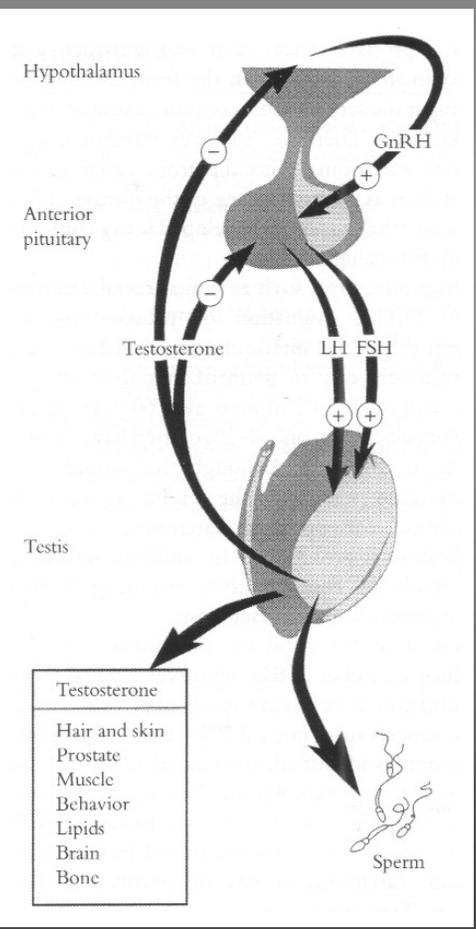
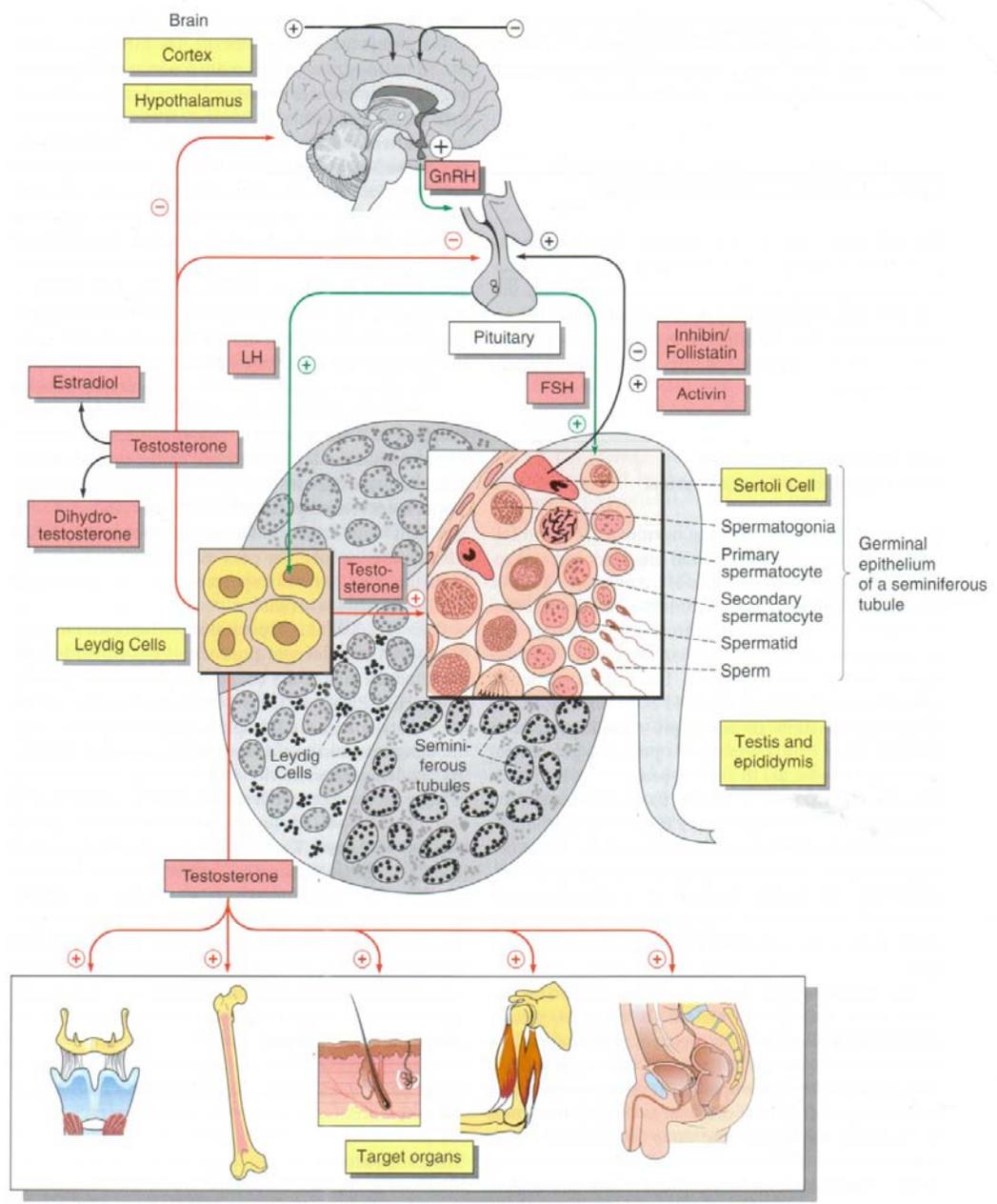


