

L'amélioration de la vie chez les hommes vieillissants : envisager l'importance de la testostérone

Discussion : le lien entre le risque cardiovasculaire et l'hypogonadisme

Conférencier : Juan Carlos Monge, M.D., FRCPC, FACC, Professeur adjoint de médecine, Université de Toronto; Division de cardiologie, Hôpital St. Michael's, Toronto, ON.

Le Dr Juan Carlos Monge a parlé du rôle de la testostérone dans la régulation du système cardiovasculaire, ainsi que des effets de l'hypogonadisme et du remplacement de la testostérone sur certains facteurs de risque cardiovasculaires. Il a discuté des preuves expérimentales et cliniques en ce qui concerne la carence en testostérone et les effets de la thérapie de remplacement de la testostérone sur le système cardiovasculaire et les risques métaboliques, les effets sur le métabolisme des lipoprotéines, les effets artériels directs et les effets sur la composition corporelle. Il a aussi présenté des données pertinentes provenant de la documentation sur l'oncologie, sur les conséquences de la thérapie de privation androgénique.

En général, la plupart des données démontrent une relation inverse favorable entre la concentration plasmatique de testostérone et les événements cardiovasculaires. Dans le système cardiovasculaire, la testostérone fonctionne au moyen de récepteurs des androgènes. Certaines activités de la testostérone dans le système cardiovasculaire dépendent de l'endothélium. La testostérone active l'oxyde nitrique synthase (ONS); la ONS, initialement caractérisée comme un vasodilatateur, est la marque de la santé endothéliale. La ONS qui est biodisponible promeut une bonne santé puisqu'elle possède une activité fibrinolytique et a un effet

antithrombotique et antiprolifératif. En général, les facteurs de risques cardiovasculaires réduisent la biodisponibilité de la ONS. Le tabagisme, l'hypertension et la dyslipidémie ont tous des effets nuisibles sur la ONS. Un parallèle s'établit entre la testostérone et les effets dilatoires de la ONS.

Certains des effets de la testostérone dérivent de l'action de l'œstrogène puisque la testostérone qui peut prendre une forme aromatique se transforme en œstradiol qui a un effet antioxydant cardioprotecteur. Des effets sont aussi observés par rapport au niveau de production de lipoprotéines et il existe une corrélation avec la réduction du taux de cholestérol LDL, l'obésité centrale réduite, etc.

Le Dr Monge a discuté d'une étude traitant de la relation longitudinale entre la testostérone endogène et les facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire chez les hommes d'âge moyen, dont les participants faisaient parti de l'Étude d'intervention sur les multiples facteurs de risque (MRFIT) (Figure 1).¹ Cette importante étude était composée de 400,000 patients américains âgés de 40 à 60 ans qui ont été suivis pour une période de 13 ans afin de déterminer si un changement dans le taux de testostérone était associé à un changement des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire. Les résultats publiés ont démontré une baisse graduelle du taux total de testostérone avec l'âge. D'après les auteurs, la baisse du taux de testostérone endogène observée avec l'âge chez les hommes serait potentiellement associée avec des changements défavorables du taux de

triglycérides et du cholestérol des lipoprotéines de haute densité. Le lien entre la baisse du taux de testostérone observée avec l'âge et la baisse du HDL a persisté même après avoir pris en compte d'autres facteurs de risque tels que l'obésité et d'autres covariables du mode de vie.

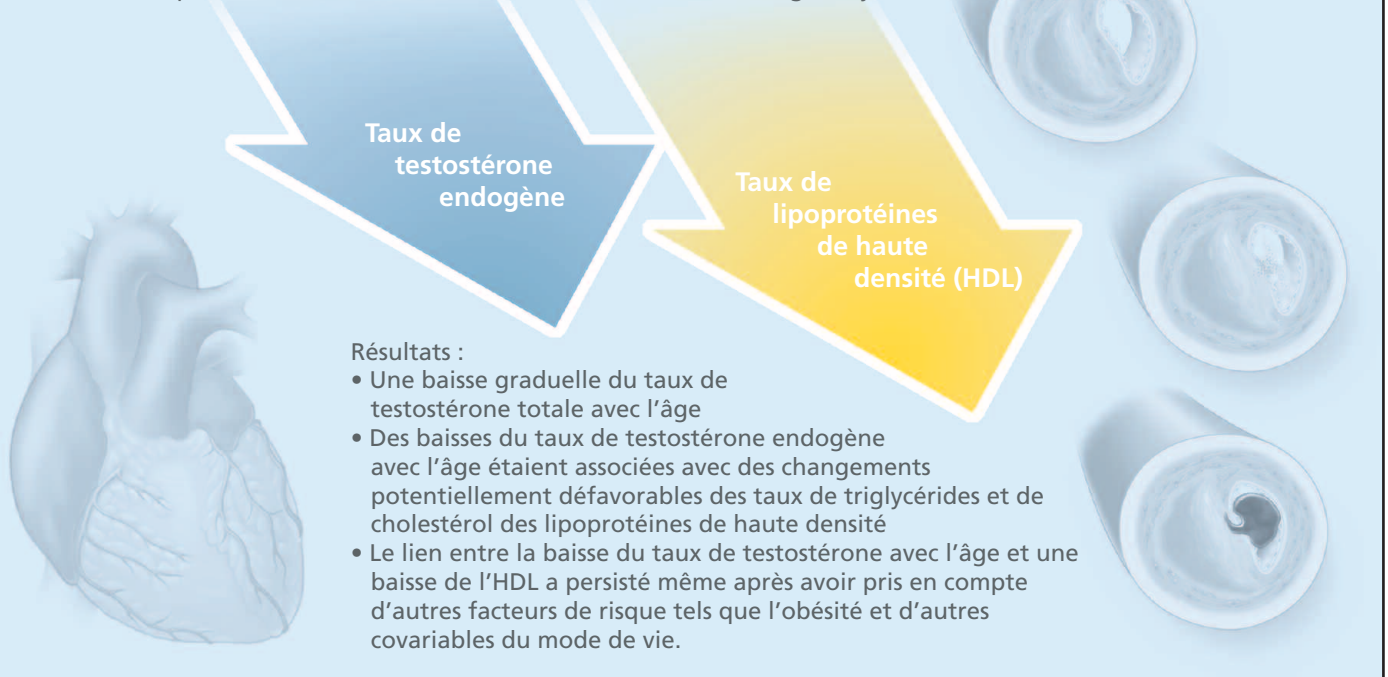
Le Dr Monge a aussi passé en revue une étude de Feldman et coll., dont les données proviennent de l'Étude du Massachusetts du vieillissement de l'homme, sur le stéroïde surrénal déhydroépiandrostérone (DHA) et son sulfate (S-DHA), qui confèrent une protection contre la cardiopathie ischémique (CI) chez les hommes.² L'étude a investigué la possibilité que le taux de sérum de la DHA ou de la S-DHA puisse prédire l'incidence de la CI au cours d'une période de 9 ans. Les auteurs ont signalé une association entre de faibles taux de testostérone et la CI : il était significativement plus probable que les participants de l'étude dont le sérum de S-DHA se trouvait dans le quartile inférieur en début d'étude ($<1.6 \mu\text{g/ml}$), souffrent d'une CI avant le suivi (rapport de cotes corrigé = 1.60, intervalle de confiance de 95 pour cent : 1.07, 2.39; $p = 0.02$), séparément des facteurs de risque connus, à savoir l'âge, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le taux de lipides sériques, la consommation d'alcool et l'activité physique. Le faible taux de DHA était également prédictif, appuyant les preuves antérieures qu'un faible taux de DHEA et de S-DHA, laissent présager une CI.

