

RÉSUMÉ : Au delà du contrôle de la fonction sexuelle, les androgènes exercent de multiples fonctions physiologiques dont un rôle cardio-vasculaire important. Le récepteur spécifique aux androgènes permet à la testostérone de médier la trophicité des cardiomyocytes à l'état physiologique et probablement aussi dans l'hypertrophie adaptatrice. Dans la décompensation cardiaque, les androgènes influenceraient le taux de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF). Au niveau des vaisseaux, les stéroïdes sexuelles favorisent la vasodilatation périphérique, notamment la vasodilatation coronaire (*in vitro* et *in vivo*). La diminution des taux de testostérone libre influence le bilan lipidique dans le sens d'une évolution vers un profil pro-athérogène (diminution des HDL et augmentation des LDL). Un déficit de la fonction androgénique est fréquemment présent chez les patients développant une maladie coronaire précoce.

Le rôle physiologique des androgènes dans les différents équilibres du système cardiovasculaire justifie des études prospectives pouvant définir leur participation exacte dans la physiopathologie de la décompensation comme de l'athérogenèse et fait entrevoir l'évaluation clinique de leur emploi comme thérapeutique possible dans ces 2 importantes situations pathologiques

INTRODUCTION

La modulation de la fonction cardiovasculaire par les hormones sexuelles est illustrée par l'apparition prématurée des maladies liées aux lésions athéromateuses dans le sexe masculin; cette interdépendance entre statut hormonal et pathologie ischémique a sous-tendu l'hypothèse jusqu'ici prédominante de la protection possible apportée par les oestrogènes et a justifié l'emploi de ces derniers en prévention primaire, mais force est de constater l'échec de cette hypothèse observé dans l'étude «Women Health Study»; notre compréhension du rôle physiologique et thérapeutique potentiel des hormones sexuelles reste donc limité.

Dans ce contexte, la fonction androgénique n'a pas encore été évaluée avec la même précision que le déficit oestrogénique de la ménopause qui marque l'accélération de la pathologie vasculaire dans le sexe féminin. On observe à la fois une incidence nettement accrue de l'athéromasie dans le sexe masculin et, paradoxalement, un déficit de la fonction androgénique dans la maladie ischémique précoce.

On a également bien établi le rôle des androgènes comme facteur trophique myocardique,

HEART AND ANDROGENS

SUMMARY : Beyond sexual function regulation, male steroids are operative in several physiologic homeostatic systems including the cardiovascular system. By ways of specific androgen receptors, testosterone can mediate cardiomyocyte trophicity, in physiologic states as in diseases involving cardiac hypertrophy. Androgenic hormones also regulate pathologic levels of inflammatory cytokines as IL-6 or TNF, in advanced heart failure. They also mediate vascular resistance with, *in vitro* and *in vivo*, proved coronary vasodilatation. Reduced free testosterone serum levels (age-mediated or in premature coronary artery disease patients (CAD) promote a pro-atherogenic lipid profile expressed as HDL-cholesterol decrease and up-regulation of triglycerids levels). The latter observation has relevant clinical significance for evaluation and treatment of CAD disease.

As most of normal and diseased cardiovascular system functions are influenced by androgens, we can foresee an increasing interest for further evaluation of their physiologic implications as well as for large and rigorous studies of their therapeutic potential in two leading disabling pathologies, CAD and heart failure.

KEYWORDS : Androgens - Heart failure - Testosterone - Lipidic profile - Coronary artery disease

comme modulateur du tonus vasculaire, comme médiateurs du bon fonctionnement d'autres systèmes endocriniens tels que la fonction insulinaire et l'axe GH-IGF1, eux aussi importants pour l'intégrité du système vasculaire.

Face à ces données et devant l'intérêt croissant pour les «hormonothérapies», il est justifié de proposer une réactualisation de ces liaisons entre hormones mâles et système cardio-vasculaire.