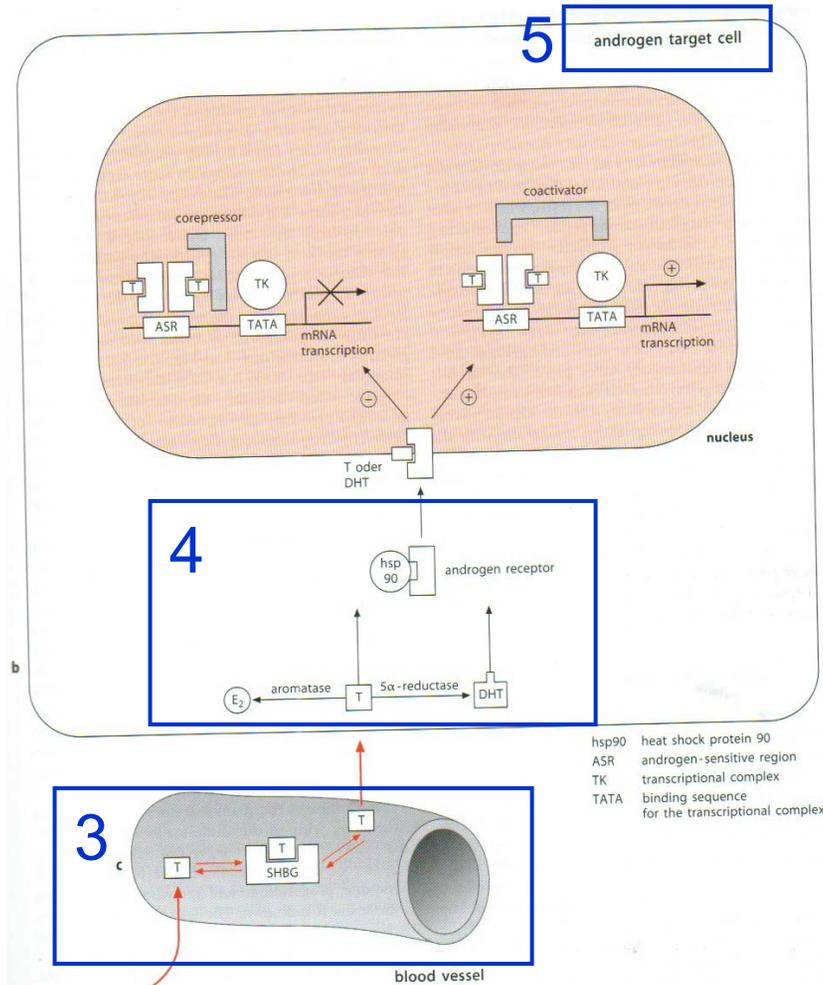
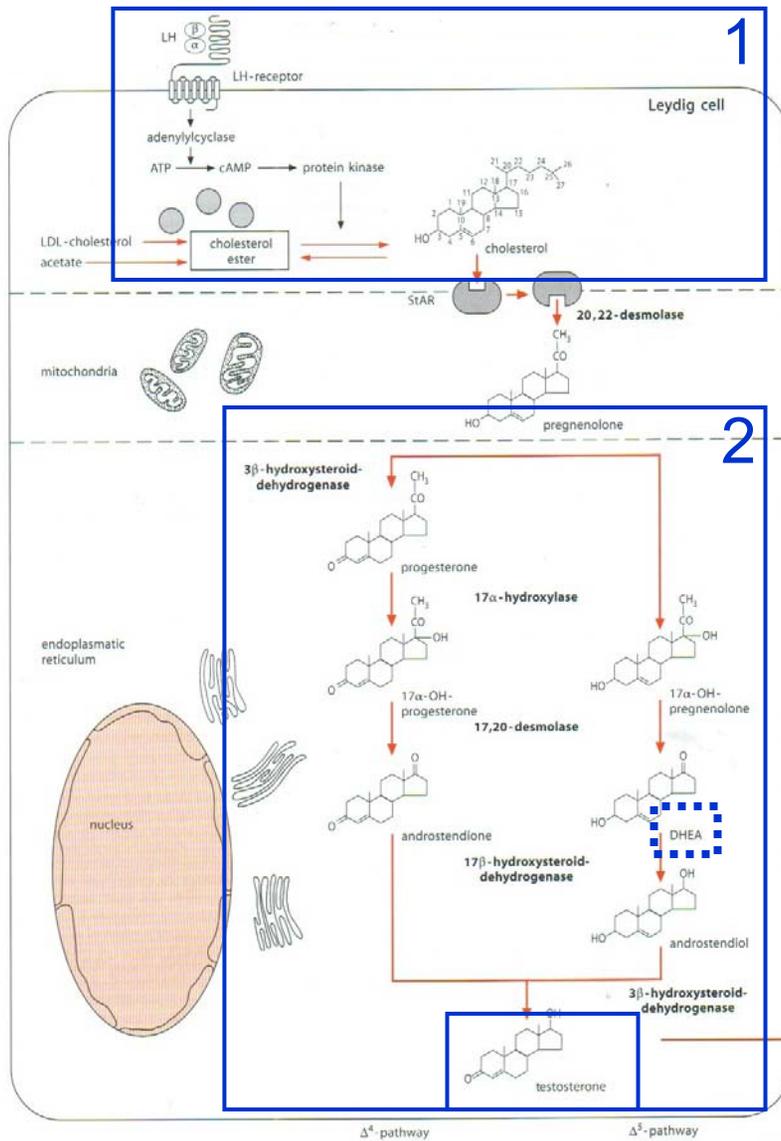
**ADAM-PADAM**  
**(Partial) Androgen Deficiency of the aging male**

