

Déficit androgénique lié à l'âge : Synthèse diagnostique

D. ROSSI, J. TOSTAIN

Rapports

Prog Urol, 2004, 14, 5, 809-830

Résumé

Le dramatique de la vieillesse, ce n'est pas qu'on se fait vieux, c'est qu'on reste jeune Oscar Wilde

L'intérêt de la communauté médicale pour les déficits endocriniens de l'homme vieillissant s'accroît au rythme du vieillissement des populations. Entre 2000 et 2050, le nombre de personnes de plus de 65 ans dans le monde passera de 400 millions, chiffre actuel, à 1,5 milliard [96]. En France, il y aura en 2010 plus de personnes de plus de 60 ans que de personnes de moins de 20 ans et les plus de 65 ans représenteront 20% de la population masculine [2, 3]. L'urologie se situe au 3ème rang des spécialités concernées par ce phénomène [59]. De façon naturelle, le diagnostic de déficit androgénique place l'urologue au premier plan en raison de l'âge des hommes susceptibles d'être atteints, des motifs de consultation souvent axés sur la sexualité [128] et de l'éventuel risque prostatique inhérent au traitement substitutif [166].

I. DE L'ANOMALIE BIOCHIMIQUE AU SYNDROME CLINIQUE

Le déclin progressif de la production de testostérone avec l'âge est un phénomène normal et physiologique qui n'a pas à être systématiquement recherché. Seule une altération significative de la qualité de vie, éventuellement associée à une symptomatologie fonctionnelle, doit conduire à une démarche diagnostique. Si l'on considère que le taux normal de testostérone sérique est celui de l'adulte jeune en bonne santé, 20% des hommes de plus de 60 ans ont un taux anormalement bas [85]. En raison de l'élévation progressive de la SHBG avec l'âge, ce taux fait plus que doubler si l'on considère la testostérone biodisponible [114]. Si le terme d'andropause est inadapté et doit être rejeté (à l'inverse de la ménopause il n'existe pas de déficit gonadique primaire profond et systématique), il reflète un concept émotionnel fort et des modifications physiques secondaires en partie au vieillissement mais aussi à des altérations hormonales [87]. Cette réduction progressive de l'activité androgénique avec l'âge a plusieurs causes d'importance inégale :

- une altération du testicule endocrine, due principalement à la réduction du nombre [97, 146] et de la fonction [154, 185] des cellules de Leydig.

- une altération de la sécrétion gonadotrope [100, 196] avec une disparition progressive du rythme circadien et circannuel de sécrétion de la LH et des altérations complexes de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus. Tout se passe comme si l'axe hypothalamo-hypophysaire n'était pas capable « de suivre la demande » de stimulation d'une sécrétion androgénique périphérique défaillante, devenant comme insensible au rétrocontrôle stéroïde. Ceci oppose le déficit androgénique lié à l'âge à la ménopause qui traduit un déficit gonadique primaire profond et systématique avec pour conséquence une élévation de LH et de FSH.

- une réduction de la sécrétion surrénalienne d'androgènes faibles, DHEA et son sulfate SDHEA (adrénopause). La DHEA aurait une action cérébrale propre mais l'importance clinique de son déclin (80% de chute du taux entre 25 et 70 ans) n'a pas été clairement identifiée [124, 197].

- une diminution de la concentration des récepteurs [30, 158] associée à une réponse variable des différents tissus aux androgènes [27, 209]. En raison de la modification d'action liée au polymorphisme du récepteur aux androgènes (RA), il est possible que les hommes en bonne santé présentant un taux bas de testostérone aient une plus grande sensibilité à l'action des androgènes que les hommes présentant des taux élevés [21].

- Enfin de nombreux auteurs [46, 75] mettent l'accent sur le rôle des oestrogènes, notamment de l'oestradiol, chez l'homme. Les oestrogènes sont produits par l'aromatase périphérique des androgènes testiculaires et surrénaliens. Tandis que le niveau plasmatique des androgènes diminue avec le vieillissement, le taux d'oestrogènes reste à peu près stable [76, 174, 194]. La SHBG ayant plus d'affinité pour les androgènes que pour les oestrogènes, son augmentation contribue à accroître le déséquilibre de la balance androgènes/oestrogènes.

L'ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male), dans ses recommandations publiées en 2002 [132], définit l'hypogonadisme masculin de survenue tardive comme « un syndrome biochimique associé à l'avancée en âge et caractérisé par une diminution des androgènes dans le sérum avec ou sans diminution de la sensibilité aux androgènes... (qui) peut induire une altération significative de la qualité de vie et affecter de manière néfaste la fonction de plusieurs organes ». Si cette définition a l'avantage de souligner la nécessité du dosage hormonal, elle peine à établir la relation nécessaire entre l'anomalie humorale et la symptomatologie... Pour les rapporteurs, le DALA est un syndrome clinique associé à l'avancée en âge, marqué par une altération de la qualité de vie et/ou de la fonction de certains organes ou systèmes, secondaire aux effets délétères d'une diminution anormale et constante des androgènes sériques, avec ou sans diminution de la sensibilité aux androgènes.

Le problème diagnostique n'en est pas pour autant simplifié car le déclin androgénique, lent et progressif, s'étale sur de nombreuses années ce qui fait souvent méconnaître ses manifestations cliniques [123]. Le déficit n'étant que partiel, la symptomatologie sera souvent frustrée et difficile à distinguer du vieillissement « naturel ». A l'inverse, certaines manifestations cliniques peuvent être attribuées un peu trop rapidement et exclusivement au déficit en testostérone [39], alors que les modifications hormonales de la sénescence comportent de multiples facettes [87, 129], touchant notamment l'axe somatotrope (somatopause) [6, 109] mais aussi la DHEA (adrénopause), la mélatonine et les hormones thyroïdiennes. En pratique si l'action des androgènes est dominante, elle est modulée par l'interaction des autres systèmes hormonaux. Enfin, de nombreuses situations cliniques peuvent modifier le taux de testostérone (obésité, maladies chroniques, alcool, tabac). Ces comorbidités doivent être prises en compte avant de proposer un traitement substitutif [186, 198].

Dernier élément de complexité, en l'absence de marqueur de l'activité tissulaire des androgènes, nous devons nous contenter du dosage de testostérone sérique avec les aléas des différentes techniques. Le clinicien doit donc faire appel à son expérience pour juger de la pertinence des liens entre les symptômes et signes observés et le déficit biochimique.

II. SIGNES CLINIQUES DU DEFICIT ANDROGENIQUE LIE A L'AGE

Tableau 1 : Signes et symptômes du déficit androgénique lié à l'âge

Symptômes	Signes
↓ force musculaire et/ou endurance	↓ progressive de la masse musculaire
↓ performance professionnelle ou athlétique	↑ adiposité viscérale
↓ taille, fractures	↓ BMD (ostéoporose)
↓ pilosité pubienne et axillaire	Fracture vertébrale ou de hanche
↓ fonction physique	↓ pilosité pubienne et axillaire
↓ intérêt sexuel et désir	↓ taille des testicules
↓ force des érections	Gynécomastie
Fatigue, lassitude, manque d'énergie	Humeur dépressive
Irritabilité, humeur dépressive	Anémie normocytaire et normochrome
↓ bien être, joie de vivre	
Troubles du sommeil	
Sueurs, bouffées de chaleur	
Difficultés de concentration	

L'absence de cassure brutale de la testostéronémie lors du vieillissement explique que la symptomatologie soit d'apparition progressive. Mais de nombreuses modifications surviennent lors du vieillissement physiologique de l'homme, sans relation apparente avec un quelconque déficit androgénique ou hormonal. Parmi ces manifestations cliniques admises sociologiquement comme inévitables et inhérentes à l'âge certaines doivent éveiller l'attention du clinicien et faire proposer des dosages hormonaux qui confirmeront ou non le déficit androgénique (Tableau 1). Il n'est pas nécessaire que toutes les modifications cliniques décrites soient simultanément présentes pour reconnaître le syndrome de déficit androgénique lié au vieillissement. Les troubles sexuels et de l'énergie au sens large du terme sont au premier plan [101, 207] (Tableau 2).

Tableau 2 : Fréquence des symptômes évocateurs de déficit androgénique. D'après Wu [207].

Groupe 1 : Hommes >50 ans symptomatiques. Testostérone totale moyenne : 2,68±0,51 ng/ml (Extrêmes : 1,21-4,13)

Groupe 2 : Hommes <40 ans asymptomatiques. Testostérone totale moyenne : 7,01±0,82 ng/ml (Extrêmes : 5,83-8,14)

Symptômes	Groupe 1 : 53 hommes >50 ans symptomatiques		Groupe 2 : 48 hommes <40 ans (Contrôle)		p
	Nb présentant le symptôme	(%)	Nb présentant le symptôme	(%)	
Baisse de la libido	48	(91)	3	(6,3)	< 0,001
Perte d'énergie	47	(89)	5	(10,4)	< 0,001
Dysérection	42	(79)	4	(8,3)	< 0,001
Endormissement post prandial	41	(77)	4	(8,3)	< 0,001
Troubles de la mémoire	41	(77)	3	(6,3)	< 0,001
Perte de la pilosité pubienne	37	(70)	0	(0)	< 0,001
Caractère triste ou grincheux	36	(68)	2	(4,2)	< 0,001
Perte d'endurance	35	(66)	4	(8,3)	< 0,001
Perte de la pilosité axillaire	29	(55)	1	(2,1)	< 0,001
Altération de la performance au travail	27	(51)	5	(10,4)	< 0,001

1- Les troubles sexuels

Durant la vie foetale et néonatale, des concentrations relativement élevées d'hormones, notamment de testostérone, influenceraient le développement cérébral selon le sexe. A la puberté, la production d'hormones sexuelles activerait les structures cérébrales cibles et les registres comportementaux correspondants [8]. Toutefois, les hormones n'entraînent pas par elles-mêmes des changements comportementaux mais peuvent augmenter la probabilité qu'un comportement particulier réponde à un stimulus particulier [40]. Les données, relativement claires chez le sujet hypogonadique jeune, le sont nettement moins chez le sujet âgé.

La sexualité joue un rôle majeur dans la qualité de vie de l'homme vieillissant [91, 161]. Les troubles sexuels, origine de consultations très fréquentes en urologie, représentent donc logiquement plus de 50% des motifs de consultation chez les hommes présentant un déficit partiel en androgènes [207]. Mais il ne faut pas réduire la sexualité de l'homme de plus de 50 ans à l'érection. Blanker [29] a constaté sur ce terrain qu'une érection rigide n'est pas indispensable à une vie sexuelle jugée comme satisfaisante et que d'autre part les troubles de l'éjaculation sont au moins aussi fréquents que les troubles de l'érection.

L'hypoandrogénie chez l'homme âgé entraîne une diminution des fantasmes et une altération de toutes les phases du rapport sexuel décrites par Masters et Johnson [121] :

- L'érection est plus longue à obtenir et nécessite des stimuli plus importants,
- La phase de plateau est allongée et les sécrétions pré-éjaculatoires diminuées,
- L'orgasme est plus court et l'expulsion de sperme moins franche et moins importante.

- La détumescence est plus rapide et la période réfractaire plus longue.

Dans un contexte aux multiples déterminants, il est bien sûr impossible de négliger les autres éléments influençant la sexualité masculine, en particulier les facteurs relationnels et psychiques qui se modifient également avec l'âge de l'homme, du couple et de la partenaire. **a) Baisse de la libido** Le comportement sexuel de l'homme adulte socialement inséré résulte d'un équilibre complexe entre pulsions libidinales hormonodépendantes, puissance de la stimulation érotique et inhibitions nées de l'éducation et de l'expérience [53]. La corrélation entre le taux de testostérone et la libido semble plus étroite qu'avec la survenue d'érections. Pour de nombreux auteurs, l'altération de la libido chez l'homme âgé serait le facteur prédictif d'hypogonadisme le plus important [164, 207]. Cependant, d'autres facteurs comme les troubles du sommeil, l'état dépressif ou la fatigabilité peuvent influencer la libido.

Des taux de testostérone relativement bas (la moitié de la norme) semblent suffisants pour maintenir une libido correcte [52]. Plusieurs essais cliniques chez l'homme âgé hypogonadique concluent que la substitution par androgènes améliore la libido dans seulement 60% des cas en moyenne [131, 140], mais l'observance du traitement est médiocre dans cette indication [34].

Au total, une baisse de la libido reste un signe très évocateur d'hypogonadisme partiel de l'homme vieillissant. **b) Troubles de l'érection** Les opinions divergentes reflètent le caractère multifactoriel du trouble. La corrélation positive entre la fréquence et l'intensité de la dysfonction érectile et le vieillissement a été démontrée [63]. Si certaines études récentes [10, 80] font état d'une prévalence de l'hypogonadisme de plus de 30% chez des hommes âgés présentant une dysérection, il reste classique de dire que moins de 10% des hommes consultant pour dysfonction érectile présentent une testostérone abaissée. Parmi ces 10%, le taux de testostérone se normalise spontanément chez 40% si on répète les dosages. La prévalence d'un hypogonadisme persistant serait donc de 4% chez les hommes de moins de 50 ans et de 9% chez ceux de plus de 50 ans [35, 126]. Les études transversales [108] et longitudinales [63] n'ont pu mettre en évidence de relation entre la dysfonction érectile et le bilan hormonal, à l'exception de la DHEA [63] dont la chute constante avec l'âge en fait une simple coïncidence. Par ailleurs, le traitement androgénique substitutif n'améliore à lui seul que moins de 50% des problèmes de dysérection survenant dans un contexte d'hypotestostéronémie partielle liée à l'âge [34].

