

# Climatère masculin – mythe ou réalité?

## Aspects pathophysiologiques et conséquences cliniques d'une carence en testostérone

M. Christ-Crain, T. C. Gasser, J. J. Staub, C. Meier

### Introduction

L'espérance de vie moyenne a pratiquement doublé dans les pays industrialisés. Elle est de l'ordre, chez les hommes, aujourd'hui en Suisse, de 76,5 ans. De par des modifications démographiques (espérance de vie plus élevée, taux de fertilité réduit) la tranche des hommes âgés de plus de 65 ans a nettement augmenté passant de 5,4% à 12,5% de 1900 à 1998 (source: Agenda annuel des statistiques en Suisse, 2000) et, conformément aux prévisions, augmentera encore. Ainsi, de plus en plus d'hommes vivent plus longtemps en bonne santé. La société actuelle réclame un droit à la santé et à une activité jusqu'à un âge avancé, si bien que le médecin traitant se trouve de plus en plus confronté, avec l'amélioration de la qualité de vie, à des questions sur des traitements hormonaux «rajeunissants». Compte tenu de cet intérêt public croissant et des discussions sur le sujet de la substitution androgénique, nous désirons, dans cet article de revue, traiter de façon critique, de la carence en androgènes testiculaires du sujet âgé, de leurs effets physiologiques et de leur importance clinique ainsi que des applications possibles d'un traitement substitutif.

### Physiologie de la fonction testiculaire

Deux lignées cellulaires différentes sont responsables de la synthèse d'androgènes et de la spermatogenèse. Les cellules de Leydig qui sont contrôlées par l'hormone lutéinisante (LH) hypophysaire ayant la fonction de synthèse et de sécrétion de la testostérone; et les cellules de Sertoli, contrôlées par l'hormone folliculo-stimulante (FSH) agissant en tant que cellules de soutien et nourricières pour les spermatozoïdes en phase de maturation. Ces deux gonadotrophines (LH et FSH) sont physiologiquement soumises à la sécrétion pulsatile de la releasing hormone gonadotrope (GnRH) hypothalamique. Les fonctions cellulaires correspondantes sont contrôlées par des systèmes de feed-back négatif (cellules de Leydig: testostérone, œstradiol; cellules de Sertoli: inhibine B). La sécrétion de testostérone est soumise à un rythme circadien entraînant des taux les plus élevés à l'aube qui décroissent au long de la journée (les taux mesurés le soir sont environ 25% plus bas que ceux mesurés le matin). Plus de 95% des androgènes trouvés chez l'homme (testostérone, dihydrotestostérone) proviennent des testicules, la partie restante

Département d'Endocrinologie,  
Diabétologie et Nutrition clinique,  
Département de Médecine interne et  
Clinique universitaire  
urologique à Bâle

Correspondance:  
Dr C. Meier  
Abteilung für Endocrinologie,  
Diabetologie und klinische  
Ernährung, DIM,  
Universitätskliniken  
Kantonsspital  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel

[cmeier@uhbs.ch](mailto:cmeier@uhbs.ch)

**Tableau 1. Comparaison ménopause – climatère masculin.**

Ménopause	Climatère masculin
Age 45–55, durée 1–3 ans	Pas d'andropause
Diminution <b>rapide</b> de la fonction gonadique	Diminution <b>lente</b> de la fonction gonadique
endocrine: œstrogènes, gestagènes	endocrine: carence en androgènes
exocrine : anovulation	exocrine: modifications quantitatives et qualitatives des spermatozoïdes
Symptômes les plus fréquents: aménorrhée, bouffées de chaleur, dépression, dyspareunie, risque d'ostéoporose	Symptômes typiques plutôt rares: adynamie, faiblesse musculaire, diminution du bien-être, risque d'ostéoporose, perte de la libido
Etudes à long terme disponibles, avantages et inconvénients d'un traitement hormonal substitutif connus	Traitement hormonal substitutif non établi, pas d'études à long terme disponibles

étant fabriquée dans le cortex surrénal. Les androgènes qui y sont produits (déhydroépiandrosterone, DHEA) n'ont eux-même qu'un très faible effet androgénique, qui dépend de la conversion périphérique en testostérone.