PHYSIOLOGIE DES HORMONES ANDROGÉNIQUES

La physiologie complexe de la testostérone débute par sa production - pour 95 %- dans les cellules à capacité endocrine situées dans le testicule, les cellules de Leydig, sous l'action pulsatile des gonadotrophines hypophysaires, la FSH et la LH; ces dernières sont sous contrôle - également pulsatile - de la GnRH hypothalamique (Fig. 1). La LH entretient dans les cellules de Leydig la différenciation et la spécialisation cellulaires nécessaires à la synthèse de la testostérone. Celle-ci exerce un rétrocontrôle négatif de la fonction hypothalamo-hypophysaire. La testostérone est sécrétée dans le sang, mais aussi dans le testicule où elle exerce des effets paracrines. Son activité tissulaire est régulée par 3 paramètres qui sont sa concentration plasma-

(1) Etudiant deuxième doctorat. (2) Professeur Ulg, Chef de Service, Service universitaire d'endocrinologie, unité de psychoneuroendocrinologie CHU et CHR Citadelle.

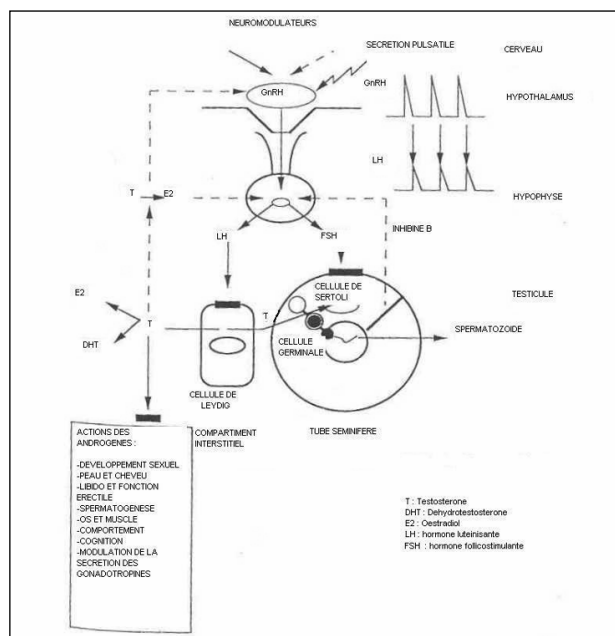


Fig.1. Régulation de la synthèse des androgènes

tique, sa métabolisation tissulaire et la sensibilité spécifique de chaque tissu aux androgènes.

La concentration sanguine de la testostérone montre une variation circadienne et circannuelle; elle est affectée par le poids (et la masse grasseuse) et l'âge (1) avec chute progressive des concentrations de testostérone. Une étude danoise (2) a établi une corrélation positive entre tabagisme actif et testostérone. Dans la circulation, seulement 1 à 2 % de la testostérone circule sous forme libre; le reste est liée soit à l'albumine, soit pour 30 % à la sex hormone binding globuline (SHBG), produite par le foie. Les variations de concentration de la SHBG module de façon inversement proportionnelle la fonction androgénique en modifiant la fraction libre - bioactive - de la testostérone. La concentration de la SHBG s'élève avec l'âge ou dans certaines circonstances pathologiques comme la cirrhose, l'hyperthyroïdie, l'oestrogénothérapie.

La testostérone libérée peut emprunter quatre voies métaboliques tissulaires différentes (figure 2). Principalement dans le muscle strié, son premier mode d'action est direct sans métabolisation tissulaire. Elle peut aussi (pour 5 à 10 %) subir un effet d'amplification par métabolisation par la 5-alpha-réductase en un androgène plus puissant, la dihydrotestostérone (DHT). Cette voie est préférentielle au niveau des organes cibles spécifiques, comme les organes génitaux externes du fœtus, les follicules pileux à la puberté, la prostate. Une quantité limitée (0,1 %) est transformée en oestradiol par l'aromatase (surtout dans le tissu adipeux, l'os et le cerveau). La testostérone non utilisée