Ainsi, la dysérection dans son ensemble n'est pas un signe spécifique du déficit androgénique lié à l'âge [39, 114]. Il en va différemment si l'on individualise les érections psychogènes et relationnelles, peu androgéno-dépendantes, des érections spontanées nocturnes et matinales qui le sont beaucoup plus. Les érections spontanées sont très diminuées dans leur fréquence et leur rigidité chez l'homme hypogonadique et la substitution en testostérone améliore ces paramètres [52, 138, 207]. La disparition ou la raréfaction des érections automatiques nocturnes et matinales indépendantes des tentatives d'activité sexuelle serait le symptôme le plus spécifique de l'hypogonadisme de l'homme âgé et justifie le dosage de testostérone [51, 54], même si les érections nocturnes de l'homme âgé peuvent être absentes malgré des taux normaux [12, 33]. A l'inverse, la probabilité de découvrir un déficit androgénique chez un homme qui perçoit quotidiennement des érections nocturnes ou matinales automatiques est très faible, même si cet homme se plaint de dysfonction érectile avec une partenaire.

Sur le plan physiologique la testostérone agit sur certaines voies neurologiques et augmente l'activité de la NO-synthase (NOS) neuronale péniennne et donc la synthèse du monoxyde d'azote (NO) responsable de la relaxation de la musculature lisse intra cavereuse [38, 169]. Les études animales montrent que la déprivation androgénique induit des modifications intra-péniennes spécifiques comportant notamment une réduction de l'expression de la NOS et une diminution de la relaxation du muscle lisse faisant intervenir le NO par effet direct des androgènes sur l'expression des phosphodiésterases de type 5 [10, 134]. Ceci suggère que les hommes traités par sildénafil n'obtiendraient une érection de bonne qualité que si leur taux de testostérone est normal [10, 140]. Les hommes hypogonadiques non répondeurs au sildénafil sont améliorés par l'adjonction d'androgènes [170]. La synthèse de monoxyde d'azote, dépendante de la DHT, peut être diminuée par les inhibiteurs de la 5 α -réductase [38, 117]. **c) Conclusion** L'association d'une baisse de la libido et d'une disparition quasi complète des érections nocturnes et matinales oriente fortement vers un déficit androgénique partiel. Cependant un taux de testostérone relativement bas (2ng/ml soit 7 nmol/l) serait suffisant pour assurer une activité sexuelle normale [12]. Même en cas de déficit androgénique biochimique, la recherche d'autres facteurs intervenant sur le comportement sexuel (contexte morbide, psychologique, médicamenteux, vasculaire ou neurologique) sera systématique tant l'intrication de ces facteurs avec le statut hormonal est importante [39, 108].

2- Les manifestations cliniques découlant des modifications de la composition corporelle

a) Fatigabilité et diminution de la force musculaire La sarcopénie désigne la perte de masse du muscle squelettique, de sa force et de sa qualité. La perte musculaire atteindrait 35-40% entre 20 et 80 ans et s'accélérerait après 50 ans [62, 66]. Elle est à l'origine d'une augmentation de la fatigue lors des efforts physiques qui deviennent de plus en plus difficiles à réaliser. La sarcopénie s'accompagne d'une diminution de la force musculaire augmentant le risque de chutes et de fractures [86].

La synthèse protéique en réponse à l'entraînement en résistance augmente en proportion identique chez les sujets de 78-84 ans et chez ceux de 23-32 ans, indiquant bien le rôle favorisant de

l'inactivité physique dans l'apparition de la sarcopénie liée à l'âge [208]. **b) Ostéoporose** Une fracture pour un traumatisme minime ou des douleurs osseuses doivent faire rechercher une ostéoporose. Lors du vieillissement on note une diminution progressive de la masse squelettique et de sa densité calcique. Cette perte osseuse minérale et matricielle aboutit à l'ostéoporose avec un risque accru de fracture vertébrale ou périphérique. L'ostéoporose est plus rare chez l'homme que chez la femme en raison de la chute plus progressive des stéroïdes sexuels mais son retentissement clinique est plus important puisque la mortalité de la fracture du col fémoral à un mois est doublée [37]. L'hypogonadisme est associé à un risque accru de fracture de hanche chez le sujet âgé [94, 183] mais ne serait responsable que de 15% des ostéoporoses de l'homme.

Différentes études ont confirmé la corrélation entre l'oestradiol et la densité osseuse alors que cette corrélation n'existe pas avec la testostérone [77, 105, 176]. L'oestradiol libre régulerait majoritairement la résorption osseuse et les androgènes n'interviendraient qu'à un plus faible niveau [106, 195].

Le modèle constitué par la déprivation androgénique utilisée dans le traitement palliatif du cancer prostatique montre que le risque fracturaire est multiplié par 5, en particulier au niveau du col fémoral. Cependant, la déprivation androgénique ne fait que rajouter ses effets à ceux de la progression de la maladie et de l'âge. Ceci aboutit à la présence d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose chez près de 90 % des malades après un an de traitement [178, 204]. Tous les sites fracturaires de l'ostéoporose sont touchés et la perte osseuse progresse avec la durée du traitement. La castration chirurgicale pourrait être plus raréfiante que les traitements médicaux, en particulier intermittents [107] alors qu'il n'y aurait pas de différence entre blocage androgénique maximal et castration chimique seule [143]. Une récente revue [149] souligne le regain d'intérêt pour l'oestrogénothérapie dans la prise en charge du cancer de prostate évolué du fait de la protection de la densité minérale osseuse qu'elle assure par rapport au traitement androgéno-suppressif classique.

3- Les troubles neuropsychologiques

a) Troubles cognitifs La perte de mémoire apparaît comme un signe fréquent du déficit androgénique de l'homme vieillissant. Elle serait présente dans 36% des cas, immédiatement suivie par les troubles sexuels et la perte de poids [187]. Les performances mnésiques (en particulier mémoire verbale et visio-spatiale) seraient d'autant plus faibles que le taux de testostérone biodisponible est bas [125]. L'hormonothérapie substitutive aurait une action bénéfique sur ce type de mémoire, comme elle permet également d'améliorer la mémoire de travail [95].

Les troubles de l'attention ont été peu étudiés dans ce cadre mais sont cités dans plusieurs revues de la littérature. L'administration de

testostérone chez des hommes castrés améliore les capacités intellectuelles et attentionnelles [11] et la vitesse du calcul mental [41].

Morley a récemment rapporté qu'un taux faible de testostérone biodisponible augmentait le risque de développer une maladie d'Alzheimer [142]. **b) Troubles de l'humeur** Les androgènes ne sont pas seuls responsables de nos comportements. Des facteurs psychologiques et socio-culturels interviennent également. Les symptômes de la dépression sont fréquents dans la population masculine vieillissante. Malgré des données contradictoires, il semble qu'il existe une relation entre la baisse du taux de testostérone biodisponible et les symptômes dépressifs, quel que soit l'âge des sujets [142]. L'arrêt complet des anabolisants chez des athlètes qui les utilisaient de manière discontinue entraîne la survenue d'une dépression dans 70% des cas [151]. A l'inverse, un taux de testostérone élevé paraît s'accompagner d'un état de bien-être émotionnel [42, 57]. Chez l'homme vieillissant, le traitement substitutif donnerait des résultats prometteurs surtout si la dépression est de survenue tardive [152]. L'effet antidépresseur de la testostérone passerait par son aromatisation en oestradiol [139, 142].

En pratique, la participation hormonale au syndrome dépressif de l'homme vieillissant est souvent négligée. Le dosage de testostérone devrait être demandé de manière plus régulière dans cette situation **c) Troubles du sommeil** Il s'agit d'un problème fréquent chez la personne âgée [68, 157]. Le déficit en GH semble plus incriminé que l'hypotestostéronémie bien qu'il existe un lien fonctionnel étroit entre sécrétion androgénique et système somatotrope [6, 47]. Une insomnie de plus de 5 heures serait un élément à prendre en considération dans le diagnostic. La mélatonine a des effets synchronisateurs sur l'organisation du sommeil. Chez l'homme hypogonadique, le traitement par testostérone normalise le taux de mélatonine [116].

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) sera dépisté par la recherche d'un ronflement, de réveils nombreux et l'existence d'une fatigue diurne avec épisodes d'endormissement intempestif [115, 165]. Les questionnaires spécifiques peuvent être utiles. La tolérance de l'androgénothérapie dans ce contexte est débattue [109] **d) Baisse de l'élan vital** La sarcopénie, les troubles du sommeil, le syndrome dépressif et le retentissement social de ces troubles jouent un rôle dans la survenue d'un manque de combativité. Le rôle propre des androgènes est important dans ce domaine et on sait qu'il existe une corrélation entre le taux de testostérone biodisponible et des traits de caractère agressif [9]. L'altération de la capacité au travail, la baisse d'endurance et la perte d'énergie, la disparition de l'envie de faire ou de créer sont retrouvées dans plus de 50% des cas de déficit androgénique partiel de l'homme vieillissant. Le traitement substitutif serait rapidement efficace sur ces manifestations **e) Anorexie** La leptine, protéine sécrétée par les adipocytes, donne la sensation de satiété. Les taux de leptine sont plus élevés chez l'homme âgé hypogonadique [189]. L'augmentation importante des taux de leptine pourrait être à l'origine de l'anorexie plus fréquente chez les hommes âgés que chez les femmes de même âge [136, 137].

III. EXAMEN CLINIQUE

Il s'effectue sur un homme entièrement nu. L'examen permet de mettre en évidence certaines anomalies compatibles avec le diagnostic d'hypogonadisme (sarcopénie, obésité abdominale, gynécomastie, modifications cutanées et hypotrophie testiculaire) et de rechercher les facteurs de risque prostatiques et cardiovasculaires.

1- Modifications de l'aspect général

a) La sarcopénie La diminution de la masse musculaire liée à l'âge, donnant un aspect de membres grêles, est souvent évidente [17]. Elle peut atteindre 20 à 40 % par rapport au sujet jeune [199]. Mais c'est la force musculaire et non la masse qui conditionne les performances des membres inférieurs [202]. Or la sarcopénie est responsable d'une faiblesse musculaire qui contribue à la fragilité chez les sujets âgés, limitant les activités quotidiennes et augmentant les risques de chutes [26, 111]. Le diagnostic morphologique est tardif, alors qu'un diagnostic fonctionnel précoce permettrait un bénéfice plus évident du traitement [162]. La mesure de la force de serrage de la main pourrait être un instrument simple de détection précoce de la sarcopénie chez le patient âgé, avec une valeur seuil de 30 kg chez l'homme [111].

Des données limitées, observationnelles et interventionnelles, suggèrent une corrélation entre la testostérone sérique et la force musculaire [173, 194], mais le bénéfice du traitement est accru par l'exercice [84]. Certaines études n'ayant pas retrouvé d'effet sur la force musculaire [102, 181], il est possible qu'il s'agisse d'un effet pharmacologique. **b) L'obésité abdominale** Chez les sujets normaux de 30 à 60 ans, le rapport graisse sous cutanée / graisse viscérale abdominale diminue avec l'âge, indépendamment de l'index de masse corporelle et de la masse grasse totale, indiquant une augmentation relative de la graisse viscérale [168, 199].

Les preuves d'une corrélation inverse entre l'obésité et la chute de la testostérone sont fortes [71, 194]. Cette corrélation est particulièrement nette pour l'obésité abdominale [104, 167]. Chez l'homme hypogonadique, le traitement substitutif par testostérone diminue généralement la masse grasse [173, 181, 191] et parfois la graisse viscérale [28, 120]. Mais l'hypoandrogénie n'est qu'un des déterminants de la composition corporelle. La réduction de la sécrétion de GH et le manque d'activité physique jouent un rôle important. Cependant il existe un lien étroit entre l'imprégnation androgénique et le système somatotrope, la restauration d'un taux physiologique d'androgènes stimulant la sécrétion somatotrope. Cette action des androgènes sur la sécrétion de GH pourrait représenter un des systèmes d'action indirecte des androgènes sur la composition corporelle [109]. **c) Modifications de la peau et des phanères** La peau et les phanères sont des organes androgènesensibles. La DHT formée à partir de la testostérone par l'action de la 5 α -réductase dont on connaît 2 isoformes (type 1 et type 2) est l'androgène actif au niveau cutané-phanérien. La peau grasse, épaisse et résistante de l'homme adulte fait place avec le vieillissement à la peau sénescence à laquelle participe probablement l'hypoandrogénie.

