

Andropause et carence en testostérone : le point en 2012

Andropause and testosterone deficiency : how to treat in 2012 ?

B. Renneboog

Service de Médecine Interne, H.I.S., Site Molière-Longchamp

RESUME

L'hypogonadisme lié à l'âge est un syndrome caractérisé par l'association d'une concentration sérique basse en testostérone (< 11 nmol/l) et des symptômes cliniques précis : libido diminuée, dysfonction érectile et perte des érections matinales. La substitution en testostérone est efficace pour augmenter la masse musculaire et la densité osseuse. Les résultats sur la force musculaire, la fonction sexuelle, l'humeur et la qualité de vie sont plus incertains. S'il existe une relation inverse entre les taux de testostérone et différents facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, résistance à l'insuline, diabète de type 2), il n'y a pas de preuve tangible de l'effet positif de la substitution sur ces éléments. Jusqu'à présent, la sécurité à long terme de la substitution n'est pas bien établie. Les preuves disponibles montrent un rôle causal et aggravant dans le cancer de la prostate dictant l'abstention thérapeutique chez les patients ayant une histoire néoplasique prostatique. Enfin, les patients décompensés cardiaques ou à haut risque sur le plan cardiovasculaire ne devraient pas être traités.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 443-9

ABSTRACT

Age-related hypogonadism is a clinical syndrome defined as a low serum testosterone level (< 11 nmol/l) with precise clinical symptoms : diminished libido, erectile dysfunction, and loss of morning erection. Testosterone supplementation has been shown to have a beneficial effect on muscle and fat mass as well as on bone mineral density, with more conflicting effects observed on muscle strength, sexual function, mood and quality of life. In spite of an inverse relationship between testosterone levels and various cardiovascular risk factors (obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus), there is no evidence of a positive effect of testosterone replacement therapy towards these risk factors. So far, the long-term safety of testosterone replacement therapy has not been established. Evidence has been found that testosterone replacement therapy has a causative and worsening role in prostate cancer urging not to treat patients with a history of prostate cancer. Finally, patients with high cardiovascular risk, including those with congestive heart failure, should not be treated.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 443-9

Key words : *male, andropause, treatment, testosterone*

Depuis le début du 20^{ème} siècle, le nombre d'individus âgés de plus de 65 ans s'est vu multiplié par dix, et compte tenu des tendances démographiques, leur nombre va continuer à s'élever.

En parallèle, les progrès de la médecine offrent la perspective d'une vieillesse où la santé serait préservée.

Contrairement aux sujets de sexe féminin (qui

rencontrent un brusque arrêt de la production des hormones ovariennes), les hommes vieillissants ne subissent que des variations inconstantes, et très variables d'un individu à l'autre, de leur fonction sexuelle. Il est généralement accepté que le taux de testostérone diminue avec l'âge chez les hommes^{1,2}, même si la plupart resteront eugonadiques, y compris jusqu'à un âge avancé.

Dans des cas précis, on pourra poser le

diagnostic d'hypogonadisme associé à l'âge. Ce dernier terme est préféré à celui d'andropause car la physiopathologie de cette entité est clairement différente de la ménopause féminine.

PHYSIOLOGIE DE L'HOMME JEUNE

Chez l'homme jeune, l'axe hypothalamo-gonadique régule la sécrétion de testostérone. La synthèse de *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) hypothalamique se fait de manière pulsatile toutes les 90 minutes approximativement³. La GnRH est sécrétée dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire où elle stimule la sécrétion de *luteinizing hormone* (LH) dans la circulation générale⁴. La LH cible les testicules et induit une sécrétion pulsatile de testostérone par les cellules de Leydig.

La quasi totalité de la testostérone circulante est liée à la protéine porteuse *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) et à l'albumine, avec une affinité 1.000 fois plus importante pour la SHBG⁵. C'est donc la testostérone libre (1-2 %) et celle liée à l'albumine qui est considérée comme le pool bioactif. La testostérone est sécrétée selon un rythme circadien (pic de concentration sérique en testostérone au petit matin) et ultradien (fluctuation de concentration toutes les 90 minutes). La testostérone bioactive exerce un rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de GnRH et de LH. La concentration normale (ou habituelle) en testostérone totale est le résultat de cet équilibre et se situe entre 450 et 1.000 ng/dl (moyenne 650 ng/dl).