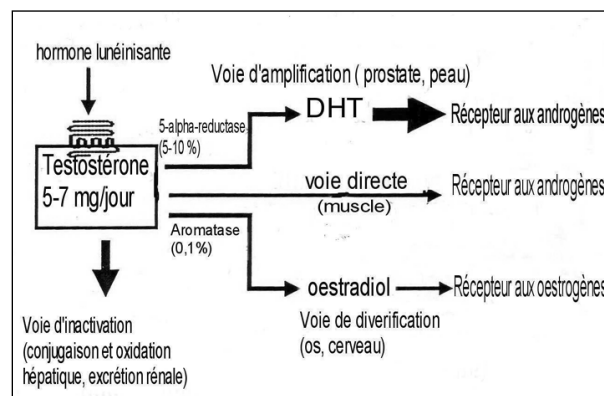


Fig.2. Voies d'activation de la testostérone.

au niveau tissulaire est métabolisée par oxydation et conjugaison au niveau hépatique en catalites excrétés par voie rénale.

Testostérone et DHT se lient à un récepteur nucléaire, le complexe ligand-récepteur agissant comme facteur promoteur de la transcription de séquences d'ADN régulatrices de nombreux gènes. Ce récepteur a été identifié dans presque tous les tissus, mais la sensibilité tissulaire aux androgènes dépend de la densité tissulaire de ces récepteurs, de leur polymorphisme, de leur rétrocontrôle intra-cellulaire via une série de mécanismes co-régulateurs et selon également la densité tissulaire en enzymes catalyseurs des androgènes.

Cinq % de la testostérone est produite hors des testicules. D'autres hormones exercent des effets androgéniques; ce sont la déhydroépiandrosterone (DHEA) et son composé sulfaté, la DHEA-S, synthétisées dans les zones fasciculée et réticulée des glandes surrénales sous le contrôle positif de l'ACTH. Avec l'androsténédione, elles sont converties en périphérie en androgènes plus puissants, testostérone et DHT. Plus que pour les autres hormones, les taux plasmatiques de la DHEA et du DHEA-S diminuent avec l'âge. Ainsi, au delà de 20 ans, le déclin est de 10 % par décade (3).

ANDROGÈNES ET FONCTION MYOCARDIQUE

L'influence des androgènes sur le cœur est nettement suggérée par les variations phénotypiques observées entre les deux sexes. Ainsi, à poids corrigé, le cœur du mâle est plus développé que celui de la femelle dans plusieurs espèces (4).

Les manipulations in vivo par l'administration d'androgènes augmentent le poids du cœur et la performance ventriculaire (5-7), pouvant aboutir chez certains athlètes à des hypertrophies cardiaques pathologiques (8-9). On a

confirmé la présence d'un récepteur aux androgènes sur les myocytes cardiaques (tant au niveau ventriculaire que atrial), et mis en évidence l'ARN messager codant pour le récepteur aux androgènes dans le myocarde humain (10). La liaison de la testostérone à son récepteur provoque la transcription de plusieurs gènes dont celui de la chaîne lourde de la myosine (11). A l'opposé, la castration résulte en une diminution de la fraction d'éjection et de la fonction diastolique, avec altération de la composition de la chaîne lourde de la myosine (7). Ainsi, les androgènes ont un effet direct sur la trophicité cardiaque.

Ces découvertes pourraient mener à de nouveaux concepts - basés sur la modulation du métabolisme stéroïde - dans la pathogénie de certaines hypertrophies cardiaques. On démontre dans des cœurs hypertrophiés (chez des patients souffrants d'une cardiopathie dilatée) une augmentation du métabolisme de la testostérone, notamment une surexpression du gène codant pour la 5-alpha-réductase et une production accrue de DHT (12). Egalement, dans les cœurs hypertrophiés, le gène codant pour le récepteur aux androgènes est surexprimé (12).

