

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1993



THESE N° 48 12

**HYPOGONADISME MASCULIN :
ETUDE RETROSPECTIVE DES PROFILS LIPIDIQUES**

THESE
pour le Diplome d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 16 Avril 1993
par

JEAN MARC COMAS
né le 9 Novembre 1963 à Pamiers

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX
Monsieur le Professeur BAUDET
Monsieur le Professeur BOUQUIER
Monsieur le Docteur CHEBROUX

Président
Juge
Juge
Juge
Membre Invité

Ex 3:
Sibil: H 60 271

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1993

THESE N° 118

**HYPOGONADISME MASCULIN :
ETUDE RETROSPECTIVE DES PROFILS LIPIDIQUES**

THESE
pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 16 Avril 1993
par

JEAN MARC COMAS
né le 9 Novembre 1963 à Pamiers

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX
Monsieur le Professeur BAUDET
Monsieur le Professeur BOUQUIER
Monsieur le Docteur CHEBROUX

Président
Juge
Juge
Juge
Membre Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Je dédie cette thèse

A mes parents

A Nicole, à notre fils Yoann

A mes soeurs

A ma grand-mère

A mes beaux-parents

A ma famille

A mes amis sincères

avec toute mon affection

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**Monsieur le Professeur LAUBIE
Professeur des Universités
d'Endocrinologie et Maladies métaboliques
Médecin des Hopitaux
Chef de service**

Vous nous avez fait l'honneur de présider cette
thèse.

Vous nous avez éclairé de vos conseils et avez guidé
votre élève tout au long de l'internat.

Permettez nous, à cette occasion, de vous exprimer
notre profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

**Madame le Professeur Archambeaud-Mouveroux
Professeur des Universités de Médecine Interne
Medecin des hopitaux**

Nous avons reçu de vous un enseignement
de réflexion et de rigueur.

Nous avons apprécié votre grande disponibilité
lors de l'élaboration de ce travail ainsi que
vos critiques constructives.

Nous vous exprimons ici notre gratitude et notre
grande admiration.

A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur BAUDET
Professeur des Universités de Clinique Obstétricale
et Gynécologie
Gynécologue-Accoucheur des hopitaux
Chef de service

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous avons reçu un enseignement précieux
lors de notre séjour dans votre service.
Permettez nous de vous exprimer notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur BOUQUIER

**Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des hopitaux
Chef de service**

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Nous avons apprécié votre gentillesse et votre disponibilité.

Soyez en remercié et recevez l'assurance de notre grand respect.

Monsieur le Docteur CHEBROUX

**Biologiste des Hopitaux
Service de Biochimie**

**Vous avez fait preuve de beaucoup de patience et
de disponibilité à notre égard.**

**Sans vous, notre travail aurait été incomplet.
Soyez assurés de mes sincères remerciements.**

REMERCIEMENTS:

A Monsieur le Professeur BOUTROS-TONI pour sa grande disponibilité et son aide déterminante dans l'analyse statistique.

A Monsieur le Professeur HABRIOUX pour son aide spontanée dans l'étape préliminaire de ce travail.

Aux personnes du service de Biochimie qui m'ont apporté leur concours essentiel notamment pour le dosage de la Lp(a). J'ai eu plaisir à travailler avec elles.

A Madame Chanadeau, Marie-Joe, Anne-Marie et Nicole pour leur aide sympathique et efficace.

Aux différentes personnes des Services d'Endocrinologie et de Médecine Nucléaire qui m'ont apporté leur concours.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : NOTIONS SUR L'HYPOGONADISME

I - DEFINITION

II - CLASSIFICATION

III - METABOLISME DE LA TESTOSTERONE

CHAPITRE II : LES LIPIDES

I - INTRODUCTION

II - LES LIPOPROTEINES

III - LES PRINCIPALES APOLIPOPROTEINES

IV - LES PRINCIPALES ENZYMES LIPOLYTIQUES

CHAPITRE III : ETUDES RETROSPECTIVES DES PROFILS LIPIDIQUES

I - ETUDE N° 1 : EVALUATION DU CHOLESTEROL TOTAL ET
DES TRIGLYCERIDES

II - ETUDE N° 2 : EVALUATION DES LIPOPROTEINES ET DES
APOLIPOPROTEINES

III - ETUDE N° 3 : EVALUATION DE LA Lp(a)

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années et surtout depuis l'étude historique de FRAMINGHAM, les anomalies du métabolisme lipidique sont au premier plan des facteurs de risque cardio-vasculaires. Il n'est actuellement pas concevable de remettre en cause ces résultats confirmés de multiples fois, notamment en ce qui concerne le cholestérol total et les lipoprotéines de haute densité (HDL). Des études plus récentes ont pris en compte d'autres lipoprotéines et apolipoprotéines dont certaines fractions sont dites athérogènes et d'autres "protectrices". L'essor de la lipidologie permet actuellement d'évaluer des fractions lipoprotéiques et de définir de nouveaux profils athérogènes.

La femme présente une moindre incidence des maladies cardio-vasculaires par rapport à l'homme tant que ne survient pas l'hypogonadisme physiologique, autrement dit la ménopause. Les modifications du profil lipidique dues à la carence en estrogènes expliquent ce phénomène. La testostérone endogène de l'homme, en raison de son effet négatif sur les HDL, serait responsable des différences observées avec le sexe opposé.

Il paraît donc intéressant d'étudier le profil de l'homme en hypogonadisme, c'est à dire en état de carence en testostérone, puis sous traitement de l'hypogonadisme.

Les études publiées sur ce sujet sont peu nombreuses et non univoques.

Enfin, l'intérêt actuel suscité par la lipoprotéine(a) mérite une place dans ce travail, n'ayant jamais été évaluée dans une population de sujets masculins en hypogonadisme.

CHAPITRE I :
NOTIONS SUR L'HYPOGONADISME

I - DEFINITION

L'hypogonadisme comprend les déficits complets ou incomplets de la fonction testiculaire endocrine associés à une altération de la spermatogénèse.

II - CLASSIFICATION (74, 16)

A - HYPOGONADISME D'ORIGINE CENTRALE

Si l'atteinte est pré-pubertaire, le tableau est celui d'eunuchoïdisme. En raison du rôle des gonadotrophines foetales dans le développement du pénis et la migration testiculaire, la cryptorchidie et le micropénis fréquemment rencontrés peuvent traduire avant la puberté l'absence congénitale de LH. Quand le patient atteint l'âge de la puberté, la taille et la consistance des gonades restent pré-pubères. Les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas. Toutefois une pilosité pubienne au stade P2 peut exister, liée à l'adrénarchie. La gynécomastie est rare. Le retard de soudure des cartilages de conjugaison explique la croissance excessive et l'aspect eunuchoïde.

Ce n'est que dans le cas de l'insuffisance antéhypophysaire multiple avec déficit somatotrope que le nanisme domine le tableau, associé aux autres signes classiques de panhypopituitarisme.

Après la puberté, l'hypogonadisme est plus ou moins évident. Les caractères sexuels secondaires diminuent lentement et partiellement. La dépilation complète, due à l'effondrement des androgènes testiculaires et surrénaliens, signe le panhypopituitarisme. La baisse des performances physiques et les modifications du comportement restent latentes et le patient n'en prend conscience que lors de la récupération sous traitement.

L'infertilité ou la diminution du volume des testicules (dont la consistance devient molle) sont rarement les premières manifestations qui amènent les patients à consulter. Ce sont souvent l'impuissance et la baisse de la libido.

1) Formes congénitales:

a) Le syndrome de Kallmann-de Morsier ou dysplasie olfacto-génitale:

Dû à un déficit en LHRH, ce syndrome entre dans le cadre des syndromes malformatifs neurologiques. Il associe à des degrés divers l'absence de développement du rhinencéphale et des lésions du noyau arqué. C'est une maladie familiale à transmission de caractère autosomique récessif avec expressivité accrue dans le sexe masculin.

A l'hypogonadisme et l'anosmie sont associées de nombreuses anomalies somatiques: le syndrome de la ligne

médiane (voûte palatine ogivale, bec de lièvre), une obésité, des anomalies des doigts, des malformations rénales ou cardiaques, une comitialité... Ces associations rapprochent ce syndrome des autres hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux avec syndrome malformatif multiple.

b) L'hypogonadisme hypogonadotrope isolé:

Le tableau est voisin du précédent syndrome, avec absence d'anomalies du rhinencéphale. Le problème consiste à faire le diagnostic différentiel avec le retard pubertaire simple.

c) Les insuffisances gonadotropes associées à des syndromes malformatifs:

- Le syndrome de PRADER-LABART-WILLI:

Il associe au déficit gonadotrope d'intensité variable, une hypotonie congénitale, un retard statural, une débilité mentale, une obésité avec troubles de la glycorégulation, parfois un micrognathisme, un strabisme, une absence de cartilage des oreilles.

- Le syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL:

L'hypogonadisme d'origine centrale est associé à une rétinite pigmentaire, une débilité, une obésité et des anomalies digitales. Les formes à symptomatologie incomplète sont fréquentes.

- Les autres syndrômes congénitaux :

Le syndrôme de Biemond (colobome de l'iris, polydactylie), l'ataxie cérébelleuse familiale avec hypogonadisme (maladie de Friedreich, de Pierre-Marie), la dysplasie septo-optique, le syndrôme de Babinski-Frohlich avec diabète insipide et obésité

d) Le syndrôme des eunuques fertiles ou eunuchoïdisme hypogonadotrope avec déficit isolé en LH:

Le sujet présente un eunuchoïdisme mais la spermatogénèse est présente à la biopsie, les testicules sont de volume normal. Cependant, le spermogramme est très pauvre ou le plus souvent sans spermatozoïdes.

e) L'insuffisance gonadotrope partielle en FSH se traduit par une atteinte isolée de la spermatogénèse.

2) Les formes acquises:

a) Les lésions supra-sellaires:

Elles sont dominées par les syndrômes tumoraux:

- Le crâniopharyngiome est développé au dépens de résidus de la poche de Rathke. Apparue dans l'enfance, il est de siège supra ou intrahypophysaire, en contact plus ou moins étroit avec le chiasma, et responsable de troubles visuels et/ou de panhypopituitarisme.

Cette tumeur peut être suspectée sur des calcifications intra ou suprasellaires à la radiographie du crâne et confirmée au scanner cérébral.

_ Le dysgerminome de la région hypothalamique:

Il est plus fréquent chez l'adolescent.

_ Le gliome:

Développé au niveau du chiasma ou de l'hypothalamus, il peut être découvert à tout âge sur l'existence d'un déficit gonadotrope.

_ Les autres tumeurs primitives ou secondaires de la région hypothalamique.

Les lésions non tumorales sont plus rares:

les séquelles de méningite, de traumatisme crânien, la sarcoïdose, l'histiocytose X, les séquelles de radiothérapie. Enfin, l'hypogonadisme dans les obésité massives et lors de l'anorexie mentale, fréquente chez la femme, est observée également chez l'adolescent et chez l'homme adulte.

b) Les lésions hypophysaires:

_ Les adénomes hypophysaires:

Les adénomes non sécrétants sont habituellement de volume important. Ils entraînent des troubles visuels et un panhypopituitarisme.

Les adénomes à prolactine sont moins fréquents que chez la femme et sont généralement des macroadénomes. Le motif de

découverte est rarement une gynécomastie (avec galactorrhée exceptionnelle), mais plutôt une impuissance ou une baisse de la libido.

Les autres adénomes sécrétants comportent aussi les adénomes somatotropes (purs ou mixtes avec une sécrétion de prolactine), et moins fréquemment les adénomes corticotropes, gonadotropes et thyrotropes.

_ Les lésions non tumorales:

Dans l'hémochromatose, les signes endocriniens peuvent être précoces mais la pigmentation caractéristique attire l'attention et la biologie confirme le diagnostic.

De mécanisme identique on peut citer les thalassémies majeures entraînant une hémochromatose secondaire.

Les selles turciques vides peuvent être primitives par anomalie du diaphragme sellaire ou secondaires à la chirurgie ou à la nécrose d'un adénome hypophysaire.

L'insuffisance antéhypophysaire primitive ou idiopathique: le bilan étiologique est négatif.

B) LES HYPOGONADISMES PERIPHERIQUES OU D'ORIGINE TESTICULAIRE

Dans les déficits congénitaux, le tableau clinique est polymorphe, allant de l'impubérisme total avec gynécomastie à l'atteinte isolée de la fonction exocrine du testicule parfois révélatrice, en passant par une anomalie du développement des

caractères secondaires, avec toujours la présence de testicules petits et fibreux.

Dans les déficits acquis, en dehors de la castration chirurgicale, l'hypogonadisme est rare, aboutissant alors à un hypoandrisme avec régression lente des caractères sexuels secondaires et apparition d'une gynécomastie et de petits testicules mous.

Dans la majorité des cas, l'affection testiculaire s'exprime à travers l'atteinte de la spermatogénèse. L'aspect est alors celui d'une azoospermie ou oligospermie avec petits testicules mous.

1) Hypogonadismes périphériques avec anomalies chromosomiques:

a) Le syndrome de Klinefelter:

Sa fréquence est relativement grande (2/1000). Il caractérise les hommes avec un chromosome X supplémentaire.

Dans 80% des cas le caryotype est 47,XXY mais dans les 20% des cas restants, diverses polygonosomies sont possibles, comportant au moins 2 chromosomes X et un chromosome Y.

La sévérité du tableau clinique et de l'atteinte testiculaire est variable.

La présence d'un X supplémentaire augmente la gravité et l'incidence de la débilité mentale et des malformations associées.

A l'inverse, dans les mosaïques, le diagnostic peut n'être porté qu'à l'occasion d'un bilan de stérilité. La forme classique est de révélation pubertaire en raison de la gynécomastie, ou diagnostiquée à l'âge adulte. Les testicules sont de petite taille, fermes et fibreux. Les organes génitaux externes sont normaux mais parfois il existe une hypoplasie de la verge.

Le déficit androgénique est variable: le sujet est grand, macroskèle, avec une musculature peu développée, une pilosité réduite (pilosité pubienne triangulaire, barbe peu fournie). La gynécomastie est fréquente.

b) Les hommes XX:

Ce syndrome est rare (1/10000 à 30000 naissances) associe un phénotype masculin à un caryotype féminin.

c) Les hommes XYY:

C'est une anomalie chromosomique relativement fréquente (1.1/1000 naissances masculines), avec dans la majorité des cas un développement sexuel et une fécondité normaux.

Dans de rares cas, il existe des malformations génitales (micropénis, hypospadias, ectopie testiculaire) ou une altération sévère de la fertilité. Les autres signes sont inconstants, en particulier le retard mental et le trouble du comportement social.

d) Le syndrome de Turner mâle:

Il associe un hypogonadisme à des anomalies somatiques du syndrome turnérien, avec des testicules petits, parfois réduits à des reliquats fibreux. Le caryotype est normal ou présente des mosaïques (X0-XY, X0-XXY).

e) Anomalies autosomiques associées à un hypogonadisme ou à des malformations génitales: trisomies 21, 22, 9, 8, certaines duplications et délétion.

2) Les hypogonadismes périphériques sans anomalies chromosomiques:

a) Anorchidie ou agénésie testiculaire ou testicules évanescents:

Sa fréquence est de 1/20000 naissances masculines. Le diagnostic est fait en période prépubère sur l'absence de testicule dans le scrotum ou plus tard devant un impubérisme avec petite taille et scrotum vide.

Les taux de testostérone sont effondrés, les gonadotrophines plasmatiques sont élevées dès l'enfance. L'exploration chirurgicale montre l'absence de tout testicule et des déférents aboutissant à des épидидymes rudimentaires.

b) Les testicules rudimentaires:

Le tableau est proche du syndrome précédent mais l'hypogonadisme est incomplet, les organes génitaux internes sont incomplètement différenciés et les testicules ectopiques sont réduits à quelques éléments tubulaires. Le caryotype est normal mais avec possibilité de mosaïques (XO-XY).

c) L'aplasie germinale ou syndrome des cellules de Sertoli isolées (syndrome de Del Castillo):

Exceptionnel, il associe une hypotrophie testiculaire avec azoospermie et FSH élevée. L'histologie testiculaire montre une hypoplasie des tubes séminifères sans scléro-hyalinose, avec absence de cellules de la lignée germinale mais présence de cellules de Leydig et de Sertoli.

d) La dystrophie myotonique ou maladie de Steinert:

Au syndrome myotonique s'associe un hypogonadisme, présent dans 80% des cas et apparaissant de façon précoce, chez l'adulte après une puberté normale.

3) Les hypogonadismes acquis:

a) Orchites infectieuses:

L'atteinte de la fonction exocrine survient dans 50% des cas d'orchite ourlienne bilatérale. L'orchite est cliniquement le plus souvent unilatérale mais l'atteinte contro-latérale infra-clinique peut exister. Les testicules sont petits et mous, l'oligo- ou l'azoospermie s'accompagne de lésions histologiques d'installation progressive. Les autres orchites s'associent exceptionnellement à un déficit endocrine du testicule (tuberculose, syphilis, parasitoses).

b) La radiothérapie et la chimiothérapie:

Les chances de rémissions durables, voire de guérisons dans les cas de néoplasme ou d'hémopathies, grâce à la radiothérapie et la chimiothérapie, posent le problème de séquelles gonadiques de tels traitements chez des sujets jeunes. De façon générale, le tissu germinal est extrêmement plus sensible à l'irradiation et aux substances cytotoxiques que les cellules de sertoli et de Leydig.

c) Etiologies diverses:

L'hypogonadisme masculin se rencontre dans de nombreux états pathologiques. Le mécanisme périphérique de cet hypogonadisme n'est pas toujours exclusif mais associé à une atteinte hypothalamo-hypophysaire. C'est le cas au cours des malnutritions, des obésités majeures, de l'alcoolisme chronique avec ou sans cirrhose hépatique, de l'insuffisance rénale chronique, de maladies granulomateuses et d'autres maladies plus rares (galactosémies, anémies hémolytiques congénitales..).

e) Au cours du vieillissement:

Chez le sujet âgé, une diminution de l'activité génitale est fréquente. Habituellement, on retrouve une diminution modérée des taux plasmatiques des androgènes (testostérone, dihydrotestostérone et surtout testostérone libre) à partir de la 7^e décade de la vie. Cette diminution de la sécrétion testiculaire résulte en partie du vieillissement du tissu de Leydig mais peut être aussi d'un infléchissement des sécrétions hypothalamo-hypophysaires.