La sémiologie du vieillissement cutané est riche [23, 156]. La peau âgée est fine, pâle, sèche, fragile. La diminution du nombre de mélanocytes au niveau des zones photoprotégées entraîne une dépigmentation. La densité et le volume des glandes sudorales diminuent, expliquant en partie la très mauvaise adaptation du sujet âgé à la chaleur. Le nombre de glandes sébacées fonctionnelles diminue progressivement, participant au processus de xérose cutanée [33]. La densité, l'épaisseur et la vitesse de croissance des cheveux diminuent, la pilosité pubienne et axillaire disparaît et la pousse de la barbe diminue. La réduction du nombre de mélanocytes fonctionnels au sein du bulbe pileux explique les phénomènes de grisonnement. On ignore le rôle exact de l'hypoandrogénie dans ce processus. La part de la programmation génétique est certainement prépondérante. Des travaux récents ont mis l'accent sur l'action de la DHEA qui augmente la production de sébum et l'hydratation cutanée, améliore l'épaisseur épidermique et la pigmentation [16]. **d) Gynécomastie** La gynécomastie est un signe fréquent. Elle correspond à une hyperplasie non tumorale de la glande mammaire. Près de 75% des hommes de plus de 50 ans sont touchés par cette anomalie. Il s'agit dans cette situation d'une hyperoestrogénie relative, secondaire dans la majorité des cas à une diminution des androgènes plasmatiques [109].

Le déficit androgénique est loin d'être la seule cause de gynécomastie chez l'homme vieillissant. L'interrogatoire et l'examen clinique élimineront une tumeur du sein, contre-indication formelle au traitement par androgènes, une adipomastie (souvent associée à une surcharge pondérale) ou une autre étiologie iatrogène. La liste des médicaments responsables d'une gynécomastie est longue, nous retiendrons les molécules les plus utilisées chez le sujet âgé : oestrogènes et antiandrogènes, inhibiteurs de la 5 α alpha réductase [36], oestrogénomimétiques (digoxine, amiodarone, anticalciques isoniazide), anti-dopaminergiques (sulpiride, métoclopramide, tiapride, phénothiazine, risperidone). L'alcoolisme et la cirrhose hépatique, la dénutrition, l'hyperthyroïdie [92] peuvent aussi être à l'origine d'une gynécomastie.

2- Examen génital

a) Les testicules Le volume testiculaire global, constitué principalement de cellules germinales, diminue avec l'âge. Le volume des testicules des hommes de plus de 70 ans est diminué de 30% par rapport à celui des hommes jeunes [119]. Il existe une altération du parenchyme et une augmentation de l'épaisseur des enveloppes. Ces modifications inconstantes s'accompagnent d'une diminution du nombre des cellules de Leydig et de Sertoli et d'une altération de la microcirculation pulpaire. La taille des testicules et leur consistance chez l'adulte sont cependant très variables et l'examen s'avère insuffisant pour suspecter ou éliminer une hypoandrogénie [130]. **b) La verge** La taille de la verge reste habituellement identique à celle de l'homme jeune. Par contre on note parfois une perte d'élasticité secondaire au vieillissement global du tissu

conjonctif. L'action des androgènes au niveau de la tonicité de la fibre musculaire lisse intra caverneuse pourrait jouer un rôle. La verge subit par ailleurs l'ensemble des modifications cutané-muqueuses liées au vieillissement, en particulier une baisse de la température locale et une altération de la sensibilité avec survenue d'une hypoesthésie du gland et du fourreau. **c) La prostate** Le toucher rectal évalue la consistance de la glande, avant tout pour éliminer un cancer de prostate qui est une des contre-indications formelles au traitement substitutif. Toute anomalie suspecte justifie une consultation urologique et un dosage de PSA pour juger de l'opportunité d'éventuelles biopsies. Le volume d'un éventuel adénome n'est pas une contre-indication au traitement substitutif qui n'entraîne pas ou très peu de modification du volume prostatique [19, 79].

3- Evaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire

L'incidence et la mortalité des affections cardio-vasculaires augmentent avec le vieillissement. Le sexe masculin est un facteur de risque majeur et universel de survenue des maladies cardio-vasculaires [14, 98]. Pourtant, les androgènes ne sont pas un facteur de risque de maladie coronarienne chez l'homme alors que l'hypotestostéronémie pourrait exercer des effets défavorables sur les facteurs de risque cardio-vasculaires [153]. Les facteurs de risque corrélés à l'hypogonadisme sont l'augmentation de la masse grasse, notamment viscérale, avec les troubles secondaires du métabolisme glucidique, l'hypertension artérielle (mécanismes complexes faisant intervenir la fonction endothéliale) et le risque thrombotique. Ces éléments font partie du syndrome métabolique qui constitue à lui seul un facteur de risque majeur de la maladie athéroscléreuse.

La recherche des antécédents cardio-vasculaires, la prise de la tension artérielle et, le cas échéant, un avis cardiologique, sont nécessaires. Il existe un assez fort consensus pour considérer qu'en présence d'un déficit androgénique lié à l'âge l'existence d'une maladie coronarienne ne contre-indique pas la substitution physiologique en testostérone.

IV. DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE DU DEFICIT ANDROGENIQUE PARTIEL LIE A L'AGE

1- Les données de base

Aucun marqueur tissulaire cliniquement utile et pratique de l'activité androgénique tissulaire n'est disponible [200]. Les seuls paramètres biologiques indirects restent les taux plasmatiques d'androgènes. L'interprétation des dosages doit tenir compte de certains éléments spécifiques à l'homme vieillissant :

- Chez l'homme jeune, les fractions de testostérone liées à la SHBG et à l'albumine sont à peu près équivalentes. Chez l'homme âgé 60% de la testostérone est liée à la SHBG, 39% à l'albumine et 1-2% est libre.

- Le taux de SHBG augmente d'environ 1% par an avec le vieillissement. Le déficit androgénique et l'excès d'oestrogènes augmentent la synthèse hépatique de SHBG. D'autres situations comme l'obésité, l'hyperthyroïdie, une maladie hépatique ou des prises médicamenteuses peuvent augmenter la SHBG circulante et contribuer à la diminution de la fraction de testostérone bioactive.

- Le taux de testostérone varie d'heure en heure et des passages périodiques au dessous des valeurs normales peuvent se voir chez des hommes par ailleurs normaux [182]. Un rythme circadien est également présent, les taux de testostérone les plus élevés survenant dans les premières heures du matin. Les dosages doivent donc être effectués le matin entre 8h00 et 10h00. Ils seront répétés même s'il existe des signes cliniques évocateurs d'hypogonadisme.

- La définition biologique de l'hypogonadisme de l'homme âgé reste floue en raison de l'absence de marqueur tissulaire d'efficacité. Certains taux peuvent être suffisants pour certaines actions (par exemple la sexualité) et s'avérer insuffisants pour d'autres (par exemple l'anabolisme musculaire). Le polymorphisme du RA, responsable d'une efficacité variable du signal androgène suivant les individus impose un niveau de complexité supplémentaire. Comme il n'existe pas de preuve que les besoins en androgènes sont amoindris par le vieillissement, les valeurs de références restent celles du sujet jeune. L'hypogonadisme du sujet âgé est donc défini biologiquement par des valeurs inférieures aux valeurs les plus basses des sujets jeunes en bonne santé.

2- Quelle forme de testostérone faut-il doser ?

a) La testostérone totale C'est le dosage le plus accessible et le plus facile à réaliser, mais il ne reflète pas la fraction réellement active de la testostérone. Les critères tirés de cohortes d'hommes jeunes (20-49 ans) en parfaite santé permettent de situer les taux normaux dans une fourchette allant de 3 à 10 ng/ml [34, 198]. Les valeurs anormalement basses se situent donc (moyenne - 2,5DS) au dessous de 3 ng/ml ou 10 nmol/l. Bien que ces taux soient communément admis chez l'homme vieillissant, la corrélation entre anomalie biochimique et signes cliniques (c'est le réel problème du clinicien) est toujours très discutée [39]. **b) La testostérone libre** Ce paramètre évaluerait au mieux l'imprégnation androgénique. Les données de Vermeulen (valeur moyenne des hommes jeunes sains - 2,5 DS) donnent une limite inférieure de 0,225 nmol/l ou 0,065 ng/ml [198, 201]. Seul le dosage par dialyse à l'équilibre est fiable et l'ISSAM déconseille l'usage des méthodes commerciales avec analogues [132]. Il s'agit d'une méthode lourde hors de portée de la plupart des laboratoires de ville ou hospitaliers [160]. Ce dosage est donc inutilisable en routine. **c) La testostérone biodisponible** C'est un paramètre de qualité pour apprécier l'androgénicité. La testostérone biodisponible représente 45 à 50% de la testostérone totale [200]. La limite inférieure de testostérone biodisponible (moyenne - 2,5DS) serait de 5,2 nmol/l ou 1,5 ng/ml [109, 200]. Pour illustrer les variations du diagnostic du déficit androgénique en fonction de l'androgène dosé, Lejeune [114] a mesuré en parallèle la testostérone totale et la testostérone biodisponible chez les mêmes sujets en bonne santé et d'âge variable. Le dosage de la testostérone biodisponible permet de multiplier environ par 3 le nombre diagnostics de déficit androgénique. L'intérêt de ce dosage est toutefois discuté par certaines équipes [39]. D'autre part, sa difficulté de réalisation pratique et son manque de reproductibilité compromettent une utilisation en routine. **d) Les valeurs calculées : un standard de pratique**

quotidienne ? Les difficultés de dosage de la testostérone libre ont conduit à proposer des formules mathématiques dans le but d'obtenir à partir de paramètres simples l'évaluation de l'imprégnation androgénique.

L'index de testostérone libre est obtenu en divisant la testostérone totale par la SHBG. Sa valeur comme indicateur du niveau de testostérone libre est contestée, car elle ne tient pas compte des sites de liaison variables de la SHBG [201].

D'autres formules, tenant compte des affinités et des capacités de liaison des protéines de liaison des stéroïdes, peuvent être utilisées. Un calculateur instantané est disponible sur le site internet de l'ISSAM (www.issam.ch/freetesto.htm). Ces méthodes combinent les imprécisions des dosages utilisés et les problèmes de norme ne sont pas résolus [160]. Cependant les résultats semblent corrélés de façon satisfaisante à ceux de la testostérone libre et biodisponible dosées par les méthodes de référence [122]. Les données de base (testostérone totale et SHBG) peuvent être obtenues facilement avec un coût raisonnable.

3- Autres dosages hormonaux

a) Les gonadotrophines Le dosage de LH et FSH doit être systématiquement couplé au second dosage de testostérone. L'augmentation du taux de LH plasmatique associée à une baisse de la testostéronémie confirme le caractère primaire de l'hypogonadisme. Cette élévation est cependant inconstante chez l'homme âgé du fait des altérations associées de l'axe gonadotrope. En pratique, il n'est pas rare de constater simultanément une élévation de LH et une testostérone totale normale. Cette situation reflète un déficit réel masqué par une augmentation de la SHBG, caractéristique de l'homme âgé. Les valeurs calculées de testostérone libre et biodisponible écartent ce biais. **b) La prolactine** Le dosage de la prolactine reste la règle en cas de baisse franche de la testostérone avec LH basse. Si une hyperprolactinémie est diagnostiquée, une IRM et un avis endocrinologique sont indispensables. Bien que cela reste rare, un hypogonadisme peut être révélateur d'un adénome hypophysaire ou d'une pathologie organique de la région hypothalamo-hypophysaire [34]. Dans cette situation, l'androgénothérapie

serait inefficace et risquerait d'induire une éventuelle poussée évolutive liée à l'aromatation des androgènes en oestrogènes

4- Conclusion

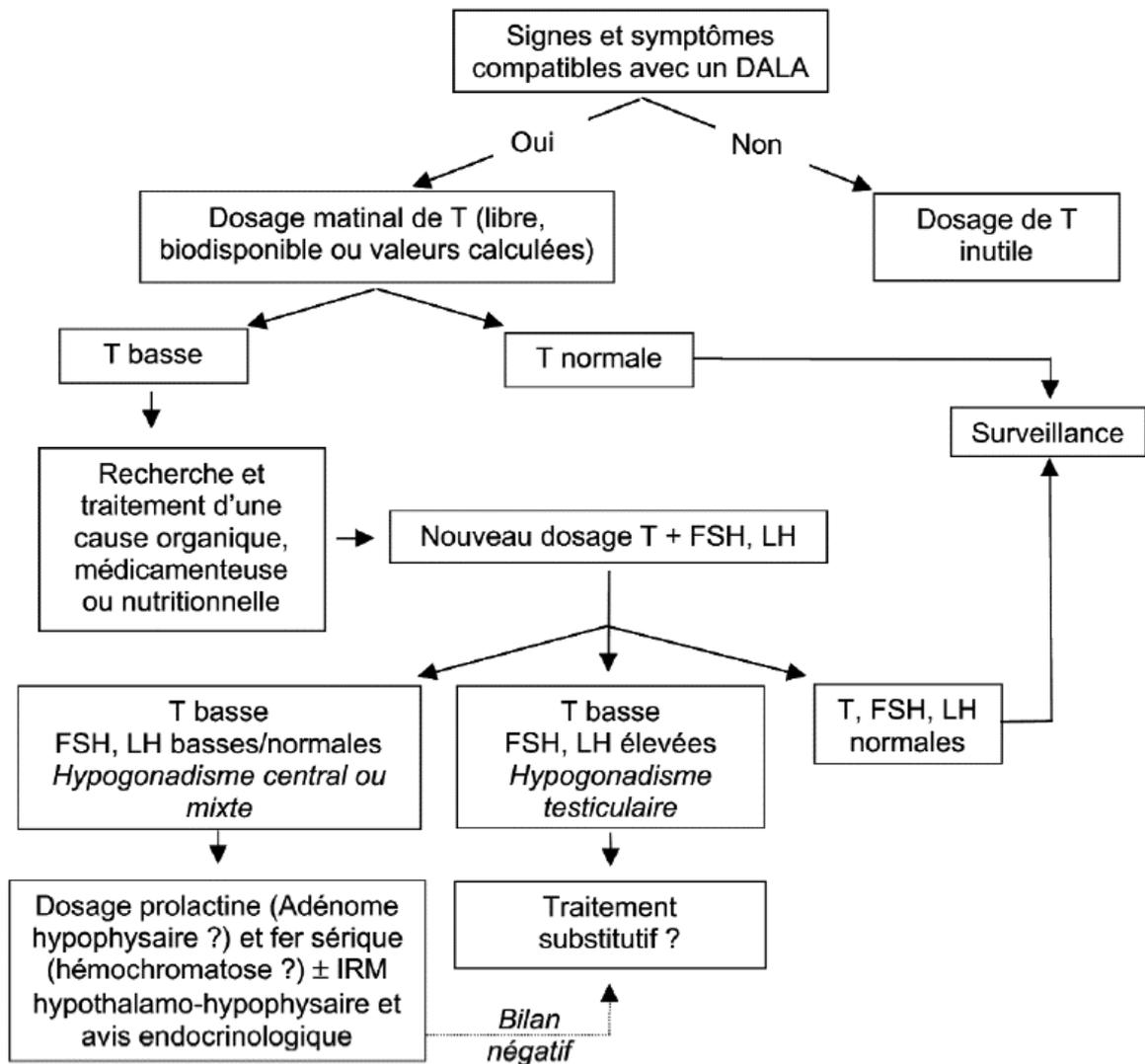


Figure 1 : Démarche diagnostique dans le déficit androgénique lié à l'âge (T= testostérone)

La conduite pratique du diagnostic est résumée dans la Figure 1 [34, 192]. En raison de sa fréquence chez l'homme vieillissant, une anomalie biochimique isolée ne permet pas de poser le diagnostic de déficit androgénique lié à l'âge. A la chute de la testostérone doivent s'associer des signes cliniques évidents et/ou une altération de la qualité de vie clairement formulée [79].