PHYSIOLOGIE DE L'HOMME VIEILLISSANT

Contrairement à la ménopause du sujet féminin, le déclin du taux de testostérone plasmatique chez l'homme est très graduel, et il existe une variabilité inter-individus très importante. Le taux de testostérone décroît régulièrement pour atteindre, vers 80 ans, environ la moitié du taux habituel de l'adulte jeune^{6,7}. Le déclin de testostérone bio-disponible est plus important que le déclin de testostérone totale, du fait de l'augmentation progressive de la quantité totale de SHBG.

Les changements menant à un hypogonadisme se produisent au niveau hypothalamique et testiculaire. Au niveau hypothalamique, on observe une diminution de la riposte en LH en réponse à une chute de testostérone⁸ probablement en raison d'un déficit en GnRH hypothalamique. Au niveau testiculaire, on observe un déclin du nombre de cellules de Leydig, ainsi que de leur capacité sécrétoire.

En parallèle à cette baisse du taux plasmatique de testostérone, le sujet âgé développe parfois des symptômes tels qu'une libido diminuée, une fonction érectile diminuée, une humeur altérée, et une baisse de qualité de vie. Cependant, ces symptômes sont non spécifiques et leur association avec des taux bas de testostérone est faible⁹. D'autre part, des affections concomitantes (aussi fréquentes à ces âges que le

diabète, l'hypertension et l'obésité) ou le mode de vie (consommation exagérée d'alcool, tabagisme, stress psychologique, etc.) sont eux fortement associés avec des taux abaissés de testostérone^{1,10}.

Il existe donc une controverse réelle quant au fait de savoir si cette baisse de testostérone liée à l'âge *per se* est un phénomène qui a ou non des conséquences cliniques réelles, et si elle doit être traitée ou non¹¹.

Sur le plan sémantique, plusieurs appellations ont été proposées pour ce phénomène : ménopause de l'homme, ou andropause (peu approprié sur le plan physiopathologique), PADAM (*partial androgen deficiency in male*), ou encore hypogonadisme associé à l'âge. Nous retenons celui de ADAM (*androgen deficiency in male*) ou DALA en français : déficit androgénique lié à l'âge.

En présence de taux bas de testostérone chez l'individu âgé, il faudra rester vigilant par rapport aux causes classiques d'hypogonadisme secondaire ou mixte, et rechercher les maladies hypothalamo-hypophysaires, l'hyperprolactinémie, la dépression, l'alcoolisme, le diabète sucré, les maladies métaboliques (comme l'hémochromatose), mais aussi les médicaments (les opioïdes, les anabolisants, les glucocorticoïdes, les antidépresseurs, la cimétidine, la spironolactone, et enfin les antifongiques).

PREVALENCE DE L'HYPOGONADISME LIE A L'AGE (DALA) - DEFINITION

Les seules valeurs abaissées de testostérone ne permettent pas de poser un diagnostic de DALA.

Une large étude⁹ multicentrique européenne (*European Male Aging Study*) a permis de mieux cerner les contours de cette entité. Les auteurs concluent que le diagnostic de DALA repose sur l'association de trois symptômes : une dysfonction érectile, perte d'érection matinale, et perte de libido, ainsi que des taux de testostérone totale inférieurs à 11 nmol/l (320 ng/dl) et testostérone libre inférieurs à 220 pmol/l (< 64 pg/ml). Ils recommandent de disposer de deux dosages matinaux différents, réalisés à distance d'une affection aiguë avant de poser le diagnostic. Si les taux de testostérone totale sont normaux bas, on conseille de mesurer la testostérone libre afin de préciser le diagnostic.

Lorsqu'on utilise cette définition, la prévalence du DALA dans cette étude était de 2,1 %, et est fonction de l'âge : 0,1 % de 40 à 49 ans, pour atteindre 5,1 % de 70 à 79 ans⁹.

EFFETS POTENTIELS DE LA SUPPLEMENTATION

Contrairement à la substitution chez la femme ménopausée, les traitements à base de testostérone chez les hommes âgés ne sont que rarement efficaces, et leur innocuité n'est pas démontrée.