Dr. H. Lucas, Andrologue, Biologiste

Genève 2001

# Physiologie de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique





hsp90 heat shock protein 90  
 ASR androgen-sensitive region  
 TK transcriptional complex  
 TATA binding sequence for the transcriptional complex

Tableau I

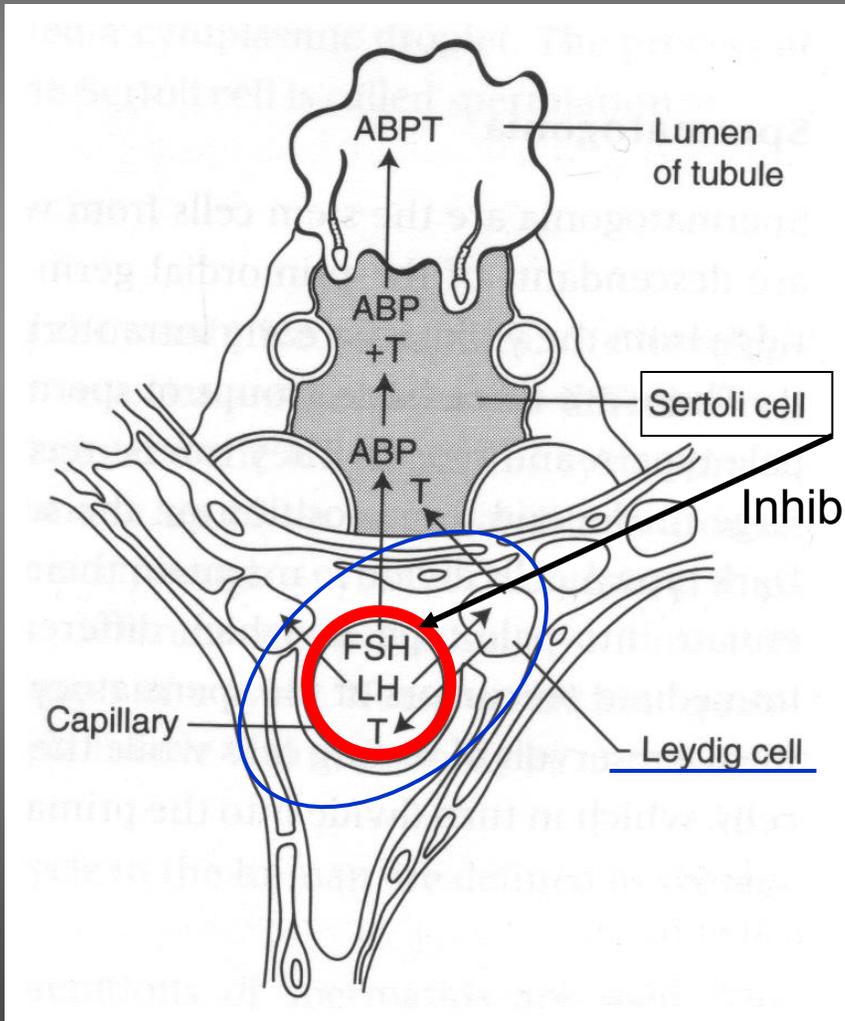
## PRINCIPAUX FACTEURS PARACRINES INTRATESTICULAIRES CONTRÔLANT LES CELLULES DE LEYDIG

Facteur	Site de production	Mise en évidence	Régulation	Cellules de Leydig	
				Récepteur	Effets
Facteur(s) stéroïdogène(s)	S	Protéine	FSH / (S)	ND	/ stéroïdogénèse
Facteur(s) inhibiteur(s) de la stéroïdogénèse	S	Protéine		ND	\ fonctions différenciées
IGF-1	L, S	ARNm Protéine	FSH / (S) hCG / (L)	+	/ fonctions différenciées
TGFβ	L, S, P	ARNm Protéine	FSH \ (S)	+	\ fonctions différenciées
EGF/TGFα	L, S, G, P	ARNm Protéine	?	+	/ stéroïdogénèse \ fonctions différenciées
FGF	L, S, G, P	ARNm Protéine	FSH / (S)	+	\ fonctions différenciées
NGF	G	ARNm Protéine	?	?	?
PDGF	L	Protéine	/ hCG (L)	+	\ fonctions différenciées
Inhibine/Activine	L, S	ARNm Protéine	FSH / (S) hCG / (L)	+	Inhibine / stéroïdogénèse Activine \ stéroïdogénèse
Interleukine 1	L, S, M	ARNm Protéine	LPS / (S) hCG et LPS / (L)	+	\ fonctions différenciées
Interleukine 2	M, G	ARNm Protéine	?		
TNF-α	G	ARNm	?	ND	Stimulant: rat Inhibiteur: porc, souris
Interleukine 6	L, S	ARNm Protéine	FSH, IL 1, LPS / (S) hCG et LPS / (L)		
GHRH	L, G	ARNm Protéine	hCG / (L)	ND	Stimulant ou sans effet
CRF	L	ARNm Protéine	hCG / (L)	+	\ stéroïdogénèse stimulée par LH
AVP	L, S	ARNm Protéine	-	+	Effet aigu / stéroïdogénèse \ fonctions différenciées
A-II	L	Protéine		+	Inhibition
Endothéline	S	ARNm Protéine	FSH \ (S)	+	/ stéroïdogénèse
POMC	L	ARNm Protéine	LH / (S)		?

