

# Déficit androgénique lié à l'âge. Que faut-il attendre de l'androgénothérapie ?

Jean Marc KUHN, Adeline THORIN-SAVOURÉ

Service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, INSERM U413, Rouen.

## RESUME

En dehors de tout contexte pathologique ou de prise médicamenteuse, la sénescence s'accompagne de plusieurs modifications de l'équilibre androgénique. Le taux de production de testostérone s'abaisse avec, *a contrario*, augmentation de sa capacité de liaison aux protéines porteuses. La fraction libre de la testostérone, considérée comme la seule biologiquement active, s'abaisse, aboutissant, lorsque ce phénomène dépasse un certain seuil, à une hypo-androgénie tissulaire. Le tableau clinique qui en est la conséquence emprunte plus ou moins profondément les symptômes de l'hypogonadisme masculin : asthénie physique et psychique, réduction de la libido et des capacités érectiles, inflation de la masse adipeuse aux dépens de la masse maigre, gynécomastie, ostéoporose et altérations métaboliques pro-athéromateuses.

La définition du seuil de testostéronémie au dessous duquel la responsabilité d'un déficit androgénique peut être retenue devant un tableau clinique compatible représente une question clef dont dépendra l'attitude thérapeutique. Faute de référence clairement validée dans une population d'hommes âgés en bonne santé, le seuil considéré comme pathologique a été fixé à la moyenne du taux plasmatique de testostérone des hommes de 30 à 50 ans diminuée de deux déviations standard, rejoignant ainsi la zone de l'hypogonadisme de l'homme adulte. L'association de signes cliniques évocateurs et d'un abaissement de la testostérone totale ou mieux biodisponible, amène à proposer une androgénothérapie substitutive, une fois les contre-indications (notamment prostatiques) écartées.

L'objectif de la thérapeutique est de lutter contre les conséquences de l'hypo-testostéronémie, stigmate biologique du déficit androgénique associé à l'avancée en âge. Certains bénéfices sont manifestes et clairement démontrés comme la réduction de la masse grasse, le gain de masse maigre et de force musculaire. Il en est de même de la minéralisation osseuse qui s'accroît d'autant plus que le taux de testostérone initial est bas. Il est en effet essentiel de souligner que ces effets bénéfiques sont observés chez des hommes âgés authentiquement

hypogonadiques, ce qui, *a contrario*, n'est pas démontré chez l'homme âgé non déficitaire en testostérone.

A l'inverse de la substitution par la testostérone qui peut en favoriser le développement, le recours à un traitement par dihydrotestostérone aura un effet réducteur sur la gynécomastie. Enfin, lorsque l'hypogonadisme participe à la genèse de troubles de la sexualité, la substitution androgénique s'avèrera efficace si les autres facteurs de causalité, susceptibles d'intervenir conjointement à l'hypogonadisme, sont également traités. L'androgénothérapie substitutive améliore le bien-être et l'asthénie physique de l'homme hypogonadique. Rien de tel n'est cependant démontré chez l'homme dont le seul critère de sélection est l'âge. Si l'androgénothérapie substitutive d'un hypogonadisme n'exerce pas d'influence délétère sur les paramètres lipidiques, ses éventuels effets protecteurs vasculaires restent à démontrer.

En conclusion, la substitution androgénique, prescrite dans le strict respect de ses contre-indications, apportera des effets bénéfiques quel que soit l'âge, à condition que l'hypogonadisme soit clairement établi. Elle n'apporte par contre aucun bénéfice symptomatique démontré dans les autres cadres pathologiques.

**Mots clés:** sénescence, déficit androgénique, hypogonadisme masculin

Correspondance :

Pr Jean-Marc KUHN - Service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, CHU de Rouen, 147 avenue du maréchal Juin, 76230 Bois Guillaume - Tel 02.32.88.90.82 - Fax 02.32.88.91.54 - Email jean-marc.kuhn@chu-rouen.fr

## I. INTRODUCTION

La fonction testiculaire ne subit pas avec l'âge de modification aussi brutale que le déclin obligatoire et complet de l'activité ovarienne à la ménopause. Si, à l'échelon individuel, elles sont inconstamment observées, il n'en demeure pas moins, qu'en moyenne, de sensibles modifications des fonctions testiculaires endocrines et exocrines accompagnent l'avancée en âge. Nombre d'études transversales, réalisées sur d'importantes populations d'hommes âgés sans pathologie décelable, ont démontré une baisse progressive des taux de testostérone plasmatique totale, bio-disponible ou libre [22, 29, 44, 48]. Des études longitudinales de cohorte ont confirmé cette évolution naturelle à la baisse de la fonction testiculaire endocrine [14,15,18]. Parallèlement, la sénescence s'accompagne d'un cortège de symptômes cliniques assez similaire à ce qui est observé chez l'homme jeune dont l'hypogonadisme n'est pas traité. Asthénie physique et psychique, baisse de l'intérêt et des performances sexuelles, réduction de la masse musculaire contrastant avec l'inflation du tissu adipeux en sont les stigmates les plus couramment observés [5, 8, 9, 37, 46].