Près de 98% des androgènes sanguins sont transportés sous forme liée, où l'hormone sexuelle globuline (SHBG) et, avec une affinité nettement plus faible, l'albumine jouent un rôle majeur. Seuls 2% des androgènes circulent sous forme libre, c'est-à-dire sous forme biologiquement active. La fraction libre de la testostérone, biodisponible, provient de la dissociation du complexe albumine-testostérone.

### Modifications hormonales liées à l'âge

Contrairement à la ménopause qui survient, chez toutes les femmes, en moyenne vers 51 ans et qui est caractérisée par une chute rapide de la fonction ovarienne et par la perte de la fertilité, la fonction gonadique reste généralement préservée chez l'homme jusqu'à un âge avancé. Néanmoins, on constate, chez l'homme également, une diminution de la fonction gonadique endocrine (production de testostérone) et exocrine (spermatogénèse). Les modifications hormonales survenant chez l'homme vieillissant ne se font pas de façon aussi aiguë et radicale que chez la femme ménopausée; il s'agit bien davantage d'une très lente diminution de la fonction gonadique menant à un abaissement lent des taux de testostérone (tabl. 1).

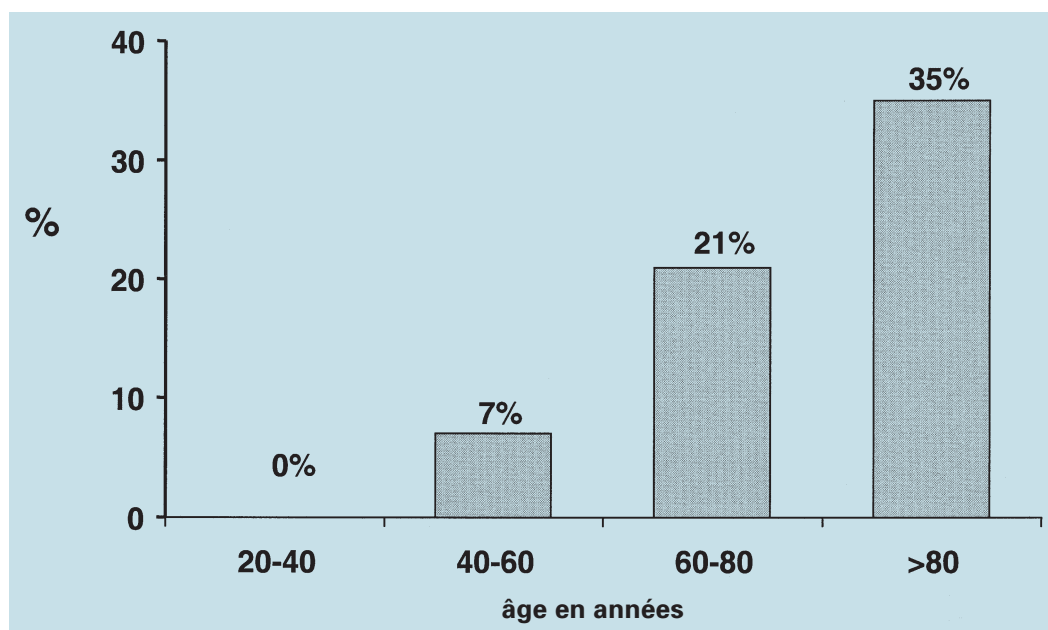
Cette carence en androgènes est marquée, quant à sa quantité et au moment où elle inter-

vient, par de grandes différences interindividuelles. Environ un quart des hommes ont encore à un âge avancé des taux de testostérone comparables à ceux les plus élevés d'hommes jeunes, alors que d'autres ont déjà précocement des taux de testostérone à la limite inférieure de la norme ou abaissés. Comme il n'existe pas de taux minimal clairement défini pour la testostérone, la plupart des études ont une valeur indicative de taux bas chez les jeunes hommes adultes (2,5 déviation standard au dessous de la valeur moyenne), ce qui correspond à une valeur de 11 nMol/L (testostérone totale). Grâce à cette définition, la prévalence des taux de testostérone diminués chez les hommes de plus de 60 ans est évaluée à environ 20% [1] (fig. 1). A l'opposé les femmes ont des taux d'œstrogènes nettement diminués.