Une étude de Muller et coll. qui a examiné le rôle protecteur des hormones sexuelles endogènes dans le développement de l'athérosclérose chez les hommes vieillissants, a mesuré l'épaisseur des parois intima-media de la carotide afin d'étudier les hormones

Figure 1 :

La testostérone endogène et les facteurs de risques de la maladie cardiovasculaire chez les hommes d'âge moyen.

Une importante étude, l'Étude d'intervention sur les multiples facteurs de risque (MRFIT) a étudié la relation longitudinale entre la testostérone endogène et les facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire chez les hommes d'âge moyen.



sexuelles endogènes et la progression de l'athérosclérose.³ Ils ont découvert qu'un faible taux de testostérone libre était lié à l'épaisseur des parois intima-media de l'artère carotide chez les aînés. L'association était indépendante des facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex., indice de masse corporelle, rapport taille-hanches, présence de l'hypertension et du diabète, le tabagisme, etc.)

D'autres études trouvées pertinentes par le Dr Monge, dont celles qui ont examiné la relation entre la carence en androgène et la santé cardiovasculaire aussi bien que la santé métabolique, sont entre autres l'étude de Rosano et coll.⁴ qui a démontré qu'un faible taux de testostérone plasmatique est associé à l'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les hommes souffrant d'angine de poitrine; l'étude de Blouin et coll.⁵ qui a investigué le taux d'androgène en présence du syndrome métabolique, a démontré une corrélation négative significative

entre le taux d'androgène et les mesures d'adiposité, la distribution de la masse adipeuse et les variables de risque métaboliques; une autre étude de Muller et coll.⁶ a déterminé que chez les hommes vieillissants, un taux total plus élevé de testostérone, la biodisponibilité de la testostérone et le taux de globuline liant les hormones sexuelles, sont associés de façon indépendante à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et à un risque réduit du syndrome métabolique, séparément du taux d'insuline et des mesures de la composition corporelle.

Le Dr Monge a également passé en revue la documentation sur l'oncologie où les conséquences de la thérapie de privation androgénique (TPA) sur les facteurs de risque métaboliques ont été étudiés.⁷ Les hommes qui suivent une TPA à long terme connaissent une prévalence plus élevée du diabète et du syndrome métabolique par rapport au groupe témoin. De plus, chez les

hommes qui suivent une TPA, la mortalité cardiovasculaire est plus élevée, une association corroborée par une étude de Tsai et coll.⁸

Le Dr Monge a conclu que la testostérone exerce plusieurs effets potentiellement avantageux sur le système cardiovasculaire. Un faible taux de testostérone et une thérapie de privation androgénique sont liés à des changements défavorables du profil de facteurs de risque cardiovasculaires. Il a exprimé, tel que l'a fait le Dr Jeremy Gilbert, que d'autres essais contrôlés randomisés sont essentiels pour appuyer les preuves présentées par ces études, qui suggèrent que la testostérone a des effets cardioprotecteurs. Cependant, si un patient qui possède des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires nécessite une thérapie de remplacement de la testostérone, il existe de considérables preuves pour apaiser les inquiétudes des physiciens que la testostérone aggraverait quelconques

symptômes cardiovasculaires qui se manifestent chez le patient, et qu'en fait, une thérapie exogène pourrait améliorer ces symptômes.



Références :

1. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, et al. 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. *American J Epidemiol* 1997;146:609–17.
2. Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, et al. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001;153:79–89.
3. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004;109:2074–9.
4. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 2007;19:176–182.
5. Blouin K, Després JP, Couillard C, et al. Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men. *Metabolism* 2005;54:1034–40.
6. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2618–23.
7. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2042–9.
8. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516–24.



Visionnez les enregistrements vidéos au

www.geriatricsandaging.ca/2009cgs