Le bénéfice démontré de l'androgénothérapie d'authentiques hypogonadismes de l'adulte jeune, les similitudes précédemment évoquées entre hypogonadisme et altérations « andrologiques » accompagnatrices du vieillissement et l'inconstance même de survenue de ces altérations représentent autant d'arguments incitatifs à l'instauration d'une substitution androgénique chez l'homme âgé. Plusieurs questions se posent néanmoins.

Ce traitement compensateur devrait-il être réservé aux hommes âgés symptomatiques et déficitaires en androgènes ou étendu à une large population dans une stratégie de prévention similaire à celle qui a été adoptée pour la ménopause ? Comment intégrer cette approche dans une prise en charge plus globale des modifications hormonales de la sénescence masculine, chacune étant susceptible de participer à la symptomatologie observée ? *In fine*, quels sont les risques encourus et quels sont les bénéfices qu'individuellement le patient peut tirer d'une compensation androgénique ?

## II. MODIFICATIONS HORMONALES DE LA SENESENCE MASCULINE ET MECANISMES IMPLIQUES

Les modifications hormonales, spécifiquement masculines, observables au cours de la sénescence touchent à la fois les fonctions testiculaires endocrines et exocrines. Les deuxièmes se traduisent sur le plan endocrinien par une baisse de la production d'inhibine B, témoignant de l'altération de l'activité sertolienne, avec ascension consécutive des taux de FSH plasmatique. Elles sont observées chez la quasi totalité des hommes âgés et sortent du cadre de cet article [20].

La réduction de l'activité sécrétoire de la cellule de Leydig se traduit par une baisse progressive des taux plasma-

tiques de testostérone quelle que soit la méthode de mesure utilisée (testostérone totale, bio-disponible ou libre). Inconstante à l'échelle individuelle, elle est en moyenne de 1% par an à partir de la troisième décennie pour la testostérone totale. Elle est plus marquée pour les fractions bio-disponible ou libre du stéroïde, atteignant selon les séries de 50 à 90% des hommes de plus de 75 ans [18, 45]. Ceux-ci apparaissent ainsi hypogonadiques en raison de la diminution des fractions de testostérone consensuellement considérées comme les reflets de la part biologiquement active. L'estradiolémie s'abaisse parallèlement à la diminution du substrat de l'aromatase qu'est la testostérone.

Le *primum movens* de la réduction de la sécrétion stéroïdienne testiculaire semble bien primitivement Leydigien. Dans une étude comparant les taux hormonaux plasmatiques à l'histologie testiculaire, Naeves *et al* [35] ont montré que l'avance en âge s'accompagnait à la fois d'une baisse de la stéroïdogénèse testiculaire et d'une réduction du nombre de cellules de Leydig, deux résultats bien corrélés. Confirmant cette hypothèse, l'amplitude de la réponse Leydigienne à l'injection d'hCG est plus faible chez l'homme âgé [19]. En toute logique, l'effondrement plus ou moins marqué de la fonction Leydigienne devrait s'accompagner d'une augmentation de la sécrétion gonadotrope par rupture de rétro-contrôle. Les taux plasmatiques de LH sont retrouvés élevés dans ces circonstances (résultat de haute valeur diagnostique) mais ceci de façon très inconstante. L'amplitude de la réponse gonadotrope à la stimulation aigüe par GnRH est similaire quel que soit l'âge [22]. L'âge n'apparaît pas altérer la sécrétion gonadotrope hypophysaire.

S'associe donc au déficit primitivement Leydigien une insuffisance de sécrétion hypothalamique de GnRH dont l'absence d'élévation spontanée des taux plasmatiques de LH en regard d'une carence androgénique et l'émoussement des variations circadiennes du taux de testostérone plasmatique pourraient bien être les témoins [7, 11]. Lorsqu'il existe, le retentissement de l'âge sur la fonction testiculaire, apparaît donc de mécanisme composite (Figure 1), ce qui limite les moyens de l'identifier puisqu'à l'inverse de ce qui est observé pour la ménopause il n'y a pas d'inflation systématique du taux des gonadotrophines plasmatiques. Faute de données suffisamment nombreuses chez l'homme âgé, c'est sur une extrapolation faite à partir du taux de testostérone plasmatique (totale ou mieux bio-disponible) de l'adulte de moins de 50 ans que se base le diagnostic biologique du déficit androgénique lié à l'âge : moyenne réduite de 2 déviations standard du taux de testostérone totale (soit 11 nmol/l) ou mieux biodisponible (soit 2,5 nmol/l). En effet, si les taux plasmatiques de testostérone s'abaissent avec l'âge, ceux de sa protéine porteuse spécifique, la Testosterone estradiol-Binding Globulin (TeBG), s'élèvent de façon anti-parallèle [22, 29, 48], ce qui amplifie le mouvement de réduction de la part biologiquement active de la testostérone (Figure 2).

