INFLUENCE DES ANDROGÈNES SUR L'AXE SOMATOTROPE : intérêt dans le traitement de l'ostéoporose postandropausique ?

J.C. BOLOGNE (1), J.J. LEGROS (2)

RESUME : Les androgènes, via leur aromatisation en oestrogènes, stimulent la sécrétion d'hormone de croissance. Leur influence sur l'IGF1(insulin-like growth factor 1 ou somatomédine C) n'est pas aussi claire, certaines études ayant observé une augmentation de l'IGF1 sérique lors d'un traitement par testostérone et d'autres pas. La voie d'administration, *per os* ou transdermique, pourrait avoir une influence, comme c'est le cas lors d'un traitement hormonal substitutif par oestrogènes chez les femmes ménopausées, la voie *per os* diminuant l'IGF1 sérique chez ces femmes alors que la voie transdermique entraine selon les études une diminution, une augmentation, ou est sans effet sur le taux d'IGF1.

INFLUENCE OF ANDROGENS ON THE SOMATOTROPE AXIS : INTEREST IN THE THERAPY OF POSTANDROPAUSIS OSTEOPOROSIS ?

SUMMARY : Androgens, via aromatization in estrogens, stimulate growth hormone secretion. Their influence on IGF1 (insulin-like growth factor 1, or somatomedin C) are not so clear. Some studies have observed an increase of IGF1 with testosterone therapy and some other not. The way of administration, *per os* or transdermic, may have an influence, like the hormonal substitutive therapy of postmenopausal women. Oral estrogen therapy decreases IGF1 levels in postmenopausal women and increases GH secretion. IG1 level is variably reduced, unaffected or increased by transdermal estrogen. High dose transdermal estrogen did not affect basal level of IGF1, but reduced the response of IGF1 to GH stimulation. Low dose transdermal estrogen did not alter either baseline or peak IGF1 level.

KEYWORDS : *Androgens- IGF1- GH*

INTRODUCTION

Nous étudierons dans un premier temps l'influence des androgènes sur la sécrétion d'IGF1 (insulin-like growth factor 1) et de GH (growth hormone ou hormone de croissance), puis, étant donné le rôle central de l'aromatisation dans l'action des androgènes, nous aborderons l'effet direct des oestrogènes endogènes et de substitution.

INFLUENCE DE LA TESTOSTÉRONE SUR L'IGF1

A) RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Chez l'homme, les sites de production des androgènes sont le testicule principalement, et dans une moindre mesure la cortico-surrénale.

La testostérone, androgène fort, est présente dans le plasma sous deux formes : libre et liée à SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). C'est la forme libre, largement minoritaire, qui est active biologiquement (1). La production hépatique de SHBG est diminuée par la testostérone, entraînant donc une diminution de la forme liée, et, par conséquent, une augmentation de la forme libre active qui est en équilibre avec la forme liée. Les œstrogènes quant à eux augmentent la synthèse hépatique de SHBG. Il existe une conversion périphérique des androgènes, réalisée par la 5-alpha-réductase qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), hormone encore plus active (1).

L'hormone de croissance (GH), produite par les cellules somatotropes antéhypophysaires agit principalement via l'IGF1, dont la synthèse hépatique est stimulée par la GH. L'IGF1 exerce un feed-back négatif sur la sécrétion hypophysaire de GH.

B) INFLUENCE DES ANDROGÈNES SUR LA GH

Les androgènes, via leur aromatisation en œstrogènes, stimulent la sécrétion de GH (2-4). L'augmentation d'IGF1 lors du traitement par testostérone passe par une augmentation de sécrétion de GH et n'est pas un effet hépatique direct de la testostérone (4).

C) ACTIVATION DE L'AXE SOMATOTROPE PAR LA TESTOSTÉRONE CHEZ L'HOMME ADULTE : ÉVIDENCE DU RÔLE DE L'AROMATISATION

Certains auteurs (5, 6) ont observé une augmentation significative de l'IGF1 sérique lors d'un traitement par testostérone (Tableau I).

TABLEAU I : AUGMENTATION DE L'IGF1 SÉRIQUE LORS D'UN TRAITEMENT PAR TESTOSTÉRONE.

Etudes	Nombre de patients	Traitement	IGF1	P
Andrew Weinberger et al. (1993) (5)	5 hommes hypogonadiques	Testostérone 250 mg IM 1 x/mois pdt 2 mois	↑ 0,9 +/- 0,1- > 1,1 +/- 0,1 U/ml	P < 0,05
Gentili et al. (2002) (6)	8 hommes 60-82 ans 8 hommes 20-40 ans	Testostérone 100 mg IM 1 x/sem. pdt 3 sem.	↑ de 20 %	P = 0,00098
	8 hommes 60-82 ans 9 hommes 20-40 ans	Testostérone 200 mg IM 1 x/sem. pdr 3 sem.	↑ de 40 %	P =0,000005

(1) Etudiant, (2) Chef de Service d'Endocrinologie, CHU, Sart Tilman et Centre Interdisciplinaire de la Ménopause et de l'Andropause, Policliniques Brull.

Ces mêmes auteurs ont également démontré que chez l'homme normal, le tamoxifène, qui bloque les récepteurs aux œstrogènes au niveau hypotalamo-hypophysaire, entraîne une réduction significative de la concentration sérique de GH de 24 heures et de l'IGF1 sérique. Il en est de même chez l'homme hypogonadique traité par testostérone (5).

Le tamoxifène est un antiœstrogène (SERM : «Selective Estrogen Receptor Modulator») qui, au niveau hypothalamo-hypophysaire, entre en compétition avec l'œstradiol pour l'occupation de son récepteur. On observe donc qu'en s'opposant à l'action des œstrogènes au niveau hypothalamo-hypophysaire, on diminue la sécrétion de GH (et par conséquent d'IGF1).

La testostérone joue donc un rôle important dans la modulation de l'axe somatotrope chez l'adulte mâle, et cet effet est partiellement dépendant de l'aromatisation de la testostérone en œstradiol (5).

Par ailleurs, certains auteurs (7) observent que la testostérone n'augmente pas l'IGF1.

MÉCANISME D'ACTION DE LA TESTOSTÉRONE.

A) TESTOSTÉRONE

La possibilité que l'œstradiol soit responsable de l'effet de la testostérone sur l'axe somatotrope a été suggérée par une étude montrant une corrélation significative entre le taux circulant d'œstradiol, mais pas celui de testostérone, et la sécrétion de GH de 24 heures et IGF1 sérique chez les hommes comme chez les femmes (4).

L'administration orale d'œstrogènes réduit l'IGF1 sérique, vraisemblablement par un effet direct des œstrogènes sur le foie. Cela pourrait être un des mécanismes par lesquels les œstrogènes augmentent la GH, car en diminuant l'IGF1, ils diminuent le feed-back négatif exercé sur la sécrétion de GH.

Le taux d'IGF1 chute parallèlement à celui de GH après administration de tamoxifène, mais le foie n'est pas le site majeur d'action du tamoxifène. Bien qu'un effet direct sur la production hépatique d'IGF1 ne puisse être exclu, la chute des concentrations de GH circulante observée lors d'un traitement par tamoxifène suggère fortement que l'impact dominant du tamoxifène sur l'axe somatotrope est une inhibition du relargage de GH au niveau hypothalamo-hypophysaire (5).

L'action des androgènes sur l'anabolisme protéique est probablement médiée par le récepteur aux androgènes et pas par le récepteur aux œstrogènes, à la différence de l'effet que les androgènes exercent sur l'axe somatotrope qui lui passe essentiellement par l'activation du récepteur aux œstrogènes par les œstrogènes produits par l'aromatisation des androgènes (8).

L'influence des stéroïdes sexuels sur la production de GH et d'IGF1 intervient de façon prédominante dans l'acquisition et le maintien d'une masse osseuse normale. Les hommes atteint d'hypogonadisme peuvent développer de l'ostéopénie, et chez ces sujets, la restauration d'un niveau normal de stéroïdes sexuels endogènes ou un traitement par stéroïdes sexuels exogènes permet de préserver la masse osseuse (9).

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte provoque : ostéopénie, diminution du contenu minéral osseux et de la densité minérale osseuse entraînant une augmentation du risque fracturaire. Le traitement par GH recombinante permet d'obtenir un gain net de densité et de masse osseuse en particulier au niveau du squelette axial. Il faut toutefois un temps de latence de minimum 12 mois pour que ces modifications soient significatives (10).

L'aromatisation des androgènes en œstrogènes, réalisée par l'aromatase, principalement au niveau du tissu adipeux (source extraglandulaire d'œstrogènes)(1), joue un rôle central dans l'action des androgènes. Une grande partie des effets des androgènes est exercée par les œstrogènes provenant de leur aromatisation. Les différences dans les taux de GH en fonction du sexe (plus élevé chez la femme que chez l'homme) et de l'âge (plus élevé chez le jeune que chez les personnes âgées) peuvent être en grande partie expliquées par l'effet stimulant des œstrogènes. En effet, si on supprime l'effet stimulant des œstrogènes, les effets du sexe et de l'âge sur la sécrétion de GH ne sont plus significatifs (4).

La testostérone elle-même est inactive sur la sécrétion de GH, mais c'est l'œstradiol provenant de son aromatisation qui augmente la sécrétion de GH. L'oxandrolone, un androgène non aromatisable n'augmente pas la sécrétion de GH, contrairement à la testostérone (4).

B) DIHYDROTESTOSTÉRONE

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de données au sujet d'un éventuel effet de la DHT sur l'axe somatotrope. Les seules études disponibles étaient réalisées sur l'aromatisation de la testostérone en oestradiol.

C) ŒSTROGÈNES

L'effet stimulant des androgènes sur l'axe somatotrope s'exerçant via leur aromatisation en

œstrogènes, considérons maintenant l'effet direct des œstrogènes.

Influence des œstrogènes sur l'IGF1 :

Distinguons deux situations, les œstrogènes endogènes et l'administration d'œstrogènes exogènes, dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif.

1) – Considérations générales :

De nombreuses observations cliniques indiquent que les œstrogènes favorisent la libération de l'hormone de croissance (11-16).

2) – Œstrogènes endogènes :

Les œstrogènes endogènes chez l'homme proviennent de l'aromatisation des androgènes par l'enzyme aromatase, exprimée surtout dans le tissus adipeux (1). On sait depuis longtemps que chez la femme, les œstrogènes ont une action prédominante dans l'acquisition et le maintien d'une masse osseuse optimale, en témoigne l'ostéoporose des femmes ménopausées non substituées. On a observé que ceci était également valable chez l'homme, notamment des sujets mâles atteints d'hypogonadisme développent de l'ostéopénie, et chez ces sujets la restauration d'un niveau normal de stéroïdes sexuels endogènes, ou un traitement par stéroïdes sexuels exogènes permet de préserver la masse osseuse. Les stéroïdes sexuels, comme l'hormone de croissance, sont donc indispensables pour le maintien de la masse osseuse par leur effet indépendant et complémentaire, mais en plus, les stéroïdes sexuels influencent le taux de GH circulante. L'influence des stéroïdes sexuels endogènes sur l'axe GH-IGF1 suggère que les effets délétères de l'hypogonadisme sur la masse osseuse pourraient être dus à une réduction du taux de GH circulante. Réciproquement, la GH pourrait agir comme une «troisième gonadotrophine» stimulant la production de stéroïdes sexuels, ce qui pourrait expliquer la présence d'ostéopénie chez les sujets déficients en GH (9, 10). On observe d'ailleurs un gain net de densité et de masse osseuse lors du traitement par GH recombinante des adultes déficients en GH (10). Les interactions entre GH et stéroïdes sexuels paraissent donc être cruciales pour l'atteinte d'une masse osseuse optimale à la puberté et pour la préservation de cette masse osseuse à la vie adulte.

3) – Œstrogènes exogènes :

La relation entre œstrogènes et IGF1 est complexe. Les œstrogènes semblent effectivement avoir un double effet sur la sécrétion hépatique d'IGF1. A faible dose, ils augmentent la sécrétion hépatique d'IGF1, (17, 18) tandis qu'à fortes doses, les œstrogènes semblent diminuer l'IGF1. (19, 20, 21, 22). (Tableau II)

TABLEAU II : DIMINUTION DE L'IGF1 SÉRIQUE LORS D'UN TRAITEMENT PAR OESTROGÈNES PER OS ET VARIATION LORS D'UN TRAITEMENT TRANSDERMIQUE.

Etude	Nombre	Traitement	IGF 1	P
HO KY, O'Sullivan et al. (1996) (21)	7 femmes ménopausées	Ethinyl-oestradiol *per os* 12 sem.	DIMINUTION	< 0,05
	7 femmes ménopausées	17, oestradiol transdermique 12 sem.	AUGMENTATION	< 0,05
Lissett et Shalet (2003) (22)	9 femmes ménopausées	- Estradiol valerate oral (1 mg/24 h)	- taux basal d'IGF1 diminué; pic d'IGF1 après stimulation par GH diminué;	P < 0,05
		- Estradiol transdermique (50 eg/j)	- taux basal d'IGF1 non modifié; pic d'IGF1 après stimulation par GH non modifié;	P < 0,05
		- Estradiol transdermique (200 eg/j)	- taux basal d'IGF1 non modifié; pic d'IGF1 après stimulation par GH diminué	P < 0,05

La diminution de sécrétion de GH secondaire à la déficience en œstrogènes observée à la ménopause représente un mécanisme responsable de la perte de masse osseuse observée à cette période. L'effet positif des œstrogènes de substitution est en partie médié par l'activation de la sécrétion de GH (3).

La voie d'administration des œstrogènes exogènes paraît avoir une grande importance. Une étude réalisée chez la femme ménopausée a en effet montré que l'administration d'œstrogènes par voie orale réduit l'IGF1 (21, 22), tandis que l'administration transdermique augmente faiblement le taux d'IGF1 (21).

Selon plusieurs auteurs, le traitement par œstrogènes *per os* augmente la sécrétion de GH et diminue le taux d'IGF1 chez les femmes ménopausées. (22-28)

L'administration d'œstrogènes transdermiques a montré, selon les cas, une diminution (22, 26), une augmentation (25, 29) ou aucun effet (22, 24, 27) sur le taux d'IGF1. Une forte dose d'oestrogène transdermique (200 µg/j) diminue le pic d' IGF1 après stimulation par GH, alors qu'une faible dose (50 µg/j) ne modifie pas ce pic. Dans les deux cas le taux basal d'IGF1 reste inchangé, contrairement à la diminution observée avec la voie orale (22).

L'effet des œstrogènes de substitution sur la sécrétion hépatique d'IGF1 semble donc dépendre de la voie d'administration, orale ou

transdermique (21, 22), et de la dose d'oestrogène transdermique utilisée (22).

L'effet des œstrogènes administrés par voie orale est dû à une action directe au niveau hépatique, qui consiste en une réduction de la production d'IGF1 par le foie, diminuant ainsi le feed-back négatif exercé par IGF1 sur la sécrétion de GH, et aboutissant donc à une augmentation du taux de GH (21, 22). Etant donné le rôle joué par la GH sur la composition corporelle et sur le métabolisme, la voie d'administration des œstrogènes, orale ou transdermique, pourrait avoir des implications importantes sur la santé des femmes ménopausées puisque la voie orale augmente le taux de GH, ce qui n'est pas le cas avec la voie transdermique (21).

Au vu de ces données, il semble logique de se demander si un traitement substitutif par androgènes exerce la même influence sur la sécrétion d'IGF1.

CONCLUSIONS

Les interactions entre GH et stéroides sexuels paraissent cruciales pour la préservation d'une masse osseuse optimale chez l'adulte.Le traitement hormonal substitutif, connu de longue date chez la femme ménopausée, semble de plus en plus pouvoir apporter chez l'homme hypogonadique un bénéfice certain, notamment en terme de préservation de la masse osseuse.

Les androgènes, via leur aromatisation en oestrogènes, stimulent la sécrétion d'hormone de croissance. Leur influence sur l'IGF1 n'est pas aussi claire, certaines études ayant observé une augmentation de l'IGF1 sérique lors d'un traitement par testostérone et d'autres pas. La voie d'administration, *per os* ou transdermique, pourrait avoir une influence, comme c'est le cas lors d'un traitement hormonal substitutif par oestrogènes chez les femmes ménopausées, la voie *per os* diminuant l'IGF1 sérique chez ces femmes alors que la voie transdermique entraine selon les études une diminution, une augmentation, ou aucun effet. Il serait donc intéressant de réaliser chez l'homme une étude comparative, avec administration d'androgènes *per os* ou par voie transdermique, pour voir si une différence sur le taux d'IGF1 pourrait être mise en évidence suivant la voie d'administration.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beckers A, Parotte MC, Gaspard U et al.— Hyperandrogénie : sémiologie, exploration et traitement. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 274-282.
2. Martin L-G, Clark JW, Connor TB.— Growth hormon secretion enhanced by androgens. *J Clin Endocrinol Metab,* 1968a, **28**, 425-428.
3. Illig R, Prader A.— Effects of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty . *J Clin Endocrinol metab*, 1970, **30**, 605-618.
4. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM et al.— Effects of sex and age on the 24 hours profile of growth hormone secretion in man; importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab,* 1987, **64**, 51-58.
5. Weissberger AJ , Ho KY.— Activation of the somatotopic axix by testosterone in adult males : evidence for the role of aromatization. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, **76**, 1407-1412.
6. Gentili A, Mulligan T, Godschalk M et al.— Unequal impact of short-term testostérone repletion on the somatotropic axis of young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 825-34.
7. Anawalt B, Merriam G.— Neuroendocrine aging in men. Andropause and somatopause. *Endocrinology and Metabolisme Clinics of North America*, 2001, **30**, 647-669.
8. Mauras N, Rogal AD, Haymond MW et al.— Sex steroïds, growth hormone, insulin-like growth factor-1 : Neuroendocrine and metabolic regulation in puberty. *Horm Res*, 1996, **45**, 74-80.
9. Holmes SJ, Shalet JM.— Role of growth hormone and sex steroïds in achiving and maintening normal bone mass. *Horm Res*, 1996, **45**, 86-9
10. Eckers V, Milet J, Legros JJ.— Le traitement prolongé par hormone de croissance recombinante améliore les paramètres osseux. *Ann Endocrinol*, 2001, **62,** 507-515.
11. Frantz AG, Rabdkin MT.— Effects of estrogenand sex difference on secretion of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1965, **25**, 1470-1480.
12. Hunter WM, Rigal WM.— The discriminal pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescents. *J Endocr*, 1966, **34**, 147-153.
13. Minz DH, Finster JL, Josimovitch JB.— Effect of estrogen therapy on carbohydrate metabolism in acromeagly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1967, **27**, 1321-1327.
14. Mérimée TJ, Rabinowitz D, Riggs L et al.— Plasma growth hormone after arginine infusion. *New Eng. J Med,* 1967, **276**, 434-439.
15. Mérimée TJ, Rabinowitz D, Fineberg SE.— Arginine initiated release of human growth hormone. *New Engl J Med*, 1969a, **280-2**, 1434-1438.
16. Fielder HJ, Tyson JE, Merimee TJ.— Arginine induced growth hormone release after clomiphene treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1969, **29**, 1110-1113
17. Rosenfield RI, Furlanetto R, Bock D.— Relationship of somatomein-C concentrations o pubertal chages. *J Pediatr*, 1983, **103**, 723-728.
18. Cuttler L, Van Vliet G, Conte FA et al.— Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis ; differences from age-matched normal females and effect of chronic estregen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*,1985, **60**, 1087-1092.
19. Meyer WJ, Furlanetto RW, Wzlkrt PA.— The effect of sexsteroïds on radioimmunoavaiable plasma somatomedin-C concentrations. *J Clin Endocrinol Metab,* 1982, **55**, 1184-1187.

20. Wiedemann E, Schwartz E, Frantz AG.— Acute and chronic estrogen effects upon serum somatomedin activity, growth hormone, and prolactin in man. *J Clin Endocrinol Meta*, 1976, **42**, 942-952.

21. Ho KY, O'Sullivan AJ, Weisberger AJ et al.— Sex stéroïd regulation of growth hormone secretion and action. *Horm Res*, 1996, **45**, 67-73.

22. Lissett CA, Shalet SM.— The impact of dose and route of estrogen administration on the somatotropic axis in normal women. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003, **88**, 4668-4672.

23. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ et al.— Effects of different oral estrogen formulations on insulin-like growth factor-1, growth hormone and growth hormone binding protein in postmenopausal women. *Clin Endocrinol*, 1993, **39**, 561-567.

24. Bellantoni MF, Harman SM, Cho DE et al.— MR-effect of progestin-opposed transdermal estrogen administration on growth hormone and insulin-like growth factor 1in postmenopausal women of different ages. *Endocrinol Metab*, 1991, **72**, 172-178.

25. Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L.— Contrasting effect of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24 hour GH secretion,IGF1 and GHBP in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **72**, 374-381.

26. Friend KE, Hartman ML, Pezzoli SS et al.— Both oral and transdermal estrogen increase GH release in postmenopausal women.a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 2250-2256.

27. Bellantoni MF, Vittone J, Campfield AT et al.— Effect of oral versus transdermal estrogen on the GH/IGF1 axis in younger and older postmenopausal women : a clinical reseach center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 2848-2853.

28. Helle SI, Omsjo IH, Hughes SC et al.— Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on plasma levels of IGF and IGF1 and 3 : a cross over study. *Clin Endocrinol*, 1996, **45**, 727-732.

29. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Jeske W et al.— Transdermal 17 beta estradiol combined with oral progestogen increase plasma levels of IGF1 in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*, 1992, **15**, 533-538.

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