Chez les patients en insuffisance cardiaque, s'observent des taux de testostérone abaissés proportionnellement à la sévérité de la dysfonction myocardique (13-14). Un lien potentiel serait l'effet des cytokines activées lors de la progression de la décompensation cardiaque, notamment le Tumor Necrosis Factor (TNF) et l'Interleukine-6 (IL-6) (15). Le TNF, issu principalement des macrophages et aussi des myocytes du cœur décompensé, interfère avec la synthèse et le catabolisme du muscle squelettique et réduit la production de testostérone (16). A l'inverse, diverses études montrent un effet régulateur des androgènes sur l'activité des cytokines. Les androgènes diminuent la sécrétion d'IL-6 par les monocytes humains. Divers recherches (*in vitro* et *in vivo*) sur les macrophages d'animaux montrent que la testostérone, la DHT, la DHEA diminuent la production de TNF, d'IL-1 et d'interféron-gamma. Sans pouvoir exclure un déficit central de la stimulation hypothalamique - comme dans toute maladie chronique -, il paraît probable que l'hypogonadisme est en corrélation avec des taux élevés de cytokines et participe ainsi à la physiopathologie de la décompensation cardiaque. Ces éléments forment la base d'une thérapie androgénique potentielle évaluée dans une étude en cours contrôlant l'efficacité *versus* placebo de la testostérone en application transdermique chez les décompensés (17).

ANDROGÈNES ET FONCTION VASCULAIRE

Le récepteur aux androgènes est exprimé dans toutes les cellules de la paroi artérielle, endothélium et fibres musculaires lisses notamment, également dans les macrophages et les plaquettes (18). Le sexe masculin se caractérise par son expression accrue dans ces différents compartiments cellulaires (19). De fortes doses de testostérone induisent une vasodilatation artérielle, effet reconnu dans de multiples lits vasculaires. Ainsi, chez l'homme, son injection à des concentrations physiologiques et supra-physiologiques induit une dilatation (jusqu'à 4,5 %) de l'artère coronaire et améliore le débit coronaire (jusqu'à 17,5 %) chez des sujets avec lésions coronaires athéroscléreuses (20). La rapidité d'apparition, comme la reproductibilité de cette vasodilatation après cyprostérone ou d'autres anti-androgènes spécifiques, ont fait rechercher un mécanisme non-hormonal, non génomique; elle est en fait induite par une inhibition des courants d'influx calciques dépolarisants (21). Néanmoins, la testostérone étant convertie en oestradiol par l'aromatase, il reste la possibilité que l'oestradiol participe à l'effet vasodilatateur, mais des études *in vivo* montrent que les oestrogènes n'ont pas un effet direct relaxant sur les artères coronaires.

A l'opposé, les taux physiologiques de testostérone paraissent faciliter une vasoconstriction artérielle. Appliquant les techniques d'échographie à haute définition de l'artère brachiale, on démontre une réduction des réserves vasodilatrices endothélium - dépendantes (post-hyperémie) chez le sujet d'âge moyen normal par rapport aux patients hypogonadiques, spontanés ou post-castration comme les sujets porteurs de néoplasies prostatiques avancées (22). Considérée comme une des premières manifestations de la maladie vasculaire (23), cette observation (limitation de la réactivité à un stimulus vasodilatateur) est un lien possible entre androgènes et prématurité de la coronaropathie dans le sexe masculin.

Les androgènes modifient aussi une autre fonction-clé de l'endothélium, le contrôle du transfert trans-endothelial des cellules monocytaires et du cholestérol. Chez le lapin mâle rendu hypercholestérolémique s'observe une adhésion accrue des monocytes à l'endothélium aortique (24). Les cultures de cellules endothéliales humaines, prélevées au cordon ombilical chez le garçon, synthétisent une quantité accrue de molécules d'adhésion comme le VCAM (Vascular Cellular Adhesion Molecule) (25). La transformation des macrophages en cellules spumeuses est facilitée par la testostérone qui

surexprime le scavenger récepteur responsable de la surcharge des macrophages en cholestérol (26). Signalons que les oestrogènes s'opposent notamment à ces 2 derniers effets.

La régulation paracrine du tonus artériel par l'endothélium pourrait aussi être modulée par la testostérone qui développe en culture de tissu une inhibition de la NO- synthétase inductible; le mécanisme reste à élucider (27).