La réduction de l'imprégnation androgénique liée à l'âge est donc la résultante d'une diminution de la sécrétion Leydigienne, d'une inertie hypothalamique, d'une inflation de

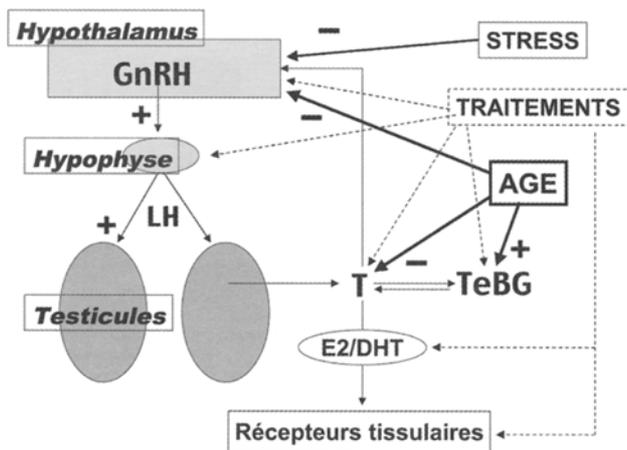


Figure 1 : Points d'impact de l'âge, du stress et des éventuels traitements sur l'équilibre hormonal hypothalamo-hypophysaire-testiculaire.

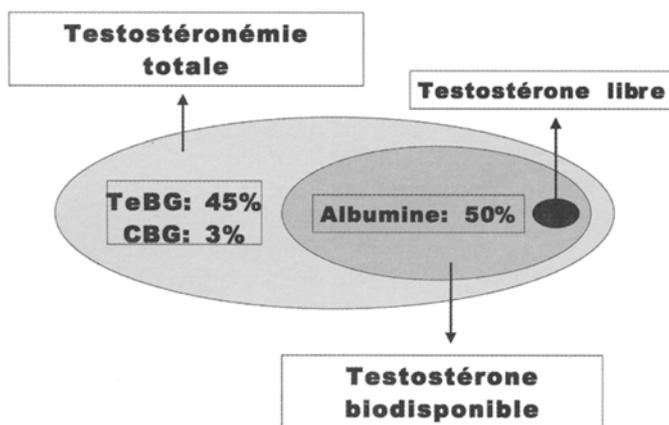


Figure 2 : Différentes fractions de la testostérone plasmatique.

la capacité de liaison de la testostérone à la TeBG à laquelle peut aussi s'adjoindre une baisse de la réceptivité tissulaire aux androgènes [10, 25]. Cet ensemble de mécanismes qui concourent tous à une « hypo-androgénie » tissulaire s'inscrit dans le contexte plus général des « hormonopauses » dont les traductions biologiques les plus manifestes incluent la baisse des taux plasmatiques de DHEA et de son sulfate d'une part, de l'IGF-1 plasmatique d'autre part [26]. L'influence de l'éventuel contexte pathologique et des prises médicamenteuses se superpose à ces modifications hormonales liées à l'âge et ajoutent leur part à la complexité de l'interprétation des résultats biologiques et à l'indispensable prudence qu'il faut y apporter (Figure 1). La conjonction de symptômes cliniques compatibles avec un hypogonadisme à un chiffre de testostéronémie situé dans la zone considérée comme pathologique apparaît donc un préalable non contournable (au même titre que la détection de contre-indications) à l'éventuelle mise en route d'une androgénothérapie substitutive.

### III. CONSEQUENCES DE L'HYPOANDROGENIE LIEE A L'AGE

L'hypoandrogénie liée à l'âge est, *stricto sensu*, responsable d'une symptomatologie similaire à celle observée au cours de l'hypogonadisme de l'homme adulte. L'aspect clinique y est cependant souvent moins franc car l'hypogonadisme en général moins profond et que moult interférences (médicamenteuses, pathologiques) peuvent modifier le tableau, ce qui n'est pas le cas chez l'adulte jeune.

La prise de poids au cours de la sénescence se traduit par l'élévation de l'Index de Masse Corporelle (IMC) [37, 41]. Parallèlement la composition corporelle se modifie avec l'âge. Nombre d'études faites à ce sujet ont donné des résultats consensuels. Les masses absolue et relative de tissu adipeux s'élèvent en raison de l'inflation pondérale brute pour la première et par réduction relative de la masse musculaire pour la seconde [32, 37]. La carence en androgènes est responsable de ces modifications comme le démontrent les résultats quasi expérimentaux obtenus chez des patients traités par analogues de la GnRH pour carcinome prostatique métastasé [41]. *In vitro*, la testostérone réduit l'incorporation des triglycérides dans du tissu adipeux humain en culture [33]. L'avancée en âge s'accompagne d'un déclin de la synthèse protéique, notamment des chaînes lourdes de la myosine [4, 50]. L'inflation de la proportion de tissu adipeux se traduit biologiquement par une ascension avec l'âge du taux plasmatique de leptine [32], qui est un marqueur plasmatique dont le taux reflète fidèlement la masse adipeuse absolue. Les conséquences de ces modifications de la répartition corporelle sont multiples. La réduction de la masse musculaire est source d'asthénie, de diminution de la force musculaire et consécutivement de l'accroissement du risque de chute ou de perte d'autonomie [13, 45].

L'aromatase en estrogènes de la testostérone, quantitativement moins produite, par un tissu adipeux plus abondant explique la fréquence considérablement accrue de la gynécomastie avec l'avancée en âge [36]. La densité minérale osseuse (DMO) s'abaisse progressivement au cours du vieillissement [18]. L'intensité de ce phénomène est d'autant plus marquée qu'existe un hypogonadisme [37]. Ceci s'explique vraisemblablement par la diminution de la quantité de substrat de l'aromatase, l'intensité de la perte osseuse apparaissant corrélée aux taux d'estradiol total ou mieux biodisponible [15, 24, 45, 46]. La fréquence de l'ostéoporose et du risque fracturaire s'accroît d'ailleurs exponentiellement à partir de 75 ans chez l'homme [12]. La réduction de la stéroïdogénèse leydigienne n'est à l'évidence pas le seul facteur causal impliqué dans cet ensemble de symptômes. Le déficit en GH est en effet bien connu pour retentir à la fois sur la composition corporelle et sur la minéralisation osseuse. Ce point est donc à considérer lors de la discussion de l'attitude thérapeutique.

Outre l'asthénie physique, psychasthénie et chute de la libido font partie du cortège symptomatique de l'hypogonadisme de l'adulte jeune. Chez l'homme âgé en bonne santé, les évaluations psychométriques ont retrouvé une

corrélation inverse entre certains scores de dépression et le taux de testostérone totale ou biodisponible [5]. Il s'agit cependant là de nuances au sein de la normalité et en dehors des situations d'hypogonadisme franc, aucune étude n'a pu établir de lien clair entre testostéronémie et dépression [9]. Une altération du désir et de l'activité sexuels sont habituels au cours du vieillissement [8]. La participation du déficit androgénique lié à l'âge est possible à la condition qu'il soit suffisamment profond, le seuil de testostéronémie nécessaire au maintien de l'appétance sexuelle étant relativement bas [3]. La genèse de ces troubles est en très large majorité polyfactorielle mêlant peu ou prou mécanismes médicamenteux, psychologiques, vasculaires, neurologiques et accessoirement endocriniens [49]. La fréquence du diabète et des maladies cardiovasculaires s'accroît avec l'âge [18]. Chez l'homme une réduction du taux de testostérone plasmatique a été associée à une élévation du risque cardiovasculaire au cours d'études épidémiologiques [40]. La testostérone apparaît par ailleurs capable de modifier paramètres lipidiques et facteurs de la coagulation et de moduler la vasomotricité, en particulier par le biais de son aromatisation en estradiol [30]. Faute d'études contrôlées, les conséquences pro- ou anti-athérogènes du déficit androgénique lié à l'âge restent néanmoins à ce jour totalement inconnues.

#### IV. QU'ATTENDRE DE LA SUBSTITUTION DU DEFICIT ANDROGENIQUE LIE A L'AGE ?

La réponse globale à cette question clef pourrait être la suivante : obtention d'un bénéfice tangible et durable qui ne soit pas contrebalancé par des contraintes démobilisantes ou des risques potentiels importants à court ou long terme. Dans le détail, cette même réponse comporte trois volets : Quels bénéfices la substitution androgénique peut-elle raisonnablement apporter ? Quels espoirs sont-ils à peu près certains d'être déçus ? A quels inconvénients potentiels « l'androgéno-substitué » est-il exposé ? En d'autres termes pourquoi, quand et comment traiter le déficit androgénique lié à l'âge ?

Certains bénéfices de l'androgénothérapie substitutive ont été clairement démontrés dans ce cadre. Chez l'homme hypogonadique en raison de l'âge, la substitution androgénique améliore incontestablement la densité et la qualité de l'activité sexuelle [8, 28, 43]. Intensité du désir, qualité des érections et fréquence des rapports s'inscrivent à la hausse (Figure 3) avec la normalisation de l'imprégnation androgénique [17]. Vraisemblablement médiés par l'activation du récepteur des androgènes, ces effets résultent de la sommation d'actions au niveau du système nerveux central, où la testostérone peut notamment moduler les flux sanguins [2] et l'activité neuronale, et au niveau des effecteurs périphériques [38].