Les recommandations de l'ISSAM sur le diagnostic biologique du déficit androgénique chez l'homme vieillissant [132] méritent quelques brefs commentaires :

- « Le prélèvement sanguin doit être réalisé entre 8h et 11 heures du matin ». En fait, la testostérone est à son zénith vers 7-8 heures et décline ensuite régulièrement. Il est donc logique de modifier cette recommandation en conseillant un prélèvement à jeun avant 10h00.

- « Le paramètre le plus fiable est la testostérone biodisponible ou la testostérone libre calculée ». Les rapporteurs conseillent, dans une pratique de routine, de doser la testostérone totale et la SHBG et d'utiliser les valeurs calculées de testostérone libre et biodisponible.

- « Si le taux est au dessous (ou à la limite inférieure) des valeurs normales il est recommandé de confirmer les résultats par un second dosage accompagné du dosage de LH, de FSH et de prolactine ». Nous ne pouvons qu'appuyer cette recommandation en la transformant en obligation. La substitution androgénique est un traitement à vie alors qu'on sait que des baisses temporaires de la testostérone et des pathologies hypothalamo-hypophysaires sont possibles. Lorsqu'un traitement substitutif est envisagé, il faut confirmer une valeur anormale de testostérone par un second dosage après 2 à 4 semaines [130, 192, 200].

V. LES EXAMENS UTILES APRES CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

1- L'hématocrite

En dépit de l'action connue des androgènes sur la lignée érythroïde (en partie par augmentation de la production d'érythropoïétine), sur la granulopoïèse et sur la lignée plaquettaire [18, 93], le déficit ne modifie que très modestement l'hémogramme. Les patients atteints d'hypogonadisme ancien ont des chiffres d'hématocrite et d'hémoglobine qui sont plutôt à la limite inférieure de la normale que franchement abaissés. La polyglobulie secondaire au traitement substitutif est possible chez les sujets âgés mais s'avère rare [60]. Le traitement peut donc être prescrit sans crainte si l'hématocrite est inférieur à 50%, sauf chez les sujets très âgés ou à risque cardio-vasculaire élevé où la valeur-

cible se situe autour de 45% [15]. S'il est supérieur à 50% avant l'instauration du traitement androgénique, la première question à se poser n'est pas celle de l'opportunité du traitement androgénique mais plutôt celle de l'enquête étiologique d'une polyglobulie.

2- Le dosage du PSA

Le risque prostatique du traitement substitutif est mentionné dans toutes les publications. Les rapports entre androgènes et prostate font donc l'objet d'un chapitre entier du rapport, auquel le lecteur se reportera pour de plus amples détails. Le risque prostatique essentiel est de stimuler un cancer occulte. Le dosage du PSA, complément de l'examen prostatique par toucher rectal, est donc indispensable. L'échographie endorectale, mentionnée dans certains articles, n'a aucune utilité dans ce dépistage. Au stade du diagnostic, alors que la prostate doit, par définition, n'être pas suspecte au toucher rectal, le taux de PSA autorisant la mise en route d'un traitement substitutif mérite d'être discuté.

Il est classique de rapporter l'étude de Morgentaler [135] qui fait état d'une incidence de 14% de cancers prostatiques occultes dans un groupe d'hommes hypogonadiques présentant une hypotestostéronémie avec un taux de PSA normal, taux montant à 29% chez les sujets de plus de 60 ans. Ces données contrastent avec les résultats d'études interventionnelles chez l'homme âgé où le taux de cancers diagnostiqués devant une cinétique anormale du PSA s'avère faible [175, 203]. On a pu proposer d'assimiler le taux de PSA de l'homme hypogonadique à celui observé après traitement par les inhibiteurs de la 5 α -réductase [48] avec abaissement de la valeur de normalité au dessous de celle de 4 ng/ml habituellement proposée. Aucun travail scientifique ne permet de valider cette hypothèse, alors que l'on sait au contraire que, malgré la baisse de la testostérone, les taux de DHT restent inchangés ou diminuent seulement légèrement avec le vieillissement [76, 174] et que le traitement par patch scrotal, qui élève la DHT sérique à des niveaux légèrement supra-physiologiques chez des hommes âgés, n'augmente pas plus le PSA que les autres modes de remplacement dépourvus de cet effet [20, 180].

Comme d'autres [24, 133] nous pensons qu'il est impossible d'affirmer à ce jour qu'un déficit androgénique partiel de l'homme vieillissant affecte par lui-même le taux de PSA. Dans ce contexte, les normes de PSA (taux rapporté à l'âge et cinétique) pour dépister un cancer de prostate restent celles définies par l'Association Française d'Urologie pour la population générale [159]. Par contre la surveillance doit être plus rapprochée chez un homme substitué que dans la population normale.

3- Examen utiles à l'appréciation du risque cardio-vasculaire et global

a) Bilan lipidique La testostérone endogène est corrélée positivement au taux d'HDL (facteur de risque négatif) et négativement à celui des LDL et des triglycérides [210]. La SHBG joue un rôle important dans les relations hormones sexuelles-profil lipidique [81, 190]. Un profil athérogène chez l'homme est donc associé à une SHBG et une testostérone basses [81]. Des taux physiologiques d'androgènes auraient probablement une action favorable alors que des taux supra-physiologiques seraient néfastes. En pratique, la plus grande partie du cholestérol de la circulation étant transporté par le LDL, le risque athérogène est globalement assez bien donné par le dosage du cholestérol total [72]. Un bilan lipidique simple (cholestérol total, triglycérides) doit donc être proposé. **b) Bilan glucidique** Chez l'homme jeune normal, la diminution de la production de testostérone est inversement corrélée à l'insulinorésistance, à l'élévation de la glycémie, à l'obésité et à la répartition androïde des graisses [82, 168]. De plus, un taux bas de testostérone et de SHBG prédispose au développement du diabète de type 2 chez l'homme d'âge moyen [110, 207] et chez l'homme âgé [74, 150]. Par contre, un taux bas isolé de SHBG ne permet pas à lui seul à prédire l'incidence du diabète de type 2 [82, 83]. La recherche systématique d'un diabète gras est donc souhaitable chez l'homme présentant un déficit androgénique lié à l'âge. **c) Fibrinogène** L'activité fibrinolytique, déterminée par la transformation du plasminogène en plasmine, contribue au caractère non thrombogène de la paroi vasculaire [205]. Elle est principalement régulée par la balance entre l'activateur du plasminogène (t-PA) et son inhibiteur (PAI-1) [171]. Or, d'une part les hommes hypogonadiques ont une incidence élevée de maladies thrombo-emboliques veineuses ou artérielles [22] et d'autre part l'administration d'androgènes réduit l'activité PAI-1 et augmente l'activité fibrinolytique [7, 205]. L'abaissement de la testostérone circulante pourrait ainsi augmenter le risque de maladie coronarienne en entraînant un état d'hypercoagulabilité [22, 31].

En pratique, si des dosages complexes ne sont pas souhaitables, le dosage du fibrinogène peut faire partie du bilan biologique de base avant la mise en route d'un traitement substitutif **d) Bilan hépatique** L'ISSAM recommande de pratiquer des tests hépatiques avant le début du traitement, puis tous les 3 mois la première année et ensuite tous les ans [132]. En fait, seuls les androgènes 17-alkylés sont reconnus comme hépato toxiques, mais ils ne sont plus commercialisés en France depuis plusieurs années. Certains auteurs trouvent donc cette recommandation excessive [48]. Les effets hépatiques sont néanmoins mentionnés sur les notices d'information et l'insuffisance hépatique sévère est une contre-indication au traitement androgène. Nous conseillons de réaliser un bilan hépatique de départ qui ne sera pas répété s'il est normal. **e) Bilan thyroïdien** La fréquence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge. Ce déficit très fréquent chez la femme justifie sa recherche systématique tous les 5 ans. Certains signes cliniques communs aux 2 déficits et la sous estimation probable de la fréquence de l'hypothyroïdie chez l'homme âgé nous incitent à recommander, avec d'autres [48], un dosage systématique de la TSH. **f) Les examens inutiles** Les dosages de GH, IGF1, mélatonine, oestradiol, DHEA, DHEAS, androstanoediol, leptine ne sont pas recommandés [132].

4- Faut-il mesurer la densité osseuse ?

L'ostéodensitométrie peut quantifier de manière objective la densité minérale osseuse et permettre de dépister l'ostéopénie et l'ostéoporose bien avant les modifications radiologiques [70]. Il est donc logique de mesurer la densité osseuse avant traitement, en particulier au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale [1]. Le traitement pour tenter de maintenir la masse osseuse peut comprendre un traitement hormonal (androgènes ou oestrogènes) ou l'administration de bisphosphonates. Si la densitométrie est anormale, elle devra être répétée après 18 mois à 2 ans de traitement.

VI. QUE RESTE-T-IL A FAIRE AVANT DE DEBUTER LE TRAITEMENT ?

1- Identifier les situations prédisposantes

Certains états peuvent favoriser la chute de la testostérone. La correction de ces comorbidités peut permettre de rétablir un taux d'androgènes normal. **a) Obésité et déficit pondéral** L'obésité et à un moindre degré le déficit pondéral sont des facteurs prédictifs de survenue d'un déficit partiel en testostérone [64, 189]. Une étude portant chez des hommes obèses sans autre maladie associée a mis en évidence une réduction de 25% de la testostéronémie totale et de 19% de la testostéronémie libre par rapport à un groupe d'hommes non obèses du même âge [76]. Le degré d'obésité viscérale s'avère plus corrélé avec le taux de testostérone totale qu'avec celui de testostérone libre [118]. L'obésité serait par ailleurs responsable d'une baisse du taux de GH. La perte de poids permettrait à ces hommes de retrouver un taux plasmatique normal de ces hormones évitant ainsi un traitement hormonal substitutif prolongé [199].

Les relations entre obésité et hypogonadisme partiel sont complexes, mais il semble que les 2 éléments s'auto-entretiennent. Le tissu adipeux contient une forte concentration d'aromatase qui convertit les androgènes en oestrogènes et provoque ainsi un hypogonadisme réversible [13, 189]. A cette action périphérique se surajoute probablement une participation de l'axe hypothalamo-hypophysaire [13, 189]. Cette dysfonction hypothalamique créée par l'obésité est à l'origine d'une insulino et d'une leptino-résistance [145]. Il existe donc un véritable cycle hypogonadisme - obésité [189]. **b) Consommation alcool-tabagique** L'alcoolisme chronique est à l'origine d'une baisse de la testostéronémie d'environ 25% [118]. Cette hypotestostéronémie est réversible à l'arrêt de l'intoxication.