Abréviations: A-II: angiotensine II; AVP: arginine-vasopressine; CRF: corticotropin-releasing factor; EGF: epidermal growth factor; FGF: fibroblast growth factor; FSH: follicle stimulating hormone; G: cellules germinales; GHRH: growth hormone releasing factor; hCG: human chorionic gonadotropin; IGF-I: insulin-like growth factor I; L: cellules de Leydig; LH: luteinizing hormone; LPS: lipopolysaccharides; M: macrophage; ND: non déterminé; NGF: nerve growth factor; P: cellules péritubulaires; PDGF: platelet-derived growth factor; POMC: proopiomélanocortine; S: cellules de Sertoli; TGFβ ou α: transforming growth factor β or α; TNF-α: tumor necrosis factor α. (pour revue, voir [22, 39].)

De nombreux  
facteurs influencent  
la fonction des  
cellules de Leydig

# Altération de la fonction sécrétoire hormonale des testicules



Marqueur de la cellule de Sertoli... l'inhibine B

[ Inhibine B ]



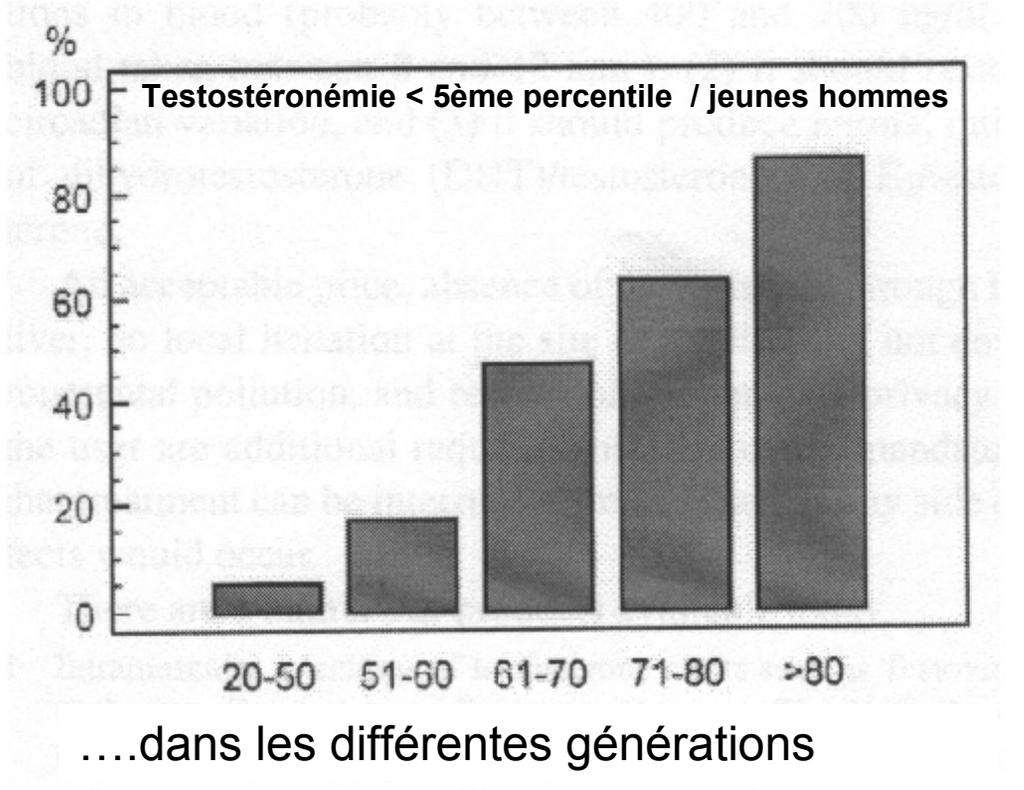
Témoin d'une altération de la fonction testiculaire



Et la sécrétion de Testostérone ?

# Variation de la Testostéronémie avec l'âge

% d'hommes concernés par une hypotestostéronémie .....