La question du bien fondé de la substitution relève de deux scénarios possibles : soit la carence en testostérone est un facteur indépendant, causal ou aggravant la maladie, la supplémentation serait alors bénéfique ; soit la baisse de testostérone est une adaptation physiologique de l'organisme malade afin de réduire ses dépenses énergétiques, la supplémentation dans ce contexte serait alors délétère. Quels sont les éléments de la littérature permettant d'éclairer ce débat ?

Effet sur la fonction sexuelle

La fonction sexuelle normale dépend d'un grand nombre d'éléments synergiques (psychologiques, neurologiques, vasculaires et endocriniens). De nombreuses études ont montré que l'âge, l'hyperplasie prostatique, l'obésité, le diabète, et différentes maladies chroniques telles que l'HTA, les maladies cardiaques, la dépression, les médicaments associés constituent des facteurs de risque indépendants de dysfonction sexuelle. Les taux bas de testostérone chez les sujets âgés sont associés à une réduction de la libido, mais différentes études ont montré qu'il n'y a pas d'association entre les taux de testostérone et la dysfonction érectile. Une étude récente a montré que la fréquence de symptômes sexuels chez les hommes âgés augmente avec la chute des taux de testostérone, de manière significative uniquement lorsque les taux de testostérone sont clairement abaissés (< 11 nmol/l ou 320 ng/dl).

Deux méta-analyses d'études randomisées (testostérone contre placebo) ont montré un petit effet sur la fonction sexuelle (fonction érectile et libido) de sujets âgés avec des taux bas de testostérone, et un effet moindre chez les sujets ayant des taux normaux-bas de testostérone^{12,13}.

Effet sur l'humeur et la mémoire

Des taux bas de testostérone sont associés à la survenue de dépression, et de déclin cognitif¹⁴. Cependant, la plupart des essais de supplémentation en testostérone n'ont pas permis de corriger ces symptômes. Deux études ont montré des effets bénéfiques chez les hommes jeunes, mais pas chez les plus âgés¹⁵. L'âge d'apparition de la dépression pourrait donc s'avérer déterminant¹⁶. De plus longues études randomisées sont encore nécessaires.

Bénéfices de la testostérone sur le muscle et l'os

Le traitement par testostérone chez les patients âgés augmente la masse maigre et diminue la masse grasse des bras et des jambes¹⁷⁻¹⁹. Cependant, malgré cet effet sur la composition corporelle, les données de la supplémentation sur la force musculaire restent peu concluantes. La substitution apporte un renforcement musculaire et une augmentation des performances physiques en général chez les patients malades (bronchiteux chroniques²⁰, patients traités par corticoïdes²¹, patients en revalidation²²). Deux études

récentes (testostérone contre placebo) ont démontré une augmentation de la force musculaire chez des patients âgés et débilisés, s'estompant 6 mois après l'arrêt de ce traitement¹⁹. Par contre, la substitution est inefficace en termes de force chez des patients âgés non débilisés (deux études de 6 et 36 mois respectivement)^{15,17}.

L'hypogonadisme est également une cause d'ostéoporose²³. Deux méta-analyses indépendantes concluent de manière convergente que la supplémentation augmente la DMO (densité minérale osseuse) lombaire significativement, mais pas la DMO fémorale^{12,24}.

Effets de la testostérone sur les paramètres métaboliques et les maladies cardiovasculaires

Les patients diabétiques de type 2 ou porteurs d'un syndrome métabolique ont des taux plus bas de testostérone. De nombreuses études montrent une association inverse entre l'obésité et les taux de testostérone. Les hommes hypogonadiques semblent plus prompts à développer un syndrome métabolique ou un diabète.