L'action du tabac est discutée [199]. Pour certains la consommation de tabac augmenterait le taux de testostérone [56, 118]. Pour d'autres cette consommation serait un facteur de risque majeur « d'andropause précoce » [103, 188]. Ces derniers résultats sont en faveur d'une analogie avec la survenue d'une ménopause précoce chez les femmes tabagiques. **c) Mode de vie** Si le lieu de résidence et l'ethnie ne semblent pas affecter le taux de testostérone, le stress, le manque d'exercice et la malnutrition peuvent être à l'origine d'une hypotestostéronémie réactionnelle [53, 67]. La majorité des auteurs insiste sur le rôle éminemment néfaste du manque d'exercice physique. **d) Lésions testiculaires** Une atrophie testiculaire séquellaire d'un traumatisme ou d'une infection, notamment bilatérale, est un facteur de risque

d'hypotestostéronémie précoce. La varicocèle est rarement seule en cause [155]. Les hommes traités pour cancer du testicule ou qui ont bénéficié de multiples prélèvements testiculaires en vue de récolter des gamètes pour procréation médicalement assistée pourraient être exposés à un déficit androgénique précoce [46]. Les biais de telles études sont nombreux (état testiculaire au départ en cas d'infertilité, traitement complémentaires effectués en cas de cancer) et incitent à une certaine prudence dans l'interprétation des conclusions. Parmi les facteurs de risque on retrouve l'exposition à des toxiques et les traitements par radio et/ou chimiothérapie, notamment après radiothérapie prostatique [50]. **e) Maladies intercurrentes** La phase aiguë de nombreuses maladies est responsable d'une hypotestostéronémie réactionnelle. Cette notion pratique doit être prise en considération quand on interprète les dosages [148]. Chez les hommes âgés subissant la pose d'une prothèse de hanche ou de genou, la testostérone diminuerait de façon significative en post-opératoire et la supplémentation post-opératoire supra-physiologique tendrait à améliorer la force, la fonction physique et l'hématocrite [5]. Les hommes atteints de maladies chroniques graves (cancer, sida, insuffisance rénale, diabète, cirrhose, lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde) développent des hypotestostéronémies partielles précoces d'origine centrale et périphérique [13]. Suivant le stade de la maladie, 20 à 70% des hommes infectés par le VIH présentent une testostérone abaissée caractérisant un état d'hypogonadisme [58, 78]. Il existe une corrélation inverse entre le taux de testostérone sérique et la perte de poids, ce qui pourrait indiquer le rôle de l'hypotestostéronémie dans la sarcopénie et la fragilité de ces patients [73]. Ces constatations ont incité certaines équipes à prendre en charge par un traitement substitutif l'hypotestostéronémie des hommes et femmes infectés par le VIH dans le but de juguler la perte de poids et d'améliorer la qualité de vie [25, 144].

L'hémochromatose peut elle aussi entraîner un hypogonadisme primaire ou parfois une dysfonction hypothalamo-hypophysaire avec déficit gonadique secondaire [61]. **f) Traitements médicamenteux** De nombreux médicaments interagissent avec l'équilibre androgénique. Une évaluation rigoureuse est donc nécessaire. Ce sujet est détaillé dans le chapitre « Interactions médicamenteuses avec l'équilibre androgénique de l'homme adulte ».

2- Eliminer les diagnostics différentiels

a) Le vieillissement physiologique Le vieillissement n'est pas une maladie mais un processus physiologique normal. Seule l'association de signes et symptômes évocateurs altérant la qualité du vieillissement avec une chute confirmée et constante de la testostérone sérique définit le déficit androgénique lié à l'âge. **b) les autres déficits endocriniens** Si le déficit en GH, en mélatonine ou en DHEA ne doivent pas être recherchés, l'hypothyroïdie doit être formellement éliminée car ses signes cliniques sont proches de ceux du DALA et sa fréquence est probablement sous estimée **c) Autres hypogonadismes**

Tableau 3 : Etiologies des hypogonadismes masculins

HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES	
Congénitaux	
Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux	
Anosmique : Syndrome de Kallman-De Morsier	
Non anosmique	
Syndrome de l'eunuque fertile	
Hypoplasie surrénale congénitale	
Syndromes comportant un hypogonadisme hypogonadotrophique	
Syndrome de Prader-Willi	
Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl	
Anomalies génétiques des sous-unités de gonadotrophines (Mutations FSH-β et LH-β)	
Anomalies des gènes de la leptine et du récepteur à la leptine	
Hypogonadisme hypogonadotrophique associé à d'autres déficits hormonaux hypophysaires (Mutations du gène Prop-1 et du gène HESX1)	
Acquis	
Maladies hypothalamo-hypophysaires	
Adénome à prolactine	
Acromégalie	
Maladie de Cushing	
Adénomes hypophysaires non fonctionnels	
Tumeurs sellaires et parasellaires non hypophysaires	
Causes non tumorales	
Hémorragie ou infarctus hypophysaire	
Syndrome de la selle turcique vide	
Anévrisme du sinus caverneux	
Maladies infectieuses ou inflammatoires	
Hémochromatose	
Irradiation cérébrale	
Lésion chirurgicale	
Traumatisme crânien	
Hypogonadisme hypogonadotrophique fonctionnel	
Déficit iatrogène en GnRH	
Maladie critique	
Vieillesse	
HYPOGONADISMES HYPERGONADOTROPHIQUES	
Syndrome de Klinefelter	
Autres syndromes génétiques	
Syndrome 47 XYY	
Dysgénésies testiculaires	
Anomalies du récepteur des androgènes	
Testicule féminisant	
Syndrome de Reifenstein	
Autres déficits partiels	
Déficit en 5α-réductase	
Dystrophie myotonique	
Cryptorchidie	
Syndrome des testicules évanescents	
Hémochromatose	
Lésions testiculaires externes	
Traumatismes	
Orchite ourlienne	
Radiothérapie/Chimiothérapie	
Vieillesse	

La liste des origines possibles est longue. Le Tableau 3 en donne une description non exhaustive. La plupart des hypogonadismes congénitaux sont diagnostiqués durant l'enfance et ne font pas vraiment partie du diagnostic différentiel. Nous insisterons sur deux aspects :
 1. **LE SYNDROME DE KLINEFELTER**

C'est la plus fréquente des anomalies des chromosomes sexuels chez l'homme, touchant 1 sujet sur 400 à 600 [179]. Le génotype le plus commun est 47, XYY mais des mosaïques (47, XYY/46, XY) sont possibles [4]. Le phénotype montre habituellement une grande taille, une pilosité réduite, une gynécomastie et des petits testicules. Des difficultés d'apprentissage sont fréquentes, manifestées par de la dyslexie et des troubles de l'attention. Ces sujets sont habituellement azoospermiques. La densité osseuse est abaissée. Sur le plan biologique, la testostérone est abaissée ou normale-basse et les gonadotrophines sont élevées, la FSH habituellement plus que la LH. La mortalité à l'âge adulte est doublée par rapport aux sujets de même âge [184], le plus souvent par cause non tumorale, même si le cancer du sein est plus fréquent que dans la population générale [163]. Le traitement substitutif est indiqué dès que le diagnostic est fait, avec des améliorations cognitives et comportementales nettes [147].

2. **LES HYPOGONADISMES CENTRAUX**

Une proportion importante des hypogonadismes de cause inconnue de l'homme âgé serait d'origine centrale. Les facteurs contributifs peuvent être l'âge lui-même, les médicaments, et les maladies chroniques, mais également certaines affections hypophysaires. L'adénome hypophysaire à prolactine est la tumeur sécrétante la plus fréquente de l'antéhypophyse, entraînant un hypogonadisme responsable de

dysfonction érectile, de chute de la libido et/ou d'infertilité. Typiquement, la testostérone et les gonadotrophines LH et FSH sont effondrées [32]. Dans certains cas cependant, l'hyperprolactinémie peut induire un hypogonadisme clinique malgré des taux de testostérone, de LH et de FSH normaux, simplement en raison de variations diurnes anormalement amples [206]. La recherche de l'hyperprolactinémie est donc essentielle au diagnostic. Les taux chez les sujets porteurs d'un adénome à prolactine sont habituellement supérieurs à 100 ng/ml [45]. Les taux moins élevés sont souvent liés à un traitement médicamenteux, une compression de la tige pituitaire, une insuffisance rénale, une cirrhose, une hypothyroïdie [172]. L'IRM est indispensable au diagnostic [65]. La testostérone est contre-indiquée et ne normalise ni la dysfonction sexuelle ni le taux de prolactine [69]. Le traitement médical utilise les dopaminergiques [44] et la chirurgie n'est indiquée qu'en cas de mauvaise tolérance ou de complications loco-régionale [43].

VII. LES QUESTIONNAIRES ET SCORES SONT-ILS UTILES ?

L'absence de spécificité réelle des symptômes et signes du déficit androgénique lié à l'âge, leur caractère insidieux et parfois masqué rendent le diagnostic difficile. Différents questionnaires ont été proposés dans le but de le faciliter en mettant en valeur certains symptômes apparemment plus évocateurs. C'est leur principal mérite, car aucun n'offre une spécificité suffisante pour permettre un dépistage efficace. Kaufman [99] souligne même leur danger potentiel en mettant en avant des symptômes qui n'auraient autrement pas été rapportés, avec le risque de diagnostics par excès et de surtraitements.

1- Questionnaire ADAM

Tableau 4 : Questionnaire ADAM d'après Morley (version Anglaise) [141] et Legros (version Française) [112]. Le test est positif si le patient répond oui à la question 1 et/ou 7 ou à au moins 3 des autres questions.

Version Anglaise	Version Française
1. Do you have decrease in libido (sex drive) ?	1. Avez vous constaté une diminution de votre libido (désir d'avoir des rapports sexuels) ?
2. Do you have a lack of energy ?	2. Sentez vous un manque d'énergie ?
3. Do you have a decrease in strength and/or endurance ?	3. Avez vous constaté une diminution de force musculaire et d'endurance à l'effort
4. Have you lost height ?	4. Avez vous remarqué que vous aviez rapetissé ?
5. Have you noticed a decrease "enjoyment of life" ?	5. Avez vous remarqué une diminution de votre joie de vivre ?
6. Are you sad and / or grumpy ?	6. Vous sentez vous triste ou grincheux ?
7. Are your erections less strong ?	7. Vos érections sont – elles moins fortes ?
8. Have you noted a recent deterioration in your ability to play sport ?	8. Avez vous remarqué une diminution de votre capacité de « faire du sport » ?
9. Are you falling asleep after dinner ?	9. Tombez vous endormi après les repas ?
10. Has there been a recent deterioration in your work performance ?	10. Avez vous remarqué une diminution récente de votre capacité de travail ?

C'est le plus connu. Il est présenté dans le Tableau 4. Validé sur une cohorte de 316 médecins canadiens âgés de 40 à 62 ans [141], il comporte 10 questions portant sur des symptômes que les auteurs avaient identifiés comme fréquents chez des hommes âgés avec des taux de testostérone bas. Ces questions sont basées sur la symptomatologie sexuelle, l'humeur, et le dynamisme. Les réponses oui ou non permettent de conclure sur la suspicion de déficit androgénique [112]. Morley, promoteur du questionnaire, fait état d'une sensibilité de 88%, d'une spécificité de 60% et d'un coefficient de variation de 11,5% [141].

Une version française a été évaluée par l'équipe de Liège [112, 113] chez des hommes de 45 à 79 ans contactés au départ pour un dépistage du cancer de prostate par dosage du PSA. Le questionnaire s'est avéré positif chez 568 hommes et négatif chez 177, donnant une forte sensibilité mais une faible spécificité (<35%). Ces études présentent au moins 2 biais : d'une part 25% des sujets faux positifs sont identifiés comme dépressifs sur l'échelle de dépression de Carroll, d'autre part ces études ne répondent pas à des critères épidémiologiques stricts car elles ne reflètent pas la population normale des patients de plus de 50 ans. Deux études récentes [39, 193] ont confirmé l'absence de corrélation entre le taux de testostérone totale et la réponse positive ou négative au questionnaire ADAM. Le test ADAM dont la spécificité devrait être redéfinie sur un échantillonnage respectant les règles de l'épidémiologie, apparaît peu utile au diagnostic individuel [55].

2- Questionnaire tiré de la MMAS

Proposé par Smith [177], il prend en compte les éléments de l'état de santé. Il est issu des facteurs de risque associés à l'hypogonadisme dans l'étude épidémiologique longitudinale sur le vieillissement réalisée dans le Massachusetts (MMAS) qui incluait 1660 hommes âgés de 40 à 79 ans [76]. Ce questionnaire identifie 8 facteurs de risque: l'âge 60 ans, un traitement pour diabète sucré, un asthme traité, l'insomnie (5h), l'absence de consommation de tabac, la survenue de maux de tête dans les 2 semaines précédentes (substitut du stress), une dominance faible (n'aime pas diriger), et un IMC (index de masse corporelle) > 30. La sensibilité serait de 76% et la spécificité de 49% pour prévoir une testostéronémie totale inférieure à la normale, ce qui le rend peu utilisable en pratique.

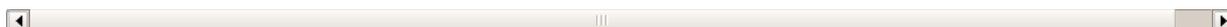
3- Questionnaire AMS (Aging Males' Symptoms rating scale)

Il a été proposé par Heinemann en 1999 [90] et est présenté dans les Tableaux 5 et 6. Les questions portent sur 17 symptômes avec des réponses cotées de 1 à 5. Il ne s'agit pas d'un outil de dépistage du déficit en testostérone [193], mais d'un questionnaire d'autoévaluation de la qualité de vie relative aux symptômes du déficit androgénique lié à l'âge, bien corrélé à d'autres tests de qualité de vie [49]. Il est disponible en plusieurs langues sur internet (<http://www.hqlo.com/articles/browse.asp>) [88]. La traduction française proposée par les rapporteurs n'est pas validée. Une étude récente [127] chez 1174 hommes hypogonadiques âgés de 17 à 83 ans a montré sa pertinence dans l'évaluation par le patient et le thérapeute de la qualité de vie avant et après traitement substitutif. Ce questionnaire trouve donc son utilité dans le suivi thérapeutique.