Tout aussi indiscutable sont les résultats sur la composition corporelle et la minéralisation osseuse. Le rétablissement d'une imprégnation androgénique similaire à celle de l'adulte jeune est suivie, chez l'homme âgé initialement hypogonadique, d'un rapide gain de masse maigre et d'une

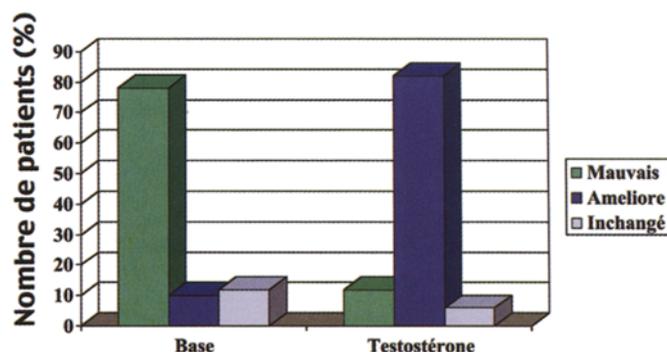
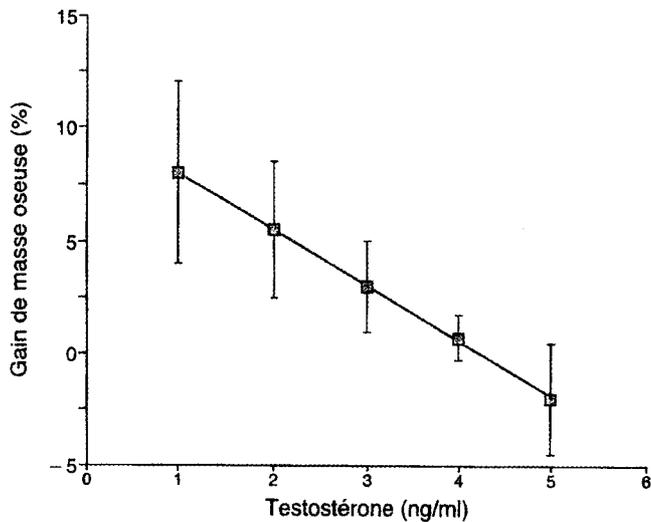


Figure 3 : Effets de la substitution androgénique sur la qualité de la libido d'hommes âgés déficitaires en testostérone, d'après Hajjar et al. [17].

réduction pondéralement similaire de la masse grasse. Il s'agit là d'une sorte d'échange standard tissu adipeux-muscle, sans variation pondérale [28, 42, 43]. Cet effet est reproduit à la fois par la testostérone et la dihydrotestostérone et implique donc directement l'activation du récepteur des androgènes et des gènes qu'il contrôle [28, 31]. La substitution androgénique est par ailleurs capable de prévenir l'inflation de l'IMC et de la masse adipeuse liées à l'âge chez l'homme hypogonadique [37]. De façon intéressante, testostérone et GH apparaissent avoir des effets additifs sur la réduction de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané lorsqu'elles sont administrées conjointement chez l'homme âgé doublement déficitaire en GH et testostérone [34]. Il n'est d'ailleurs pas exclu qu'une part des effets de la testostérone sur la composition corporelle puisse s'effectuer par l'intermédiaire d'un accroissement de la sécrétion somatotrope. En effet, la sécrétion de GH des hommes âgés apparaît stimulée par l'apport de testostérone exogène, à l'inverse de celle des hommes jeunes [16]. La réduction de la masse grasse et consécutivement du potentiel tissulaire d'aromatisation des androgènes est un premier facteur de traitement de la gynécomastie. Le renforcement de l'influence androgénique apporté par la substitution en est un deuxième surtout si l'androgène utilisé est la dihydrotestostérone [27].

Le gain de masse musculaire doit, en théorie, s'accompagner d'un gain de force musculaire. L'accroissement de force musculaire, évalué dans une dizaine d'études, est essentiellement obtenu au niveau des membres inférieurs [23, 28, 31, 39, 42, 43, 47]. Il apparaît certain (Tableau 1), mais reste néanmoins inférieur à ce qu'aurait pu laisser espérer l'augmentation de la masse musculaire. Il est tout à fait vraisemblable que le muscle « âgé » ne dispose plus de tout le potentiel adéquat de synthèse protéique pour transformer optimalement son gain de poids en force musculaire [4]. Les effets de la substitution androgénique sur la minéralisation osseuse de l'homme âgé hypogonadique sont tout aussi clairement établis. Le gain minéral osseux apparaît d'autant plus net que l'hypogonadisme initial est prononcé (Figure 4) [42]. A *contrario*, l'homme âgé eugo-



**Figure 4 : Gain de masse minérale osseuse apporté par l'androgénothérapie substitutive en fonction du taux de testostérone plasmatique pré thérapeutique d'hommes de plus de 65 ans, d'après Snyder et al. [42].**

**Tableau 1 : Résultats de quelques études de l'effet de l'androgénothérapie substitutive sur la composition corporelle d'hommes âgés déficitaires en testostérone.**

	AGE (ans)	Masse grasse	Masse maigre	Force musculaire
Sih, 1997 [39]	>65	+	NE	+
Hajjar, 1997 [17]	M = 72	NE	+	NE
Snyder, 1999 [42]	>65	-	+	NE
Ly, 2001 [31]	>60	-	+	+
Münzer, 2001 [34]	65-88	NE	+	NE
Kunelius, 2003 [28]	50-70	NE	NE	+
Steidle, 2003 [43]	>58	NE	+	NE

+ : effet stimulant ; - : effet inhibiteur ; NE : Non Evalué.

nadique n'améliore en rien sa minéralisation osseuse par l'androgénothérapie quelles qu'en soient les modalités [21, 42]. De même, les études évaluant l'effet psychostimulant de l'androgénothérapie du déficit androgénique lié à l'âge n'ont pas permis d'obtenir des résultats convaincants [1, 31].

Le rétablissement d'un équilibre androgénique considéré comme physiologique sur la base du consensus actuel, est susceptible d'induire des effets parasites ou indésirables, notamment sur prostate, les facteurs de risque cardiovasculaire ou la propension à la thrombose. La prostate d'hommes hypogonadiques a un volume en moyenne inférieur à celui de celle des hommes eugonadiques de la même tranche d'âge. La substitution replace « l'androgéno-substitué » dans la norme pour l'âge. Consécutivement le taux plasmatique d'antigène spécifique de prostate s'élève.

Toutes les études de substitution ont surveillé ces paramètres qui n'ont pas atteint des zones pathologiques [31, 42]. De même, les constantes lipidiques ont été étroitement surveillées. La substitution androgénique induit assez constamment une baisse modérée du cholestérol total, du HDL-cholestérol, et fréquemment du LDL-cholestérol, alors que les triglycérides ne sont en règle pas modifiés [23, 28, 31, 42, 43]. L'hématocrite et le taux d'hémoglobine s'élèvent de deux points, résultat non surprenant et non inquiétant si les chiffres pré-thérapeutiques sont normaux [31, 42].

Enfin, à l'inverse de ce qui a pu être observé pour l'homme jeune, chez qui la testostérone par le relais de sa transformation en estradiol facilite la vasodilatation dépendante de l'endothélium [30], la vasomotricité de l'homme âgé n'apparaît pas modifiée par la substitution androgénique [23].

Si l'apport prolongé de doses supraphysiologiques d'androgènes s'accompagne indiscutablement de modifications pro-athérogènes de la paroi vasculaire et des facteurs biologiques circulants [6], cela ne paraît pas être le cas de la substitution du déficit androgénique lié à l'âge. L'effet protecteur vasculaire de la substitution par la testostérone demeure par contre hypothétique.

## V. CONCLUSION

**Le bénéfice apporté par l'androgénothérapie substitutive du déficit androgénique lié à l'âge dépend avant tout de la situation androgénique spontanée initiale du patient. S'il est authentiquement hypogonadique, et à condition de ne pas relever d'un traitement étiologique particulier, le patient atteint de déficit androgénique lié à l'âge ne pourra que bénéficier d'un rétablissement d'un équilibre adéquat en stéroïdes sexuels. Ceci ne sera possible qu'après éviction des contre-indications d'un tel traitement.**

**Les effets les plus tangibles incluront accroissement de la masse maigre, amélioration plus ou moins prononcée de la force musculaire, réduction de la masse grasse et gain de minéralisation osseuse d'autant plus nets que l'hypogonadisme sera plus profond. Effets bénéfiques non secondaires, libido et activité sexuelle seront améliorées. On peut s'attendre à ce que cet ensemble de résultats améliore le bien être sans que la testostérone n'exerce d'effet de type antidépresseur direct. La mise en route d'un traitement dont la durée optimale reste inconnue nécessitera l'exercice d'une surveillance attentive clinique et biologique pour évaluation régulière du rapport bénéfices/risques.**

## REFERENCES

1. ARLT W., CALLIES F., KOEHLER I. et al. : Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 4686-4692.
2. AZAD N., PITALE S., BARNES W.E., FRIEDMAN N. : Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88 : 3064-3068.
3. BAGATELL C., HEIMAN J.R., RIVIER R.E., BREMMER W.J. : Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behaviour in normal young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 711-716.
4. BALAGOPAL P., ROOYACKERS O.E., ADEY D.B., ADES P.A., SCREEKUMARAN NAIR K. : Effect of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chains and sarcoplasmic protein in humans. *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab.)*, 1997, 273 : E790-E800.
5. BARRETT-CONNOR E., VON MUHLEN D.G., KRITZ-SILVERSTEIN D. : Bioavailable testosterone and depressed mood in older men : The Rancho Bernardo Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 573-577.
6. BHASIN S., STORER T.W., BERMAN N. et al. : The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle and strength in normal men. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335 : 1-7.
7. BREMNER W.J., VITIELLO M.W., PRINZ P.N. : Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56 : 1278-1281.
8. DAVIDSON J.M., CHEN J.J., CRAPO L., GRAY G.D., GREENLEAF W.J., CATANIA J.A. : Hormonal changes and sexual function in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57 : 71-77.
9. DELHEZ M., HANSENNE M., LEGROS J.J. : Testosterone and depression in men aged over 50 years. *Andropause and psychopathology : minimal systemic work-up. Ann. Endocrinol.*, 2003, 64 : 162-169.
10. DESLYPERE J.P., VERMEULEN A. : Influence of age on steroid concentration in skin and striated muscle in women and in cardiac tissue and lung in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60 : 648-653.
11. DIVER M.J., IMTIAZ K.E., AHMAD A.M., VORA J.P., FRASER W.D. : Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those of young men. *Clin. Endocrinol.*, 2003, 58 : 710-717.
12. DONALDSON L.J., COOK A., THOMSON R.G. : Incidence of fractures in geographically defined population. *J. Epidemiol. Community Health*, 1990, 44 : 241-245.
13. DUTTA C., HADLEY E.C. : The significance of sarcopenia in old age. *J. Gerontol. A. Biol.*, 1995, 50 : 1-4.
14. FELDMAN H.A., LONGCOPE C., DERBY C.A. et al. : Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men : longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 : 589-598.
15. GENNARI L., MERLOTTI D., MARTINI G. et al. : Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88 : 5327-5333.
16. GENTILI A., MULLIGAN M., GODSCHALK M. et al. : Unequal impact of short-term testosterone repletion on the somatotrophic axis of young and older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 : 825-834.
17. HAJJAR R.R., KAISER F.E., MORLEY J.E. : Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males : a retrospective analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 82 : 3793-3796.
18. HARMAN S.M., METTER E.J., TOBIN J.D., PEARSON J., BLACKMAN M.R. : Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 724-731.
19. HARMAN S.M., TSITOURAS P.D. : Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 35-40.
20. HERMANN M., UNTERGASSER G., RUMPOLD H., BERGER P. : Aging of the male reproductive system. *Exp. Gerontol.*, 2000, 35 : 1267-1279.
21. KAHN A.J., HALLORAN B. : Dehydroepiandrosterone supplementation and bone turnover in middle-aged to elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 : 1144-1149.
22. KAUFMAN J.M., GIRI M., DESLYPERE J.P., THOMAS G., VERMEULEN A. : Influence of age on the responsiveness of gonadotrophs to luteinizing hormone-releasing hormone in males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72 : 1255-1260.

23. KENNY A.M., PRESTWOOD K.M., GRUMAN C.A., MARCELLO K.M., RAISZ L.G. : Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J. Gerontol. Med. Sci. Biol. Sci.*, 2001, 56A : M266-M272.
24. KHOSLA S., MELTON III L.J., ATKINSON E.J., OIFALLON W.M., KLEE G.G., RIGGS B.L. : Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women : a key role for bioavailable estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83 : 2266-2274.
25. KRITHIVAS K., YURGALEVITCH S.M., MOHR B.A. et al. : Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J. Endocrinol.*, 1999, 162 : 137-142.
26. KUHN J.M. : Hormonopause. *Metab. Horm. Nut.*, 2002, 6 : 174-178.
27. KUHN J.M., ROCA R., LAUDAT M.H. et al. : Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin. Endocrinol.*, 1983, 19 : 513-520.
28. KUNELIUS P., LUKKARINEN O., HANNUSKELA M.L., ITKONEN O., TAPANAINEN J.S. : The effects of transdermal dihydrotestosterone in the aging male : a prospective, randomized, double blind study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 : 1467-1472.
29. LEIFKE E., GORENOI V., WICHERS C., VON ZUR MUHLEN A., VON BUREN E., BRABANT G. : Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men : cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin. Endocrinol.*, 2000, 53 : 689-695.
30. LEW R., KOMESAROFF P., WILLIAMS M., DAWOOD T., SUDHIR K. : Endogenous estrogens influence endothelial function in young men. *Circ. Res.*, 2003, 93 : 1127-1133.
31. LY L.P., JIMENEZ M., ZHUANG T.N., CELERMAJER D.S., CONWAY A.J., HANDELSMAN D.J. : 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.
32. MANN D.R., JOHNSON A.O.K., GIMPEL T., CASTRACANE V.D. : Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in human. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 88 : 3339-3345.
33. MARIN P., LONN L., ANDERSSON B. et al. : Assimilation of triglycerides in subcutaneous and intraabdominal adipose tissue in vivo in men : effects of testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 1018-1022.
34. MUNZER T., HARMAN S.M., HEES P. et al. : Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 3604-3610.
35. NAEVES W.B., JOHNSON L., PORTER J.C., PARKER C.R., PETTEY C.S. : Leydig cell numbers, daily sperm production and gonadotropin levels in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59 : 1821-1827.
36. NIEWOEHNER C.B., NUTALL F.Q. : Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am. J. Med.*, 1984, 77 : 633-638.
37. ROLF C., VON ECKARDSTEIN S., KOKEN U., NIESCHLAG E. : Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependant increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men† : results of a cross-sectional study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, 146 : 505-511.
38. SCHIRAR A., CHANG C., ROUSSEAU J.P. : Localization of androgen receptor in nitric oxid synthase- and vasoactive intestinal peptide-containing neurons of the major pelvic ganglion innervating rat penis. *J. Neuroendocrinol.*, 1997, 9 : 141-150
39. SIH R., MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M. III, PATRICK P., ROSS C. : Testosterone replacement in older hypogonadal men : a 12-month randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82 : 1661-1667.
40. SIMON D., CHARLES M.A., NAHOUL K. et al. : Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men : the Telecom Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82 : 682-685.
41. SMITH M.R., FINKELSTEIN J.S., MCGOVERN F.J. et al. : Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 : 599-603.
42. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P. et al. : Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 1966-1972.
43. STEIDLE C., SCHWARTZ S., JACOBY K., SEBREE T., SMITH T., BACHAND R. and the North American AA2500 T Gel Study Group : AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88 : 2673-2681.
44. SVARTBERG J., MIDTBY M., BONAA K.H., SUNDSFJORD J., JOAKIMSEN R.M. : The association of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men : the Tromso Study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003, 149 : 145-152
45. SZULC P., CLAUSTRAT B., MARCHAND F., DELMAS P.D. : Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency : the MINOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88 : 5240-5247.
46. VAN DEN BELD A.W., DE JONG F.H., GROBBEE D.E., POLS H.A., LAMBERTS S.W. : Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85 : 3276-3280.
47. VERMEULEN A. : Androgen replacement therapy in aging male - A critical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 2380-2390.
48. VERMEULEN A., KAUFMAN J.M., GIAGULLI V.A. : Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 1821-1827.
49. VERMEULEN A., VERDONCK L., KAUFMAN J.M. : A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 3666-3672.
50. YARASHESKI K.E., ZACHWIEJA J.J., BIER D.M. : Acute effects of resistance exercise on mass contrasting muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab.)*, 1993, 265 : E210-E214.

## ABSTRACT

**What results can be expected from androgen replacement therapy in age-related androgen deficiency?**

**Jean Marc KUHN, Adeline THORIN-SAVOURÉ**

With the exception of disease or drug-induced changes in Leydig cell function, aging is accompanied by specific changes of androgen status in healthy men. The level of testosterone production decreases in contrast with the rise in plasma protein testosterone binding capacity. Free testosterone, considered to be the biologically active fraction, decreases, leading to tissue androgen deficiency. The resulting clinical picture mimics hypogonadism, including physical and psychological asthenia, decreased libido and sexual behaviour, increased fat mass and decreased lean mass, gynaecomastia, osteoporosis and pro-atherogenic metabolic changes.

The cut-off value for plasma testosterone below which androgen deficiency can be considered to be responsible for clinical signs is a key point which determines the therapeutic approach. In the absence of clearly validated data in healthy aging males, this cut-off value has been consensually defined as the mean plasma testosterone levels of men between 30 and 50 years of age minus two standard deviations, corresponding to the zone of hypogonadism in adult males. The association of clinical signs compatible with hypogonadism and reduced total (or preferably bioavailable) plasma testosterone level justifies initiation of hormone replacement therapy after excluding any contraindications (especially prostatic).

The aim of this treatment is to reverse the consequences of age-related hypogonadism. Some benefits of this treatment have been clearly demonstrated, such as a decrease of fat mass, and an increase of lean mass and muscle strength. Similarly, bone mineral density increases, particularly in men with the lowest pretreatment plasma testosterone levels. It must be stressed that these changes are observed in truly hypogonadal aging men, but not in aging men with normal plasma testosterone levels.

Testosterone replacement therapy can promote the development of gynaecomastia, while dihydrotestosterone tends to reduce gynaecomastia.

Finally, androgen replacement therapy appears to improve a hypogonadism-related decrease in libido or sexual behaviour, provided other associated non-endocrine factors have been previously treated. Androgen replacement therapy improves well-being, and physical and psychological asthenia in hypogonadal men. However, this treatment has not been demonstrated to be effective in healthy aging men. Although androgen replacement therapy does

not have a negative impact on lipid parameters, its possible cardiovascular protective effects have not yet been demonstrated.

In conclusion, androgen replacement therapy, respecting the contraindications, is beneficial in patients of all ages with clearly demonstrated hypogonadism, but has no efficacy on symptoms in other cases.

*Key words : aging, partial androgen deficiency, male hypogonadism*