La testostérone accentue l'apoptose des cellules endothéliales (28) et, par contre, stimule la multiplication des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle (29).

Ce résumé des propriétés vasculaires de la testostérone amènent à trois conclusions. Plusieurs mécanismes décrits ci-dessus dégagent un profil pro-athérogène des androgènes et permettent d'expliquer la prématurité (5 à 7 ans) des maladies cardiovasculaires des sujets mâles, observation relevée dans presque toutes les populations (30) et notée au-delà des variations inter-sexe des facteurs proathérogènes tels que le tabac et l'obésité notamment. Cela impose aussi une grande prudence dans l'essai d'emploi de la testostérone pour contrôler l'hypogonadisme souvent observé chez les coronariens (voir ci-dessous). Par contre, chez les patients décompensés, de fortes doses de testostérone (supra-physiologiques) apportent un effet vasodilatateur, avec chute des résistances vasculaires globales, réduction de la congestion pulmonaire, mais aussi amélioration des débits régionaux, notamment musculaires squelettiques. Ces effets s'ajouteraient utilement à l'impact trophique direct sur les cardiomyocytes. On évoque aussi l'inhibition du catabolisme induit par les glucocorticoïdes et la restauration d'une masse musculaire adéquate améliorant le bien-être du patient décompensé (dont la fatigue et la faiblesse sont des aspects majeurs de la morbidité).

ANDROGÈNES ET MALADIE CORONARIENNE

L'ensemble de ces éléments physiopathologiques liant statut androgénique et prématurité masculine de la maladie cardio-vasculaire ne devrait théoriquement pas laisser de place à l'emploi de la testostérone dans la maladie coronarienne. Néanmoins, des études prospectives débutent et sont certainement souhaitables, justifiées par les observations suivantes : hypogonadisme fréquent de patients coronariens, profil proathérogénique de l'hypotestostéronémie et efficacité du traitement à base de testostérone sur l'ischémie électrique de sujets coronariens

Dans la population de patients coronariens, la prévalence d'hypogonadisme est de deux fois

supérieure à celle de la population générale (31). Les taux de testostérone des sujets à bilan coronarographique pathologique sont diminués par rapport aux sujets à coronaires saines (32). En l'absence d'études prospectives, la relation de causalité entre hypotestostéronémie et maladie coronarienne reste une hypothèse, sans pouvoir exclure une cause commune aux deux phénomènes. La même corrélation entre morbidité cardio-vasculaire et taux abaissé de sulfate de DHEA se note dans un suivi de 9 ans (Massachusetts Male Aging Study) (33), mais là aussi, l'explication de ces observations reste non concluante; ce paramètre hormonal se réduit physiologiquement tôt dans la vie après un pic vers l'âge de vingt ans; cet androgène est peu puissant; les études prospectives n'ont pas confirmé les résultats des études observationnelles.

Une seconde observation est apportée par la cohorte danoise (2) de l'étude multicentrique européenne Monica centrée sur l'épidémiologie de la maladie ischémique. Elle s'est attachée à étudier les corrélations entre lipides et hormones sexuelles. Dans un échantillon de 508 sujets mâles bien-portants, âgés de 41 à 72 ans, les dosages d'oestradiol, de testostérone, de SHBG et du rapport de ces 2 derniers (défini comme le FAI pour Free Androgen Index) n'ont établi aucune corrélation entre ces hormones et le cholestérol total ou le LDL-cholestérol, hormis leur élévation dans le quartile de la population avec les taux les plus élevés d'oestradiol. Par contre, les triglycérides se réduisent quand les taux de testostérone et de SHBG s'élèvent, mais augmentent proportionnellement avec le FAI. Le HDL se profile en miroir, s'élevant avec les taux hormonaux et se réduisant en proportion au FAI. Se définit ainsi un profil proathérogène associant un HDL abaissé, des triglycérides élevés avec un taux abaissé de testostérone, de SHBG et une élévation du FAI. Les taux d'androgènes chutent proportionnellement à l'élévation pondérale. La testostérone est significativement plus élevée chez les sujets fumeurs, même après correction de la variable pondérale. Avec l'âge, on n'observe pas dans cette population de chute de la testostérone mais l'âge s'associe à une élévation de la SHBG et dès lors à une diminution du FAI. Dans cette étude, on a, en outre, établi la relation inverse entre pression artérielle systolique et taux hormonaux, ainsi que la meilleure compliance artérielle chez les sujets masculins à haut taux d'oestradiol.