Tableau 5 : Questionnaire AMS (Aging Males' Symptoms rating scale) D'après Heinemann [89, 90, 127]

Which of the following symptoms apply to you at this time ? Please, mark the appropriate box for each symptom. For symptoms that do not apply, please mark " none "
 Parmi les symptômes suivants, quels sont ceux que vous ressentez actuellement ? Cochez la case appropriée pour chaque symptôme, SVP. Pour les symptômes qui ne vous concernent pas, cochez la case " Aucun ", SVP.

	Version anglaise originale Version française (traduction des rapporteurs)	Symptoms Symptômes				
		None Aucun	Mild Légers	Moderate Modérés	Severe Sevères	Extremely severe Très sévères
1	<i>Decline in your feeling of general well-being (general state of health, subjective feeling)</i> Diminution de votre sensation de bien-être général (état de santé global, sentiment subjectif)	1	2	3	4	5
2	<i>Joint pain and muscular ache (lower back pain, joint pain, pain in a limb, general back ache)</i> Douleur articulaire ou musculaire (bas du dos, articulations, membres, dos en général)	1	2	3	4	5
3	<i>Excessive sweating (unexpected/sudden episodes of sweating, hot flushes independant of strain)</i> Sudation excessive (épisodes inattendus/soudains de sudation, bouffées de chaleur indépendantes de l'effort)	1	2	3	4	5
4	<i>Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early and feeling tired, poor sleep, sleeplessness)</i> Perturbations du sommeil (difficultés à s'endormir, difficultés à dormir d'une traite, réveil précoce avec sensation de fatigue, sommeil de mauvaise qualité, insomnies)	1	2	3	4	5
5	<i>Increased need for sleep, often feeling tired</i> Augmentation du besoin de sommeil, sensation de fatigue fréquente	1	2	3	4	5
6	<i>Irritability (feeling aggressive, easily upset about little things, moody)</i> Irritabilité (sensation d'agressivité, facilement contrarié par de petites choses, humeur grincheuse)	1	2	3	4	5
7	<i>Nervousness (inner tension, restlessness, feeling fidgety)</i> Nervosité (tension interne, impatience, difficulté à tenir en place)	1	2	3	4	5
8	<i>Anxiety (feeling panicky)</i> Anxiété (sensation de panique)	1	2	3	4	5
9	<i>Physical exhaustion/lacking vitality (general decrease in performance, reduced activity, lacking interest in leisure activities, feeling of getting less done, of achieving less, of having to force oneself to undertake activities)</i>	1	2	3	4	5



	Epuisement physique/ manque de vitalité (baisse générale des performances, activité réduite, manque d'intérêt pour les activités de loisir, sensation d'en faire moins, d'en réussir moins, d'avoir à se forcer pour entreprendre quelque chose)					
10	<i>Decrease in muscular strength (feeling of weakness)</i> Diminution de la force musculaire (sensation de faiblesse)	1	2	3	4	5
11	<i>Depressive mood (feeling down, sad, on the verge of tears, lack of drive, mood swings, feeling nothing is of any use)</i> Tendance dépressive (se sentir abattu, triste, au bord des larmes, manque d'énergie, sautes d'humeur, sensation que tout est inutile)	1	2	3	4	5
12	<i>Feeling that you have passed your peak</i> Sentiment d'avoir passé son « zénith »	1	2	3	4	5
13	<i>Feeling burn out, having hit rock-bottom</i> Sensation d'être "grillé", de se heurter à un mur	1	2	3	4	5
14	<i>Decrease in beard growth</i> Diminution de la pousse de la barbe	1	2	3	4	5
15	<i>Decrease in the ability/frequency to perform sexually</i> Diminution de la capacité d'avoir des rapports sexuels ou de leur fréquence	1	2	3	4	5
16	<i>Decrease in the number of morning erections</i> Diminution des érections matinales	1	2	3	4	5
17	<i>Decrease in sexual desire/libido (lacking pleasure in sex, lacking desire for sexual intercourse)</i> Diminution du désir sexuel/de la libido (manque de plaisir sexuel, manque du désir de rapports sexuels)	1	2	3	4	5
	<i>Have you got any other major symptoms ? If yes, please describe :</i> Présentez-vous d'autres symptômes importants ? Si oui, décrivez-les, SVP :					

Tableau 6 : Echelle des scores AMS [89]

N° de la question	Score	Sous-échelle psychologique	Sous-échelle somatique	Sous-échelle sexuelle
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
Total des sous-échelles	
Somme totale des sous-échelles = Score Total :				

Score total	Sévérité des symptômes
17-26	Non
27-36	Faible
37-49	Modérée
≥ 50	Sévère

VIII. CONCLUSION

La symptomatologie du DALA est insidieuse et polymorphe, dominée par les troubles comportementaux et sexuels. Aucune des données d'examen clinique n'est suffisamment spécifique pour permettre d'affirmer le diagnostic. Le traitement substitutif ne doit être envisagé que devant des signes clairement compatibles avec un déficit androgénique, associés à un taux de testostérone sérique nettement abaissé. Les contre-indications essentielles que sont le cancer du sein et le cancer de prostate connu ou suspecté devront avoir été écartées et les causes de déficit androgène réversible éliminées.

Références

- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult males - 2002 update. *Endocr Pract*, 2002, 8, 440-456.
- Bilan démographique 2000. INSEE Première, n° 757, février 2001.
- Projection de la population à l'horizon 2050. INSEE Première, n° 762, mars 2001.
- AMORY J.K., BREMNER W.J.: Klinefelter's syndrome. In: *Male Hypogonadism: Basic, Clinical, and Therapeutic Principles*. Winters S.J., ed. Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2004, 159-169.
- AMORY J.K., CHANSKY H.C., ANAWALT B.A., MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J.: Supraphysiologic androgen administration in elderly men undergoing joint replacement surgery [abstract] 11th International Congress of Andrology; June 15-19. San Francisco: *J Androl (Suppl)*, 175: Abstract P175/176-084, 2001 (vol 175).
- ANAWALT B.D., MERRIAM G.R.: Neuroendocrine aging in men. *Andropause and somatopause*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30, 647-669.
- ANDERSON R.A., LUDLAM C.A., WU F.C.: Haemostatic effects of supraphysiological levels of testosterone in normal men. *Thromb Haemost*, 1995, 74, 693-697.
- ARCHER J.: *The behavioral biology of aggression*. Cambridge, Cambridge University Press, 1988.
- ARCHER J.: The influence of testosterone on human aggression. *Brit J Psychol*, 1991, 82, 1-28.
- AVERSA A., ISIDORI A.M., GRECO E.A., GIANNETTA E., GIANFRILLI D., SPERA E., FABBRI A.: Hormonal supplementation and erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2004, 45, 535-538.
- 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.
- BAGATELL C.J., HEIMAN J.R., RIVIER J.E., BREMNER W.J.: Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78, 711-716.

13. BAIN J.: Andropause. Testosterone replacement therapy for aging men. *Can Fam Physician*, 2001, 47, 91-97.
14. BARRETT-CONNOR E.: Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation*, 1997, 95, 252-264.
15. BASARIA S., DOBS A.S.: Androgens and the hematopoietic system. In: *Contemporary Endocrinology: Androgens in Health and Disease*. Bagatell C.J., Bremner W.J., eds., Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2003, 233-242.
16. BAULIEU E.E., THOMAS G., LEGRAIN S., LAHLOU N., ROGER M., DEBUIRE B., FAUCOUNAU V., GIRARD L., HERVY M.P., LATOUR F., LEAUD M.C., MOKRANE A., PITTI-FERRANDI H., TRIVALLE C., DE LACHARRIERE O., NOUVEAU S., RAKOTO-ARISON B., SOUBERBIELLE J.C., RAISON J., LE BOUC Y., RAYNAUD A., GIRERD X., FORETTE F.: Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97, 4279-4284.
17. BAUMGARTNER R.N., WATERS D.I., GALLAGHER D., MORLEY J.E., GARRY P.J.: Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev*, 1999, 107, 123-136.
18. BEATO M., HERRLICH P., SCHUTZ G.: Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot. *Cell*, 1995, 83, 851-857.
19. BEHRE H.M.: Testosterone therapy: effects on prostate and bone. *The Aging Male*, 2000, 3, 196-202.
20. BEHRE H.M., VON ECKARDSTEIN S., KLIESCH S., NIESCHLAG E.: Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 50, 629-635.
21. BEILIN J., BALL E.M., FAVALORO J.M., ZAJAC J.D.: Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol*, 2000, 25, 85-96.
22. BENNET A., SIE P., CARON P., BONEU B., BAZEX J., PONTONNIER F., BARRET A., LOUVET J.P.: Plasma fibrinolytic activity in a group of hypogonadic men. *Scand J Clin Lab Invest*, 1987, 47, 23-27.
23. BERBIS P.: Vieillesse cutané: Aspects anatomophysiologiques. In: *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie*, 98-035-A-10, Tome 1, 2001.
24. BEUZEBOC P., RICHAUD P.: Traitements androgéniques substitutifs et cancer de prostate. *Prog Urol*, 2003, 13, 1276-1277.
25. BHASIN S., STORER T.W., JAVANBAKHT M., BERMAN N., YARASHESKI K.E., PHILLIPS J., DIKE M., SINHA-HIKIM I., SHEN R., HAYS R.D., BEALL G.: Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *Jama*, 2000, 283, 763-770.
26. BHASIN S., TENOVER J.S.: Age-associated sarcopenia-issues in the use of testosterone as an anabolic agent in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 1659-1660.
27. BHASIN S., WOODHOUSE L., CASABURI R., SINGH A.B., BHASIN D., BERMAN N., CHEN X., YARASHESKI K.E., MAGLIANO L., DZEKOV C., DZEKOV J., BROSS R., PHILLIPS J., SINHA-HIKIM I., SHEN R., STORER T.W.: Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281, E1172-1181.
28. BJORNTORP P.: The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, 20, 291-302.
29. BLANKER M.H., BOSCH J.L., GROENEVELD F.P., BOHNNEN A.M., PRINS A., THOMAS S., HOP W.C.: Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology*, 2001, 57, 763-768.
30. BLONDEAU J.P., BAULIEU E.E., ROBEL P.: Androgen-dependent regulation of androgen nuclear receptor in the rat ventral prostate. *Endocrinology*, 1982, 110, 1926-1932.
31. BONITHON-KOPP C., SCARABIN P.Y., BARA L., CASTANIER M., JACQUESON A., ROGER M.: Relationship between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*, 1988, 71, 71-76.
32. BOUCHARD P., LAGOGUEY M., BRAILLY S., SCHAISON G.: Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60, 258-262.
33. BUENA F., SWERDLOFF R.S., STEINER B.S., LUTCHMANSINGH P., PETERSON M.A., PANDIAN M.R., GALMARINI M., BHASIN S.: Sexual function does not change when serum testosterone levels are pharmacologically varied within the normal male range. *Fertil Steril*, 1993, 59, 1118-1123.
34. BUVAT J., COSTA P., FLAM T., GIULIANO F., KUHN J.M., LEGRAND E., LEJEUNE H., MIMOUN S., ROGER M., WEBER S.: Réflexion multidisciplinaire sur la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge. *Andrologie*, 2003, 13, 11-21.
35. BUVAT J., LEMAIRE A.: Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol*, 1997, 158, 1764-1767.
36. CARLIN B.I., SEFTEL A.D., RESNICK M.I., FINDLAY J.: Finasteride induced gynecomastia. *J Urol*, 1997, 158, 547.
37. CENTER J.R., NGUYEN T.V., SCHNEIDER D., SAMBROOK P.N., EISMAN J.A.: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*, 1999, 353, 878-882.
38. CHAMNESS S.L., RICKER D.D., CRONE J.K., DEMBECK C.L., MAGUIRE M.P., BURNETT A.L., CHANG T.S.: The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat. *Fertil Steril*, 1995, 63, 1101-1107.
39. CHRIST-CRAIN M., MUELLER B., GASSER T.C., KRAENZLIN M., TRUMMLER M., HUBER P., MEIER C.: Is there a clinical relevance of partial androgen deficiency of the aging male? *J Urol*, 2004, 172, 624-627.
40. CHRISTIANSEN K.: Behavioural correlates of testosterone. In: *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. Nieschlag E., Behre H.M., eds., Berlin, Springer-Verlag, 1998, 107-142.
41. CHRISTIANSEN K.: Behavioural effects of androgen in men and women. *J Endocrinol*, 2001, 170, 39-48.
42. CHRISTIANSEN K., KNUSSMANN R., COUWENBERGS C.: Zusammenhänge zwischen Sexualhormonen des Mannes und Ernährung, Stress und Sexualverhalten. *Homo*, 1984, 35, 251-272.
43. COLAO A., ANNUNZIATO L., LOMBARDI G.: Treatment of prolactinomas. *Ann Med*, 1998, 30, 452-459.
44. COLAO A., DI SARNO A., PIVONELLO R., DI SOMMA C., LOMBARDI G.: Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11, 787-800.
45. COLAO A., VITALE G., DE ROSA M., LOMBARDI A.: Male hypogonadism resulting from disorders of the pituitary and suprasellar region. In: *Male Hypogonadism: Basic, Clinical, and Therapeutic Principles*. Winters S.J., ed. Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2004, 139-158.
46. COMHAIRE F.H.: Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol*, 2000, 38, 655-662.
47. COPINSCHI G., LEPROULT R., VAN ONDERBERGEN A., CAUFRIEZE A., COLE K.Y., SCHILLING L.M., MENDEL C.M., DE LEPELEIRE I., BOLOGNESE J.A., VAN CAUTER E.: Prolonged oral treatment with MK-677, a novel growth hormone secretagogue, improves sleep quality in man. *Neuroendocrinology*, 1997, 66, 278-286.