Les effets de la substitution en testostérone chez l'homme hypogonadique ont fait l'objet de trois méta-analyses. En 2007, il a été montré que la supplémentation n'entraînait pas de changement de TA, de glycémie, de profil lipidique ni d'augmentation des événements cardiovasculaires (CV)²⁵. En 2010, il a été mis en évidence une augmentation de l'hématocrite, une baisse modérée des HDL, et l'absence d'influence sur la mortalité, les événements CV et les cancers prostatiques²⁶. En 2011, Corona *et al.*²⁷ confirment que les hommes souffrant de maladies cardiovasculaires ont des taux de testostérone significativement plus bas que les contrôles et que le traitement augmente la tolérance à l'effort et diminue l'ischémie induite par l'effort chez les patients âgés coronariens et hypogonadiques. Les auteurs concluent en soulignant que des taux bas de testostérone pourraient ne constituer qu'une association avec le risque CV et non un facteur causal. Aucune étude isolée n'était assez longue pour montrer un effet sur la mortalité cardiovasculaire.

RISQUES ASSOCIES A LA SUBSTITUTION

Les risques associés à la substitution chez les hommes âgés sont la rétention hydrosodée, la gynécomastie, l'aggravation d'apnées du sommeil, la polyglobulie, et l'aggravation des maladies bénignes et malignes de la prostate²⁸.

Les effets secondaires sont d'autant plus marqués et fréquents que les doses utilisées sont élevées.

De tous les effets secondaires, ceux liés à la prolifération prostatique sont les plus préoccupants.

La prostate est un organe non seulement androgène-sensible mais aussi androgène-dépendant. La testostérone est nécessaire au développement de la glande et pourrait intervenir dans la carcinogénèse²⁹. La présence de testostérone est un des facteurs conduisant à l'hypertrophie bénigne de la prostate et les anti-androgènes peuvent être utilisés pour traiter cette affection³⁰. Plus grave, un traitement à base de testostérone peut accélérer la progression d'un cancer de la prostate avancé³¹. De manière corolaire, c'est la privation en androgènes qui est la pierre angulaire du traitement du cancer prostatique avancé. L'« *Endocrine Society* » recommande de ne pas traiter les patients hypogonadiques ayant des antécédents de cancer prostatique. Le débat persiste pour les patients hypogonadiques guéris d'un cancer de la prostate (prostatectomie radicale totale, radiothérapie), mais la question est loin d'être tranchée, aucune étude solide ne venant étayer une attitude de supplémentation possiblement téméraire³².

Par ailleurs, une méta-analyse de toutes les études contre placebo chez les patients non cancéreux a mis en évidence une fréquence nettement plus élevée de tous les événements liés à la prostate (incidence du cancer prostatique, augmentation du score international des symptômes prostatiques, élévation de la PSA, et tous les événements de rétention urinaire) chez les patients substitués³³. La prudence reste donc de mise.

Il est par ailleurs toujours indiqué de suivre le taux de PSA annuellement chez tout patient substitué.

Hématocrite

Un hématocrite supérieur à 50 % est l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré lors d'une supplémentation en testostérone. Le risque est multiplié par quatre par rapport au placebo³⁴. Ce phénomène doit faire suspecter un surdosage.

Maladies cardiovasculaires (CV)

Il existe probablement une relation inverse entre les taux de testostérone et le risque de développer des maladies CV, mais ce point reste controversé. Une méta-analyse de 19 études cliniques interventionnelles montre que le taux d'événements CV n'était pas différent entre les 2 groupes (substitués ou non)³⁴. Fait plus inquiétant, en revanche, une étude randomisée contre placebo a dû être interrompue prématurément en raison d'une augmentation des événements CV dans le groupe traité ; il s'agissait de patients âgés à mobilité réduite¹⁸. Ces résultats imposent la plus grande prudence, en particulier dans ce groupe de patients très âgés à mobilité réduite et de grandes études à très long terme sont indispensables pour lever la controverse.

Il n'y a pas d'accord formel entre les experts sur le seuil inférieur de testostérone à partir duquel il faut commencer à traiter. Les plus conservateurs plaident pour ne traiter que des patients ayant des taux très bas (200 ng/dl - 3,9 nmol/l) avec l'argument que la plupart des études montrant un effet bénéfique le sont chez des patients ayant des valeurs aussi basses avant traitement. Les plus libéraux plaident pour traiter les patients à partir du taux de 300 ng/dl (10,4 nmol/l) avec l'argument que c'est en dessous de ces valeurs que les symptômes apparaissent³⁵.

Les différentes molécules disponibles

Il existe trois formes de substitution disponibles : orale, intramusculaire, ou transcutanée (gel ou patch).