Beaucoup de concepts différents sont utilisés actuellement pour décrire les modifications hormonales physiologiques de l'homme âgé dont, entre autres, l'«andropause», «aging male» ou «PADAM» (Partial Deficiency of the Aging Male). Comme le terme d'«andropause» implique une cessation abrupte de la fonction gonadique analogue à la ménopause, ce terme ne devrait pas être utilisé. Nous utilisons dans cet article le terme de «climatère masculin».

Si une carence d'androgènes liée à l'âge intervient également chez les hommes âgés en bonne santé, s'agit-il alors d'un processus indépendant de la sénescence ou s'agit-il plutôt d'une carence en androgènes liée à la maladie, l'inactivité ou encore d'autres facteurs apparaissant plus fréquemment avec l'âge? Sujet de désaccord depuis longtemps, il est actuellement admis que les taux de testostérone chez les hommes sains diminuent à partir de la 25<sup>e</sup>

**Figure 1.** Prévalence des taux de testostérone abaissés chez les hommes de différents groupes d'âges (adapté selon [1]).



année. Conformément à des études prospectives contrôlées, la testostérone libre diminue chaque année d'environ 1,2%, ce qui correspond à une diminution d'environ 50–60% entre la 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> année [2].

Avec l'âge, la protéine de liaison pour les stéroïdes sexuels, SHBG, augmente. Il en résulte des taux sanguins de testostérone faussement élevés, par rapport à la testostérone libre, non liée. Le taux de testostérone libre diminue donc davantage que celui de la testostérone totale. Après la sénescence, diverses autres causes sont responsables de la variabilité interindividuelle. Dans environ 30% des facteurs génétiques jouent un rôle, d'autres causes en sont les maladies chroniques, l'obésité et les médicaments (p.ex. kétoconazole, certains antihypertenseurs), l'alcool et les drogues.

### Pathophysiologie

La diminution continue de la testostérone avec l'âge a plusieurs causes pathophysiologiques:

elle résulte de modifications testiculaires, hypophysaires et hypothalamiques. Pour l'essentiel, une diminution du nombre des cellules de Leydig conduit à une diminution de la synthèse des stéroïdes [3], de plus, des modifications vasculaires jouent un rôle avec la diminution de la microcirculation dans les gonades, la diminution de l'oxygénation ainsi que l'épaississement des membranes tubulaires. Le nombre de cellules de Sertoli diminue également, conduisant à une augmentation des taux d'inhibine B et à l'élévation consécutive du taux de FSH. Les données concernant la spermatogenèse sont contradictoires; alors que la fertilité est préservée souvent jusqu'à un âge avancé, dans la plupart des études une diminution du volume de l'éjaculat pour un nombre identique de spermatozoïdes dont la motilité diminue et dont les anomalies morphologiques augmentent est décrite [4]. Le comportement de la LH avec le vieillissement reste obscur; la plupart des études cependant démontrent une légère diminution des taux dont la concentration comparée à celle d'hommes jeunes est identique ce qui correspond à un hypogonadisme hypogonadotrope relatif [5, 6]. Les explications possibles résident en une sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique au feed-back de la testostérone augmentant avec l'âge ainsi qu'une diminution de la pulsativité de la LH. La détermination de la LH par immunoessai montrent des valeurs faussement normales voire même augmentées, contrairement à la diminution de l'activité biologique du bioessai [7]. En ce qui concerne les organes clés on postule que la densité des récepteurs aux androgènes est dimi-

**Tableau 2. Modifications biochimiques chez l'homme âgé.**

Testostérone totale	normale/ ↓
Testostérone libre (biologiquement active)	↓↓
SHBG (sex binding globulin hormone)	↑↑
LH	normale/↓
FSH	normale/↑

**Tableau 3. Effets physiologiques de la testostérone et conséquences d'une carence en androgènes.**

Organe	testostérone effet physiologique	testostérone effet d'une carence
métabolisme	↑ masse musculaire	↓ masse musculaire
	répartition masculine des graisses	↑ des graisses
risque cardiovasculaire	LDC-C ↓, T-cholestérol ↓	LDC-C ↑, T-cholestérol ↑
	HDL-C ↔	HDL-C ↔
os	↑ masse osseuse	↓ masse osseuse, ostéoporose
organes sexuels	détermination du sexe	↓ de la libido
	phénotype masculin	évtl. dysfonction érectile
	croissance et formation des caractères sexuels primaires et secondaires	
	préservation de la fonction sexuelle	
psychisme	bien-être corporel, ↑ vitalité	↓ bien-être corporel, ↓ vitalité, aboulie, humeur dépressive, troubles cognitifs
système hématopoïétique	↑ hémoglobine, ↑ hématocrite	↓ hémoglobine, ↓ hématocrite

nuée. Les modifications biochimiques intervenant chez l'homme vieillissant sont résumées dans le tableau 2.

### **Conséquences cliniques du manque de testostérone avec l'âge et effets d'un traitement substitutif**

Des données provenant d'études rétrospectives, d'études de cas et cohortes montrent un lien entre le manque d'androgènes et l'ostéoporose, la faiblesse musculaire, les modifications lipidiques, les troubles cognitifs et la perte de libido mais ne laissent toutefois que supposer une association et ne démontrent pas de rapport causal. Des études thérapeutiques prospectives contrôlées n'ont été menées jusqu'alors qu'avec de petits groupes de patients et ceci sur un court laps de temps. Des études contrôlées à long terme démontrant un avantage thérapeutique confirmé (qualité de vie, fractures, maladies cardiovasculaires) ne sont pas disponibles [8]. Les effets physiologiques de la testostérone qui sont discutés dans la suite du texte ainsi que les conséquences d'une carence sont résumés dans le tableau 3 [8].

#### **Effets métaboliques (composition corporelle)**

Les androgènes ont une action anabolique en conservant la masse musculaire et la silhouette masculine. En cas de diminution de la concentration de la testostérone liée à l'âge, une diminution de la masse et de la force musculaires en présence d'une augmentation concomitante de la graisse, surtout abdominale, sont observées. Ces modifications sont réversibles sous substitution de testostérone. Globalement, le poids corporel sous traitement de testostérone a tendance à augmenter ce qui est expliqué par l'augmentation de la musculature et de la masse corporelle maigre.

#### **Effets sur le système cardiovasculaire**

La prévalence plus élevée d'athérosclérose chez l'homme, la chute du HDL cholestérol chez le garçon durant la puberté, le profil lipidique athérogène de la femme souffrant d'hirsutisme et des articles traitant de l'athérosclérose précoce chez les athlètes abusant d'anabolisants, font penser que le risque cardiovasculaire en général est augmenté par les androgènes.

En ce qui concerne les effets d'un traitement substitutif sur le profil lipidique, les données sont contradictoires. Au contraire de traitements pharmacologiques par androgènes, plusieurs études ont démontré qu'en cas de substitution par testostérone à des doses physiolo-

giques, une réduction significative du LDL cholestérol total avec un taux de HDL cholestérol inchangé est obtenue [5, 9]. Cet effet protecteur de la testostérone sur le développement d'un profil lipidique athérogène n'a pas encore été étudié précisément. Beaucoup d'arguments parlent en faveur du fait que la testostérone en réduisant la masse lipidique viscérale, améliore le profil lipide et la sensibilité à l'insuline.

En résumé, on suppose aujourd'hui que lors de carence en testostérone chez le sujet âgé, un profil lipidique athérogène apparaît et qu'un traitement substitutif avec des doses de testostérone physiologiques pourrait avoir une influence positive sur le profil lipidique, le métabolisme lipidique, la répartition des graisses ainsi que sur la sensibilité à l'insuline permettant d'abaisser ainsi les risques cardiovasculaires. Cet effet cependant n'est valable que pour une substitution physiologique. En revanche, en cas de doses de testostérone supra-physiologiques (p.ex. en cas d'abus d'anabolisants), on observe un profil lipidique athérogène comportant un risque cardiovasculaire élevé (réduction de l'HDL cholestérol).

#### **Effets sur les os**

Avec le vieillissement, la densité osseuse diminue entraînant un risque plus élevé d'ostéoporose de par la chute de la testostérone d'une part et par l'inactivité physique, la diminution de la force musculaire, les maladies chroniques et les médicaments d'autre part.