48. CUZIN B., GIULIANO F., JAMIN C., LEGROS J.J., LEJEUNE H., RIGOT J.M., ROGER M.: Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme. Recommandations officielles de l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) et commentaires. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2003, 64, 289-304.
49. DAIG I., HEINEMANN L.A., KIM S., LEUNGWATTANAKIJ S., BADIA X., MYON E., MOORE C., SAAD F., POTTHOFF P., THAI D.M.: The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health Qual Life Outcomes*, 2003, 1, 77.
50. DANIELL H.W., CLARK J.C., PEREIRA S.E., NIAZI Z.A., FERGUSON D.W., DUNN S.R., FIGUEROA M.L., STRATTE P.T.: Hypogonadism following prostate-bed radiation therapy for prostate carcinoma. *Cancer*, 2001, 91, 1889-1895.
51. DAVIDSON J.M., CAMARGO C.A., SMITH E.R.: Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 48, 955-958.
52. DAVIDSON J.M., KWAN M., GREENLEAF W.J.: Hormonal replacement and sexuality in men. *Clin Endocrinol Metab*, 1982, 11, 599-623.
53. DE LIGNIERES B.: [Andropause and its management in the aged male]. *Presse Med*, 2002, 31, 1750-1759.
54. DE LIGNIERES B.: Transdermal dihydrotestosterone treatment of 'andropause'. *Ann Med*, 1993, 25, 235-241.
55. 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 (Paris)*, 2003, 64, 162-169.
56. DESLYPERE J.P., VERMEULEN A.: Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59, 955-962.
57. DIAMOND P., BRISSON G., CAUDAS B., PÉRONNET F.: Trait anxiety, submaximal exercise and blood androgens. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1989, 58, 699-704.
58. DOBS A.S., DEMPSEY M.A., LADENSON P.W., POLK B.F.: Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*, 1988, 84, 611-616.
59. DRACH G., GRIEBLING T.: Geriatric urology. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51, S355-S358.
60. DRINKA P.J., JOCHEN A., CUISINIER M., BLOOM R., RUDMAN I., RUDMAN D.: Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc*, 1995, 43, 899-901.
61. DURANTEAU L., CHANSON P., BLUMBERG-TICK J., THOMAS G., BRAILLY S., LUBETZKI J., SCHAISON G., BOUCHARD P.: Non-responsiveness of serum gonadotropins and testosterone to pulsatile GnRH in hemochromatosis suggesting a pituitary defect. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1993, 128, 351-354.
62. EVANS W.J.: Effects of exercise on body composition and functional capacity of the elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995, 50 Spec No, 147-150.
63. FELDMAN H.A., GOLDSTEIN I., HATZICHRISTOU D.G., KRANE R.J., MCKINLAY J.B.: Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994, 151, 54-61.
64. FELDMAN H.A., LONGCOPE C., DERBY C.A., JOHANNES C.B., ARAUJO A.B., COVIELLO A.D., BREMNER W.J., MCKINLAY J.B.: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 589-598.
65. FITZPATRICK M., TARTAGLINO L.M., HOLLANDER M.D., ZIMMERMAN R.A., FLANDERS A.E.: Imaging of sellar and parasellar pathology. *Radiol Clin North Am*, 1999, 37, 101-121, x.
66. FLEG J.L., LAKATTA E.G.: Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO2 max. *J Appl Physiol*, 1988, 65, 1147-1151.
67. FLYNN V., HELLSTROM W.J.: Androgen deficiency in the aging male: pathophysiology, diagnosis, and treatment alternatives. *Curr Urol Rep*, 2001, 2, 473-479.
68. FOLEY D.J., MONJAN A., SIMONSICK E.M., WALLACE R.B., BLAZER D.G.: Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*, 1999, 22 Suppl 2, S366-372.
69. FRANKS S., JACOBS H.S., MARTIN N., NABARRO J.D.: Hyperprolactinaemia and impotence. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1978, 8, 277-287.
70. GENANT H.K.: Current state of bone densitometry for osteoporosis. *Radiographics*, 1998, 18, 913-918.
71. GLASS A.R., SWERDLOFF R.S., BRAY G.A., DAHMS W.T., ATKINSON R.L.: Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, 45, 1211-1219.
72. GODSLAND I.: Changes in metabolic, inflammatory and endothelial indices of cardiovascular risk. In: *Textbook of Men's Health*. Lunenfeld B., Gooren L., eds., London, UK, The Parthenon Publishing Group, 2002, 317-335.
73. GONZALEZ-CADAVID N.F., TAYLOR W.E., YARASHESKI K., SINHA-HIKIM I., MA K., EZZAT S., SHEN R., LALANI R., ASA S., MAMITA M., NAIR G., ARVER S., BHASIN S.: Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95, 14938-14943.
74. GOODMAN-GRUEN D., BARRETT-CONNOR E.: Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabetes Care*, 2000, 23, 912-918.
75. GOOREN L.J., TOORIAN A.W.: Significance of oestrogens in male (patho)physiology. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2003, 64, 126-135.
76. GRAY A., FELDMAN H.A., MCKINLAY J.B., 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, 1016-1025.
77. GREENDALE G.A., EDELSTEIN S., BARRETT-CONNOR E.: Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*, 1997, 12, 1833-1843.
78. GRINSPOON S.K., BILEZIKIAN J.P.: HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med*, 1992, 327, 1360-1365.
79. GRUENEWALD D.A., MATSUMOTO A.M.: Testosterone Supplementation Therapy for Older Men: Potential Benefits and Risks. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51, 101-115.
80. GUAY A.T., PEREZ J.B., JACOBSON J., NEWTON R.A.: Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. *J Androl*, 2001, 22, 793-797.
81. GYLLENBORG J., RASMUSSEN S.L., BORCH-JOHNSEN K., HEITMANN B.L., SKAKKEBAEK N.E., JUUL A.: Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism*, 2001, 50, 882-888.
82. HAFFNER S.M.: Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24 Suppl 2, S56-58.

83. HAFFNER S.M., VALDEZ R.A., MORALES P.A., HAZUDA H.P., STERN M.P.: Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77, 56-60.
84. HAKKINEN K., PAKARINEN A.: Serum hormones and strength development during strength training in middle-aged and elderly males and females. *Acta Physiol Scand*, 1994, 150, 211-219.
85. 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. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 724-731.
86. HARRIS T.: Muscle mass and strength: relation to function in population studies. *J Nutr*, 1997, 127, 1004S-1006S.
87. HEATON J.P., MORALES A.: Andropause-a multisystem disease. *Can J Urol*, 2001, 8, 1213-1222.
88. HEINEMANN L.A., SAAD F., ZIMMERMANN T., NOVAK A., MYON E., BADIA X., POTTHOFF P., T'SJOEN G., POLLANEN P., GONCHAROW N.P., KIM S., GIROUDET C.: The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes*, 2003, 1, 15.
89. HEINEMANN L.A.J., SAAD F., THIELE K., WOOD-DAUPHINEE S.: The Aging Males' Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English. *The Aging Male*, 2001, 4, 14-22.
90. HEINEMANN L.A.J., ZIMMERMANN T., VERMEULEN A., THIEL C., HUMMEL W.: A new "aging males' symptoms" rating scale. *Aging Male*, 1999, 2, 105-114.
91. HELGASON A.R., ADOLFSSON J., DICKMAN P., ARVER S., FREDRIKSON M., GOTHBERG M., STEINECK G.: Sexual desire, erection, orgasm and ejaculatory functions and their importance to elderly Swedish men: a population-based study. *Age Ageing*, 1996, 25, 285-291.
92. HO H.K., LOH K.C.: Hyperthyroidism with gynecomastia as the initial complaint: a case report. *Ann Acad Med Singapore*, 1998, 27, 594-596.
93. HORN Y., HALDEN A., GORDAN G.S.: The platelet-stimulating effects of 7-beta, 17-alpha-dimethyltestosterone (calusterone). *Blood*, 1972, 40, 684-687.
94. JACKSON J.A., RIGGS M.W., SPIEKERMAN A.M.: Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci*, 1992, 304, 4-8.
95. JANOWSKY J.S., OVIATT S.K., ORWOLL E.S.: Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci*, 1994, 108, 325-332.
96. KALACHE A.: Gender-specific health care in the 21st century: a focus on developing countries. *Aging Male*, 2002, 5, 129-138.
97. KALER L.W., NEAVES W.B.: Attrition of the human Leydig cell population with advancing age. *Anat Rec*, 1978, 192, 513-518.
98. KANNEL W.B., HJORTLAND M.C., MCNAMARA P.M., GORDON T.: Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*, 1976, 85, 447-452.
99. KAUFMAN J.M., T'SJOEN G., VERMEULEN A.: Androgens in male senescence. In: *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. Nieschlag E., Behre H.M., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2004, 497-541.
100. KEENAN D.M., VELDHIJS J.D.: Disruption of the hypothalamic luteinizing hormone pulsing mechanism in aging men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 281, R1917-1924.
101. KELLEHER S., CONWAY A.J., HANDELSMAN D.J.: Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 3813-3817.
102. 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 A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56, M266-272.
103. KESSENICH C.R., CICHON M.J.: Hormonal decline in elderly men and male menopause. *Geriatr Nurs*, 2001, 22, 24-27; quiz 28.
104. KHAW K.T., BARRETT-CONNOR E.: Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol*, 1992, 2, 675-682.
105. KHOSLA S., MELTON L.J., 3RD, ATKINSON E.J., O'FALLON 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.
106. KHOSLA S., MELTON L.J., 3RD, RIGGS B.L.: Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 1443-1450.
107. KIRATLI B.J., SRINIVAS S., PERKASH I., TERRIS M.K.: Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*, 2001, 57, 127-132.
108. KORENMAN S.G., MORLEY J.E., MOORADIAN A.D., DAVIS S.S., KAISER F.E., SILVER A.J., VIOSCA S.P., GARZA D.: Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71, 963-969.
109. KUHN J., SIBERT L.: *Les pathologies du vieillissement masculin*. Montrouge, F, John Libbey Eurotext, 2002, 165p.
110. KUHN J.M.: Deficit androgénique: effet de la substitution sur la composition corporelle. *Andrologie*, 2002, 12, 17-23.
111. LAURETANI F., RUSSO C., BANDINELLI S., BARTALI B., CAVAZZINI C., DI IORIO A., CORSI A., RANTANEN T., GURALNIK J., FERRUCCI L.: Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*, 2003, 95, 1851-1860.
112. LEGROS J.J., DELHEZ M.: Détection de la déficience androgénique chez l'homme de plus de 50 ans: utilisation d'une version française du test ADAM. *Med Hyg*, 2002, 60, 1490-1495.
113. LEGROS J.J., DELHEZ M., LUYCKX F., COMTE-TASSIN M., CLUYDTS R., DELHEUZE J., AL. E.: Validation d'une version française du test ADAM pour la détection de l'andropause: analyse critique sur 745 hommes âgés de 45 à 79 ans. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2001, 62, 425.
114. LEJEUNE H.: Déficit androgénique lié à l'âge. *Andrologie*, 2001, 11, 231-239.
115. LUBOSHITZKY R., AVIV A., HEFETZ A., HERER P., SHEN-ORR Z., LAVIE L., LAVIE P.: Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 3394-3398.
116. LUBOSHITZKY R., LAVI S., LAVIE P.: The association between melatonin and sleep stages in normal adults and hypogonadal men. *Sleep*, 1999, 22, 867-874.
117. LUGG J.A., RAJFER J., GONZALEZ-CADAVID N.F.: Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology*, 1995, 136, 1495-1501.
118. LUND B.C., BEVER-STILLE K.A., PERRY P.J.: Testosterone and andropause: the feasibility of testosterone replacement therapy in elderly men. *Pharmacotherapy*, 1999, 19, 951-956.
119. MAHMOUD A.M., GOEMAERE S., EL-GAREM Y., VAN POTTTELBERGH I., COMHAIRE F.H., KAUFMAN J.M.: Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 179-184.
120. MARIN P., HOLMANG S., GUSTAFSSON C., AL. E.: Androgen treatment of abdominally obese men. *Obesity Res*, 1993, 1, 245-251.