.....Notion d'hypogonadisme



# Symptomes d'hypogonadisme chez l'homme agé

Diminution de la masse musculaire > 25%

Augmentation de la masse grasse abdominale > 10-15 Kg

Diminution de la masse osseuse - ostéoporose

Diminution exponentielle de l'activité sexuelle avec l'âge

Baisse des fonctions cognitives

Perturbation du sommeil

Anxiété

# SHBG - testostérone libre

La SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)



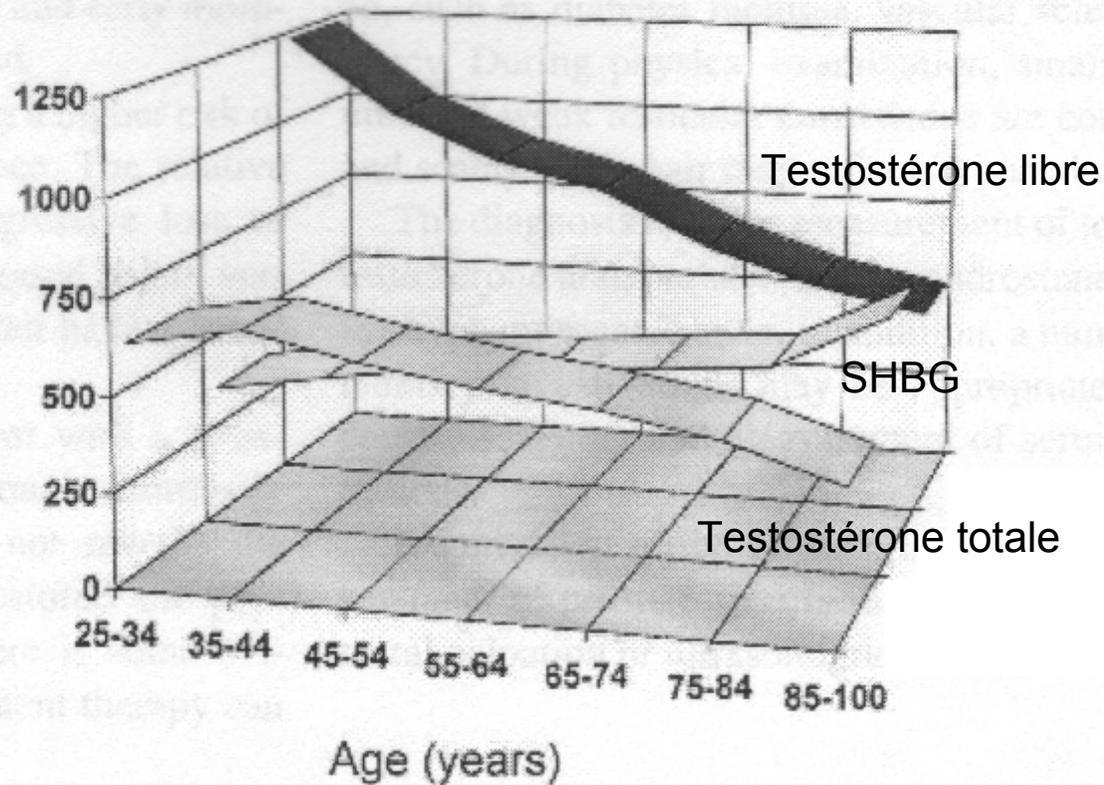
Se lie à la testostérone

Sa capacité de liaison augmente avec l'âge



Notion de fraction libre, bioactive....

.....qui diminue encore plus vite que la Testostérone totale



Une autre hormone importante chez l'homme, l'estradiol.....

# Ratio Estradiol - Testostérone

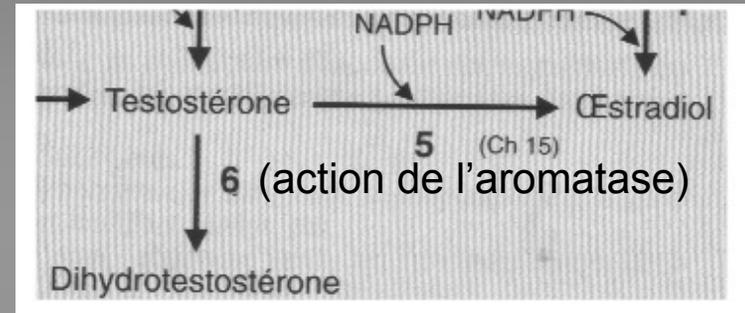
E2 plasmatique stable  
ou augmente avec l'âge