Le choix de l'androgène utilisé dépend à la fois du souhait du patient et des effets recherchés. Sur le plan financier, seul le Sustanon® est remboursé par la sécurité sociale belge (formulaire à remplir par un endocrinologue, un pédiatre ou un urologue) ; le taux de testostérone mesuré 2 fois doit être inférieur à 300 ng/dl (10,4 nmol/l). Le prix par jour varie d'un facteur de 1 à 6 (tableau 1).

L'undécanoate de testostérone (Testocaps®) disponible en capsules dosées à 40 mg présente l'intérêt de la simplicité de sa voie d'administration. Les taux de testostérone plasmatiques obtenus sont néanmoins variables car très dépendants de l'alimentation et la mesure de la testostérone plasmatique ne peut servir de marqueur à la surveillance de l'adéquation de la thérapeutique. Le Sustanon® (mélange d'esters) est disponible en ampoules de 250 mg, injectable par voie intramusculaire. L'avantage de cette approche thérapeutique réside dans sa durée d'action (3 à 4 semaines) et son prix modeste. Les inconvénients sont au nombre de deux : nécessité de l'intervention d'un personnel infirmier pour la réalisation des injections et surtout, pharmacocinétique inhérente au mode d'administration et aboutissant à l'induction de taux de testostérone supra-physiologiques pendant la première semaine qui suit l'injection et infra-physiologique dans la semaine qui précède l'injection suivante. Une formulation injectable d'un décanoate de testostérone (Nebido®) permet d'obtenir un taux stable de l'androgène sur une période de trois mois. La testostérone naturelle (Androgel®, Itnogen®) en gel de sachets doses de 25 à 50 mg présente l'avantage de la simplicité du mode d'administration percutané et surtout, d'assurer une bonne stabilité du taux de testostérone plasmatique dont la mesure permet de vérifier l'adéquation de la dose à l'objectif souhaité. L'inconvénient de ce type de traitement onéreux réside dans le risque de contamination de partenaires féminines (risque à vrai dire aisément évitable à l'aide de précautions simples). Ce panel d'androgènes est complété par la dihydrotestostérone (Andractim®), administrable en gel de 125 mg par dose. Non

Tableau 1 : Formes de testostérone disponible en Belgique.

Forme	DCI	Nom commercial	Dosage	Prix public €	Prix public/j dose max. €
Gel	Androstanolone (dihydrotestostérone)	Andractim®	125-250 mg	21,2	2,65
	Testostérone	Androgel®	50 mg	56,7	1,89
		Testim®	50-100 mg	56,69	3,78
		Itrogen®	60 mg	56,7	2,8
Patch transdermique	Testostérone	Testopatch®	2,4 mg/12 h	52,6	1,75
Comprimés	Mestérolone	Proviron®	3 x 35 mg/j	10,49	0,6
	Testostérone (undécanoate)	Testocaps®	2 x 40 mg/j	32,42	1,62
Ampoules IM	Nandrolone	Déca-Durabolin®	25-50 mg/3 sem	4,72-9,26	1,3
	Testostérone (undécanoate)	Nebido®	1 g/12 sem	116,2	1,18
	Testostérone, décanoate 100 mg + testostérone, isocaproate 60 mg + testostérone, phénylpropionate 60 mg + testostérone, propionate 30 mg	Sustanon®	1 amp/3 sem	10,38	0,49

transformé en 17- β estradiol, le traitement par dihydrotestostérone ne se conçoit que transitoirement lorsque l'hypogonadisme a pour symptôme essentiel une gynécomastie.

Contre-indications

Une fois l'indication posée, il convient d'exclure toute contre-indication (tableau 2). Le cancer du sein ou de la prostate constitue une contre-indication formelle. Si aucun de ces cancers n'est connu et lorsqu'une indication de substitution est posée, il est recommandé de déterminer le risque de cancer de la prostate avec le patient. Un toucher rectal doit être réalisé et la PSA mesurée. Tout nodule ou PSA > 4 ng/ml doit d'abord faire l'objet d'un bilan. Ce dernier chiffre de PSA est ramené à 3 ng/ml chez les patients à plus haut risque (patients de peau noire ou cancer chez un parent au 1^{er} degré). La question d'une éventuelle échographie prostatique préalable n'est pas tranchée par les recommandations. Nous la recommandons.

Un hémocrite > 50 %, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives sévères non traité, des symptômes sévères de type prostatisme, une insuffisance cardiaque mal contrôlée, et un désir de fertilité constituent des contre-indications.

Suivi des patients

Les patients substitués doivent être suivis pour juger de l'efficacité du traitement, mais aussi pour éviter les effets secondaires. Le premier but est d'atteindre des taux physiologiques (on vise un taux moyen, soit entre 400 et 700 ng/dl) circulants de testostérone. Habituellement, on procède à un dosage après 3 à 4 mois. Il faut tenir compte de la pharmacologie de la molécule utilisée : pour les patients traités par molécules à longue durée (Sustanon® et Nebido®), les dosages devraient être prélevés au milieu de l'intervalle entre deux injections. La mesure du taux de LH n'est pas proposée. Il convient de suivre la densitométrie osseuse annuellement. Si l'androgène est administré par voie orale, le bilan lipidique et hépatique sera contrôlé. Le reste du suivi consiste en un toucher rectal, une mesure de l'hémoglobine, hémocrite, et PSA après 3 puis 6 mois après le début du traitement et ensuite à intervalles réguliers. La question délicate est celle de la biopsie prostatique : la substitution augmente le taux de PSA d'environ 0,3 à 0,4 ng/ml. Les augmentations de 1 ng/ml après 1 an sont tout à fait inhabituelles et devraient pousser à des investigations urologiques avec biopsies. Si le suivi est possible pendant plus de deux ans, la vitesse de croissance de la PSA est un élément utile. Une vitesse supérieure à 0,4 ng/ml.an devrait également pousser à des investigations urologiques avec biopsies car le risque à 10 ans de cancer augmente³⁶. Les effets secondaires plus rares sont repris dans le tableau 3.

CONCLUSIONS

Les effets bénéfiques de la substitution en testostérone chez des patients âgés sélectionnés sont avérés, notamment en termes de DMO et d'augmentation de la masse musculaire, de diminution de la masse grasse. Les résultats sont plus ténus en

Tableau 2 : Contre-indications à l'usage de testostérone.

Absolues	Cancer de la prostate Cancer du sein
Relatives	Nodule ou induration prostatique non évalué PSA > 4 ng/ml (> 3 ng/ml si patient à haut risque) Hématocrite > 50 % Symptômes urinaires obstructifs importants Insuffisance cardiaque mal contrôlée Etat général trop délabré (grabataire) Risques cardiovasculaires trop élevés ou non contrôlés

Tableau 3 : Effets indésirables principaux.

Troubles hépatiques, avec parfois ictère cholestatique
Action virilisante chez la femme et le sujet prépubère
Fermeture prématurée des cartilages de conjugaison et arrêt de la croissance chez l'enfant
Augmentation de la libido, priapisme
Atrophie testiculaire ou oligospermie, gynécomastie
Rétention hydrosodée
Erythrocytose augmentant la viscosité sanguine, risque de complications thromboemboliques
Augmentation du volume de la prostate, accélération de la progression du cancer de la prostate
Réactions locales (érythème, prurit) au site d'application avec les formes cutanées

termes de force musculaire, de fonction sexuelle et d'humeur. Par ailleurs, les risques à long terme, surtout en termes de risque CV et prostatiques restent incertains ; des études destinées à répondre à ces questions, ainsi que celle de l'effet sur la mortalité totale et la mortalité CV sont nécessaires. Fait important, la sécurité chez les patients âgés en état altéré n'est pas assurée et la prudence reste de mise. C'est ce qui souligne la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients pour les futures études à visée cardiovasculaire et de mortalité totale.

En pratique, les risques et les bénéfices à long terme de la substitution en testostérone n'étant pas bien établis, on ne peut pas recommander une supplémentation à tout patient âgé sur base d'une carence biologique seule. Chez les patients âgés carencés (testostérone matinale totale < 320 ng/dl ou 11 nmol/l) non trop altérés, présentant des symptômes clairs (érection matinale faible, libido faible et dysfonction érectile), une substitution peut être discutée, mais uniquement sur une base individuelle. Les patients à risque cardiovasculaire (et décompensés cardiaques) ou prostatique élevés ne devraient pas être traités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R : The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men. The Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2003 ; 149 : 145-52
2. Gray A, Feldman HA, Mckinlay JB, Longcope C : Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men : results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 73 : 1016-25
3. Reyes-Fuentes A, Veldhuis JD : Neuroendocrine physiology of the normal male gonadal axis. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1993 ; 22 : 93-124
4. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML *et al.* : Twenty-four-hour rhythms in plasma concentrations of adenohipophyseal hormones are generated by distinct amplitude and/or frequency modulation of underlying pituitary secretory bursts. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 1616-23
5. Pardridge WM, Landaw EM : Testosterone transport in brain : Primary role of plasma protein-bound hormone. *Am J Physiol* 1985 ; 249 : E534-42
6. Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR *et al.* : The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion : response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65 : 1118-26
7. Mulligan T, Iranmanesh A, Gheorghiu S *et al.* : Amplified nocturnal LH secretory burst frequency with selective attenuation of pulsatile (but not basal) testosterone secretion in healthy aged men : Possible Leydig cell desensitization to endogenous LH signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 3025-31
8. Veldhuis JD, Swart A, Mulligan T *et al.* : Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone / luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 529-35
9. Wu F, Tajar A, Beynon J *et al.* : Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 123-35
10. Travison T, Nguyen A, Naganathan V *et al.* : Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men : the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 2464-74
11. Pines A : Male menopause : is it a real clinical syndrome ? *Climacteric* 2011 ; 14 : 15-7
12. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D *et al.* : Effects of testosterone on sexual function in men : results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005 ; 63 : 381-94
13. Bolona ER, Uraga MV, Haddad RM *et al.* : Testosterone use in men with sexual dysfunction : a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 20-8
14. Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL *et al.* : Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men : effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 7-14
15. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR *et al.* : Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 299 : 39-52
16. Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G *et al.* : Testosterone gel supplementation for men with refractory depression : a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 105-11
17. 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 : 1966-72
18. Basaria S, Coviello AD, Travison TG *et al.* : Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 109-22
19. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ *et al.* : Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 639-50
20. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L *et al.* : Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 870-8
21. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ : Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3167-76

22. Bakhshi V, Elliott M, Gentili A, Godschalk M, Mulligan T : Testosterone improves rehabilitation outcomes in ill older men. *J Am Geriatr Soc* 2000 ; 48 : 550-3
23. Benito M, Gomberg B, Wehrli FW *et al.* : Deterioration of trabecular architecture in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 1497-502
24. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER *et al.* : Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2011-6
25. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM *et al.* : Testosterone and cardiovascular risk in men : a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clinic Proc* 2007 ; 82 : 29-39
26. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M *et al.* : Clinical review 1 : adverse effects of testosterone therapy in adult men : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 2560-75
27. Corona G, Rastrelli G, Monami M *et al.* : Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men : a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011 ; 165 : 687-701
28. Matsumoto AM : Andropause : clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002 ; 57 : M76-99
29. Bosland MC : The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000 ; 27 : 39-66
30. Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS : Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *Eur Urol* 2011 ; 59 : 244-9
31. Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr : The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981 ; 126 : 372-5
32. Landau D, Tsakok T, Aylwin S, Hughes S : Should testosterone replacement be offered to hypogonadal men treated previously for prostatic carcinoma ? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 ; 76 : 179-81
33. Calof OM, Singh AB, Lee ML *et al.* : Adverse events associated with testosterone replacement in middle aged and older men : a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol* 2005 ; 60 : 1451-7
34. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M *et al.* : Clinical review 1 : Adverse effects of testosterone therapy in adult men : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 2560-75
35. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ *et al.* : Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 2536-59
36. Bhasin S, Basaria S : Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 25 : 251-70

Correspondance et tirés à part :

B. RENNEBOOG
 H.I.S., Site Molière-Longchamp
 Service de Médecine Interne
 Rue Marconi 142
 1190 Bruxelles
 E-mail : brenneboog@his-izz.be

Travail reçu le 21 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 7 août 2012.