121. MASTERS W.H., JOHNSON V.E.: Human sexual response. Boston: Little Brown, 1976.
122. MATSUMOTO A.M., BREMNER W.J.: Serum testosterone assays-accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 520-524.
123. MCCLURE R.D.: Androgen deficiency and the aging male: new urologic perspectives. *Curr Urol Rep*, 2001, 2, 453-459.
124. MOCKEL J., SCHULMAN C., STERNON J.: Le déficit androgénique partiel de l'homme vieillissant. *Rev Med Brux*, 2002, 23, 451-455.
125. MOFFAT S.D., ZONDERMAN A.B., METTER E.J., BLACKMAN M.R., HARMAN S.M., RESNICK S.M.: Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 5001-5007.
126. MONGA M., KOSTELEK M., KAMAREI M.: Patient satisfaction with testosterone supplementation for the treatment of erectile dysfunction. *Arch Androl*, 2002, 48, 433-442.
127. MOORE C., HUEBLER D., ZIMMERMANN T., HEINEMANN L.A., SAAD F., THAI DO M.: The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as Outcome Measure for Treatment of Androgen Deficiency. *Eur Urol*, 2004, 46, 80-87.
128. MORALES A.: Androgen replacement therapy and prostate safety. *Eur Urol*, 2002, 41, 113-120.
129. MORALES A.: The andropause: bare facts for urologists. *BJU Int*, 2003, 91, 311-313.
130. MORALES A., HEATON J.P.: Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 2001, 28, 279-288.
131. MORALES A., JOHNSTON B., HEATON J.P., LUNDIE M.: Testosterone supplementation for hypogonadal impotence: assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes. *J Urol*, 1997, 157, 849-854.
132. MORALES A., LUNENFELD B.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male*, 2002, 5, 74-86.
133. MORALES A., TENOVER J.L.: Androgen deficiency in the aging male: when, who, and how to investigate and treat. *Urol Clin North Am*, 2002, 29, 975-982, x.
134. MORELLI A., FILIPPI S., MANCINA R., LUCONI M., VIGNOZZI L., MARINI M., ORLANDO C., VANNELLI G.B., AVERSA A., NATALI A., FORTI G., GIORGI M., JANNINI E.A., LEDDA F., MAGGI M.: Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*, 2004, 145, 2253-2263.
135. MORGENTALER A., BRUNING C.O., 3RD, DEWOLF W.C.: Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *Jama*, 1996, 276, 1904-1906.
136. MORLEY J.E.: Andropause: is it time for the geriatrician to treat it? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56, M263-265.
137. MORLEY J.E.: Anorexia and weight loss in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58, 131-137.
138. MORLEY J.E.: Impotence. *Am J Med*, 1986, 80, 897-905.
139. MORLEY J.E.: Testosterone and behavior. *Clin Geriatr Med*, 2003, 19, 605-616.
140. MORLEY J.E.: Testosterone replacement and the physiologic aspects of aging in men. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75 Suppl, S83-87.
141. MORLEY J.E., CHARLTON E., PATRICK P., KAISER F.E., CADEAU P., MCCREADY D., PERRY H.M., 3RD: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*, 2000, 49, 1239-1242.
142. MORLEY J.E., PERRY H.M., 3RD: Andropause: an old concept in new clothing. *Clin Geriatr Med*, 2003, 19, 507-528.
143. MOROTE J., MARTINEZ E., TRILLA E., ESQUENA S., ABASCAL J.M., ENCABO G., REVENTOS J.: Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol*, 2003, 44, 661-665.
144. MYLONAKIS E., KOUTKIA P., GRINSPOON S.: Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis*, 2001, 33, 857-864.
145. NAGAI T., MORI M.: Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. *Biomed Pharmacother*, 1999, 53, 452-454.
146. NEAVES W.B., JOHNSON L., PORTER J.C., PARKER C.R.J., PETTY C.S.: Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59, 756-763.
147. NIELSEN J., PELSEN B.: Follow-up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46,XY. *Hum Genet*, 1987, 77, 188-192.
148. NIERMAN D.M., MECHANICK J.I.: Hypotestosteronemia in chronically critically ill men. *Crit Care Med*, 1999, 27, 2418-2421.
149. OEFELIN M.G., RESNICK M.I.: The impact of osteoporosis in men treated for prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 2004, 31, 313-319.
150. OH J.Y., BARRETT-CONNOR E., WEDICK N.M., WINGARD D.L.: Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*, 2002, 25, 55-60.
151. PERRY P., ANDERSEN K., YATES W.: Illicit anabolic steroid use in athletes. A case series analysis. *Am J Sports Med*, 1990, 18, 422-428.
152. PERRY P.J., YATES W.R., WILLIAMS R.D., ANDERSEN A.E., MACINDOE J.H., LUND B.C., HOLMAN T.L.: Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63, 1096-1101.
153. PHILLIPS G.B., PINKERNELL B.H., JING T.Y.: The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14, 701-706.
154. PIRKE K.M., SINTERMANN R., VOGT H.J.: Testosterone and testosterone precursors in the spermatic vein and in the testicular tissue of old men. Reduced oxygen supply may explain the relative increase of testicular progesterone and 17-alpha-hydroxyprogesterone content and production in old age. *Gerontology*, 1980, 26, 221-230.
155. PIRKE K.M., VOGT H.J., SINTERMANN R., SPYRA B.: Testosterone in peripheral plasma, spermatic vein and in testicular tissue under basal conditions and after HCG-stimulation in patients with varicocele. *Andrologia*, 1983, 15, 637-641.
156. POCHI P.E., STRAUSS J.S., DOWNING D.T.: Age-related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol*, 1979, 73, 108-111.
157. PRINZ P.N., VITIELLO M.V., RASKIND M.A., THORPY M.J.: Gériatrics: sleep disorders and aging. *N Engl J Med*, 1990, 323, 520-526.
158. RAJFER J., NAMKUNG P., PETRA P.: Identification, partial characterization and age-related changes of a cytoplasmic androgen receptor in the rat penis. *J Steroid Biochem*, 1980, 13, 1489-1492.
159. REBILLARD X., VILLERS A., RUFFION A., BEUZEBOC P., SOULIE A., RICHAUD P., BARRE B., ESCHWEGE P., FONTAINE E., MOLINIE V., MOREAU J.L.,

- PENEAU M., REVERY V., STAERMAN F.: L'Association Française d'Urologie recommande le dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol*, 2002, 12, 29-67.
160. ROGER M., LAHLOU N.: Le déficit androgénique lié à l'âge: du diagnostic biologique au traitement substitutif. *Andrologie*, 2002, 12, 138-146.
161. ROSEN R., ALTWEIN J., BOYLE P., KIRBY R.S., LUKACS B., MEULEMAN E., O'LEARY M.P., PUPPO P., ROBERTSON C., GIULIANO F.: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003, 44, 637-649.
162. ROTH S.M., FERRELL R.F., HURLEY B.F.: Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*, 2000, 4, 143-155.
163. SASCO A.J., LOWENFELS A.B., PASKER-DE JONG P.: Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer*, 1993, 53, 538-549.
164. SCHIAVI R.C., SCHREINER-ENGEL P., WHITE D., MANDELI J.: The relationship between pituitary-gonadal function and sexual behavior in healthy aging men. *Psychosom Med*, 1991, 53, 363-374.
165. SCHIAVI R.C., WHITE D., MANDELI J.: Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Psychoneuroendocrinology*, 1992, 17, 599-609.
166. SCHULMAN C.C.: The aging male: a challenge for urologists. *Curr Opin Urol*, 2000, 10, 337-342.
167. SEIDELL J.C., BJORNTORP P., SJOSTROM L., KVIST H., SANNERSTEDT R.: Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*, 1990, 39, 897-901.
168. SEIDELL J.C., OOSTERLEE A., DEURENBERG P., HAUTVAST J.G., RUIJS J.H.: Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. *Eur J Clin Nutr*, 1988, 42, 805-815.
169. SEO S.I., KIM S.W., PAICK J.S.: The effects of androgen on penile reflex, erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J Androl*, 1999, 1, 169-174.
170. SHABSIGH R., KAUFMAN J.M., STEIDLE C., PADMA-NATHAN H.: Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol*, 2004, 172, 658-663.
171. SHIH G.C., HAJJAR K.A.: Plasminogen and plasminogen activator assembly on the human endothelial cell. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1993, 202, 258-264.
172. SHIMON I., MELMED S.: Diagnosis and treatment of pituitary disease. *Psychother Psychosom*, 1998, 67, 119-124.
173. SIH R., MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M., 3RD, PATRICK P., ROSS C.: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 1661-1667.
174. SIMON D., PREZIOSI P., BARRETT-CONNOR E., ROGER M., SAINT-PAUL M., NAHOUL K., PAPOZ L.: The influence of aging on plasma sex hormones in men: The Telecom Study. *Am J Epidemiol*, 1992, 135, 783-791.
175. SLATER S., OLIVER R.T.: Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging*, 2000, 17, 431-439.
176. SLEMENDA C.W., LONGCOPE C., ZHOU L., HUI S.L., PEACOCK M., JOHNSTON C.C.: Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with serum androgens. *J Clin Invest*, 1997, 100, 1755-1759.
177. SMITH K.W., FELDMAN H.A., MCKINLAY J.B.: Construction and field-validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53, 703-711.
178. SMITH M.R.: Osteoporosis and other adverse body composition changes during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2002, 21, 159-166.
179. SMYTH C.M., BREMNER W.J.: Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med*, 1998, 158, 1309-1314.
180. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., HOLMES J.H., DLEWATI A., STALEY J., SANTANNA J., KAPOOR S.C., ATTIE M.F., HADDAD J.G., JR., STROM B.L.: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 1966-1972.
181. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., LENROW D.A., HOLMES J.H., DLEWATI A., SANTANNA J., ROSEN C.J., STROM B.L.: Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 2647-2653.
182. SPRATT D.I., O'DEA L.S., SCHOENFELD D., BUTLER J., RAO P.N., CROWLEY W.R.J.: Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. *Am J Physiol*, 1988, 254, E658-666.
183. STANLEY H.L., SCHMITT B.P., POSES R.M., DEISS W.P.: Does hypogonadism contribute to occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39, 766-771.
184. SWERDLOW A.J., HERMON C., JACOBS P.A., ALBERMAN E., BERAL V., DAKER M., FORDYCE A., YOUINGS S.: Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet*, 2001, 65, 177-188.
185. TAKAHASHI J., HIGASHI Y., LANASA J.A., AL. E.: Studies of the human testis. XVIII. Simultaneous measurement of nine intratesticular steroids: evidence for reduced mitochondrial function in testis of elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 56, 1178-1187.
186. TAN R.S.: Andropause: introducing the concept of 'relative hypogonadism' in aging males. *Int J Impot Res*, 2002, 14, 319.
187. TAN R.S.: Memory loss as a reported symptom of andropause. *Arch Androl*, 2001, 47, 185-189.
188. TAN R.S., PHILIP P.S.: Perceptions of and risk factors for andropause. *Arch Androl*, 1999, 43, 227-233.
189. TAN R.S., PU S.J.: Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl*, 2002, 25, 195-201.
190. TCHERNOF A., LABRIE F., BELANGER A., PRUD'HOMME D., BOUCHARD C., TREMBLAY A., NADEAU A., DESPRES J.P.: Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis*, 1997, 133, 235-244.
191. TENOVER J.S.: Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75, 1092-1098.
192. TOSTAIN J., LEGON C., LUDOT T., CASTRO R., LI G.R.: Traitement des troubles érectiles par les androgènes: Quand? Comment? *Prog Urol*, 1997, 7, 314-319.
193. T'SJOEN G., GOEMARE S., DE MEYERE M., KAUFMAN J.M.: Aging males symptoms (AMS) rating scale scores are not predictive of testosterone values in healthy elderly males. *Aging Male*, 2001, 4, 244 (Abstract 283).
194. 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, 3276-3282.

195. VAN POTTEMBERGH I., GOEMAERE S., KAUFMAN J.M.: Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 3075-3081.
196. VELDHUIS J.D.: Recent insights into neuroendocrine mechanisms of aging of the human male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Androl*, 1999, 20, 1-17.
197. VERMEULEN A.: Andropause. *Maturitas*, 2000, 34, 5-15.
198. VERMEULEN A.: Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2003, 64, 109-114.
199. VERMEULEN A., GOEMARE S., KAUFMAN J.M.: Testosterone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22, 110-116.
200. VERMEULEN A., KAUFMAN J.M.: Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging Male*, 2002, 5, 170-176.
201. 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.
202. VISSER M., NEWMAN A.B., NEVITT M.C., KRITCHEVSKY S.B., STAMM E.B., GOODPASTER B.H., HARRIS T.B.: Reexamining the sarcopenia hypothesis. Muscle mass versus muscle strength. Health, Aging, and Body Composition Study Research Group. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 904, 456-461.
203. WANG C., CUNNINGHAM G., DOBS A., IRANMANESH A., MATSUMOTO A.M., SNYDER P.J., WEBER T., BERMAN N., HULL L., SWERDLOFF R.S.: Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 2085-2098.
204. WEI J.T., GROSS M., JAFFE C.A., GRAVLIN K., LAHAIE M., FAERBER G.J., COONEY K.A.: Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology*, 1999, 54, 607-611.
205. WINKLER U.H.: Androgens and hemostasis. In: *Textbook of Men's Health*. Lunenfeld B., Gooren L., eds., London, UK, The Parthenon Publishing Group, 2002, 344-350.
206. WINTERS S.J.: Diurnal rhythm of testosterone and luteinizing hormone in hypogonadal men. *J Androl*, 1991, 12, 185-190.
207. WU C.Y., YU T.J., CHEN M.J.: Age related testosterone level changes and male andropause syndrome. *Changeng Yi Xue Za Zhi*, 2000, 23, 348-353.
208. YARASHESKI K.E.: Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58, M918-922.
209. ZITZMANN M., BRUNE M., VIETH V., NIESCHLAG E.: Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound. *Bone*, 2002, 31, 422-429.
210. ZMUDA J.M., CAULEY J.A., KRISKA A., GLYNN N.W., GUTAI J.P., L.H. K.: Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *J Epidemiol*, 1997, 146, 609-617.

Mots clés : vieillissement, fertilité, androgènes, andropause

 [Télécharger le document au format PDF](#)

[<< Retour](#)

Rédacteur : [Urofrance](#)