Influence de la masse  
grasse



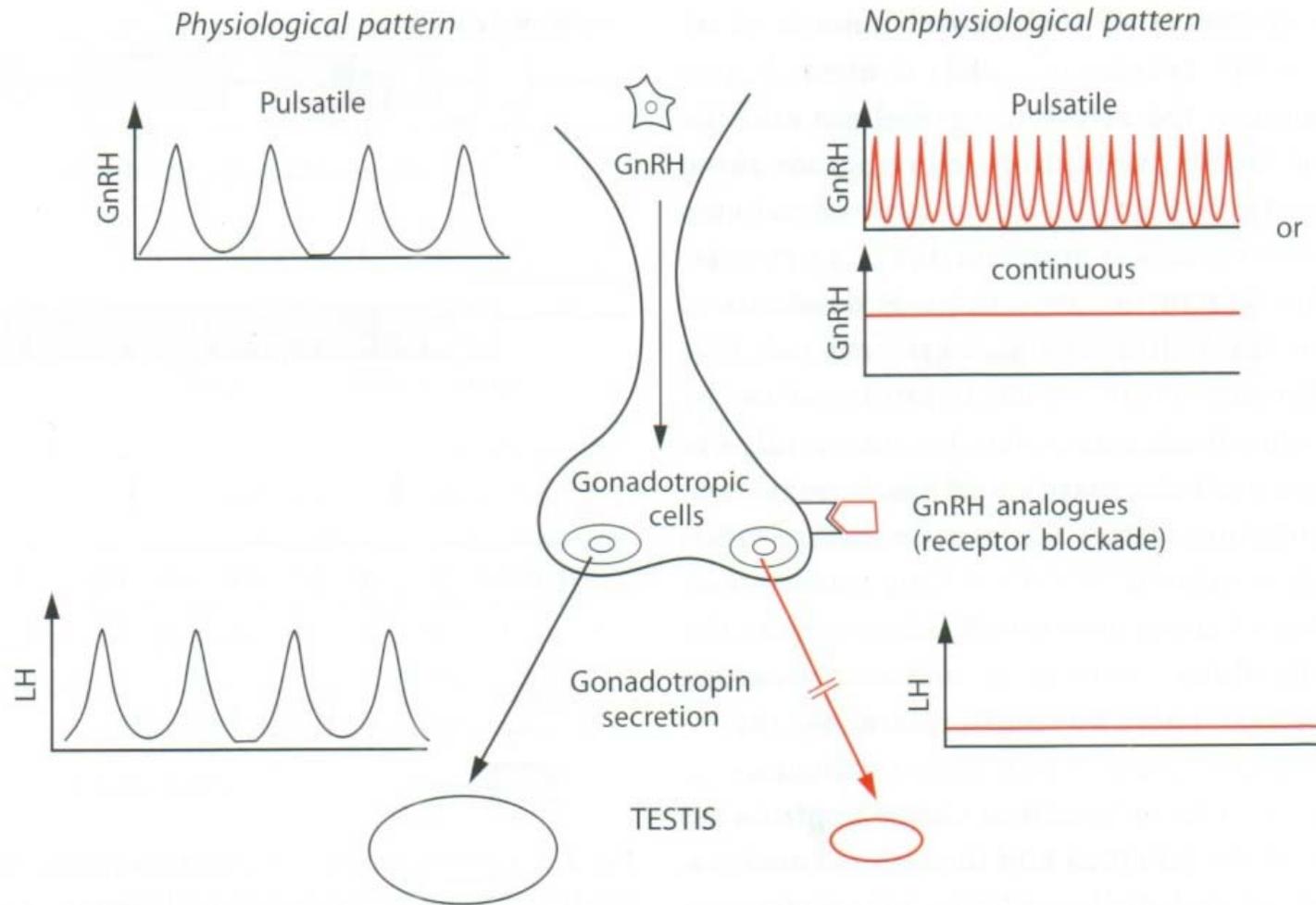
Ratio E2 / Testostérone



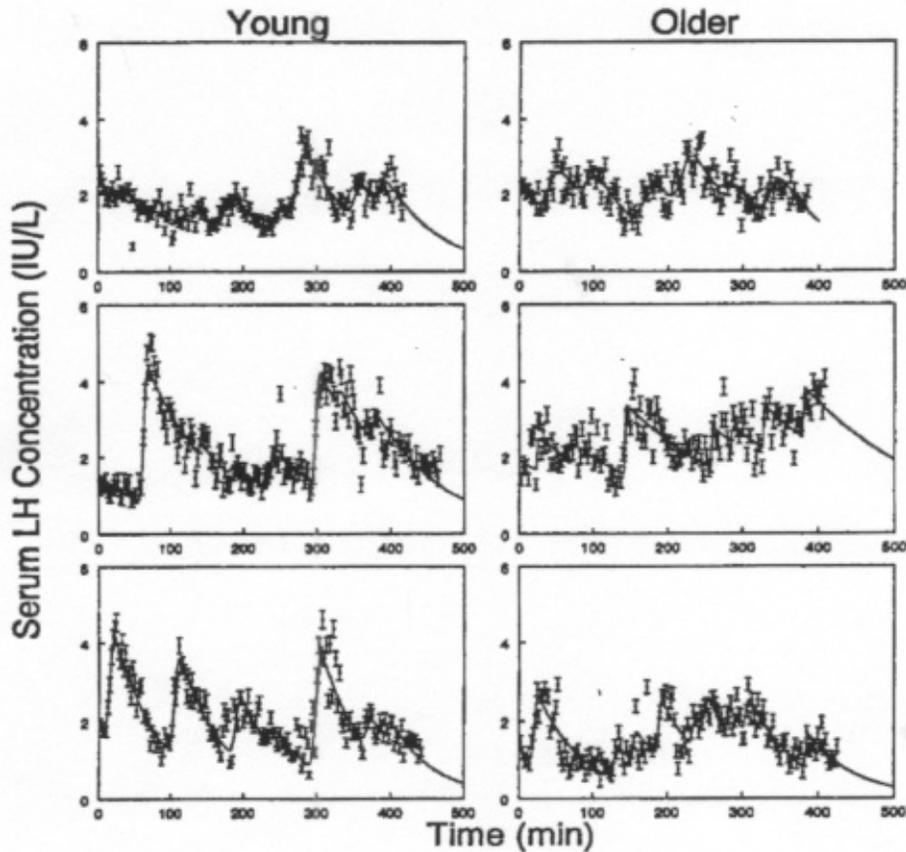
Induit la synthèse de SHBG par le foie....

.....ce qui diminue la fraction libre de testostérone

# Pulsatilité de la GnRH, importance pour la sécrétion de LH



# Profil comparatif de la sécrétion de LH en fonction de l'âge



Modification de la pulsativité GnRH



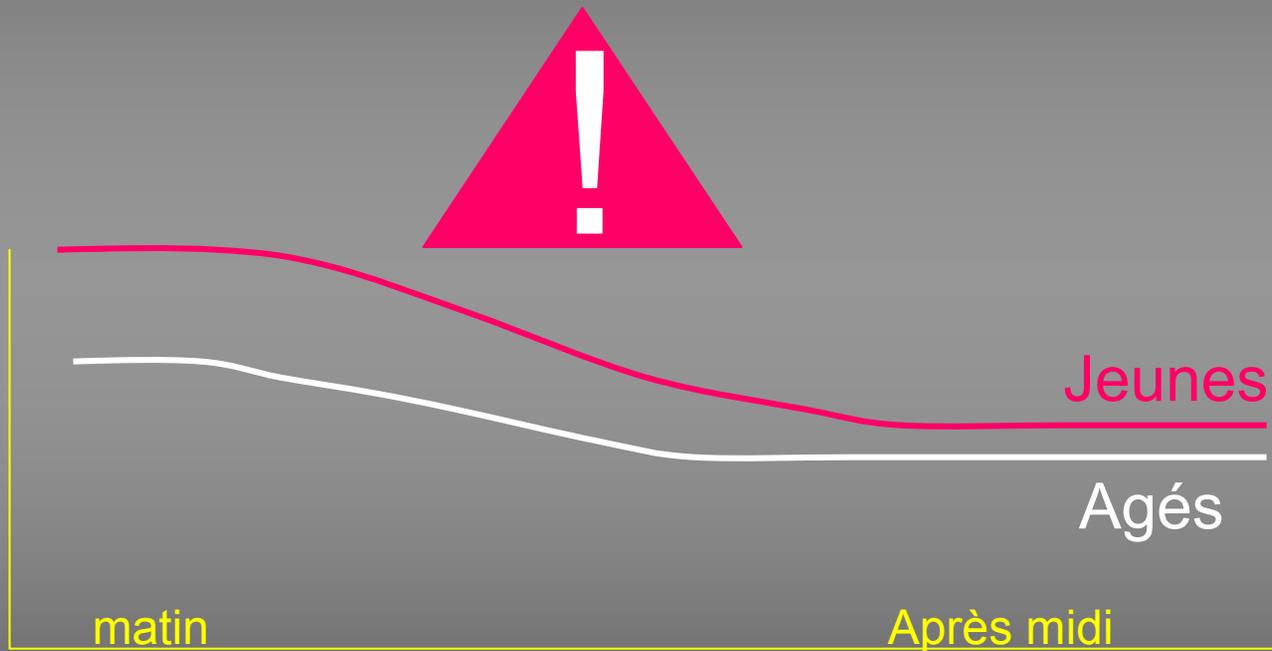
Modification de la pulsativité LH



Modification de la sécrétion de Testostérone

# Hypotestostéronémie ?

Mesure de la Testostéronémie Totale, Libre... de la SHBG



Prélèvement matinal (cut off < 375 ng/dl)

# PADAM - PEDAM

PADAM : Partial Androgen Deficiency of the aging male

PEDAM : Partial Endocrine Deficiency of the aging male



Incluant une baisse générale des hormones .....les hormones de croissance, IGF1 par exemple

# Conclusion

- Toutes ces modifications de la physiologie hormonale ont une influence sur la qualité de vie au delà de 50 ans.....

.....mais est-ce la vieillesse ?

# “Aging” ou Vieillir

- âge maximum connu: 120 ans
- fragilité avec l'âge
- manque de capacité d'entretien et de réparation des tissus a la suite d'agressions physiques ou chimiques
- infections, tumeurs

# Âge et évolution

- Seules les maladies ou décès avant la période de reproduction influencent l'évolution
- La majorité des maladies surviennent tardivement, pas de sélection naturelle
- ensuite: qualité de vie et participation sociale

# Facteur génétique

- 35% de l'espérance de vie est déterminée génétiquement
- maladies intercurrentes
  - diabète
  - maladies cardio-vasculaires
  - certains cancers

# Facteur environnemental

- Hérité et tabac
- Hérité et surpoid
- un poid 20% en dessous de la moyenne prolonge la vie

# Symptomes de déficience

- Physiques
- psychologiques
- sexuels

# symptômes physiques

- Temps de convalescence
- manque d'endurance physique
- prise pondérale, sensation de surpoids
- Baisse de l'acuité visuelle
- diminution de la pilosité
- troubles du sommeil
- concentration

# symptômes psychologique

(dépression?)

- Irritabilité
- indécision
- anxiété
- dépression
- tristesse
- Perte du but
- sensation de solitude
- se croire mal aimé
- oubli
- manque de concentration

# symptômes sexuels

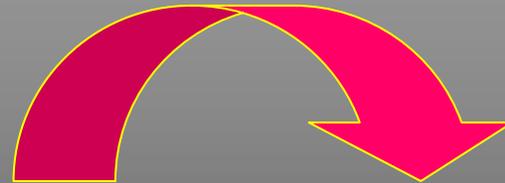
- Baisse de l'intérêt



Echec de traitement  
par viagra

- crainte de ne pas  
pouvoir
- difficultés  
relationnelles

- Baisse de la qualité  
des érections
- absence d'érection



Avantage de traiter  
ces symptômes par  
testostérone

# But du bilan

- Dépister les troubles et maladies pour un traitement précoce
- déterminer les facteurs de risque
  - cardiaque, diabète
  - cancer, ostéoporose
- corriger les déséquilibres
  - hormones

# Quel bilan

- Cardio vasculaire
- pulmonaire
- abdominal
- urologique
- squelettique

# Traitements

- Maladie ou trouble systémique
- hypertension
- diabète
- Déficience hormonale
- testostérone
- autres

# testostérone

- Injectable
  - Testostérone Enanthate (Testoviron) 250 mg toutes les 2-4 semaines
- capsules
  - Testostérone Undecanate (Andriol) 120–160 mg par jour
- patch
  - Testostérone patch (Androderm) 5 mg /jour

# Autres traitements

- DHEA : 25-150mg/j

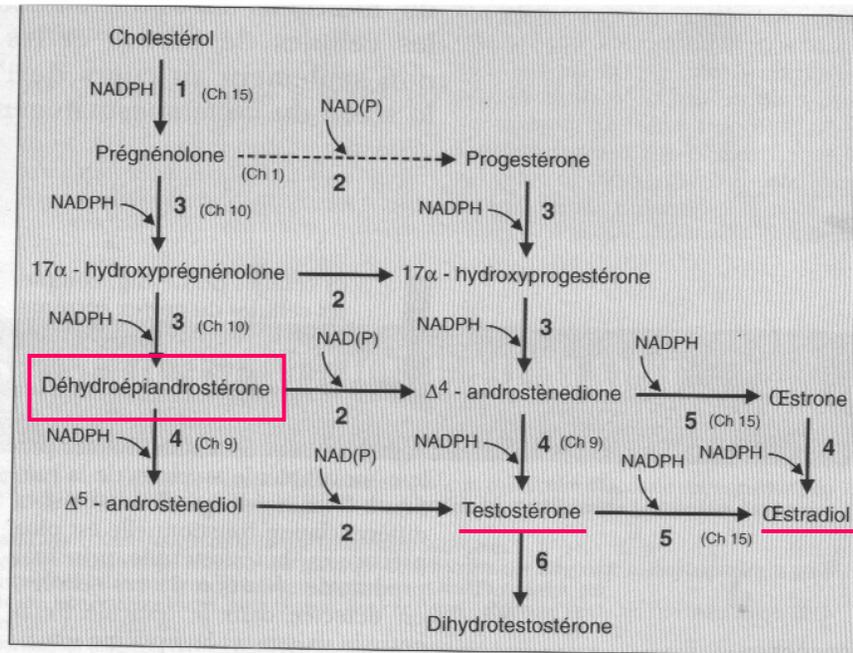


Figure 1. **Représentation schématique de la biosynthèse des stéroïdes dans les cellules de Leydig.** 1. Cytochrome P450 cholestérol desmolase (P450<sub>scc</sub>) ; 2. 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase Δ<sup>5</sup>-Δ<sup>4</sup>-isomérase (3β-HSD) ; 3. Cytochrome P450 17α-hydroxylase/17-20 lyase (P450<sub>17a</sub>) ; 4. 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase ; 5. Cytochrome P450 arom (P450<sub>arom</sub>) ; 6. 5α-réductase. La localisation chromosomique de chaque gène codant pour ces enzymes chez l'homme est indiquée (Ch).

## Biosynthèse des stéroïdes

# Autres traitements (II)

- Hormone de croissance (IGF1)  
4-6 UI/sem.
- Mélatonine
- Thyroxine
- Statines

# précautions

- Testostérone et cancer de la prostate
- DHEA et cancer de la prostate
- HGH et cancer en général (stop après 3-6mois)
- statines, Mélatonine: expérimentales

# Conclusion

La prise en charge du vieillissement, âge, andropause, déficience progressive en androgènes, quel que soit son nom est un objectif de la médecine orientée vers la prévention et la qualité de la vie. Nous ne sommes qu'au début et nous nous heurtons déjà à deux phénomènes: le manque de connaissances et les coûts générés