Une étude d'intervention (34) montre que des hommes avec un taux bas de testostérone ont des facteurs de risque cardio-vasculaire plus élevés incluant une hausse des triglycérides et du cholestérol total, ainsi qu'une baisse du cholestérol

HDL et de l'apolipoprotéine A1. Des injections de testostérone pour atteindre une concentration normalisée ont montré une baisse du cholestérol total et LDL, tout en augmentant le HDL.

Le mécanisme d'interaction entre les androgènes et les lipoprotéines reste inconnu. Cependant, les perturbations des concentrations de la SHBG joueraient un rôle - clé dans la pathogénèse des désordres lipidiques, par une relation entre le cholestérol HDL et la SHBG. Pour expliquer cette interaction SHBG/HDL, Pugeat et al. (35) suggèrent que les stéroïdes sexuels moduleraient la biosynthèse et l'activité de la lipoprotéine lipase hépatique, enzyme-clé dans la régulation des HDL, stimulée par les androgènes et inhibée par les oestrogènes.

Un autre mécanisme possible serait un effet de la SHBG sur le métabolisme des HDL via un récepteur à la SHBG non-identifié. Par ailleurs, la SHBG est associée au métabolisme du glucose, les taux de SHBG sont négativement corrélés avec ceux de l'insuline, celle-ci diminuant la synthèse de SHBG in vitro (36).

Outre ses effets sur le profil lipidique, la testostérone possède d'autres propriétés qui affectent la fonction sanguine (34). Ainsi, la testostérone influence le système de la coagulation en augmentant l'activité des récepteurs au thromboxane A2 et l'agrégabilité plaquettaire, mais elle renforce également le système fibrinolytique et l'activité de l'antithrombine III.

Les androgènes surrénaliens, eux aussi, peuvent interférer avec les processus athérogènes. Ils influencent des enzymes telles que la glucose-6-phosphate déshydrogénase (37), qui modifie le spectre lipidique. Ils inhibent l'oxydation des LDL (38), l'agrégation des plaquettes (39), améliorent la fibrinolyse (37) et diminuent les taux plasmatiques de l'antigène de l'activateur tissulaire du plasminogène (40).

Chez l'homme, de petites études (16) ont évalué le bénéfice d'un traitement par testostérone chez des sujets de sexe masculin souffrants d'angor. Il a été ainsi démontré une réduction de la fréquence des crises d'angor, une amélioration de la tolérance et de la durée de l'exercice, une diminution des symptômes et, enfin, une augmentation de la durée de l'exercice à effectuer pour produire un sous-décalage de 1mm du segment ST lors d'un exercice. Ceci pourrait être expliqué par les actions de la testostérone au niveau vasculaire.

CONCLUSIONS

Les principales interactions entre androgènes et système cardio-vasculaire se résument aux points suivants :

Les modulations de la physiologie vasculaire par les hormones mâles aux taux physiologiques induisent un état proathérogène qui explique la prématurité de la maladie dans le sexe masculin.

Les androgènes ont un effet trophique sur les cardiomyocytes. Ils modulent la réponse du cœur décompensé aux cytokines inflammatoires et, à l'opposé, régulent l'hypertrophie ventriculaire. Dans nos populations, où l'incidence de la décompensation cardiaque est sans cesse croissante, l'évaluation de l'importance de l'hypogonadisme chez le décompensé pourrait aboutir à la proposition d'une substitution androgénique.