III - METABOLISME DE LA TESTOSTERONE:

La testostérone est le principal androgène actif chez l'homme, produit par le testicule alors que chez la femme le principal androgène est la delta-4 androstène-dione produite à la fois par l'ovaire et la glande surrénale. Le taux de production est de 7 mg par 24 heures. Elle circule dans le plasma liée à la TeBG (testosterone binding globulin) qui lie également l'estradiol. Seule la forme libre qui ne représente que 1% de l'hormone circulante totale est active. La demi-vie de la testostérone circulante est de 8 à 10 minutes(74, 16).

Comme toutes les hormones stéroïdiennes, la testostérone est soumise à un mécanisme d'inactivation au niveau du foie(69).

Pour être actif, un androgène doit se lier à des sites récepteurs nucléaires. Ceci aura pour effet d'activer la transcription de gènes spécifiques et la synthèse des protéines correspondantes. Les deux principales molécules capables de cet effet sont la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT).

La DHT a une affinité supérieure à la testostérone pour le récepteur, formant ainsi un complexe plus stable (70).

La transformation de la testostérone en DHT sous l'effet de la 5 alpha réductase représente donc une étape d'amplification dans le mécanisme d'action des androgènes.

La DHT formée dans les tissus cibles est ensuite en grande partie transformée en 3 alpha androstanediol sous l'effet d'une 3 céto-réductase et éliminée sous cette forme (96).

Il existe une transformation réversible de la delta 4 androstènedione en testostérone sous l'effet de la 17 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase, action surtout importante chez la femme.

Chez l'homme la sécrétion d'estrogènes testiculaires n'excédant pas 10 à 20% de la production totale (95), les androgènes plasmatiques sont la principale source d'estrogènes.

Ils subissent l'effet d'une aromatasase au niveau du foie, du tissu adipeux et d'autres tissus périphériques (8).

CHAPITRE II :
LES LIPIDES

I - INTRODUCTION

Les lipides ne sont pas solubles dans le plasma, et sont rendus solubles parcequ'ils sont liés à une fraction protéique que l'on appelle l'apoprotéine. La réunion de la fraction lipidique et de la fraction protéique constitue la lipoprotéine. Il existe plusieurs lipoprotéines qui répondent au schéma suivant (schéma 1):

- un noyau central formé de cholestérol estérifié et de triglycérides.
- Une couronne périphérique (enveloppe monocouche) faite de l'assemblage d'apoprotéine, de phospholipides et de cholestérol libre. Cette enveloppe assure la solubilité de la lipoprotéine dans le plasma qui effectuera le transport plasmatique des lipides non hydrosolubles (cholestérol estérifié et triglycérides).

Lorsqu'on parle de cholestérol total (CT), cela représente le cholestérol libre et estérifié rentrant dans la composition de chacune des lipoprotéines.

Quand on parle de triglycérides (TG), cela représente les triglycérides véhiculés par chacune des lipoprotéines.

II - LES LIPOPROTEINES

Il existe 4 lipoprotéines principales, toutes formées d'un portion protéique ou apoprotéine, d'une portion lipidique (cholestérol estérifié et libre, TG, phospholipides), mais en proportion différente suivant le type de la lipoprotéine:

- Les chylomicrons (ne migrent pas en électrophorèse).
- Les VLDL ou Very Low Density Lipoproteins (pré-béta-lipoprotéines en électrophorèse).
- Les LDL ou Low Density Lipoproteins (béta -lipoprotéines en électrophorèse).
- Les HDL ou High Density Lipoproteins (alpha-lipoprotéines en électrophorèse).

A) LES CHYLOMICRONS (88, 22)

Ils renferment les triglycérides des graisses alimentaires, donc exogènes. Formés uniquement dans les cellules de la muqueuse duodénale et jéjunale, ils transportent les triglycérides apportés par l'alimentation après leur resynthèse dans la muqueuse intestinale. Ils passent d'abord dans la lymphe où ils sont composés à peu près de 90% de TG, 5% de phospholipides, 3% de cholestérol et de 2% de protéines (dont principalement l'apoprotéine A1 (apoA1)). Dans la

circulation sanguine les chylomicrons ont une demi-vie de quelques minutes.

Leur épuración se fait à plusieurs niveaux :

- au niveau du tissu adipeux par la lipoprotéine lipase (LPL). Environ 80% des acides gras des triglycérides appartenant aux chylomicrons sont captés par les tissus adipeux et musculaire, et 20% par les autres tissus.

- au niveau du foie, indirectement par la lipase hépatique ou triglycéride lipase (TGL).

La délipidation progressive du chylomicron donne lieu à la formation dans le plasma d'une particule résiduelle, enrichie en cholestérol estérifié et apoprotéine B (apoB). Les modifications de la répartition des apoprotéines rendent le "remnant" insensible à la TGL, mais favorisent sa fixation sur des récepteurs cellulaires spécifiques, essentiellement au niveau des cellules hépatiques (récepteur de l'apoprotéine B,E) où cette molécule lipoprotéique est complètement dégradée.

B) LES VLDL (88)

Ces lipoprotéines sont particulièrement riches en triglycérides (TG). Plus de 90% des TG plasmatiques sont synthétisées dans le foie et sont sécrétées dans la circulation sanguine comme constituant des VLDL. Les VLDL subissent l'action de la LPL et sont dégradées en IDL

(Intermediary Density Lipoproteins ou lipoprotéines de densité intermédiaire).

Durant cette dégradation l'apoB n'est pas échangée. Les apoprotéines C (apo C), l'apoprotéine E (apoE), le cholestérol libre, les esters de cholestérol et les phospholipides sont libérés en partie pendant la lipolyse ou sont transférés à d'autres lipoprotéines, en particulier les HDL.

La conversion des IDL en LDL fait intervenir la fixation des IDL sur un récepteur de la membrane hépatocytaire (récepteur de l'apoprotéine B,E). (Schéma 2).

C) LES HDL (88, 29)

Les HDL sont à la fois les plus petites lipoprotéines du plasma et plus richement dotées en apoprotéine. Ces dernières représentent 45% à 50% du poids total des particules. Les apo A1, A2, C et E, en sont des constituants essentiels.

Il existe 3 sites de biosynthèse des HDL: Le foie, l'intestin, et la lumière vasculaire.

Au niveau des cellules hépatiques et intestinales, il s'agit d'un véritable phénomène sécrétoire, alors qu'au niveau vasculaire la production de l'HDL résulte de l'activité catabolique de la LPL sur les lipoprotéines riches en TG (VLDL, chylomicrons).

Quelle qu'en soit l'origine, les HDL ont dans un premier temps (HDL "naissantes") l'aspect d'un disque bilamellaire (Schéma 3). Ce n'est qu'après le passage sanguin,

l'incorporation de diverses apoprotéines et la capture de cholestérol suivi de son internalisation sous l'action de la LCAT (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase) que les HDL prennent leur forme sphérique de HDL " matures ".

On connaît actuellement plusieurs classes de HDL. Deux d'entre elles, les HDL2 et HDL3 occupent une place particulièrement importante dans l'efflux ou "transport reverse" du cholestérol qui le ramène des tissus périphériques vers le foie.

Les HDL3 constituent la première étape de la voie d'épuration du cholestérol qu'elles captent au contact de nombreuses cellules et tout spécialement des cellules de la paroi artérielle. Ce transfert est rendu possible par l'existence de récepteurs membranaires spécifiques.

Le captage suivi de l'estérification de ce cholestérol modifie la structure des HDL3 qui dès lors deviennent des HDL2, particules de plus grand diamètre.

Après de nombreux et complexes transferts avec les autres lipoprotéines, les HDL2 sont alors recyclées en HDL3, une partie du cholestérol qu'elles transportaient étant lui, catabolisé par le foie et éliminé dans la bile.

A cette aptitude qu'ont les HDL de "capture -transport " du cholestérol s'ajoutent 2 autres mécanismes qui expliquent leur action cardio-vasculaire protectrice:

- Le premier résulte d'un antagonisme compétitif entre les HDL et les LDL au niveau des récepteurs cellulaires des parois

vasculaires . Une partie de ces récepteurs qui reconnaissent l'apoE contenue dans les HDL, reste occupée par ces particules, ce qui par voie de conséquence entrave la pénétration des LDL athérogènes.

- Le deuxième résultat du rôle capital des HDL dans le contrôle du catabolisme des lipoprotéines riches en TG.

On sait que le taux plasmatique des HDL est en corrélation étroite et positive avec l'activité lipolitique de certaines enzymes. Donc, de fortes quantités de HDL permettent l'élimination rapide des lipoprotéines riches en TG et évitent ainsi que certains intermédiaires athérogènes de ce catabolisme ne stagnent dans le plasma. Le dosage des HDL s'effectue de manière courante. Seules 2 techniques garantissent un résultat fiable: l'ultra-centrifugation qui est la méthode de référence et la méthode de précipitation qui est la plus communément réalisée. Le taux plancher des HDL est de 0,35 g/l. Il a fallu attendre les années 70 pour que 3 études (Framingham , Tromso et Honolulu Heart Studies)(47) rapportent de façon indépendante l'existence d'une relation inverse entre les concentrations de HDL cholestérol et l'insuffisance coronarienne. Plus tard , l'étude PROCAM et la HELSINKI HEART STUDY confirment le rôle encore plus important des HDL (60).

D) LES LDL (88, 23, 21, 30)

Les 7/10° du cholestérol présent dans le sang sont transportés par les LDL qui, grâce à l'apoB, viennent se fixer sur un récepteur cellulaire.

Depuis les travaux de Brown et Goldstein, le métabolisme des LDL est mieux connu. Les LDL vont se fixer sur le récepteur apoB,E au niveau de la membrane des hépatocytes (70% de tous les récepteurs sont au niveau du foie) et des principales cellules de l'organisme.

Leur internalisation (Schéma 4) provoque un stockage intra-cellulaire du cholestérol, une diminution du nombre des récepteurs LDL à la surface membranaire et une inhibition spécifique de la synthèse du cholestérol au niveau de l'HMGCoA réductase (Hydroxy Méthyl Glutaryl Coenzyme a réductase).

Les LDL sont toutes catabolisées par cette voie normale des récepteurs de Brown et Goldstein. En cas de déficit quantitatif et qualitatif des récepteurs des LDL, leur demi-vie est allongée, elles s'oxydent et vont être reconnues par un récepteur spécifique situé au niveau des macrophages (voie Scavenger) (Schéma 5). C'est l'accumulation de cholestérol dans les macrophages de l'intima des parois artérielles qui conduit à la formation des cellules spumeuses puis à la constitution de la plaque d'athérome.

On sait désormais que l'apoB des LDL est un marqueur de risque coronarien (22).

E) LIPOPROTEINE a - Lp(a)

La lipoprotéine (a) est une lipoprotéine différente des cinq connues (chylomicron, VLDL, IDL, LDL, HDL).

Elle suscite actuellement de nombreux travaux depuis sa mise en évidence par Berg en 1963 (9).

Sa structure est proche des LDL avec lesquelles elle a en commun l'apoB100 mais s'en distingue par la présence d'une lipoprotéine spécifique, l'apoprotéine(a) (60). Cette apoprotéine se lie à l'apoB100 par des ponts disulfures et à la fraction lipidique par des liaisons non covalentes (88).

Le métabolisme de la Lp(a) n'est pas parfaitement connu. Elle semble surtout synthétisée par le foie à partir du catabolisme des "remnants" de chylomicrons (taux bas de Lp(a) dans la cirrhose hépatique, apparition de Lp(a) dans le plasma 5 à 11 heures après un repas riche en graisses et disparition à la 12^e heure) (88). Sa demi-vie est semblable à celle des LDL (3,32 jours).

La Lp(a) se lie aux récepteurs LDL (45). Cette voie catabolique "dite normale" des récepteurs de "Brown et Goldstein" n'est certainement pas prépondérante car l'apolipoprotéine (a) modifie la conformation de l'ApoB et donc sa reconnaissance par le récepteur spécifique des LDL.

Il est possible que la Lp(a) soit dégradée par la voie des macrophages ("Scavenger") (89, 21).

Plus récemment certains auteurs ont proposé une voie d'élimination rénale (13).

Laplaud a proposé le hérisson comme modèle expérimental (56).

Le gène codant la Lp(a) est situé sur le bras long du chromosome 6 proche de celui du plasminogène. Le mode transmission est autosomique dominant.

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle athérogène de la Lp(a) (3, 10, 25, 75, 76, 97). Elle est un facteur de risque coronarien et d'accident vasculaire cérébral indépendant des autres facteurs de risque cardio-vasculaire connus.

La Lp(a) est retrouvée au niveau de la plaque d'athérome. Elle se lie aux récepteurs des cellules endothéliales, du fibrinogène et a aussi une action compétitive avec le plasminogène. On estime qu'à des concentrations de 0,20 à 0,30 g/l la Lp(a) réduit la liaison du plasminogène de 20%, produisant ainsi un état pro-coagulant(13). Le risque cardio-vasculaire est multiplié par 2 ou 3 au-delà de 0,20 à 0,30 g/l.

Les méthodes de dosage sont pour la plupart peu fiables. Fruchart a mis au point grâce à l'utilisation d'anti-corps monoclonaux anti(a) une méthode immuno-enzymatique bi-site qui permet un dosage sélectif de la particule LpB:(a) indépendante du plasminogène (35).

Comment réduire le taux de Lp(a)?

Le régime alimentaire même sévère ne peut influencer le taux de Lp(a) ainsi que les chélateurs des sels biliaires et les inhibiteurs de l'HMG-Co-A réductase.

Les acides gras oméga-3, l'acide nicotinique (20), la néomycine (41) et certains fibrates peuvent entraîner une diminution partielle des taux de Lp(a) mais semble t'il de préférence chez les sujets hypertriglycéridémiques (11).

La seule thérapeutique réellement efficace est la LDL-aphérèse (4).

III - LES PRINCIPALES APOLIPOPROTEINES

A) DEFINITION

Les composants protéiques des lipoprotéines sont appelés apolipoprotéines.

Elles participent à la structure et aux différents processus du métabolisme des lipoprotéines: biosynthèse, sécrétion, maturation et transformation plasmatique, échanges de constituants avec les cellules de l'organisme, et enfin catabolisme.

B) APOLIPOPROTEINE A1 (62, 88, 22)

L'apolipoprotéine A1 est l'apoprotéine majeure des HDL (70% des protéines), surtout des HDL "naissantes" et de la sous-fraction HDL2.

Elle joue un rôle important dans la voie de retour ou transport "reverse" du cholestérol au moins par deux mécanismes:

- l'interaction de l'apoA1 associée aux phospholipides des HDL "naissantes" avec le "récepteur HDL" permet l'efflux de cholestérol cellulaire.

- dans les lipoprotéines ayant capté le cholestérol cellulaire, l'apoA1 est le co-facteur de la LCAT (lécithine cholestérol acyl transférase) qui permet l'estérification du cholestérol au sein des HDL.

Le gène de l'apoA1 se trouve sur le chromosome 11. Sa synthèse est à peu près également répartie entre l'intestin et le foie. Cette synthèse est nettement stimulée par les estrogènes.

Le dosage de l'apoA1 est effectué par différentes méthodes immunologiques dont la valeur dépend de la qualité de l'anti-corps anti-apoA1 (35).

Les taux normaux sont supérieurs à 1,20 g/l.

L'augmentation de l'apoA1 est liée à la diminution du risque d'athérosclérose (7, 33).

C) APOPROTEINE B (88, 22, 7)

L'apoB est le constituant protéique majeur des lipoprotéines de basse densité, chylomicrons, VLDL, LDL.

L'apoB100 correspond à la molécule totale et l'apoB48 à une partie de la molécule. L'apoB100 est indispensable à la

synthèse hépatique des VLDL. Elle représente 90% de toutes les apolipoprotéines des LDL.

L'association de l'apoB et des lipides synthétisés se fait dans la lumière du réticulum endoplasmique. Cette association est beaucoup plus étroite que pour les autres apolipoprotéines, ce qui explique que l'apoB fait partie intégrante d'une particule lipoprotéique et ne sera pas échangée avec une autre particule pendant toute sa durée de vie plasmatique.

Les récepteur B (sur toutes les cellules) et les récepteurs B,E (sur les hépatocytes exclusivement) reconnaissent l'apoB.

Le gène de l'apoB est situé sur le chromosome 2.

Le dosage de l'apoB global dans le plasma se fait par une méthode immunologique à l'aide d'un anti-corps anti-apoB. Les taux normaux sont inférieurs à 1,30g/l. Son augmentation est associée à une augmentation du risque d'athérosclérose.

D) APOPROTEINE CII (88)

C'est la principale apolipoprotéine de la famille des apoC. Elle représente environ 10% de la masse protéique des VLDL et 1% de la masse protéique des HDL. Son gène est situé sur le chromosome 19.

