— Effects of transdermal application of DHEA on the levels of steroids, gonadotropins and lipids in men. *Physiol Res*, 2000, **49**, 685-693.
44. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al.— Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med*, **111**, 255-260.
45. Dobs AS, Meikle AW, Aver 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.
46. Kenny AM, Prestwood KM, Raisz LG.— Short-term effects of intramuscular and transdermal testosterone on bone turnover, prostate symptoms, cholesterol, and hematocrit in men over age 70 with low testosterone levels. *Endocr Res*, 2000, **26**, 153-168.
 47. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, et al.— Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males : a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*, 1993, **41**, 149-152.
 48. Ellvin FM, Plunkett-Reid K, Rumilla AE.— *The long-term beneficial effect of low-dose testosterone in the aging male*. Proceedings of the 79th Annual Meeting of the Endocrine Society, Minneapolis, 1997, Abst P236.
 49. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, et al.— Testosterone replacement in older hypogonadal men – a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 1661-1667.
 50. Barret-Connor E.— Testosterone, HDL cholesterol, and cardiovascular disease in men, in Bhasin S, Gabelnick HL, Spieler JM, Swerdloff RS, Wang C, Kelly C, eds. *Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens*. Wiley & Sons, New-York, 1996, 215-223.
 51. Tan KCB, Shiu SWN, Pang RWC, et al.— Effects of testosterone replacement on HDL subfractions and apolipoprotein A-1 containing lipoproteins. *Clin Endocrinol*, 1998, **48**, 187-194.
 52. Tenover JS.— Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **75**, 1092-1098.
 53. Whistel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, et al.— Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men : a meta-analysis. *Am J Med*, 2001, **111**, 261-269.
 54. Berg G, Schreier L, Geloso G, et al.— Impact on lipoprotein profile after long-term testosterone replacement in hypogonadal men. *Horm Metab Res*, 2002, **34**, 87-92.
 55. Rabijewski M, Adamkiewicz M, Zgliczynski S.— The influence of testosterone replacement therapy on well-being, bone mineral density and lipids in elderly men. *Pol Arch Med Wewn*, 1998, **100**, 212-221.
 56. Ozata M, Yildirimkaya M, Bulur M, et al.— Effects of gonadotropin and testosterone treatments on lipoprotein (a), high density lipoprotein particles, and other lipoprotein levels in male hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 3372-3378.
 57. Dobs AS, Bachorik PS, Arver S, et al.— Interrelationships 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.
 58. Hauner H, Stangl K, Burger K, et al.— Sex hormone concentrations in men with angiographically assessed coronary artery disease- relationship to obesity and body fat distribution. *Klin Wochenschr*, 1991, **69**, 664-668.
 59. Nieschlag E, Behre HM, eds.— *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 2nd ed. Ed Heidelberg/New York, 1998.
 60. Snyder PJ, Lawrence DA.— Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, **51**, 1335-1339.
 61. von Eckardstein S, Nieschlag E.— Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl*, 2002, **23**, 419-425.
 62. Nieschlag E, Behre HM.— Pharmacology and clinical uses of testosterone, in Nieschlag E, Behre HM, et al. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, 1998, 293-328.
 63. Elbers JMH, Grootenhuys AJ.— New tissue-selective androgens: perspectives in the treatment of androgen deficits. *Am Endoc*, 2003, sous presse.
 64. Kumar N, Didolkar AK, Monder C, et al.— The biological activity of 7 α -methyl-19-nortestosterone is not amplified in male reproductive tract as is that of testosterone. *Endocrinology*, 1992, **130**, 3677-3683.
 65. Anderson RA, Martin CW, Kung AW, et al.— 7 α -methyl-19-nortestosterone maintains sexual behavior and mood in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 3556-3562.
 66. Anderson RA, Malone NJ, Sundaram K.— *Differential effects of 7 α -methyl-19-nortestosterone (MENT) on prostate volume, bone mineral density and muscle mass in hypogonadal men*. ENDO 2002 – 84th Annu Meet Endocrine Soc (June 19-22, San Francisco) 2002, Abst P2-649.
 67. Hamann LG, Mani NS, Davis RL, et al.— Discovery of a potent, orally active, nonsteroidal androgen receptor agonist: 4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(trifluoromethyl)-8-pyridono[5,6-g]-quinoline (LG121071). *J Med Chem*, 1999, **42**, 210-212.
 68. Rosen J, Negro-Vilar A.— New, non-steroidal, selective androgen receptor modulators (SARMs) with anabolic activity in bone and muscle improved safety profile. *J Musculoskel Neuron Interact*, 2002, **2**, 222-224.
 69. Gao W, Chung K, Kearbey JD, et al.— *Pharmacologic effects of Androxolutamide (GTx-007) on male rats of varying hormonal status*. ENDO 2002 – 84th Annu Meet Endocrine Soc (June 19-22, San Francisco) 2002, Abst P2-487.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.J. Legros, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.