Les hormones mâles ont une fonction vasodilatatrice, y compris sur les vaisseaux coronariens; cette propriété participerait à un effet bénéfique chez les patients décompensés, mais aussi comme mécanisme coronarodilatateur potentiel; la participation d'un déficit androgénique relatif mériterait d'être évaluée dans l'hypertension artérielle.

Le profil lipidique proathérogène associés à l'hypogonadisme fréquemment observé chez les patients à risque vasculaire évolutif requiert la confirmation de ces données sur de plus larges populations pour savoir si l'abaissement des taux d'hormones mâles joue un rôle causal et possède un pouvoir prédictif dans la maladie cardiovasculaire. Une autre étape serait de démontrer l'utilité d'une correction thérapeutique. Seules des études prospectives randomisées pourront vérifier cette hypothèse.

L'engouement thérapeutique pour l'hormonothérapie par androgènes n'en n'est probablement qu'à ses débuts; il reste à définir actuellement par l'expérience clinique soigneuse quel androgène assure la meilleure substitution physiologique, à quelles doses et selon quel mode d'administration, sans qu'il augmente dangereusement le risque de cancer prostatique.

RÉFÉRENCES

1. Stearns EI, Mac Donnel JA, Kaufman Bj et al. — Declining testicular function with age. *Am J Med*, 1974, **57**, 761-766
2. Gyllenberg J, Susane L, Borch-Johnsen K et al. — Cardiovascular risk factors in men : the role of gonadal steroids and sex hormone binding protein. *Metabolism*, 2001, **50**, 882-888
3. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M et al. — The plasma levels of DHEAS are decreased in patient with chronic heart failure in proportion to severity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 1834-1840.