Au maximum de la densité osseuse (peak bone mass) obtenu à l'âge de 30 ans environ, la densité osseuse diminue de 1,2 à 2% par an, alors que celle de la densité osseuse de l'os cortical est moins marquée.

Aujourd'hui déjà, 30% des fractures du col du fémur touchent des hommes. La densité osseuse peut, chez des hommes ayant des taux de testostérone [10, 11] nettement diminués, par un traitement substitutif, être augmentée de façon significative et ainsi prévenir les fractures potentielles. Cependant, il n'est pas tout à fait clair si une substitution de testostérone a une influence directe sur la densité osseuse ou s'il s'agit au tout premier plan d'une action indirecte par la transformation périphérique en œstrogènes. Dans de nouvelles études en double aveugle, une corrélation élevée entre le taux d'œstrogènes et de la densité osseuse en l'absence de corrélation avec le taux de testostérone ont été démontrés, ce qui rend probable l'action indirecte de la testostérone sur l'œstradiol (E2) au niveau osseux [12, 13].

#### **Effets sur la fonction sexuelle et psychique**

La libido et l'appétit sexuel diminuent avec un taux de testostérone abaissé et sont augmentés par un traitement substitutif. La dysfonction

## Quintessence

- Chez environ 20% des hommes âgés de plus de 60 ans, les taux de testostérone sont à la limite inférieure ou sont diminués (hypogonadisme hypogonadotrope).
- Au contraire de la ménopause où une chute rapide de la fonction ovarienne est observée il s'agit en cas d'insuffisance testiculaire de l'homme vieillissant d'une lente diminution de la fonction gonadique comportant de grandes variations interindividuelles.
- La carence en testostérone est due pathophysiologiquement à des modifications hypothalamiques, hypophysaires et testiculaires.
- Des symptômes possibles d'une carence en androgènes sont l'adynamie, la faiblesse musculaire, l'ostéoporose, la perte de libido et l'humeur dépressive.
- Des effets positifs d'un traitement substitutif de testostérone comprennent une augmentation de la masse musculaire, une diminution de la masse graisseuse, une stabilisation de la masse osseuse, un effet favorable sur le profil lipidique ainsi qu'une augmentation de la vitalité et de la libido.
- Les risques d'un traitement substitutif et des conseils thérapeutiques sont décrits dans la deuxième partie.

érectile (impuissance) en revanche, n'est pas due à une carence en androgènes et l'on ne peut, par conséquent s'attendre à une amélioration sensible de la capacité d'érection sous traitement de testostérone [14]. Ce sont généralement des causes non hormonales telles que l'athérosclérose, le diabète sucré, une polyneuropathie ou la prise de médicaments qui sont principalement impliqués [15].

L'influence de la testostérone sur les propriétés psychiques est plus difficilement objectivable. Une augmentation du risque de dépression et d'aboulie est probable en cas de taux abaissés de testostérone. Dans l'étude Rancho Bernardo une corrélation négative entre les taux de testostérone et les points de l'échelle de la dépression BDI ont été démontrés, indépendamment d'autres facteurs socio-économiques [16]. Des effets positifs sur les capacités verbales, cognitives telles que l'orientation spatiale, sur les troubles du sommeil et sur l'état général ont été décrits maintes fois [5, 17].

## Références

- 1 Vermeulen, A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43(1-3):25-8.
- 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(5): 1016-25.
- 3 Neaves, WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(4):756-63.
- 4 Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11(2):289-309.
- 5 Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(4):1092-8.
- 6 Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278(5337): 419-24.
- 7 Plourde PV, Dufau M, Plourde N, Santen RJ. Impotence associated with low biological to immunological ratio of luteinizing hormone in a man with a pituitary stone. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60(4): 797-802.
- 8 Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Philipps J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):407-13.
- 9 Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(2):149-52.
- 10 Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson E, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4358-65.
- 11 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, 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(8):2647-53.
- 12 Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med* 2000;133(12):951-63.
- 13 Snyder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2369-72.
- 14 Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 1997;158(5):1764-7.
- 15 Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151(1):54-61.
- 16 Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):573-7.
- 17 Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1310-8.