Son rôle essentiel est d'activer la lipoprotéine lipase (LPL) qui catalyse l'hydrolyse des TG appartenant aux chylomicrons et aux VLDL. Un déficit en apoCII conduit à une

hypertriglycéridémie comparable à celle observée dans un déficit en LPL (20).

E) APOPROTEINE E (63)

L'apoE est synthétisée surtout dans le foie mais aussi dans l'intestin et de nombreux autres organes dont le cerveau.

Elle existe sous 3 isomorphes: E2, E3, E4. Son gène se situe sur le chromosome 19.

Dans un plasma normal, l'apoE est répartie entre les VLDL et les HDL.

Elle est reconnue par des récepteurs de haute affinité: Un récepteur hépatique qui ne reconnaît que l'apoE et non l'apoB. Il est responsable de l'épuration des chylomicrons après action de la LPL. Un deuxième récepteur hépatique reconnaît aussi bien l'apoE que l'apoB (LDL récepteur).

L'affinité des isomorphes pour le récepteur de l'apoB,E est variable. L'affinité de E3 et E4 est normale mais celle de E2 est inférieure à 1% de la normale. Les sujets ayant un phénotype E2/E2 peuvent alors développer dans certaines conditions une hyperlipidémie de type III très athérogène avec accumulation d'IDL riches en apoE.

IV) LES PRINCIPALES ENZYMES LIPOLYTIQUES

A) LA LIPOPROTEINE LIPASE (LPL)

La LPL avec son co-facteur l'apolipoprotéine CII est responsable de l'hydrolyse des particules riches en TG.

Cette enzyme clé du métabolisme des TG est complexe et l'on commence seulement à élucider les relations entre sa structure et ses fonctions.

La LPL active est fixée sur les cellules endothéliales qui bordent les capillaires sanguins de beaucoup de tissus (31, 52). Son activation nécessite l'Apo CII notamment retrouvée dans les chylomicrons, les VLDL et les HDL (31).

La LPL active hydrolyse les TG circulants contenus dans les chylomicrons, les VLDL et les IDL. Elle agit aussi sur les monoglycérides et les phospholipides mais plus lentement. Les acides gras libérés seront captés par les cellules sous-jacentes pour y être oxydés (cellules musculaires) ou mis en réserve sous forme de TG (adipocytes)(33).

La LPL contribue indirectement à la formation des HDL (33). La lipolyse médiée par la LPL favorise donc les échanges de lipides entre lipoprotéines.

Eckel (31) montre que lors de la réaction de lipolyse, des lipides de surface et quelques protéines dont l'Apo CII sont transférés des lipoprotéines riches en TG vers les HDL3, produisant ainsi des HDL2 moins denses.

La LPL est présente dans toutes les espèces et sa région de liaison avec les lipides est similaire à celle de la lipase pancréatique et de la lipase hépatique (TGL).

La structure du gène a été déterminée en 1989 par deux équipes indépendantes (26, 49). Il se trouve sur le chromosome huit.

Des déficits en LPL ont été mis en évidence et classés par Brunzel (18, 6). Dans la *classe I*, la LPL ne peut être mise en évidence dans le plasma post-héparine soit parcequ'elle est absente, soit parcequ'elle est tronquée et de ce fait non détectée par les AC monoclonaux utilisés dans les méthodes ELISA. Dans la *classe II* la protéine LPL est présente, détectable mais enzymatiquement inactive par suite d'une mutation. La *classe III* regroupe les cas où la protéine LPL présente une anomalie de liaison aux glycosaminoglycanes des cellules endothéliales. Elle est donc sécrétée directement dans le plasma, enzymatiquement inactive.

La présence d'inhibiteurs circulants de la LPL a été citée (18) ainsi que des déficits combinés en lipase chez l'homme.

B) LA LIPASE HEPATIQUE ou TRIGLYCERIDE LIPASE (TGL)

La lipase hépatique agit essentiellement comme une phospholipase et par hydrolyse des TG. Son rôle prépondérant est de faciliter la transformation des HDL2 de grande taille en HDL3 de petite taille.

Cette enzyme est encore mal connue mais les différents travaux réalisés lui accordent une place importante aux côtés de la LPL.

La TGL est localisée sur la face endoluminale des cellules endothéliales du foie (53). L'inactivation de la TGL (54) par un anti-sérum spécifique chez le rat est suivie d'une augmentation des HDL et des phospholipides.

La TGL a une plus grande affinité pour les VLDL que pour les chylomicrons. Les phospholipides des HDL2 sont d'excellents substrats pour la TGL (91) ainsi que les TG des IDL et LDL (68, 77). Certains auteurs (53,71) suggèrent que la TGL peut jouer un rôle dans le catabolisme des IDL et LDL dérivés du catabolisme des lipoprotéines riches en TG. Le déficit en TGL entraîne une accumulation d'IDL.

Breckenridge (14) a retrouvé chez deux frères déficitaires en TGL, une hyperlipidémie mixte prédominant sur les TG mais avec des taux élevés de HDL. Il suppose que la présence des HDL2 et LDL relativement riches en TG sont une conséquence du déficit en TGL.

Nicoll suppose le rôle prépondérant de la TGL en cas de LPL peu efficace (71).

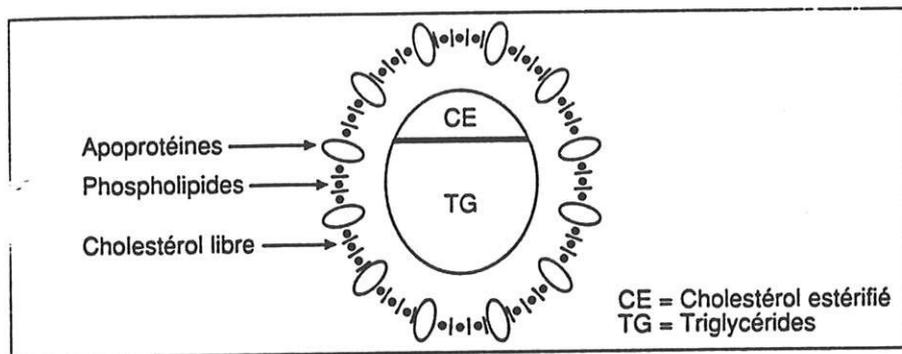
Le gène de la TGL se trouve sur le chromosome 15. L'expression du gène de la TGL existe chez le fœtus de rat et l'animal nouveau-né puis s'éteint. On a pu montrer que le fénofibrate peut réinduire l'expression de ce gène dans le foie de rat adulte en réactivant la synthèse d'ARNm. Cette propriété de régulation se rapproche de celles des hormones stéroïdiennes

ou thyroïdiennes car elle s'effectue par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire de la même famille.

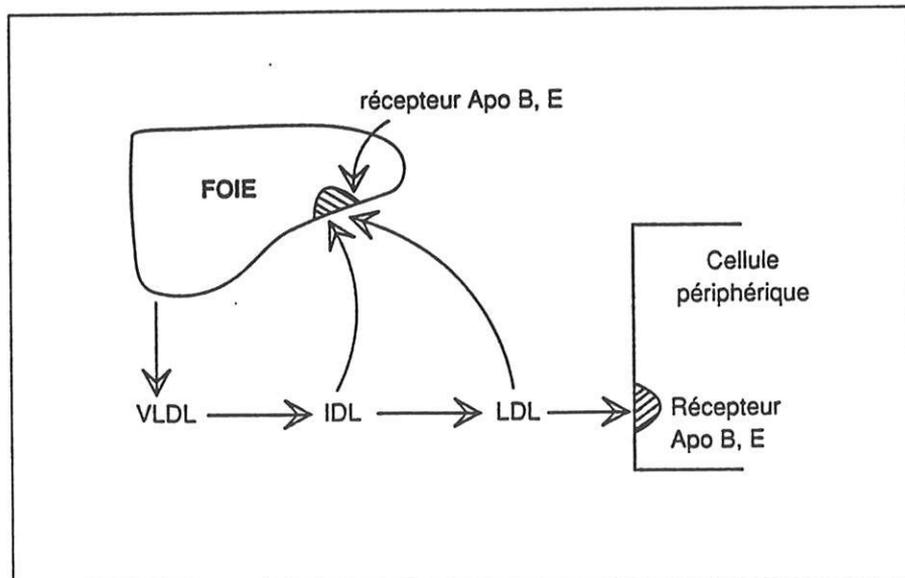
Des taux bas de TGL ont été rapportés dans certaines pathologies hépatiques (53), l'insuffisance rénale chronique (67), les hyperlipidémies de type IIa (51), la pancréatite (51), et le déficit en ApoCII (14).

On note la présence d'inhibiteurs de la TGL dans certaines formes d'hyperlipidémies (18). L'ApoCII et l'ApoE pourraient être des inhibiteurs de la TGL (17, 37).

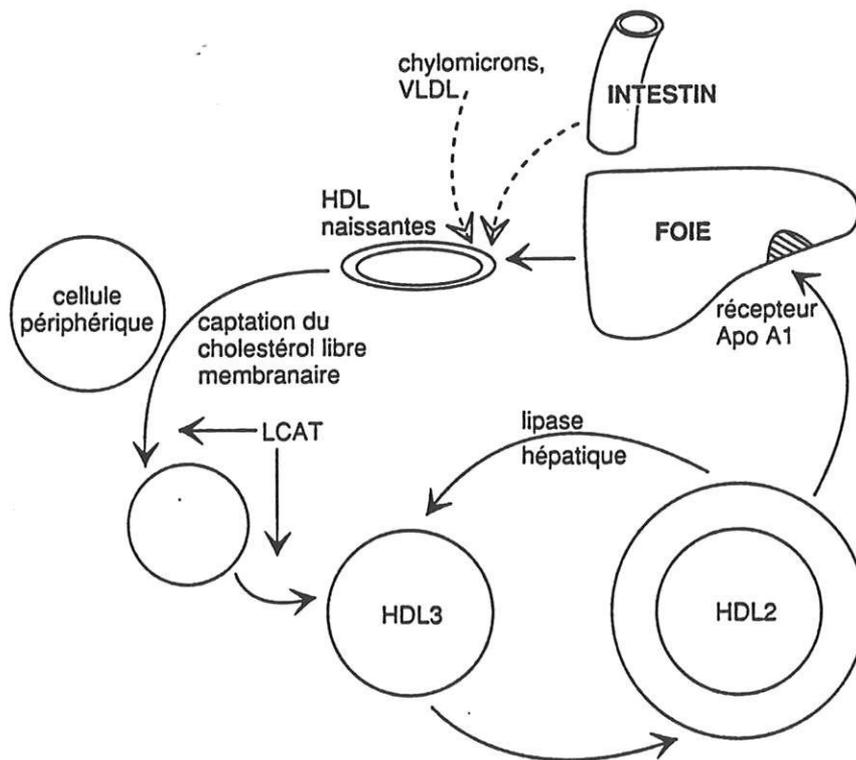
SCHEMA 1 : Structure générale des lipoprotéines.



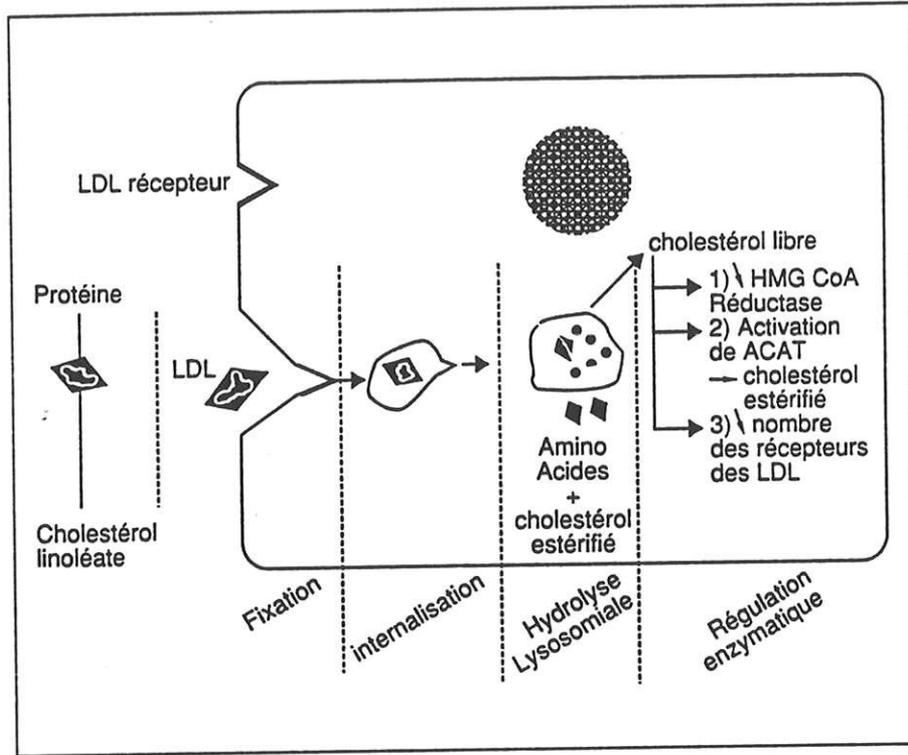
SCHEMA 2 : Métabolisme des VLDL.



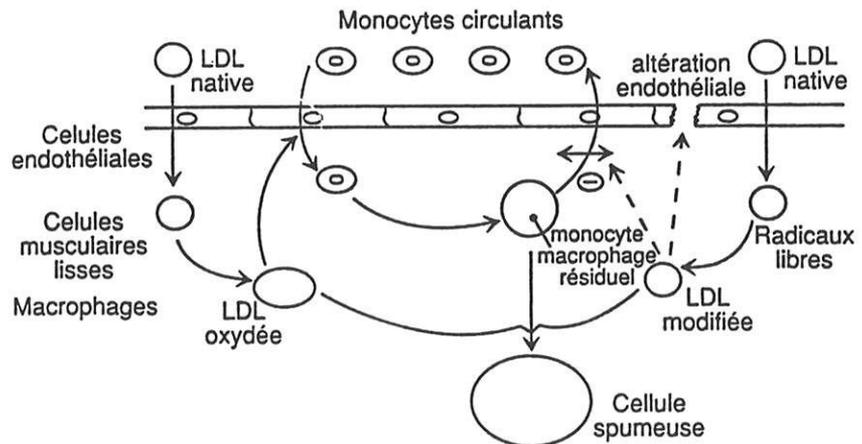
SCHEMA 3 : "Transport Reverse" (voie de retour) du cholestérol
(d'après Turpin)



SCHEMA 4 : Métabolisme des LDL



SCHEMA 5 : LDL modifiées (oxydées) (d'après Quinn)



CHAPITRE III :
ETUDES RETROSPECTIVES
DES PROFILS LIPIDIQUES

I - ETUDE N°1

Ce travail étudie le profil lipidique de 16 sujets masculins présentant un hypogonadisme, et les modifications de ce profil lors de la correction de la carence en testostérone.

A) MALADES-METHODES:

Les 16 hommes sélectionnés sont jeunes (en moyenne 30 ans, 16 à 42 ans). Les causes de l'hypogonadisme ainsi que les traitements proposés sont répertoriés dans le tableau I.

Les critères d'exclusion sont les suivants:

- insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne non équilibrée depuis au moins 3 mois.
- maladie grave intercurrente.
- diabète.
- insuffisance rénale ou hépatique.
- traitement médicamenteux hypolipémiant ou pouvant influencer le métabolisme lipidique.

Les paramètres pris en compte sont l'index de masse corporelle (IMC), la testostérone totale, le cholestérol total (CT) et les triglycérides (TG).

L'IMC se définit par le rapport du poids sur la taille élevée au carré (kg/m²). Les valeurs normales se situent entre 20 et 25. On parle d'obésité au-delà de 30, de surcharge pondérale entre 25 et 30, et de maigreur en-deçà de 20.

Le cholestérol total a été dosé après 12 heures de jeûne, selon une technique colorimétrique. La limite supérieure retenue est de 2,20 g/l en accord avec le consensus actuel chez le sujet jeune (1 g/l=2,59 mmol/l; 1 mmol/l=0,39g/l).

Le dosage des triglycérides a été réalisé après 12 heures de jeûne par une méthode colorimétrique. Les taux normaux sont inférieurs à 1,50 g/l (1g/l=1,14mmol/l; 1mmol/l=0,875g/l).

Les dyslipidémies ont été dénommées selon la classification de FREDRICKSON: -Hypercholestérolémie isolée: type IIa
-Hypertriglycéridémie isolée: type IV
-Hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie: type IIb.

La testostérone totale a été dosée par une technique radio-immunologique (RIA). L'hypogonadisme est défini par une testostérone totale inférieure à 2500 pg/ml.

Méthodes statistiques:

Le calcul des moyennes et des écarts types a été effectué par des tests descriptifs. Les différentes comparaisons ont nécessité le test non paramétrique de WILCOXON. Les corrélations ont été recherchées par régression linéaire simple.

B) RESULTATS

Parmi les 16 sujets, 13 hyperlipidémies sont observées: 5 types IIa, 5 types IIb, 3 types IV (Tableau II).

Avant traitement, les valeurs moyennes sont:

IMC = 27 (+/-7) kg/m²

Testostérone = 953 (+/-629) pg/ml

CT = 2,41 (+/-0,59) g/l

TG = 1,53 (+/-0,49) g/l

Sous traitement, les valeurs moyennes sont:

IMC = 27 (+/-6) kg/m²

Testostérone = 3975 (+/-2466) pg/ml

CT = 1,93 (+/-0,43) g/l

TG = 1,04 (+/-0,45) g/l

Les différences observées avant et sous traitement montrent de façon significative une augmentation de la testostérone ($p < 0,01$), et une diminution du CT ($p < 0,01$) et des TG ($p < 0,01$) (Tableau III).

Les variations ne sont pas significatives pour l'IMC.

Il n'est pas mis en évidence de corrélation significative entre la testostérone et le cholestérol total ($r=0,56$) ou les triglycérides ($r=0,50$).

C) DISCUSSION

Peu de perturbations lipidiques ont retenu l'attention au cours de l'hypogonadisme.

Les relations hypopituitarisme et dyslipidémies ont été signalées par Jacobs et coll. en 1961 et par Summers et coll. en 1967 (45b). En 1985 Ishibashi et coll. (45b) ont rapporté 5 observations d'hyperlipidémies au cours du syndrome de Sheehan (4 types IIB et un type IIA).

Oppenheim a décrit une augmentation significative du CT et des TG dans une population d'hommes en hypogonadisme avec hyperprolactinémie (prolactinomes) ou sans hyperprolactinémie (73). Il ne constate pas de différence significative des index de masse corporelle.

Les données expérimentales montrent chez le rat après hypophysectomie, une augmentation du cholestérol plasmatique et du contenu hépatique en cholestérol malgré une diminution de la synthèse de celui-ci.

Parallèlement, il existe une chute de l'excrétion des sels biliaires, une réduction du pool et du taux de renouvellement de l'acide chénodesoxycholique, ainsi qu'une activité moindre de la 7 alpha hydroxylase (15) (Schéma 6).

Goldberg (40) a induit un hypogonadisme chez des hommes jeunes en leur administrant des agonistes de LHRH. Après 7 semaines de traitement, il observe une élévation du CT, mais l'évolution des triglycérides n'est pas notée.

Les relations hypogonadisme périphérique et dyslipidémies méritent une considération à part.

Dans une réflexion générale sur le syndrome de Klinefelter, Gauthier retrouve environ 25 % de dyslipidémies et 24 % de sujets avec une testostérone basse, sans faire d'études de corrélations (38).

L'étude de Mendoza (64) n'est pas exploitable à cause de l'assimilation d'un trouble de la fertilité (azoospermie, oligospermie) à la notion d'hypogonadisme. Cependant 2 sujets infertiles avaient à la fois une hypotestostéronémie et une dyslipidémie (type IV, type IIb).

Par ailleurs, les plus hauts niveaux de triglycérides sont observés dans la population d'hommes infertiles qui ont néanmoins une testostéronémie significativement plus basse que le groupe témoins.

Furman a étudié une population de 24 hommes débiles mentaux castrés (23 à 79 ans). Il ne constate une augmentation du CT que lorsque la castration a été pratiquée après la période pubertaire (36).

De tous ces exemples constatant une hyperlipidémie, il est difficile de dissocier la responsabilité de la carence en stéroïdes sexuels de celle en hormones thyroïdiennes (surtout en cas d'hypopituitarisme). C'est pourquoi dans notre étude, tous les déficits non compensés en hormones thyroïdiennes ont été exclus pour tenter d'individualiser le rôle propre de la testostérone.

Dans notre travail, il apparait que les hyperlipidémies sont réelles chez les hommes en hypogonadisme et ne sont pas seulement des différences statistiques observées par rapport à une population témoin. Il peut s'agir de type I Ib, I Ia ou IV.

Les profils lipidiques observés laissent supposer un mécanisme commun de la testostérone sur le CT et les TG par l'intermédiaire de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hépatique (TGL) (73, 79). Le déficit initial en LPL n'est pas complet car des hypertriglycéridémies majeures seraient relevées (33, 71, 31), ce qui n'est pas le cas.

La correction totale ou partielle des anomalies lipidiques dans la population testée est obtenue avec l'élévation ou la normalisation de la testostéronémie (résultats significatifs). Ce phénomène est décrit dans plusieurs publications (40, 78).

La testostérone agit pour la plupart des auteurs en stimulant la LPL et la TGL (73, 78), mais pour certains l'activité de la TGL serait prépondérante (79). L'action de la TGL apparait plus durable que celle de la LPL (79).

Rares sont ceux qui ne trouvent pas de lien entre la testostérone et ces deux enzymes lipolytiques (64).

La carence en testostérone pourrait avoir un effet indirect sur les gènes respectifs de ces enzymes lipolytiques, induisant une diminution de la synthèse des ARNm; Ceci expliquerait la réversibilité du phénomène sous traitement.

Il est intéressant de constater que l'évolution favorable du profil lipidique dans nos observations est obtenue quelque soit le type de traitement (testostérone per os, parentérale, augmentation de la testostérone endogène).

Certains sujets malgré une testostéronémie dans les limites de la normale n'ont pas une normalisation complète de leurs anomalies lipidiques.

Plusieurs explications peuvent être avancées:

- L'hypotestostéronémie est associée à une dyslipidémie primaire.
- La cinétique de variation des lipides est propre à chaque individu comme cela est observé chez la femme (46).
- Il persiste un déficit partiel de l'une ou l'autre des enzymes lipolytiques.
- Le taux d'estradiol module l'action de la testostérone (43, 40). Pour certains auteurs, l'activité de la TGL est supprimée par les estrogènes (40, 82, 44, 92).

En complément de notre étude et dans la limite des échantillons disponibles, des éventuels liens entre estradiol, rapport estradiol sur testostérone libre, et CT et TG ont été recherchés. Aucune corrélation significative n'est apparue. Ces résultats ne sont cependant obtenus qu'à partir d'un faible échantillon mais d'autres études signalent le peu d'influence de l'estradiol.

- Enfin, il est possible que certaines hormones lipolytiques (hormone de croissance, prolactine à un moindre degré) encore présentes en excès dans le plasma aient une influence délétère (84, 28).

Dans nos résultats chez les 16 hommes en hypogonadisme, il n'a pas été possible de mettre en évidence une corrélation significative entre la testostérone totale et le cholestérol total ou les triglycérides. Néanmoins, les courbes de corrélation avant et sous traitement montrent une tendance à l'évolution inverse (courbes 1 et 2).

Ces constatations s'expliquent par l'hétérogénéité des types de dyslipidémies qui dépendent de la réponse individuelle à l'action de la testostérone.

En conclusion, les hommes en hypogonadisme peuvent présenter des dyslipidémies en rapport avec une hypotestostéronémie. Leur fréquence paraît plus importante que la population générale mais elle est impossible de chiffrer.

Les hyperlipidémies recensées sont de type IIb, IIa et IV. Elles sont totalement ou partiellement régressives avec la correction de l'hypogonadisme indépendamment d'un amaigrissement.

Ce phénomène résulte de l'action de la testostérone endogène ou exogène sur la LPL et la TGL.

Cependant, à l'échelle individuelle les réponses sont variables tant en intensité qu'en délai.

TABLEAU I : ETUDE N°1

Caractéristiques des 16 hommes hypogonades étudiés.

N°	AGE	ETIOLOGIES	TRAITEMENTS
1	41	insuffisance testiculaire	Testo.undécanoate
2	29	adénome somatotrope opéré	Testo.éнанthane
3	24	Macroprolactinome opéré	Bromocriptine
4	30	Hypogonadisme hypogonadotrope	Pompe LHRH
5	16	Déficit en GH, puberté différée	Testostérone endogène
6	32	Hypogonadisme hypogonadotrope	Testo.éнанthane
7	28	Macroprolactinome	Lisuride
8	37	Macroprolactinome	Bromocriptine
9	38	Macroprolactinome opéré	Bromocriptine
10	36	Dysgénésie gonadique	Testo.undécanoate
11	18	Anorchidie	Testo.éнанthane
12	36	Klinefelter	Testo.undécanoate
13	30	Klinefelter	Testo.éнанthane
14	34	Macroadénome chromophile opéré	Testo.undécanoate
15	28	Cryptorchidie	Testo.undécanoate
16	33	Hypogonadisme hypogonadotrope	Pompe LHRH

TABLEAU II : ETUDE N° 1

*Evaluation des paramètres lipidiques
dans une population de 16 hommes
avant et sous traitement de l'hypogonadisme.*

PROFIL LIPIDIQUE DES SUJETS									
AVANT TRAITEMENT					SOUS TRAITEMENT				
N°	AGE	BMI	TESTO	TG	CT	BMI	TESTO	TG	CT
		kg/m ²	pg/ml	g/l	g/l				
1	41	27	680	1,07	2,75	29	1026	1,14	1,94
2	29	30	250	2,45	2,75	35	2935	1,84	2,17
3	24	22	330	2,4	3,5	26	1624	1,31	2,79
4	30	24	1664	1,31	2,48	25	7907	1,05	2,09
5	16	18	851	1,31	2,94	20	4980	0,57	2,03
6	32	28	410	1,97	2,7	28	1823	1,93	2,01
7	28	28	419	1,58	2,79	29	1900	1,49	2,48
8	37	33	1536	1,84	1,74	29	5347	0,7	1,24
9	38	28	241	1,6	2,99	29	2661	1,14	2,4
10	36	37	1631	1,66	1,28	35	5047	0,61	1,43
11	18	17	1000	1,55	1,66	18	5800	0,69	1,29
12	36	44	933	1,66	2,21	42	1043	1,05	2,09
13	30	21	1808	0,79	2,67	21	9591	0,44	1,63
14	34	24	174	1,05	1,97	25	3216	0,7	1,63
15	28	22	2000	0,79	1,74	21	3494	0,7	1,7
16	33	27	1320	1,49	2,4	27	5200	1,31	2,01

Valeurs normales: BMI entre 20 et 25 kg/m²
Testostérone totale > 2500 pg/ml
TG < 1,50 g/l
CT < 2,20 g/l

TABLEAU III: ETUDE N° 1

*Résultats des analyses statistiques pratiquées
dans une population de 16 hommes,
avant et sous traitement de l'hypogonadisme.*

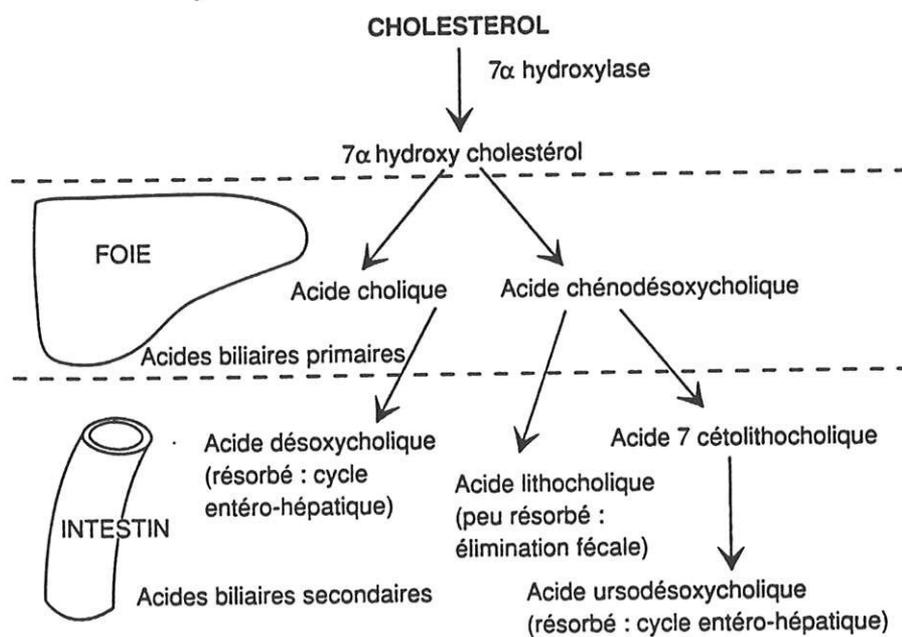
	AVANT TRAITEMENT	SOUS TRAITEMENT
: Testo (pg/ml)	953 +/- 629	3975 +/- 2466 *
: IMC (kg/m2)	27 +/- 7	27 +/- 6 **
: CT (g/l)	2,41 +/- 0,5	1,93 +/- 0,43 *
: TG (g/l)	1,53 +/- 0,4	1,04 +/- 0,45 *

Test de Wilcoxon

* p < 0,01

** NS

SCHEMA 6 : Dégradation du cholestérol en acides biliaires



II - ETUDE N°2

Cette deuxième étude permet de suivre les modifications des lipoprotéines et des apolipoprotéines induites par le traitement proposé pour la correction de l'hypogonadisme.

A) MALADES-METHODES:

Onze hommes en hypogonadisme ont pu être inclus (en moyenne 31 ans, 16 à 41 ans). Les étiologies en cause dans l'hypogonadisme ainsi que les différents traitements figurent dans le tableau IV.

Les critères d'exclusion sont identiques à ceux de l'étude N°1 ainsi que la méthodologie statistique et les techniques de dosage de la testostérone totale, du CT et des TG.

Les paramètres supplémentaires pris en compte sont les HDL, LDL, apoA1 et apoB (tableau V).

Les HDL ont été dosées par une méthode colorimétrique. Les taux doivent être supérieurs à 0,30 g/l et au mieux au-delà de 0,45 g/l chez l'homme.

Les LDL ont été calculées par la formule de FRIEDEWALD:

$$\text{LDL (g/l)} = \text{CT (g/l)} - \text{HDL (g/l)} - \text{TG/5 (g/l)}.$$

La valeur normale est inférieure à 1,30 g/l.

Le dosage des apoA1 et des apoB a été réalisé par immunonéphélométrie. Les valeurs normales sont respectivement supérieures à 1,20 g/l et inférieures à 1,30 g/l.

B) RESULTATS (tableau VI)

Avant traitement, 9 sujets ont des LDL augmentées, 7 des apoB élevées. Les apoA1 sont abaissées 4 fois.

Avant traitement les moyennes sont:

IMC = 28 (+/- 8) kg/m²

Testostérone = 1176 (+/- 630) pg/ml

CT = 2,42 (+/- 0,48) g/l

TG = 1,38 (+/- 0,36) g/l

HDL = 0,41 (+/- 0,11) g/l

LDL = 1,72 (+/- 0,49) g/l

apoA1 = 1,34 (+/- 0,22) g/l

apoB = 1,37 (+/- 0,34) g/l

Sous traitement les moyennes sont:

IMC = 28 (+/- 7)

Testostérone = 4353 (+/- 2648)

CT = 1,98 (+/- 0,30)

TG = 1,09 (+/- 0,54)

HDL = 0,43 (+/- 0,13)

LDL = 1,33 (+/- 0,28)

apoA1 = 1,22 (+/- 0,20)

apoB = 1,10 (+/- 0,22)

Les différences observées sont non significatives pour l'IMC et les HDL.

La testostérone est augmentée de façon significative ($p < 0,01$).

Le CT, les TG, LDL, apoA1, et apoB sont abaissés significativement sous traitement ($p < 0,01$).

Aucune corrélation n'est retrouvée entre Testostérone et TG ou CT (*courbes 1 et 2*), TG et HDL, CT et HDL.

Les corrélations suivantes sont mises en évidence:

Avant traitement, il existe une corrélation positive entre apoB et LDL ($r=0,74$; $0,02 < p < 0,05$) (*courbe 3*), apoA1 et HDL ($r=0,68$; $0,02 < p < 0,05$) (*courbe 4*), IMC et TG ($r=0,67$; $p < 0,05$) (*courbe 5*), LDL et CT ($r=0,99$; $p < 0,001$) (*courbe 6*).

Sous traitement, les corrélations sont fortes et positives ($p < 0,001$) pour: apoA1 et HDL ($r=0,95$) (*courbe 7*), apoB et LDL ($r=0,95$) (*courbe 8*), LDL et CT ($r=0,92$) (*courbe 9*).

C) DISCUSSION

Les relations testostérone endogène et HDL sont difficiles à établir. Elle est mise en cause pour expliquer les différences de profil lipidique entre l'homme et la femme, cette dernière étant avant la ménopause moins exposée aux pathologies cardio-vasculaires (46).

Gutai en 1981 a publié une étude sur 247 hommes d'âge moyen (35-57ans) montrant une corrélation hautement positive entre la testostérone totale et le cholestérol HDL (42).

Heller en 1983 (43) et Khaw en 1990 (48) confirment le même type de relation dans des cohortes aussi importantes.

Par contre Kirkland a mis en évidence, chez 50 garçons de stades pubertaires différents, une diminution du cholestérol HDL corrélée à l'augmentation de la testostéronémie sans changement significatif du CT, des LDL et des TG (49).

Le rôle de l'estradiol (E2) sur les HDL doit être précisé.

Avant la puberté, les paramètres lipidiques sont identiques chez le garçon et la fillette. C'est pendant la période pubertaire que l'on remarque chez le garçon une diminution des HDL mais modulée par l'index de masse corporelle et l'estradiol (43, 58). Il existe une relation inverse entre HDL et testostérone pour des valeurs élevées d'estradiol (de l'ordre de 40 pg/ml) chez l'adolescent (58).

Sorva a montré lors d'essai de stimulation par HCG que les taux d'estradiol n'augmentent que chez les sujets en fin de puberté (80).

Le rôle modulateur de l'E2 sur la testostérone est évoqué par certaines équipes, lors d'essais d'hypogonadisme induit (40) ou de façon empirique en constatant une augmentation de l'E2 en phase aigue d'infarctus du myocarde.

Toutefois, dans de grandes études épidémiologiques l'E2 n'est corrélé qu'avec la consommation de tabac et peu avec le surpoids (61). Certains pensent que l'E2 chez l'homme abaisse les HDL (58) alors qu'il augmente les HDL2 chez la femme (1).

En effet, chez la femme des doses physiologiques d'E2 inhibent la TGL (2, 34, 79, 87) et induisent une augmentation de la production hépatique de HDL. De plus fortes doses d'E2 augmentent de façon plus importante les HDL et surtout les HDL2 par diminution de leur captation hépatique.

D'autre part, les progestatifs norstéroïdes provoquent une diminution des HDL à cause de leur caractère androgénique (27, 55, 79, 87).

Notre étude n'a pas montré de variation significative du taux de HDL sous traitement. Des 11 sujets suivis, aucun ne présentait initialement des HDL abaissées dans un niveau à risque majeur et même 3 fois les HDL étaient augmentées.

Si quelques auteurs observent un phénomène identique, d'autres constatent plutôt une baisse du HDL sous traitement androgénique (78, 92, 86).

Les plus fortes diminution sont constatées avec les stéroïdes androgéniques de synthèse (86) qui sont peu physiologiques, ont un impact hépatique important et offrent des possibilités d'aromatisation en estrogènes.

Dans notre travail, la testostérone est dosée lors de la récupération endogène ou après administration d'undécanoate de testostérone ou de d'énanthate de testostérone.

La testostérone a une action prédominante sur les HDL2 (40, 87). Ceci se produit par l'intermédiaire de la TGL qui accroît le catabolisme des HDL2 en les transformant en HDL3 pauvres en lipides (79).

Paralèlement, la LPL stimulée par la testostérone régule indirectement la formation des HDL2 en augmentant le catabolisme des VLDL dont les constituants de surface sont captés par les HDL .

La LPL et la TGL ont donc une action opposée sur les HDL (79). La LPL régule indirectement la formation des HDL2 en augmentant le catabolisme des VLDL, et la TGL accroît le catabolisme des HDL2.

On peut penser que l'absence de variation significative des HDL chez les sujets de notre étude est due à l'action concomitante de la testostérone sur la TGL et la LPL.

Les apoA1 qui sont les principales apoprotéines des HDL s'abaissent significativement sous traitement de l'hypogonadisme (-9 %).

Cette observation est fréquente (79, 86, 78, 40). Rarement on ne retrouve aucune variation.

Sous l'effet des estrogènes, la synthèse de l'apoA1 augmente (81).

Chez la souris (83), la testostérone et l'E2 diffèrent dans la régulation de la production d'apoA1.

La synthèse hépatique d'apoA1 est augmentée par la testostérone mais parallèlement son catabolisme augmente, ce qui explique les taux normaux chez la souris traitée.

Chez la souris comme chez la femme, l'E2 augmente la synthèse d'apoA1.

La diminution des taux d'apoA1 sous traitement correcteur de l'hypogonadisme est probablement due à une action prépondérante sur leur catabolisme.

Les LDL sont élevées 9 fois sur 11 et s'abaissent sous traitement (-23%) y compris pour les valeurs normales d'une manière très significative.

Cette constatation est faite par plusieurs auteurs (79, 40, 44). L'inverse se produit en cas de surdosage volontaire (94) ou involontaire. Plus rares sont ceux qui ne constatent pas de changement (86).

La testostérone par son action stimulante sur la LPL (79) et la TGL (90) pourrait augmenter l'épuration hépatique des LDL comme cela est noté pour l'E2 (46) dont seules de fortes doses produisent l'effet inverse.

Par le biais d'une augmentation de la synthèse des récepteur apoB,E, l'augmentation de la captation des LDL pourrait inhiber l'HMGCoA-réductase. Cet effet produit une diminution concomitante du CT comme cela est retrouvé dans

cette étude ou par ailleurs avant et sous traitement les LDL sont corrélées au CT.

Beaucoup d'auteurs ont retrouvé une corrélation négative entre testostérone et LDL (40, 57, 66).

La diminution des apoB (-20%) est logique dans le contexte car elles représentent 90% des LDL et ne sont jamais échangées avec d'autre lipoprotéines (62). Il s'agit plus, comme pour les LDL, d'un accroissement de leur catabolisme que d'une diminution de leur synthèse.

En conclusion, les sujets masculins en hypogonadisme ont un profil lipidique athérogène par élévation des LDL et des apoB. Dans notre étude, ces anomalies se corrigent de façon constante, partiellement ou en totalité, sous l'effet d'un traitement correcteur de l'hypogonadisme.

Les apoA1 ne subissent qu'une baisse modérée par excès probable de leur catabolisme.

Les modifications possibles des HDL semblent liées à l'effet modulateur de l'estradiol sur la testostérone. L'utilisation de stéroïdes potentiellement aromatisables en estrogènes pourrait être en cause.

Néanmoins l'action de la testostérone est prépondérante sur la LPL et la TGL.

TABLEAU IV : ETUDE N° 2

Caractéristiques des 11 hommes en hypogonadisme étudiés.

:N°	:AGE	: ETIOLOGIES	: TRAITEMENTS
: 1	: 41	:Insuffisance testiculaire	: Testosterone undécanoate
: 2	: 29	:Adénome somatotrope opéré	: Testosterone énanthate
: 3	: 30	:Hypogonadisme hypogonadotrope	: Pompe LHRH
: 4	: 16	:Déficit en GH, puberté différée	: Testosterone endogène
: 5	: 32	:Hypogonadisme hypogonadotrope	: Testosterone énanthate
: 6	: 28	:Macroprolactinome	: Lisuride
: 7	: 36	:Dysgénésie gonadique	:Testosterone undécanoate
: 8	: 33	:Hypogonadisme hypogonadotrope	: Pompe LHRH
: 9	: 36	:Klinefelter	: Testosterone undécanoate
: 10	: 28	:Cryptorchidie	: Testosterone undécanoate
: 11	: 30	:Klinefelter	: Testosterone énanthate

TABLEAU V : ETUDE N°2

*Evaluation des paramètres
dans une population de 11 hommes
avant et sous traitement de l'hypogonadisme.*

PROFIL LIPIDIQUE DES SUJETS							
AVANT TRAITEMENT							
BMI	TG	CT	HDL	LDL	APOA1	APOB	TESTO
kg/m ²	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l	pg/ml
27	1,07	2,75	0,41	2,13	1,08	1,22	680
34	1,84	2,48	0,31	1,8	1,15	1,42	544
24	1,31	2,48	0,49	1,73	1,41	1,37	1664
18	1,31	2,94	0,34	2,13	1,55	1,64	851
28	1,7	2,71	0,45	1,94	1,62	1,27	474
28	1,58	2,79	0,34	2,12	1,27	2,13	419
37	1,66	1,28	0,35	0,6	1,19	0,83	1631
27	1,49	2,4	0,33	1,77	1,15	1,35	1932
44	1,66	2,21	0,35	1,53	1,35	1,44	933
22	0,79	1,9	0,68	1,06	1,74	0,94	2000
21	0,79	2,67	0,41	2,1	1,22	1,46	1808
SOUS TRAITEMENT							
BMI	TG	CT	HDL	LDL	APOA1	APOB	TESTO
29	1,14	1,94	0,34	1,37	1,03	1,17	1026
35	1,84	2,17	0,31	1,49	1	1,28	2935
25	1,05	2,09	0,62	1,26	1,5	1,05	7907
20	0,35	2,28	0,65	1,56	1,53	0,98	5220
28	1,93	2,01	0,47	1,15	1,4	1,09	3821
29	1,49	2,48	0,35	1,81	1,12	1,53	1043
35	0,61	1,43	0,42	0,87	1,1	0,71	5047
27	1,4	2,01	0,3	1,43	1,1	1,22	5200
42	1,05	2,09	0,34	1,54	1,11	1,24	2600
21	0,7	1,7	0,57	0,99	1,45	0,83	3494
21	0,44	1,63	0,39	1,15	1,13	1,02	9591

Valeurs normales: BMI entre 25 et 30 kg/m²
 TG < 1,50 g/l
 CT < 2,20 g/l
 HDL > 0,30 g/l
 LDL < 1,30 g/l
 apoA1 > 1,20 g/l
 apoB > 1,30 g/l

TABLEAU VI : ETUDE N° 2

*Résultats des analyses statistiques pratiquées
dans une population de 11 hommes
avant et sous traitement de l'hypogonadisme.*

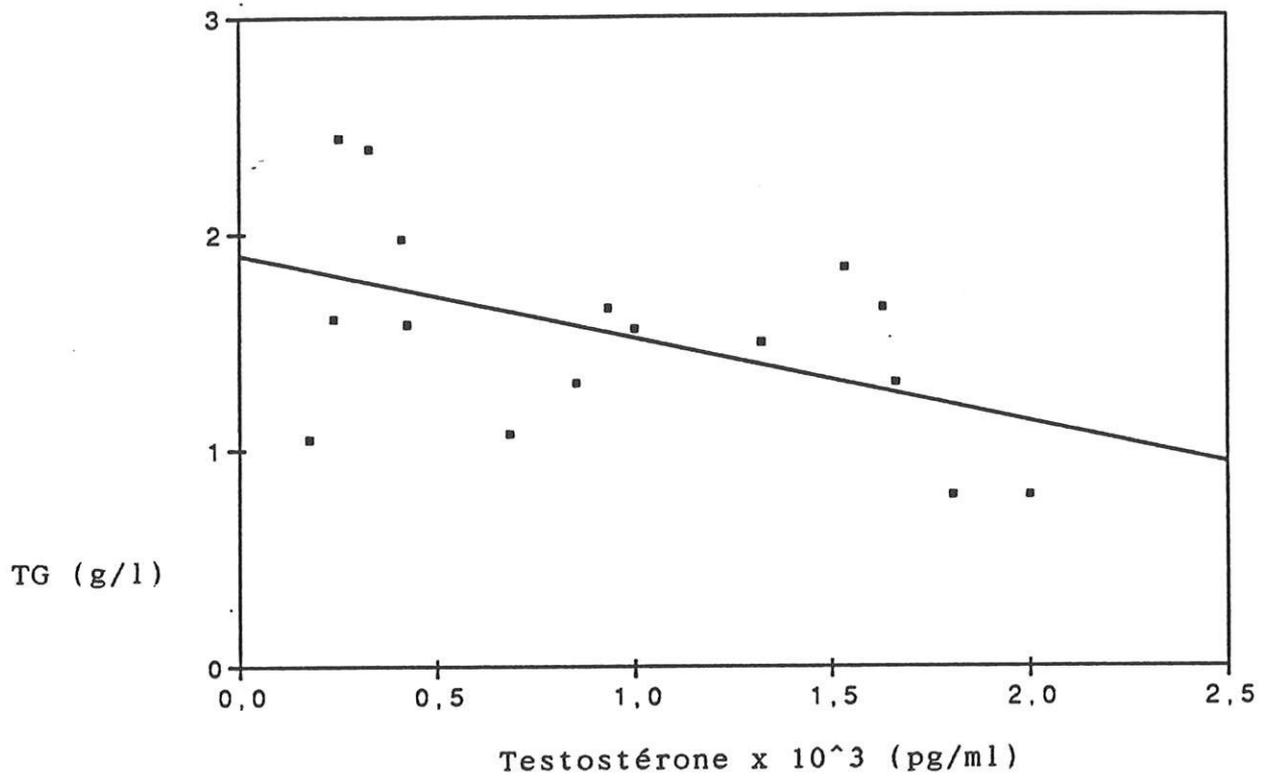
	AVANT TRAITEMENT	SOUS TRAITEMENT
Testo (pg/ml)	1176 +/- 630	4353 +/- 2648 *
IMC (kg/m ²)	28 +/- 8	28 +/- 7 **
CT (g/l)	2,42 +/- 0,48	1,98 +/- 0,30 *
TG (g/l)	1,38 +/- 0,36	1,09 +/- 0,54 *
HDL (g/l)	0,41 +/- 0,11	0,43 +/- 0,13 **
apoA1 (g/l)	1,34 +/- 0,22	1,22 +/- 0,20 *
LDL (g/l)	1,72 +/- 0,49	1,33 +/- 0,28 *
apoB (g/l)	1,37 +/- 0,34	1,10 +/- 0,22 *

Test de Wilcoxon

* p < 0,01

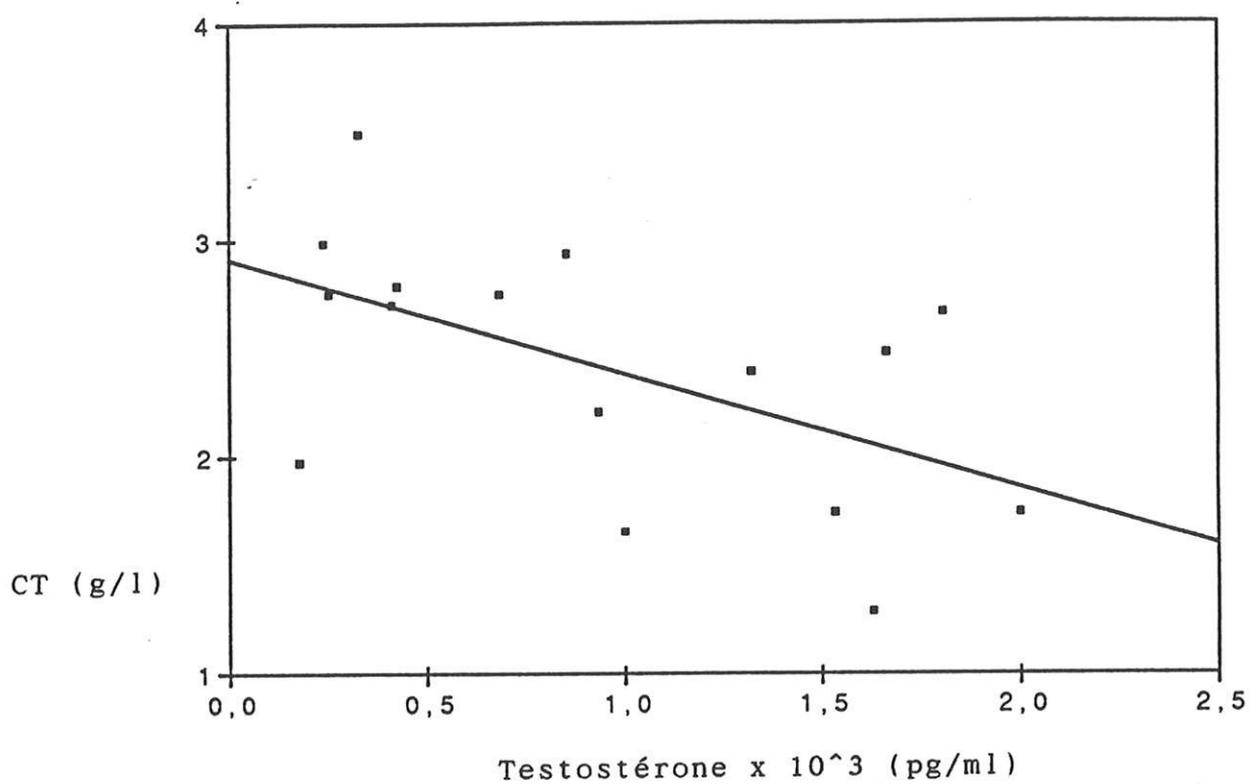
** NS

CORRELATIONS - ETUDE N° 1

COURBE 1

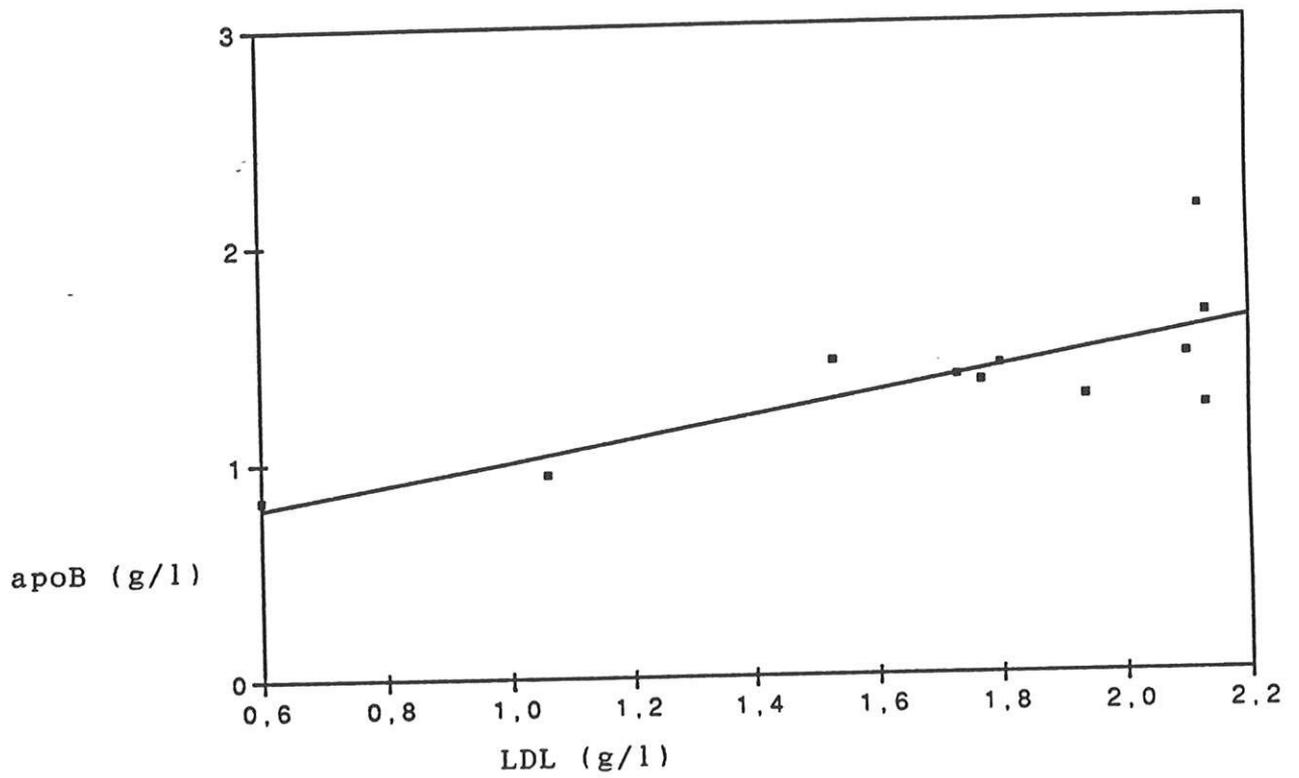
Absence de corrélation significative entre la testostérone et les triglycérides avant traitement.

CORRELATIONS - ETUDE N° 1

COURBE 2

Absence de corrélation significative entre la testostérone et le cholestérol total avant traitement.

CORRELATIONS - ETUDE N° 2

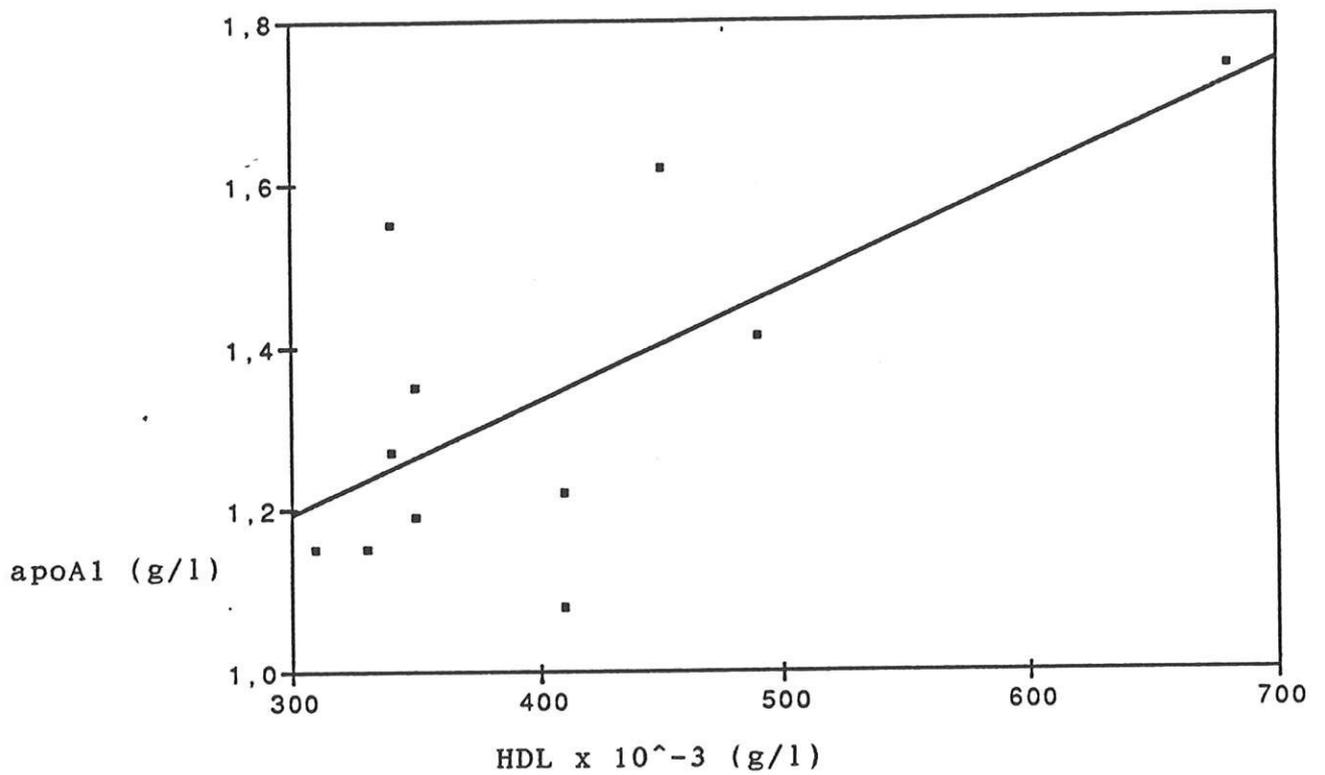
COURBE 3

Corrélation positive entre LDL et apoB avant traitement.

$r = 0,74$

$0,02 < p < 0,05$

CORRELATIONS - ETUDE N° 2

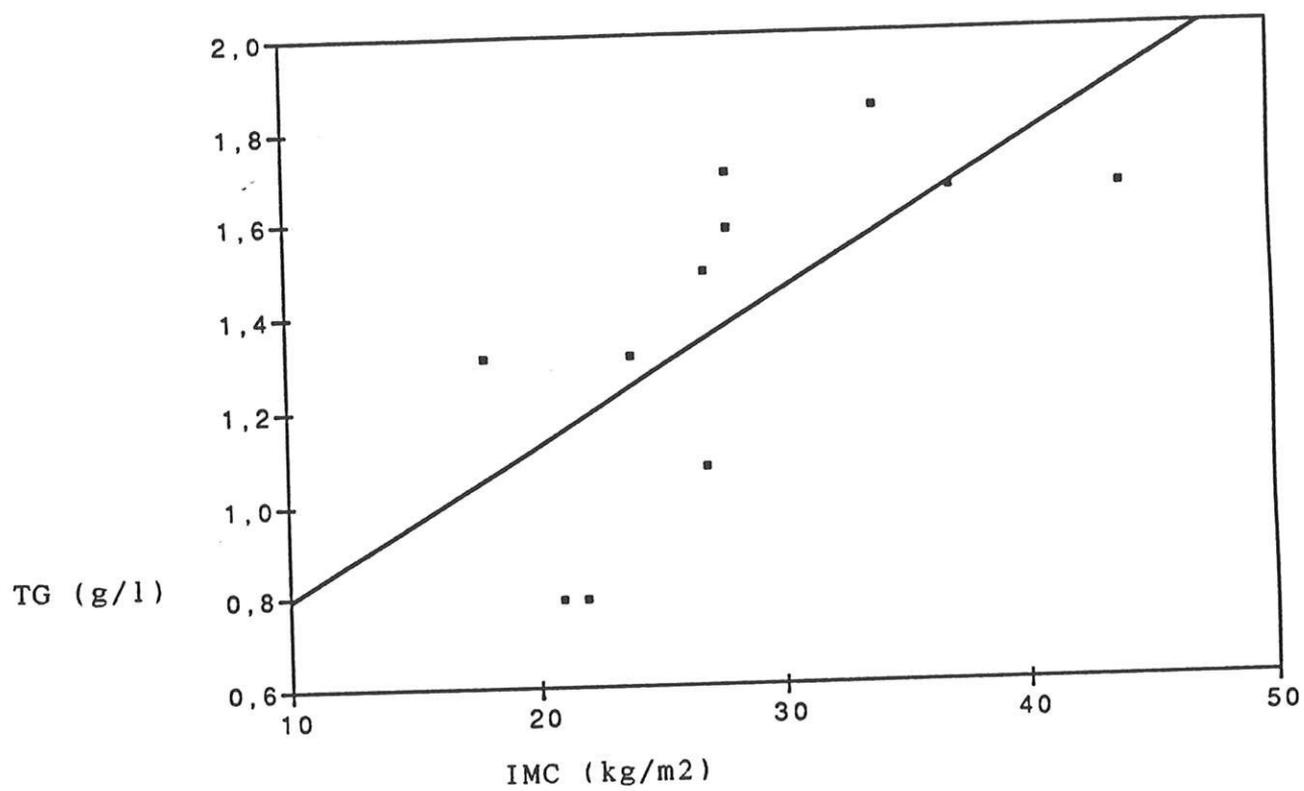
COURBE 4

Corrélation positive entre HDL et apoA1 avant traitement.

$r = 0,68$

$0,02 < p < 0,05$

CORRELATIONS - ETUDE N° 2

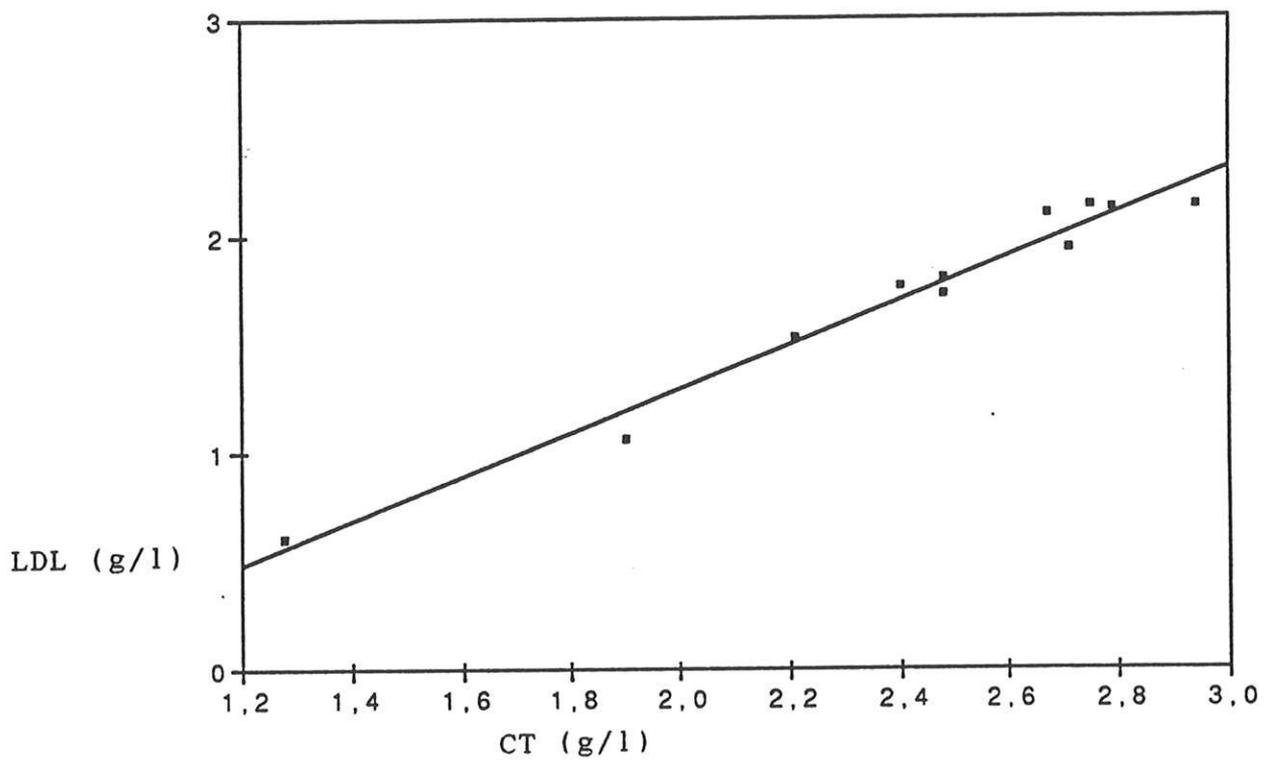
COURBE 5

*Corrélation positive entre l'index de masse corporelle
et les TG.*

$$r = 0,67$$

$$p < 0,05$$

CORRELATIONS - ETUDE N° 2

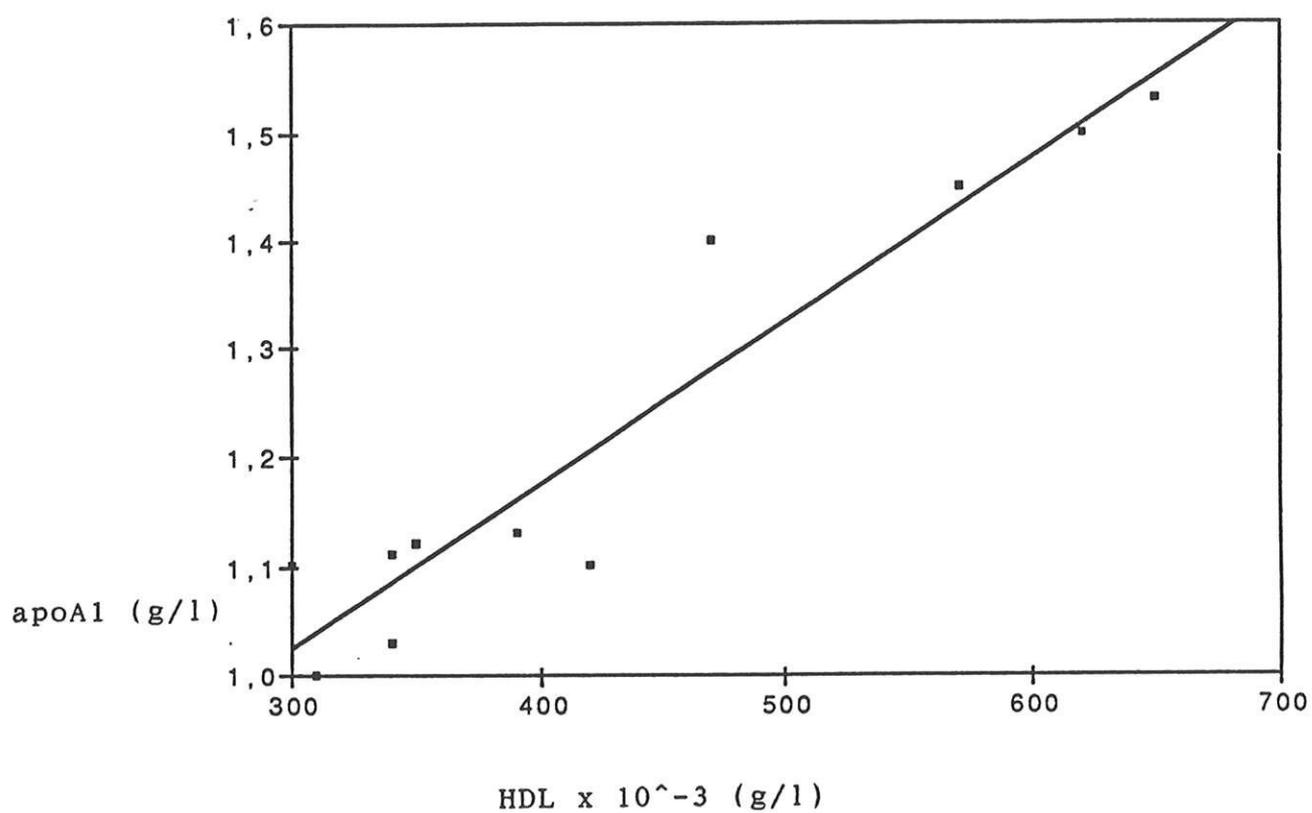
COURBE 6

Corrélation positive entre LDL et CT avant traitement.

$r = 0,99$

$p \ll 0,001$

CORRELATIONS - ETUDE N° 2

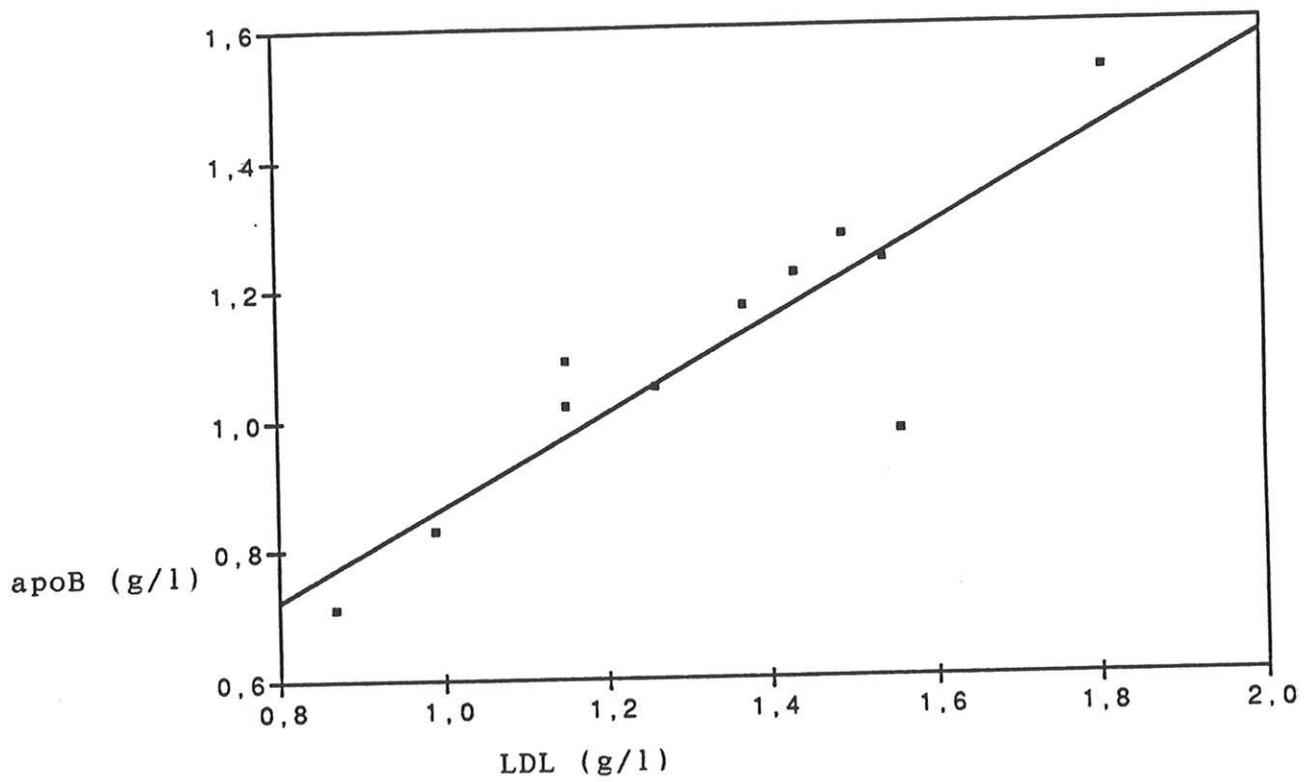
COURBE 7

Corrélation positive entre HDL et apoA1 sous traitement.

$r = 0,95$

$p \ll 0,001$

CORRELATIONS - ETUDE N° 2

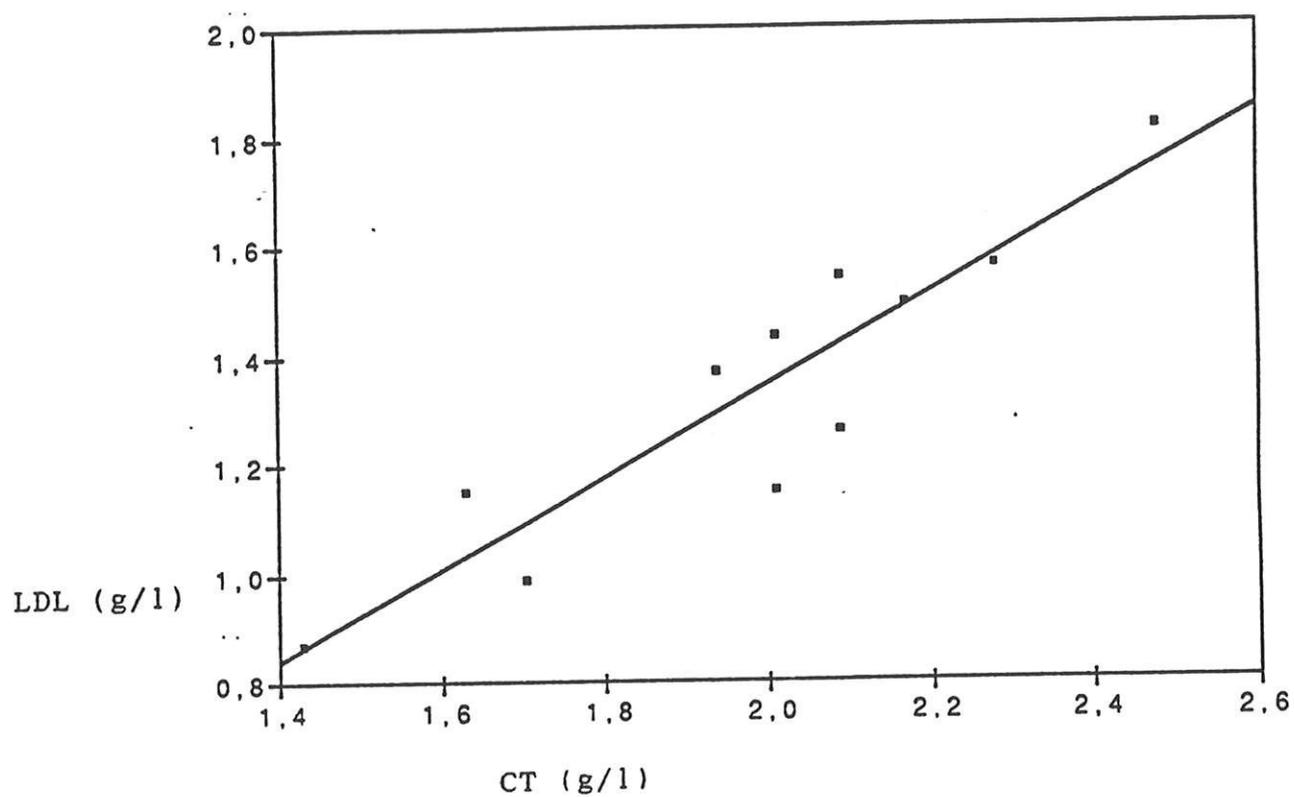
COURBE 8

Corrélation positive entre LDL et apoB sous traitement.

$r = 0,95$

$p \ll 0,001$

CORRELATIONS - ETUDE N°2

COURBE 9

Corrélation positive entre LDL et CT sous traitement.

$r = 0,92$

$p \ll 0,001$

III - ETUDE N° 3

Compte-tenu des travaux actuels, la lipoprotéine (a) apparait de plus en plus comme une lipoprotéine singulière dont l'augmentation surtout associée à une dyslipidémie classique fait courrir au sujet atteint un risque cardio-vasculaire accru.

A la lumière des deux premières études, il s'avérait intéressant de doser la Lp(a) dans la population d'hommes en hypogonadisme.

A) MALADES-METHODES:

Dans notre population initiale de 25 hommes en hypogonadisme nous avons effectué un dosage de la Lp(a) chez 16 sujets (*groupe 1, n=16*), (17 à 47 ans). Leurs caractéristiques sont données dans le tableau VII. Malheureusement, en raison du caractère rétrospectif de l'étude, seul un sujet était sans traitement au moment du dosage.

Par ailleurs, nous avons recensé tous les dosages de Lp(a) effectués chez les sujets masculins au CHRU de Limoges pendant la période de Juin 1992 à Février 1993 (*groupe 2, n=22*). Les patients avec des taux élevés ont été retenus et leurs dossiers consultés.

Le dosage s'effectue après 12 heures de jeûne par une technique immunonéphélométrique. Les taux normaux sont inférieurs à 0,30 g/l.

B) RESULTATS

Dans le groupe 1, La Lp(a) est augmentée chez 6 sujets sur 16, dont 5 ont une cause centrale à leur hypogonadisme et 1 une cause testiculaire. Ce dernier est indemne de dyslipidémie initiale mais présente une histoire familiale de pathologies cardio-vasculaires précoces évocatrices d'élévation génétique de la Lp(a). Les 5 autres avaient une hyperlipidémie (4 types IIb, 1 type IIa).

Trois hommes du groupe 1 ayant un taux initial normal ont pu être testés plusieurs fois. Les taux ne sont pas modifiés quelque soit la testostéronémie.

Tous les sujets ayant une Lp(a) élevée sont en eugonadisme au moment du dosage.

Dans le groupe 2 constitué par le recrutement hospitalier, 7 sujets sur 22 ont une Lp(a) élevée. Leurs caractéristiques sont exposées dans le tableau VII.

C) DISCUSSION

Il apparait que 37,5 % de la population d'hypogonades contre 35 % de la population d'hommes du groupe 2 ont une Lp(a) augmentée.

Cette observation est d'autant plus intéressante que ces derniers ont pour la plupart été victime d'une pathologie cardio-vasculaire grave avant l'âge de 50 ans (3 infarctus du myocarde, 1 accident vasculaire cérébral ischémique, 1 angor). Ils ont tous une dyslipidémie de type IIb associée.

Dans le groupe 1, 4 hommes sur 6 ont un type IIb. Lepsanovic (59) décrit cette association préférencielle avec les anomalies de la Lp(a).

Si l'on élimine la personne ayant des antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce, on constate que tous ont un hypogonadisme d'origine centrale.

Dans groupe 2, il existe un enfant âgé de 7 ans présentant un déficit en hormone de croissance (GH) et non traité. Sa Lp(a) est augmentée à 0,87 g/l sans autre anomalie lipidique. Ces associations peuvent être fortuites ou traduire l'existence d'un facteur hypophysaire agissant sur le métabolisme de la Lp(a), qui pourrait être par recoupement la GH.

Chez les adolescents ayant un déficit somatotrope, on peut observer une élévation modérée du CT et du CT lié aux LDL et VLDL, sans modification des TG ou des HDL (5, 12).

Sous traitement par hormone de croissance il se produit une baisse du CT, des HDL et LDL ainsi que des apoA1 et apoB (12).

En cas d'insuffisance somatotrope prolongée chez l'adulte, les dyslipidémies seraient fréquentes et plus particulièrement les types IIb (65).

La GH semble donc avoir un rôle propre dans le métabolisme lipidique.

Eden (32) a récemment montré qu'un traitement par GH humaine recombinante chez l'adulte (0,25-0,50 U/KG/semaine, une injection SC tous les soirs) entraîne une augmentation des taux de Lp(a). Par ailleurs, le CT et les LDL s'abaissent alors que les HDL s'élèvent. Les hypertriglycéridémies initiales sont corrigées. Les taux de Lp(a) retournent aux valeurs antérieures à l'arrêt du traitement. Malheureusement, les taux initiaux ne sont pas précisés.

Dans ce contexte, il est intéressant de remarquer a contrario que deux de nos patients avec une acromégalie évolutive ont des taux normaux de Lp(a).

La GH paraît donc impliquée de façon complexe dans le métabolisme de la Lp(a) dont on a par ailleurs peu d'informations.

On sait que la Lp(a) est synthétisée au niveau du foie (13) mais son catabolisme est mal élucidé. Elle suivrait pour une part non prépondérante la voie des récepteurs LDL de "Brown et Goldstein" mais aussi la voie "Scavenger", ce qui explique qu'on la retrouve dans la plaque d'athérome. Plus récemment une élimination rénale a été citée (24).

En conclusion, des taux élevés de Lp(a) sont retrouvés dans une population de sujets masculins traités pour un hypogonadisme. Ces anomalies sont surtout associées à des dyslipidémies de type IIb et mises en évidence chez des hommes présentant un dysfonctionnement probable de l'axe somatotrope.

L'élévation de la Lp(a) paraît en rapport avec un trouble de son catabolisme. Les variations physiologiques de la testostéronémie n'influencent pas une Lp(a) initialement normale.

TABLEAU VII : ETUDE N° 3

Caractéristiques des sujets issus du groupe d'hypogonades et présentant une Lp(a) augmentée (> 0,30 g/l).

: N° :	AGE :	Lp(a) :	DYSLIPIDEMIES :	PARTICULARITES :
:	:	(g/l) :	:	:
:	:	:	:	:
: 1 :	32 :	0,39 :	I Ib :	: Adénome à GH opéré :
:	:	:	:	:
: 2 :	18 :	0,35 :	I Ia :	: Déficit en GH :
:	:	:	:	:
: 3 :	48 :	0,33 :	I Ib :	: Macroadénome NS opéré :
:	:	:	:	:
: 4 :	43 :	0,42 :	I Ib :	: Macroprolactinome opéré :
:	:	:	:	:
: 5 :	29 :	0,44 :	N :	: insuffisance testiculaire :
:	:	:	:	:
: 6 :	30 :	0,41 :	I Ib :	: Macroprolactinome opéré :

Caractéristiques des 7 sujets présentant une Lp(a) élevée dans le groupe témoins (> 0,30 g/l).

: N° :	AGE :	Lp(a) :	DYSLIPIDEMIES :	PARTICULARITES :
:	:	g/l :	:	:
:	:	:	:	:
: 1 :	50 :	0,39 :	I Ib :	: IDM, angor résiduel :
:	:	:	:	:
: 2 :	43 :	0,44 :	I Ib :	: IDM, angor résiduel :
:	:	:	:	:
: 3 :	49 :	0,55 :	I Ib :	: AVC ischémique, exogénose :
:	:	:	:	:
: 4 :	50 :	0,96 :	I Ib :	: Angor, phlébites, exogénose :
:	:	:	:	:
: 5 :	48 :	0,69 :	I Ib :	: IDM :
:	:	:	:	:
: 6 :	48 :	0,48 :	I Ib :	: aucune :
:	:	:	:	:
: 7 :	9 :	0,87 :	N :	: Déficit en GH non traité :

CONCLUSION

Cette étude rétrospective des profils lipidiques d'hommes jeunes euthyroïdiens en hypogonadisme permet de mettre en évidence des dyslipidémies athérogènes en rapport avec l'hypotestostéronémie. Elles sont surtout de type IIB et IIA, et prédominent sur les LDL et apoB.

Ces anomalies évoluent favorablement sous l'effet de la testostérone à des concentrations physiologiques, indépendamment de l'index de masse corporelle.

La testostérone agit en stimulant la lipoprotéine lipase et la triglycéride lipase hépatique.

La présence de taux élevés de Lp(a) est constatée pour la première fois dans une population d'hommes jeunes traités pour un hypogonadisme. Cette anomalie est prépondérante dans les cas où l'hypogonadisme est d'origine centrale. Elle s'associe le plus souvent à une dyslipidémie de type IIB.

Le rôle d'un dysfonctionnement de l'axe somatotrope est supposé.

Les variations de la testostéronémie n'influencent pas les taux de Lp(a).

L'homme en hypogonadisme est donc exposé aux accidents cardio-vasculaires à cause du profil athérogène des dyslipidémies rencontrées. L'apport du dosage de la Lp(a) permet de sélectionner une population à haut risque cardio-vasculaire. Cependant, le mécanisme de l'élévation de la Lp(a) doit être mis en évidence et le rôle de l'hormone de croissance précisé. Une étude sur un plus grand nombre de sujets est à poursuivre.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Applebaum-Bowden D, Mc Lean P, Steinmetz A, Fontana D, Matthys C, Warnick G, Cheung M, Hazzard W.
Lipoprotein, apolipoprotein, and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women.
J. Lipid Res. 1989; 30 : 1895-1906
- 2 - Applebaum D, Goldberg AP, Pykalisto OJ, Brunzell JD, Hazzard WR.
Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity.
J. Clin. Invest. 1977; 59 : 601-8
- 3 - Armstrong V, Cremer P, Eberle E.
The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis: dependence on serum LDL levels.
Atherosclerosis. 1986; 62 : 249-257
- 4 - Armstrong V, Schleef J, Thiery J, Mucbe R, Schuff-Werner P, Eisenhauer T, Seidel D.
Effect of Help-HDL-Apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to the baseline levels.
Eur. J. Clin. Invest. 1989; 19 : 235-240
- 5 - Asayama K, Amemiya S, Kusano S, Kato K.
Growth hormone changes in post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase activities.
Metabolism. 1984; 33 : 129-35
- 6 - Auxwerx JH, Babirak SP, Fujimoto WY, Iverius PH, Brunzel JD.
Defective enzyme protein in lipoprotein lipase deficiency.
Eur. J. Clin. Invest. 1989; 19 : 433-9
- 7 - Avogaro P.
Plasma levels of apolipoprotein A1 and apolipoprotein B in human atherosclerosis.
Artery. 1978; 4 : 385-91
- 8 - Bardin C, Catterall F
Testosterone : a major determinant of extra-genital sexual dimorphism.
Science. 1981; 211 : 1285-94
- 9 - Berg K.
A new serum type system in man: the Lp system.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1963; 62 : 369-382
- 10 - Berg K, Kahlen G, Frick M.
Lp(a) lipoprotein and pre-beta1-lipoprotein in patients with coronary heart disease.
Clin. Genet. 1974; 6 : 230-235

- 11 - Berthezene F.
Propriétés athérogènes de la lipoprotéine (a).
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1990; 31 : 179-182
- 12 - Blackett P, Weech P, Mc Conathy W, Fesmire J.
Growth hormone in the regulation of hyperlipidemia.
Metabolism. 1982; 31: 117
- 13 - Black W, Wilken D.
Decreases in apolipoprotein(a) after renal
transplantation: Implications for lipoprotein(a)
metabolism.
Clin. Chem. 1992; 38 : 353-57
- 14 - Breckenridge J, Little J, Alaupovic P, Wang C, Kuksis A,
Kakis G, Lindgren F, Gardiner G.
Lipoprotein abnormalities associated with a familial
deficiency of hepatic lipase.
Atherosclerosis. 1982; 45 : 161-179
- 15 - Breckenridge W, Little J, Steiner G, Chow A, Poaps M.
Hypertriglyceridemia associated with deficiency of
Apolipoprotein CII.
N. Engl. J. Med. 1978; 298 : 1265-17
- 16 - Bricaire H, Baulieu E, Leprat J.
Glandes Endocrines, Flammarion, 3^e édition.
- 17 - Brown W, Baginski M.
Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human
very low density lipoprotein.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1972; 46 : 346-53
- 18 - Brunzel JD, Iverius PH, Scheibel MS, Fujimoto WY,
Hayden MR, McLeod R, Frolich J.
Lipoprotein deficiency syndromes.
Plenum publishing Co, New York, 227-34
- 19 - Brunzell J, Miller N, Alaupovic P.
Increased lipoprotein lipase in subjects with Apoprotein
CII deficiency and familial lipoprotein lipase
inhibitor.
Clin. Res. 1980; 28 : 517-23
- 20 - Carlson L, Hamsten A, Asplund A.
Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein(a) in
hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid.
J. Int. Med. 1989; 226 : 271-276
- 21 - Chapman J.
Hétérogénéités des LDL.
J. A. M. A. 1990; Hors série : 6-8

- 22 - Clavey V.
Structure des apoprotéines et leur rôle dans le métabolisme des lipoprotéines chez l'homme.
Méd. Nut. 1990; 3 : 132-140
- 23 - Congrès international sur les lipoprotéines athérogènes. Du cholestérol total à la maîtrise qualitative des LDL.
J. A. M. A. 1988; N° 155
- 24 - Dahlen G, Guyton JR, Attar M, Farmer JA.
Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography.
Circulation 1986. 74 : 758-67
- 25 - Davidoff P, Brucker E, Grial P, Doumit R, Thervet F, Truffert J, De Gennes JL.
La lipoprotéine Lp(a): un nouveau facteur de risque athérogène.
Diab. Métab. 1989; 15 : 55-60
- 26 - Deeb S, Peng R.
Structure of the human lipoprotein lipase gene.
Biochemistry. 1989; 28 : 4131-6
- 27 - Deeley RG, Tam SP, Archer TK.
The effects of estrogen on apolipoprotein synthesis.
Can. J. Biochem. Cell. Biol. 1985; 63 : 882-9
- 28 - De Gennes JL, Dairou F, Gardette J, Luc G, Truffert J, Turpin G
Les hyperlipidémies.
Données récentes Documentation Medicale Oberval, Edition PIL, 1986
- 29 - Documentation scientifique laboratoires Oberval.
HDL, la lipoprotéine protectrice.
- 30 - Douste-Blazy P.
Hypercholestérolémie et récepteurs des LDL.
J. A. M. A. 1990; Hors série : 17-19
- 31 - Eckel R.
Lipoprotéine lipase.
N. Engl. J. Med. 1989; 16 : 1060-69
- 32 - Eden S, Bengtsson B, Ocarsson J.
Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency results in increases in lipoprotein(a) concentrations.
Abstract Ninth International Congress of Endocrinology.
1992 : 407

- 33 - Fager G.
Serum apolipoprotein levels in relation to acute myocardial infarction and its risk factors: apolipoprotein A1 levels in males survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1980; 36 : 67-75
- 34 - Fahraeus L, Wallentin L.
High density lipoprotein subfractions during oral and cutaneous administration of 17 beta estradiol to menopausal women. *J. C. E. M.* 1983; 56 : 797-801
- 35 - Fruchart J.
méthodes d'analyse des lipoprotéines. *Ann. Biol. Clin.* 1986; 44 : 551-8
- 36 - Furman R, Howard R, Imagawa R.
Serum lipids and lipoprotein concentrations in castrate and noncastrate institutionalized male subjects. *Circulation*. 1956; 14 : 490-495
- 37 - Ganesan D, Bass H, McConathy W, Alaupovic P.
Is decreased activity of CII activated lipoprotein lipase in type III hyperlipoproteinemia a cause or an effect of increased apolipoprotein E levels? *Metabolism*. 1976; 25 : 1189-94
- 38 - Gautier D, Bauduceau E, Zidi E, Lefebvre P, Schoonberg C, Fromantin M.
Les multiples visages du syndrome de Klinefelter. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.* 1990; 31 : 89-96
- 39 - Greger N, Insul W, Probstfield J, Keenan B.
High density lipoprotein response to 5 alpha dihydrotestosterone and testosterone in *Macaca fascicularis*: a hormone-responsive primate model for the study of atherosclerosis. *Metabolism*. 1990; 9 : 919-24
- 40 - Goldberg R, Rabin D, Alexander A, Doelle G, Getz G.
Suppression of plasma testosterone leads to an increase in serum total and high density lipoprotein cholesterol and apoproteins A1 and B. *J. C. E. M.* 1985; 60 : 203-7
- 41 - Gurakar A, Hoeg J, Kostner J, Papadopoulos N, Brewer H.
Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis*. 1985; 57 : 293-301

- 42 - Gutai J, Laporte R, Kuller L, Wanju D, Falvo L, Caggiula A.
Plasma testostérone, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions.
Am. J. Cardiol. 1981; 48 : 897-903
- 43 - Heller R, Wheeler M, Micallef J, Miller N, Lewis B.
Relationship of high density lipoprotein cholesterol with total and free testosterone and sex hormone binding globulin.
Acta Endocrinol. 1983; 104 : 253-6
- 44 - Hromadova M, Hacik T, Malatinsky E, Slovsky A, Cervenakov J, Labady F.
Lipid metabolism in young males with hypotestosteronaemia
Intern. Urol. Nephrol. 1991; 23 : 69-75
- 45 - Hoffmann S, Eaton D, Brown M, McConathy W, Goldstein J, Hammer R.
Overexpression of human low density lipoprotein receptors leads to accelerated catabolism of Lp(a) lipoprotein in transgenic mice.
J. Clin. Invest. 1990; 85 : 1542-1547
- 45b - Ishibashi S, Murase T, Yamada N, Tanaka K, Takaku F, Sato K.
Hyperlipidemia in patients with hypopituitarism.
Acta Endocrinol. 1985; 110 : 456-460
- 46 - Jamin C.
Lipides, ménopause et stéroïdes.
Reproduction humaine et hormones. 1990; 2 : 115-126
- 47 - Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM.
Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study.
Ann. Int. Med. 1971; 74 : 1-8
- 48 - Kaw K, Barrett E.
Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men.
Arteriosclerosis and thrombosis. 1991; 11 : 489-94
- 49 - Kirgessner T, Chuat JC, Svenson K, Ameis D, Pilon C, d'Auriol L, Andalibi A, Schotz MC, Galibert F, Lusic AJ.
Organization of the human lipoprotein lipase gene and evolution of the lipase gene family.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989; 86 : 9647-52

- 50 - Kirkland R, Keenan B, Prostfield J, Patsch W, Lin T, Clayton G, Insull W.
Decrease in plasma high-density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence.
J. A. M. A. 1987; 257 : 502-7
- 51 - Klose G, Augustin J, Greten H.
Low hepatic triglyceride lipase in pancréatitits.
N. Engl. J. Med. 1978; 299 : 553-9
- 52 - Korn ED.
Clearing factor, a hepatic-activated lipoprotein lipase.
J. Biol. Chem. 1955; 215 : 15-26
- 53 - Kuusi T, Saarinen P, Nikkilä A.
Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein in man.
Atherosclerosis. 1980; 36 : 589-593
- 54 - Kuusi T, Kinnunen P, Nikkilä E.
Hepatic endothelial lipase anti-serum influences rat plasma low and high density lipoprotein in vivo.
Febs. Lett. 1979; 104 : 384
- 55 - Kuusi T, Nikkila EA, Tikkanen MJ, Sipinen S.
Effects of two progestins with different androgenic properties on hepatic endothelial lipase and high density lipoprotein2.
Atherosclerosis. 1985; 54 : 251-62
- 56 - Laplaud P, Beaubatie L, Rall S, Luc G, Saboureau M.
Lipoprotein(a) is the major apoB-containing lipoprotein in the plasma of a hibernator, the hedgehog.
J. Lip. Res. 1988; 29: 1157-70
- 57 - Laplaud PM, Barussia B, Beaubatie L, Maurel D.
A long year study of changes induced by castration in the plasma lipid and lipoprotein spectrum in the european badger.
Atherosclerosis. 1986; 61 : 314-20
- 58 - Laskarzewski P, Morrison J, Gutai J, Orchard T, Khoury P, Glueck C.
High and low density lipoprotein cholesterols in adolescent boys: Relationships with endogenous testosterone, estradiol and Quetelet index.
Metabolism. 1983; 32 : 262-71

- 59 - Lepsanovic L, Djeric M.
Lipoprotein(a) and the assessment of the atherogenic risk of lipid origin in hyperlipoproteinemias and normolipidemia.
Abstract Ninth International Congress of Endocrinology, Nice.1992 : 409
- 60 - Les HDL en 1989.
Lipid digest. International Lipid Information. Bureau. Edition spéciale 1989; N°3.
- 61 - Lindholm J, Winkel P, Brodthagen U, Gyntelberg F.
Coronary risk factors and plasma sex hormones. Am. J. Med. 1982; 73 : 648-651
- 62 - Luc G.
Les apolipoprotéines, marqueurs de risque de l'athérosclérose.
Méd. Nut. 1990; 26 : 156-9
- 63 - Luc G.
Influence de l'apoprotéine E sur les lipoprotéines.
Méd. Nut. 1990; 3 : 141-5
- 64 - Mendoza G, Osuna A, Zerpa A, Gartside P, Glueck CJ.
Hypertriglycéridemia and hypoalphalipoprotéinémie in azoospermic and oligospermic young men: Relationships of endogenous testosterone to triglycerides and high density lipoprotein cholesterol metabolism.
Metabolism. 1981; 30 : 481-6
- 65 - Merimee T, Hollander W, Finberg S.
Studies of hyperlipidemia in the hGH deficient state.
Metabolism. 1972; 21: 1053-61
- 66 - Moorjani S, Dupont A, Labrie F, Lupien P, Gagné C, Brun D, Giguere M, Bélanger A, Cusan L.
Changes in plasma lipoproteins during various androgen suppression therapies in men with prostatic carcinoma: effects of orchidectomy, estrogens, and combination treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist and flutamide.
J. C. E. M. 1988; 66 : 314-21
- 67 - Mordasini R, Frey F, Flury W, Klose G, Greten H.
Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patient.
N. Engl. J. Med. 1977; 297 : 1362-9
- 68 - Musliner T, Herbert P, Kingston M.
Lipoprotein substrates of lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase from human post heparin plasma.
Bioch. Bioph. Acta. 1979; 575 : 277-88

- 69 - Mowszowicz I, Riahi M, Wright F.
Androgen receptor in human skin cytosol.
J. C. E. M. 1981; 52 : 338-43
- 70 - Mowszowicz I, Melanitou E, Doukani A, Wright F.
Androgen binding capacity and 5 alpha reductase activity
in public skin fibroblasts from hirsute patients.
J. C. E. M. 1983; 56 : 1209-12
- 71 - Nicoll A, Lewis B.
Evaluation of the roles of lipoprotein lipase and hepatic
lipase in lipoprotein metabolism: *in vivo* and *in vitro*
studies in man.
Eur. J. Clin. Invest. 1980; 10 : 487-495
- 72 - Nikkilä E, Huttunen J, Ehnholm G.
Low postheparin plasma hepatic lipase activity in familial
type IIa hyperlipoproteinemia.
Ann. Clin. Res. 1976; 8 : 63-8
- 73 - Oppenheim D, Greenspan S, Schoenfeld D, Klibanski A.
Elevated Serum lipids in hypogonadal men with and without
hyperprolactinemia.
Ann. Int. Med. 1989; 111 : 288-92
- 74 - Perlemuteur L, Hazard J.
Endocrinologie, Abrégés Masson, 3^e édition.
- 75 - Rhoads G, Dahlen G, Berg K, Morton N, Dannenberg A.
Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial
infarction.
J. A. M. A. 1986; 256 : 2540-2544
- 76 - Seed M, Hoppichler F, Revealey D, McCarthy S, Thompson G,
Boerwinkle E, Utermann G.
Relation of serum lipoprotein (a) concentration and
apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in
patients with familial hypercholesterolemia.
N. Engl. J. Med. 1990; 322 : 1494-1499
- 77 - Shirai K, Barnhart R, Jackson R.
Hydrolysis of human plasma high density lipoprotein
phospholipids and triglycerides by hepatic lipase.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1981; 256 : 5646-54
- 78 - Solyom A.
Effect of androgens on serum lipids and lipoproteins.
Lipids. 1971; 7 : 100-5
- 79 - Sorva R, Kuusi T, Dunkel L, Taskinen M.
Effects of endogenous sex steroids on serum lipoproteins
and postheparin plasma lipolytic enzymes.
J. C. E. M. 1988; 66 : 408-13

- 80 - Sorva R, Kuusi T, Taskinen M, Perheentupa J, Nikkila E.
Testosterone substitution increases the activity of lipoprotein lipase and hepatic lipase in hypogonadal men. Atherosclerosis. 1988; 69 : 191-7
- 81 - Staels B, Auxwerx J, Chan L, Van Tol A, Rosseneu M, Verhoeven G.
Influence of development, estrogens, and food intake on apolipoprotein A1, AII and E mRNA in rat liver and intestine. J. Lipid. Res. 1989; 30 : 1137-1145
- 82 - Stephanick M, Williams P, Krauss R, Terry R, Vranisan K, Wood P.
Relationships of plasma estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin with lipoproteins, apolipoproteins, and high density lipoprotein subfractions in men. J. C. E. M. 1987; 64 : 723-29
- 83 - Tang J, Srivastava R, Krul E, Baumann D, Pflieger B, Kitchens R, Schonfeld G.
In vivo regulation of apolipoprotein A1 gene expression by estradiol and testosterone occurs by different mechanisms in inbred strains of mice. J. Lipid. Res. 1991; 32 : 1571-85
- 84 - Takeda R, Tatami R, Veda K, Sagara H, Nakabayashi H, Mabuchi H.
The incidence of pathogenesis of hyperlipidemia in 16 consecutive acromegalic patients. Acta Endocrinol. 1982; 100 : 358-362
- 85 - Takeda R, Tatami R, Veda K, Haba T, Kawato M, Nakabayashi H, Mabuchi H.
Secondary type V hyperlipoproteinemia in a acromegalic patient without overt diabetes. Endocrinologie. 1982; 5 : 140-148
- 86 - Thompson P, Cullinane E, Saritelli A, Sady M, Herbert N.
J. A. M. A. 1989; 261 : 1165-74
- 87 - Tikkanen MJ, Nikkilä EA, Kuusi T, Sipinen S.
High density lipoprotein 2 and hepatic lipase : reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. J. C. E. M. 1982; 54 : 1113-1118
- 88 - Turpin G.
Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies? Laboratoires Fournier-Thylmer, Nouvelle édition 1991.

- 89 - Utermann G.
The mysteries of Lipoprotein (a).
Science. 1989; 246 : 904-910
- 90 - Valdemarsson S, Hedner P, Nilsson P.
Increase in hepatic lipase activity after testosterone
substitution in men with hypogonadism of pituitary origin.
Acta Med. Scand. 1987; 221 : 363-6
- 91 - Van Tol A, Van Gent G, Jansen H.
Degradation of high density lipoprotein by heparin
releasable liver lipase.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1980; 36 : 589-96
- 92 - Vermeulen A, Deslypere JP.
Long-term transdermal dihydrotestosterone therapy: effects
on pituitary gonadal axis and plasma lipoproteins.
Maturitas. 1985; 7 : 281-7
- 93 - Vu Dac N, Mezdour H, Parra H, Luc G, Luyere I, Fruchart
JC.
A selective bi-site immunoenzymatic procedure for human
Lp(a) lipoprotein quantification using monoclonal
antibodies against apo(a) and apoB.
J. Lip. Res. 1989; 30 : 1437-1443
- 94 - Webb O, Laskarzewski P, Glueck C.
Severe depression of high density lipoprotein cholesterol
levels in weight lifters and body builders by self-
administered exogenous testosterone and anabolic-
androgenic steroids.
Metabolism. 1984; 33 : 971-75
- 95 - Weinstein R, Kelch R, Jenner M, Kaplan S, Grumbach M.
Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the
normal and abnormal testis before and after human
chorionic gonadotropin.
J. C. E. M. 1974; 53 : 1-7
- 96 - Wright F, Mowszowicz I, Mauvais-Jarvis P.
Urinary 5 alpha androstane 3 alpha, 17 beta diol
radioimmunoassay: a new clinical evaluation.
J. C. E. M. 1978; 47 : 850-6
- 97 - Wicklund O, Angelin B, Olofsson S, Eriksson M, Fager G,
Berglund L, Bondjers G.
Apolipoprotein (a) and ischaemic heart disease in familial
hypercholesterolemia.
Lancet. 1990; 335 : 1360-1363

Table des matières

INTRODUCTION.....	12
CHAPITRE I : NOTIONS SUR L'HYPOGONADISME.....	13
I - DEFINITION.....	14
II- CLASSIFICATION.....	14
A - Hypogonadisme d'origine centrale.....	14
B - Hypogonadisme périphérique ou d'origine testiculaire.....	19
III - METABOLISME DE LA TESTOSTERONE.....	26
CHAPITRE II : LES LIPIDES.....	28
I - INTRODUCTION.....	29
II - LES LIPOPROTEINES.....	30
A - Les Chylomicrons.....	30
B - Les VLVL.....	31
C - Les HDL.....	32
D - Les LDL.....	35
E - Lipoprotéine (a).....	36
III - LES PRINCIPALES APOLIPOPROTEINES.....	38
A - Définition.....	38
B - Apolipoprotéine A1.....	38
C - Apolipoprotéine B.....	39
D - Apolipoprotéine CII.....	40

	E - Apolipoprotéine E.....	41
IV -	LES PRINCIPALES ENZYMES LIPOLYTIQUES.....	42
	A - La lipoprotéine lipase.....	42
	B - La lipase hépatique.....	43
CHAPITRE III : ETUDES RETROSPECTIVES DES PROFILS LIPIDIQUES.		49
	I - ETUDE N°1.....	50
	A - Malades-Méthodes.....	50
	B - Résultats.....	51
	C - Discussion.....	52
	II - ETUDE N°2.....	61
	A - Malades-Méthodes.....	61
	B - Résultats.....	62
	C - Discussion.....	63
	III - ETUDE N°3.....	81
	A - Malades-Méthodes.....	81
	B - Résultats.....	82
	C - Discussion.....	82
CONCLUSION.....		86
BIBLIOGRAPHIE.....		88

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A L'IMPRIMERIE N° 18

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

Cette étude rétrospective des profils lipidiques d'hommes jeunes euthyroïdiens en hypogonadisme permet de mettre en évidence des dyslipidémies athérogènes en rapport avec l'hypotestostéronémie. Elles sont surtout de type IIb et IIa, et prédominent sur les LDL et apoB. Ces anomalies évoluent favorablement sous l'effet de la testostérone à des concentrations physiologiques indépendamment de l'index de masse corporelle. La testostérone agit en stimulant la lipoprotéine lipase et la triglycéride lipase hépatique.

La présence de taux de Lp(a) élevés est constatée pour la première fois dans une population d'hommes jeunes traités pour un hypogonadisme. Cette anomalie est prépondérante dans les cas où l'hypogonadisme est d'origine centrale. Elle s'associe le plus souvent à une hyperlipidémie de type IIb. L'influence de l'hormone de croissance est évoquée. Les variations de la testostéronémie n'influencent pas les taux de Lp(a).

L'homme en hypogonadisme est donc exposé aux accidents cardio-vasculaires à cause du profil athérogène des dyslipidémies rencontrées. L'apport du dosage de la Lp(a) permet de sélectionner une population à haut risque cardio-vasculaire. Cependant, le mécanisme de l'élévation de la Lp(a) doit être mis en évidence et le rôle de l'hormone de croissance précisé.

MOTS CLES :

HYPOGONADISME MASCULIN

TESTOSTERONE

LIPIDES

LIPOPROTEINES

APOLIPOPROTEINES