4. Silver MD. — Cardiovascular pathology. Deuxième édition. Churchill Livingstone, New York, 1991.
5. Schaible TF, Malhotra A, Ciambrone G et al. — The effect of gonadectomy on left ventricular function and cardiac contractile proteins in male and female rats. *Circ Res*. 1984, **54**, 38-49.
6. Malhotra A, Buttrick, Scheuer J et al. — Effects of sex hormones on development of physiological and pathological hypertrophy in male and female rat. *Am J physiol*. 1990, **25**, 866-871
7. Scheuer J, Malhotra A, Schaible TF et al. — Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts. *Circ Res* 1987, **61**, 12-19.
8. Melchert RB, Herron TJ, Welder AA. — The effect of anabolic-androgenic steroids on primary myocardial cell cultures. *Med Sci Sports Exerc*, 1992, **24**, 206-212
9. Campbell SE, Farb A, Weber KT. — Pathologic remodelling of the myocardium in a weightlifter taking anabolic steroids. *Blood press*. 1993, **2**, 213-216
10. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH et al. — Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation*. 1998, **98**, 256-261
11. Morano I, Gerstener J, Ruegg JC, et al. — Regulation of myosin heavy chain expression in the hearts of hypertensive rats by testosterone. *Circ Res*, 1990, **66**, 1585-1590.
12. Thum T, Borlak J. — Testosterone, cytochrome P450 and cardiac hypertrophy. *FASEB J*, 2002, **16**, 1537-1549
13. Tappler B, Katz M. — Pituitary-gonadal dysfunction in low- output cardiac failure. *Clin Endocrinol*, 1979, **10**, 219-226
14. Noirhomme P, Jaquet L, Underwood M et al. — The effect of chronic mechanical circulatory support on neuroendocrine activation in patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, **16**, 63-67.
15. Seta V, Shan K, Bozkurt B, et al. — Basic mechanisms in heart failure : the cytokine hypothesis. *J Card Fail*, 1996, **2**, 243-9.
16. Pugh PJ, English KM, Jones TH et al. — Testosterone : a natural tonic for the failing heart ? *QJM*, 2000, **93**, 689-694.
17. Gregory CW, He B, Wilson EM. — The putative androgen receptor-A form results from in vitro proteolysis. *J mol Endocrinol* 2001, **27**, 3 09-319.
18. Coats A. — Origin of symptoms in patients with cachexia with special references to weakness and shortness. *Int J cardiol* 2002, **85**, 133-139
19. Higashiura K, Mathur RS, Halushka PV. — Gender-related differences in androgen regulation of thromboxane A2 receptors in rat aortic smooth muscle cells. *J cardiovasc pharmacol*, 1991, **29**, 311-215.
20. Webb CM, Mc Neill JG, Hayward CS et al. — Effect of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*, 1999, **100**, 1690-1696
21. English KM, Jones RD, Jones JH et al. — Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium channel antagonist action. *J Endocrinol Invest*, 2002, **25**, 455-8
22. Herman Sm, Robinson JT, Mc credie RJ. — Androgens deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Artheroscler Tromb Vasc Biol*, 2002, **17**, 2004-2009
23. Raitakari OT, Celemajer DS. — Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, **50**, 397-404.
24. Holm P, Andersen HL, Arroe G. — Gender gap in aortic cholesterol accumulation in cholesterol-clamped rabbits : role of endothelium and mononuclear-endothelial cell interaction. *Circulation*, 1998, **98**, 2731-2737.
25. McGratj KCY, Sader MS, Nakla S et al. — Androgens up regulate VCAM-1 in a gender specific manner via NFkB- dependent pathway in human endothelial cells. Program of the 51 st annual scientific meeting of the cardiac society of australia and New zealand, Adelaide, Australia 2003 (abstract)
26. McCrohon JA, Death AK, Nakla S et al. — A ndrogen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis. *Circulation*, 2000, **101**, 224-226
27. Friedl R, Brunner M, Moeslinger T et al. — Testosterone inhibits expression of inducible nitric oxide synthase in murine macrophages. *Life sci*, 2000, **68**, 417-429.
28. Ling S, Dai A, Williams MR. — Testosterone enhance apoptosis-related damage in human vascular endothelial cells. *Endocrinology*, 2002, **143**, 1119-1125.
29. Fujimoto R, Morimoto I, Morita E. — Androgens receptors, 5alpha reductase activity and androgens-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J steroid Biochem Mol Biol*, 1994, **50**, 169-174
30. *The world health report 2002*. Geneva, World Health Organisation.
31. Morris P, Pugh PJ, Hall J et al. — The relation ship between smoking, statin therapy and testosterone in men with coronary artery disease. *Endocrine Abstracts*, 2002, **248**
32. English K, Mandour O Steeds RP, et al. — Men with coronary artery disease have a lower levels of testosterone than those with normal coronary angiograms. *Eur Heart J*, 2000, **21**, 890-894
33. Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, et al. — Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men : prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001, **153**, 79-89.
34. Shapiro J, Christianaj J, Frishman W et al. — Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drugs. *Am J Ther*, 1999, **6**, 167-174.
35. Pugeat M, Moulin P, Cousin P et al. — Interrelations between sex -hormone binding globulin, plasma lipoproteins and cardiovascular risks. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1995, **53**, 567-572
36. Loukorvaara M, Carson M, Adlercreutz H. — Regulation of production and secretion of sex-hormone binding globulin in HepG2 cell culture by hormones and growth factors. *J clin Endocrinol Metab*, 1995, **80**, 160-164
37. Porsova-Dutoit, Sulcova J. — Do DHEA/DHEAS play a protective role in coronary heart disease ? *Physiol Res*, 2000, **49**, 43-56.
38. Khalil A, Lehoux JG, Wagner RJ et al. — Dehydroepiandrosterone protects low density lipoproteins against peroxidation by free radicals produced by gamma-radiolys of ethanol-water mixture. *Atherosclerosis*, 1998, **136**, 99-107
39. Jesse RL, Loesser K, Eich DM et al. — Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, **774**, 281-290
40. Beer NA, Jakubowicz DK, Madd DW et al. — Dehydroepiandrosterone reduces plasmaplasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasma activator antigen in men. *Am J Med Sci*, 1996, **311**, 205-210

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J.J. Legros, Endocrinologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège