Andrologie 2003, 13, N°4 331-348

Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme : Recommandations officielles de l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) et commentaires

Béatrice CUZIN[1], François GIULIANO[2], Christian JAMIN[3], Jean-Jacques LEGROS[4], Hervé LEJEUNE[5], Jean Marc RIGOT [6], Marc ROGER[7]

[1] Service d'Urologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France ; [2] Service d'Urologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France ; [3] Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Bichat - Claude Bernard, Paris, France ; [4]Service Universitaire d'Endocrinologie, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique ; [5]Département de Médecine de la Reproduction, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France ; [6] Service d'Andrologie, Hôpital Calmette, CHRU Lille, France ; [7]Laboratoire de Biologie Hormonale, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, France ;

RESUME

Les altérations hormonales de l'homme vieillissant représentent un sujet d'intérêt croissant, aux enjeux importants liés au développement attendu de cette population d'hommes âgés de plus de 50 ans.

Les préoccupations actuelles concernent essentiellement le déclin des androgènes chez l'homme vieillissant (*androgen decline in the aging male* : « ADAM »), ou déficit partiel en androgènes de l'homme vieillissant (*partial androgen deficiency of the aging male* : « PADAM »), communément appelée « andropause » en France. Si les connaissances au sujet du déficit androgénique de l'homme âgé ont progressé, elles sont encore incomplètes, parfois confuses, et certains points concernant le traitement androgénique substitutif restent controversés.

C'est pourquoi l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) a jugé opportun de faire le point sous la forme d'une série de recommandations pratiques et officielles concernant le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme.

Le but de ce travail est de présenter ces recommandations internationales récentes, sous la forme de leur traduction française, et de les commenter.

Mots-clés *: homme, vieillissement, hypogonadisme, andropause, testostérone, traitement androgénique substitutif*

L'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) a établi des recommandations officielles concernant le diagnostic, le traitement et la surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme. Ces recommandations ont été récemment publiées [32]. Il s'agit de la validation, par un panel d'experts réunis lors du congrès de Berlin (7-10 février 2002), de la proposition précédente publiée en 2001 [31].

Nous proposons ici un résumé de la publication avec traduction française des recommandations ainsi que des commentaires.

Correspondance :

Dr Hervé Lejeune - Laboratoire de Biologie de la Reproduction, Faculté de Médecine, Domaine Rockefeller, 8, Avenue Rockefeller, 69373 Lyon, Cedex 08. France - Tel 04.78.77.70.65 - Fax 04.78.77.72.64 - Email lejeune@univ-lyon1.fr

I. INTRODUCTION

Plusieurs points sont rappelés en introduction de la publication des recommandations de l'ISSAM. Le sujet des altérations hormonales de l'homme vieillissant est d'un intérêt croissant pour la communauté médicale et pour le grand public. L'industrie sait l'énorme potentiel que représente l'augmentation de la population des hommes âgés de plus de 50 ans. Cette population va connaître des besoins spécifiques dans le domaine de la santé dans les années à venir. Parmi ces besoins, les indications de traitements hormonaux substitutifs devront être précisées, comme cela a été le cas pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause au cours des 25 dernières années.

Des modifications endocriniennes survenant chez l'homme au cours de l'avancée en âge ont été clairement reconnues. Elles ne touchent pas uniquement les hormones sexuelles mais aussi l'hormone de croissance, la DHEA, la mélatonine, et à un moindre degré la thyroxine. Toutefois, le déclin des androgènes chez l'homme vieillissant (*androgen decline in the aging male* : « ADAM ») ou déficit partiel en androgènes de l'homme vieillissant (*partial androgen deficiency of the aging male* : « PADAM »), communément appelée aussi « andropause », est une préoccupation croissante. La compréhension du phénomène du déficit androgénique lié à l'âge n'a pas suivi le développement des connaissances pour la majorité des professions médicales s'occupant des hommes âgés.

Compte tenu du degré de méconnaissance concernant le diagnostic, le traitement et la surveillance des hommes présentant un déficit androgénique lié à l'âge, l'ISSAM pense qu'il est opportun de donner des informations sur les divers aspects cliniques de l'andropause, sous forme d'une série de recommandations pratiques, spécifiquement consacrées au déficit androgénique lié à l'âge et au traitement androgénique substitutif.

Ces recommandations sont basées sur les informations récentes concernant l'andropause. Des mises à jour fréquentes seront nécessaires de manière à inclure les résultats nouveaux.

II. DÉFINITION

Chez l'homme, la fonction gonadique est altérée de manière progressive par le vieillissement normal. Les manifestations cliniques de l'hypogonadisme masculin lié à l'âge ont été définies il y a plus de 50 ans, mais le traitement substitutif androgénique n'est pas accepté de manière unanime en particulier en raison des attentes irréalistes et des effets secondaires dus aux premières préparations androgéniques. Les critères diagnostiques sont maintenant mieux compris.

Recommandation 1 [32]

Définition : il s'agit d'un syndrome biochimique associé à l'avancée en âge et caractérisé par une diminution des androgènes dans le sérum avec ou sans diminution de la sensibilité aux androgènes. Il peut induire une altération significative de la qualité de la vie et affecter de manière néfaste la fonction de plusieurs organes.

Cette recommandation ne figurait pas dans la première version [31].

Dès la définition, il est indiqué sous le terme «syndrome biochimique» qu'il est nécessaire de se référer à des dosages hormonaux pour définir le déficit androgénique lié à l'âge.

Il est rappelé que la diminution des androgènes circulants peut s'associer à une diminution de la sensibilité aux androgènes. Il faut toutefois reconnaître que cette notion de diminution de la sensibilité aux androgènes est nettement moins clairement établie que la diminution des androgènes circulants. D'autre part, il faut remarquer qu'il n'y a pas de moyen disponible pour mettre en évidence cette diminution de la sensibilité aux androgènes en pratique clinique.

III. DIAGNOSTIC

1. Clinique

Il faut rappeler qu'il existe une variabilité interindividuelle notable en ce qui concerne l'âge de survenue, la vitesse de progression et la profondeur du déficit androgénique lié à l'âge. Il n'a pas été possible d'identifier jusqu'ici des facteurs permettant de prédire les caractéristiques ou les effets de l'hypogonadisme lié à l'âge. D'une manière générale, la testostéronémie moyenne diminue après l'âge de 50 ans à un taux d'environ 1% par an. Ceci n'est toutefois pas un phénomène constant : un état d'hypogonadisme n'est détecté que chez 7% des hommes de moins de 60 ans et cette proportion augmente à 20% chez ceux de plus de 60 ans. On pourrait ainsi dire que seulement une minorité des hommes développe un déficit androgénique lié à l'âge. Toutefois, il existe aussi, avec l'avancée en âge, une augmentation du niveau de la *Sex Hormone Binding Globuline* (SHBG), ce qui induit une diminution supplémentaire de la testostérone biodisponible (fraction libre + fraction liée à l'albumine). Si le diagnostic est basé sur la mesure de la testostérone biodisponible, jusqu'à 70 % des hommes de plus de 60 ans présentent un déficit androgénique.

Trois ordres de faits viennent compliquer l'établissement de relations entre données biochimiques et données cliniques :

a) le niveau de testostérone définissant un déficit chez un homme âgé n'est pas connu, bien qu'il soit généralement admis que les valeurs plus basses que 2 déviations standards en dessous de la moyenne des hommes jeunes soient anormales (testostérone totale < 11 nmol/l ou testostérone libre < 0,255 nmol/l) [49]. Pour la testostérone biodisponible, la valeur de 3,8 nmol/l a été recommandée. Un outil pour calculer la testostérone libre peut-être trouvé sur le site Internet de l'ISSAM (www.issam.ch/freetesto.htm). Comme les valeurs normales varient d'un laboratoire à l'autre, les résultats de chaque patient doivent être comparés aux valeurs normales établies par chaque laboratoire ;

b) chez les hommes âgés, les différents organes cibles (cerveau, os, prostate, muscles ...) peuvent avoir des réponses variables aux différents niveaux d'androgènes ;

c) la réponse selon les organes cibles peut-être influencée par des perturbateurs endocriniens dont la nature chez l'homme est à l'étude.

La combinaison de ces trois inconnues est importante à considérer : elle explique qu'un déficit androgénique peut devenir cliniquement apparent pour une intensité différente selon les individus ou dans une population selon le marqueur que l'on utilise (niveau des androgènes, densité osseuse).

Recommandation 2 [32]

Le déficit androgénique lié à l'âge, ou andropause, est un syndrome caractérisé principalement par :

1. *Un tableau de diminution du désir sexuel et de la qualité des érections, en particulier des érections nocturnes* [31] ;
2. *Des modifications de l'humeur avec à la fois, diminution de l'activité intellectuelle, diminution des capacités d'orientation dans l'espace, asthénie, humeur dépressive et irritabilité* [1] ;
3. *Une diminution de la masse maigre associée à une diminution de la force et du volume musculaire* [45, 47] ;
4. *Une diminution de la pilosité corporelle et des altérations cutanées* [18] ;
5. *Une diminution de la densité minérale osseuse pouvant aboutir à une ostéopénie et une ostéoporose* [6] ;
6. *Une augmentation de la graisse viscérale.*

(Il n'est pas nécessaire que ces modifications soient toutes présentes pour reconnaître le syndrome. De plus, la sévérité de l'une ou de plusieurs de ces manifestations n'implique pas nécessairement la sévérité de toutes les autres. À l'heure actuelle, on ne comprend pas encore bien pourquoi les différentes manifestations surviennent de manière inégale. Enfin, le tableau clinique n'est pas nécessairement associé à une testostérone basse. De ce fait, le diagnostic clinique d'hypogonadisme doit être confirmé par des données biochimiques).

Il est clairement indiqué, au paragraphe 1 traitant de la symptomatologie sexologique, que le déficit androgénique donne essentiellement lieu à une diminution du désir sexuel. Cet élément est important à considérer dans l'interrogatoire des patients. En effet, parmi les patients consultant pour trouble de l'érection, seul un certain pourcentage présente un déficit androgénique. Ce pourcentage varie selon le mode de recrutement : dans la revue de la littérature rapportée par Kim et al. [25], ce pourcentage varie de 2,1 à 21 % selon les études (moyenne : 8,3%). On note aussi que les érections nocturnes sont androgènodépendantes.

Le paragraphe 2 de cette recommandation indique les modifications psychologiques observées dans le déficit androgénique chez le sujet âgé. Ceci pose le problème du diagnostic différentiel avec des états dépressifs [10].

Les paragraphes 3 et 6 indiquent les modifications de la composition corporelle observées chez le sujet présentant un déficit androgénique. La diminution de la masse musculaire se conçoit aisément quand on connaît l'effet des androgènes sur le muscle. Les conséquences fonctionnelles, en terme de diminution de la force musculaire, sont probables, mais moins clairement établies sur des critères objectifs. Des études restent à faire en ce qui concerne les conséquences fonctionnelles dans la vie de tous les jours des sujets âgés. On peut fort bien imaginer qu'un hypogonadisme de longue durée favorise des chutes pouvant avoir pour conséquences des fractures facilitées par l'ostéoporose indiquée au paragraphe 5 de cette recommandation. Toutefois, la réalité de ce phénomène doit être confirmée par des études à long terme. On note que la diminution de la masse maigre et l'augmentation de la masse grasse donnent lieu à un profil métabolique défavorable pouvant expliquer que l'hypogonadisme constituerait un facteur de risque cardiovasculaire.

Le mode d'apparition du « déficit androgénique lié à l'âge » permet d'expliquer ses caractéristiques. Les études, d'abord transversales puis plus récemment longitudinales, montrent qu'il existe un déclin statistique très progressif de la testostérone circulante avec l'âge, avec une décroissance très régulière depuis la fin de la troisième décennie jusqu'à la fin de la vie. Ainsi, certains hommes voient, après un certain nombre d'années, leur testostéronémie passer en

dessous de la limite inférieure des valeurs « normales » établies à partir d'une population de sujets jeunes en bonne santé, ce qui correspond à la définition habituelle d'un état de déficit androgénique. L'absence de cassure brutale de l'évolution de la testostéronémie avec l'âge explique que la symptomatologie soit d'apparition progressive, peu intense au début. Le fait que le déficit ne touche que certains hommes et laisse le plus souvent persister des quantités d'androgènes circulants nettement supérieures aux situations de castration participe certainement aux difficultés diagnostiques.

Des questionnaires basés sur la symptomatologie clinique ont été développés, soit pour aider au diagnostic, soit pour étudier la réponse au traitement [17, 21, 27, 34]. La sensibilité et la spécificité de ces questionnaires restent imparfaites, ils peuvent tout au plus aider le praticien à prescrire les dosages hormonaux qui permettront d'objectiver le déficit androgénique.

Les caractéristiques, maintenant mieux connues, du déficit androgénique de l'homme âgé expliquent que des débats passionnés voire polémiques, ont émaillé toute l'histoire du déficit androgénique lié à l'âge chez l'homme. Les questions ont évolué avec les connaissances : la question a d'abord été de savoir si le phénomène de déclin des androgènes existait, ensuite si le déclin des androgènes était néfaste à la santé et maintenant si le rapport bénéfices/risques du traitement androgénique substitutif est favorable, à court terme et enfin à long terme.

En pratique, pour le clinicien, chaque homme vieillissant est un cas singulier d'intrication d'un possible déficit androgénique et de manifestations liées au vieillissement indépendamment du déficit androgénique. Le traitement androgénique substitutif ne pourra prétendre agir que sur la partie androgénodépendante de la symptomatologie.

2. Biochimie

Recommandation 3 [32]

Chez les patients à risque d'hypogonadisme ou chez lesquels on suspecte un hypogonadisme, les examens biologiques suivants devraient être pratiqués :

1. *Un prélèvement pour détermination de la testostérone sérique entre 8 h et 11 h du matin. Le paramètre le plus fiable et le plus largement acceptable pour faire le diagnostic d'hypogonadisme est la mesure de la testostérone biodisponible ou bien la testostérone libre calculée.*
2. *Si les taux de testostérone sont au-dessous (ou à la limite inférieure) des valeurs normales admises, il est recommandé de confirmer les résultats par une deuxième détermination, associée au dosage de la folliculostimuline (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH) et de la prolactine.*

L'ISSAM rappelle que les signes cliniques pouvant faire suspecter un hypogonadisme partiel chez un homme âgé n'ont rien de spécifique. Il serait ainsi téméraire d'instituer un traitement androgénique substitutif sans l'assurance qu'un déficit existe. A l'inverse, restaurer des taux hormonaux " physiologiques ", c'est-à-dire en principe ceux des hommes jeunes, n'est pas une garantie que les signes cliniques vont s'amender. Mais il est clair qu'à moins de rechercher un effet pharmacologique, dont les dangers sont par ailleurs connus, on ne peut envisager une hormonothérapie substitutive sans s'assurer qu'il existe bien un déficit à compenser.

Les résultats du dosage de la testostérone totale peuvent être trompeurs, car la baisse de la sécrétion est, chez l'homme âgé, masquée en tout ou partie par l'élévation de la protéine porteuse, la SHBG ou TeBG. Le dosage de la testostérone libre évite cet écueil, mais seules les méthodes de référence comme la dialyse à l'équilibre, peuvent être recommandées. A juste titre, l'ISSAM déconseille l'usage des méthodes commerciales avec analogue dont nombre d'études ont montré le manque de fiabilité [39, 49, 50].

Malheureusement, la méthode de référence est hors de portée de la presque totalité des laboratoires. Le dosage de la testostérone biodisponible, ou testostérone non liée à la SHBG, proposé par Tremblay dès 1974, s'affranchit lui aussi de l'effet des variations de la SHBG ; il est un peu plus simple à mettre en œuvre, mais pratiqué en fait par peu de laboratoires car il nécessite une grande habileté manuelle. De plus, il faut noter qu'un contrôle de qualité interlaboratoires n'est disponible pour ce dosage qu'auprès du College of American Pathologists, organisation à laquelle seuls quelques rares laboratoires français sont affiliés.

C'est pourquoi l'ISSAM recommande, lorsqu'il n'est pas possible de doser la testostérone biodisponible, une technique de substitution basée sur la détermination simultanée de la testostérone totale et de la SHBG. Cette méthode a été validée de façon extensive [48] et trouvée équivalente en exactitude et spécificité à la mesure de la testostérone libre en dialyse à l'équilibre ou à la mesure de la testostérone biodisponible par la méthode de Tremblay. Elle a l'avantage de n'exiger que le dosage de la testostérone totale et de la SHBG totale, deux paramètres qui font partie des contrôles de qualité interlaboratoires, notamment en France, ceux proposés par ProBioQualRadio-immunologie. Il faut toutefois remarquer que la SHBG n'est dosée communément que par radio-immuno-essai (elle est depuis peu disponible sur certains automates d'immunoanalyse, mais l'expérience avec ces méthodes est bien courte), et que le prix total des deux dosages est supérieur au prix de la testostérone biodisponible. Enfin, il faut résoudre une équation du second degré où figurent la concentration de la testostérone totale, celle de la SHBG, la constante d'associa-

tion de la testostérone à la SHBG et deux facteurs considérés comme constants, la concentration de l'albumine et sa constante d'association à la testostérone. Cette équation est disponible sur Internet (www.issam.ch/freetesto.htm). Il ne faut pas oublier donc, que la prescription doit être explicite : «testostérone totale et SHBG», la testostérone libre calculée ne figurant pas à la nomenclature des actes de biologie.

L'ISSAM recommande de faire le prélèvement entre 8 heures et 11 heures du matin. La fourchette est un peu large et expose à considérer comme hypogonadiques des hommes normaux, car la testostérone est à son zénith vers 7 - 8 heures, et décline ensuite très régulièrement. L'attitude raisonnable est de prélever le plus près possible de 8 heures et de préférence avant 10 heures. En cas d'impossibilité, il faut que le praticien et le patient soient prévenus qu'un taux diminué devra être confirmé sur un nouveau prélèvement fait précocement dans la matinée.

Le troisième point important dans cette recommandation de l'ISSAM est la notion de " limite inférieure des valeurs normales acceptées ". C'est une question cruciale, malheureusement difficile à résoudre. Quelles sont les valeurs normales ? Tout le monde admet, mais c'est contestable, que ce sont celles des hommes jeunes (20-40 ans ou 20-50 ans) normaux. Mais comment sont calculées les limites inférieures ? Peu de laboratoires l'indiquent, et il y aurait beaucoup à dire sur le plan statistique sur la pertinence des méthodes employées par ceux qui donnent un intervalle de référence. Quoi qu'il en soit, chaque laboratoire doit fournir sa propre limite, même imparfaite, car la comparaison des données publiées montre une grande variabilité même entre laboratoires utilisant la même technique, en l'occurrence la méthode de Tremblay pour la testostérone biodisponible [38].

Enfin, dernier point évoqué dans la recommandation, ne pas oublier de compléter l'investigation biologique, une fois l'hypogonadisme démontré, en mesurant les gonadotrophines et la prolactine. Omettre cette enquête exposerait à méconnaître éventuellement une pathologie hypothalamo-hypophysaire organique.

IV. AUTRES MODIFICATIONS HORMONALES ASSOCIÉES AVEC L'AVANCÉE EN ÂGE

Recommandation 4 [32]

Il est admis que se produisent chez l'homme vieillissant des altérations significatives d'autres systèmes endocriniens ; mais la signification de ces modifications n'est pas bien comprise. En règle générale, la détermination de la DHEA, du sulfate de DHEA, de la mélatonine, de la GH et de l'IGF1 n'est pas indiquée dans le bilan d'un déficit androgénique simple. Dans certaines conditions ou pour des objectifs de recherche clinique bien définis, l'évaluation de ces hormones et d'autres paramètres peut être justifiée.

1. La DHEA et son sulfate (DHEA-S)

Il n'existe à ce sujet aucun consensus. Néanmoins, aucun travail n'a jamais montré le moindre intérêt d'un traitement par la DHEA dans la lutte contre le vieillissement chez l'homme [5], y compris chez les sujets déficitaires. Aucun dosage n'est, à ce jour, à recommander.

Il n'y a d'intérêt à supplémenter par la DHEA qu'en présence d'une insuffisance surrénalienne basse ou d'origine hypophysaire chez la femme [3].

2. L'hormone de croissance (GH)

Il est vrai qu'un certain déficit apparaît avec l'âge. Il n'est pas mis en évidence par un simple dosage de base. Ce sont les tests dynamiques qui mettent en évidence une baisse de la réponse en GH. Cependant, il n'y a aucune démonstration que cette baisse de la GH ait une quelconque responsabilité dans le vieillissement, sauf si ce déficit s'inscrit dans le cadre d'un déficit global de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le retentissement d'un déficit en GH est essentiellement subjectif. Des essais de traitement par la GH de déficits liés à l'âge ont été réalisés : les effets sur le muscle et la densité osseuse sont très discutés.

Le rôle de la GH dans le vieillissement n'est donc pas clair. Il n'y a pas d'indication à traiter par l'hormone de croissance des adultes, en dehors des pathologies hypothalamo-hypophysaires [7].

3. La mélatonine

Sa sécrétion diminue au cours de la vie. Malgré une utilisation débridée aux Etats-Unis, il n'existe aucune démonstration de l'intérêt de prescrire de la mélatonine, exception faite des troubles du sommeil des aveugles et des effets du décalage de plus de 5 fuseaux horaires [51].

4. La thyroxine

On remarque une augmentation régulière avec l'âge du nombre de sujets adultes présentant un déficit en thyroxine. Or, il est prouvé que, pour des raisons cardiovasculaires, il est souhaitable de corriger ce déficit. Le traitement substitutif améliore en particulier le profil lipidique [8].

Ce déficit est plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Le dépistage systématique d'une hypothyroïdie est justifié tous les 5 ans chez la femme. Cependant, s'il n'existe encore aucune preuve de l'intérêt de son dosage systématique chez l'homme, la parenté des symptômes cliniques de l'hypothyroïdie et du déficit en androgènes doit inciter à vérifier ces deux fonctions simultanément.

5. La leptine

Les travaux sur la leptine sont trop récents pour que l'on puisse émettre des recommandations dans ce domaine.

Pour conclure, en accord avec l'ISSAM, il n'y a pas lieu, en dehors de cas pathologiques avérés, de rechercher systématiquement des déficits en GH, IGF 1, DHEA, DHEA-S, mélatonine et leptine, et encore moins de traiter un taux bas de l'une de ces hormones. En revanche, en ce qui concerne la thyroxine, le dosage de la TSH doit être facilement demandé et le traitement mis en route même pour des déficits modestes.

V. TRAITEMENT

1. Indications [6, 16, 24, 29, 35, 44, 47, 48]

Recommandation 5 [32]

Une hormonothérapie substitutive par les androgènes ne devrait être entreprise qu'en cas d'indication claire (tableau clinique et confirmation biologique).

Prescrire une androgénothérapie dans le cadre du déficit androgénique de l'homme âgé, c'est faire une subtile évaluation bénéfices/risques pour un patient donné d'un éventuel complément hormonal. En effet, à l'inverse des patients jeunes hypogonadiques (d'origine hypopituitaire par exemple) chez lesquels le bénéfice de l'androgénothérapie est parfaitement connu, dans le déficit androgénique de l'homme âgé où la carence androgénique n'est pas aussi franche, les gains attendus ne sont pas aussi évidents. Ceci impose donc l'affirmation claire d'un taux bas de testostérone sans ambiguïté pour le type de dosage effectué et de signes cliniques évocateurs. Cela nécessite d'avoir éliminé préalablement toutes les contre-indications absolues d'une androgénothérapie (cancer de la prostate, cancer mammaire...).

La majorité des études semble montrer des effets bénéfiques sur la masse musculaire, la force musculaire, les lipides, la sensibilité à l'insuline, l'humeur, la libido, une sensation de bien-être. Néanmoins, il n'y a pas encore d'étude qui ait prouvé une efficacité sur le risque de fracture osseuse, d'infarctus ou sur la qualité du vieillissement par exemple. Plus spécifiquement, si la libido, lorsqu'elle est altérée, semble améliorée, la qualité des érections ne semble pas directement liée à l'abaissement modéré de la testostéronémie constatée dans le déficit androgénique de l'homme âgé. De plus, les troubles de l'érection associés à un hypogonadisme modéré peuvent être un signe révélateur des syndromes d'apnée du sommeil, la correction de celui-ci corrigeant dans un bon nombre de cas les troubles sexuels, mais aussi l'hypogonadisme. Enfin, il n'y a pas d'étude sur les complications à long terme d'une androgénothérapie substitutive chez les patients présentant un déficit androgénique de l'homme âgé. Les seules études disponibles ont été menées chez le sujet jeune.

Ces éléments doivent être portés à la connaissance des patients afin que les décisions de traitement et surtout de suivi puissent être prises dans les meilleures conditions.

2. Age

Recommandation 6 [32]

En l'absence des contre-indications définies, l'âge n'est pas un facteur limitant à initier un traitement substitutif hormonal, chez un homme âgé atteint d'hypogonadisme.

Aucune référence bibliographique n'accompagne cette recommandation et il s'agit apparemment d'un accord professionnel fort.

Il existe cependant de très nombreuses références en réponse à une requête croisant *hypogonadism, aged man, treatment, quality of life* par exemple. Mais les références sélectionnées regroupent alors plusieurs terminologies : *elderly, aging man ou male, aged men* et ceci recouvre l'ensemble des patients atteints d'andropause.

La phrase manque donc de précision : qu'appelle-t-on un homme âgé, puisque par définition l'andropause atteint l'homme âgé ?

Les recommandations canadiennes ne comportent pas cette remarque sur l'âge [46].

Il serait en revanche intéressant d'évaluer, dans les maisons de retraite, l'effet des androgènes chez les «grands vieillards».

3. Préparations galéniques

Divers modes d'administration de la testostérone ont été développés : voie orale, voie intramusculaire, implants sous-cutanés, voie transdermique. Toutes ne sont pas disponibles dans tous les pays. En annexe 3, le Tableau 1 indique les différentes formes galéniques proposées sur les marchés internationaux (retranscription du tableau original de la publication de l'ISSAM [32]) ; le Tableau 2 indique les formes disponibles en France.

Ni les préparations injectables ni les implants sous-cutanés ne peuvent prétendre reproduire le cycle nycthéméral physiologique de production de testostérone. Celui-ci peut-être mimer au mieux par les préparations transdermiques. Il peut aussi être approché par l'ajustement des doses et des horaires des prises orales. Il faut toutefois reconnaître que l'intérêt de reproduire le cycle nycthéméral physiologique de production de testostérone n'a pas été établi.

a) Formes orales

Des androgènes chimiquement modifiés ne subissent pas la

Tableau 2 : Préparations de testostérone disponibles en France.

	Nom générique	Nom commercial	Dose recommandée initiallement
Injectable	Enanthate de testostérone	Androtardyl	250 mg / 3 sem IM
Oral	Undécanoate de testostérone	Pantestosne	160 mg/j
Transdermique	Gel de testostérone	Androgel	50 mg/j

dégradation hépatique rapide comme c'est le cas après l'absorption orale de testostérone.

Les androgènes 17alpha-alkylés (fluoxymestérone, méthyltestostérone), qui restent disponibles dans certains pays (en particulier aux USA), sont susceptibles de provoquer une toxicité hépatique (ictères cholestatiques, kystes hémorragiques, adénomes ou adénocarcinomes hépatiques). La mestérolone, dérivée de la dihydrotestostérone et ainsi non aromatisable, est aussi active per os, mais réalise un effet androgénique partiel ne fournissant pas une substitution adéquate. Ces formes orales chimiquement modifiées ne sont plus disponibles en France.

L'undécanoate de testostérone est un ester de testostérone. C'est le seul androgène largement disponible dans le monde (et en cours de développement pour les USA), qui soit actif per os et dénué de toxicité hépatique. Du fait de sa liposolubilité, il contourne le premier passage hépatique en passant par voie lymphatique. L'absorption intestinale nécessite que les 2 à 3 prises par jours aient lieu en même temps que les repas.

b) Formes injectables

Les esters de testostérone pour préparation injectable sont les formes thérapeutiques les plus anciennement disponibles. Ils sont peu coûteux et dénués de toxicité mais leur utilisation thérapeutique pose un certain nombre de problèmes. Ils nécessitent une injection intramusculaire profonde périodique. Avec la plupart des schémas thérapeutiques utilisés, les concentrations plasmatiques de testostérone sont élevées, à des niveaux supra-physiologiques, dans les jours suivant l'injection puis diminuent progressivement jusqu'à des niveaux souvent infra-physiologiques avant l'injection suivante. Ces variations amples de la testostéronémie s'accompagnent de modifications de la sensation de bien être et de l'humeur désagréablement ressenties par un certain nombre de patients. Les dérivés injectables « retard » de la testostérone ne permettent pas de rétablir le rythme nycthéméral physiologique de la testostérone. Les concentrations supra-physiologiques intermittentes peuvent induire le développement de gynécomasties, de polyglobulies et d'un freinage de la sécrétion des gonadotrophines.

La durée d'action des esters de testostérone dépend de la longueur de la molécule avec laquelle la testostérone est estérifiée sur le 17béta-hydroxyl de la testostérone. Le propionate nécessitant une injection tous les 2 jours n'est plus utilisé, l'énanthate ou le cypionate peuvent être administrés à des doses de 200 à 400 mg toutes les 2 à 3 semaines. Des préparations de mélange d'esters de durée d'action différente ont été développées dans le but de prolonger la durée d'action.

c) Formes transdermiques

L'administration transdermique de testostérone permet d'obtenir des testostéronémies mimant les variations nycthémérales des concentrations physiologiques au cours de la journée. La testostérone peut être administrée par voie transdermique par patches scrotaux, patches non-scrotaux ou gel.

Les patches scrotaux nécessitent le rasage fréquent de la peau scrotale et reste difficilement en place. De plus, ils provoquent une élévation de la dihydrotestostérone à des niveaux anormalement élevés du fait de l'activité élevée de la 5alpha-réductase présente dans la peau scrotale. Les patches non-scrotaux n'ont pas cet inconvénient, ils sont toutefois de grande taille et génèrent des effets secondaires cutanés dans un nombre non négligeable de cas. Le gel de testostérone est mieux supporté mais nécessite des précautions d'usage pour éviter la diffusion de la testostérone à l'entourage du patient.

Recommandation 7 [32]

Les différentes formes galéniques de testostérone actuellement disponibles (à l'exception toutefois des agents alkylés) sont sûres («safe») et efficaces. Le médecin traitant devra avoir une bonne connaissance de ces différentes formes et mettre en balance les avantages et les limites de chacune d'entre elles.

4. Pharmacocinétique et voie d'administration

Recommandation 8 [32]

L'objectif d'une androgénothérapie est de restaurer et de maintenir des taux plasmatiques de testostérone physiologiques. Des taux supra physiologiques sont à proscrire.

a) Pharmacocinétique

Il est clair que des pics de concentrations supraphysiologiques pendant une durée longue, suivis de baisses infra physiologiques entraînent des troubles de l'humeur et éventuellement de la sexualité, qui ne sont pas souhaitables. La pharmacocinétique d'un traitement doit être, dans la durée, aussi stable que possible. Cependant, rien ne prouve que des pics supraphysiologiques de courte durée aient les mêmes inconvénients.

Par ailleurs, si la logique veut que l'on maintienne des taux stables d'hormone circulante au cours du nycthémère, rien ne prouve que cette stabilité modifie réellement l'efficacité du traitement. En effet, pour l'oestradiol, un pic quotidien très court et très élevé suffit à engendrer un effet hormonal sans altérer la tolérance (administration transnasale de l'oestradiol).

Ainsi, la recommandation de viser un taux stable dans la journée par plusieurs prises quotidiennes d'un comprimé de testostérone ne repose-t-elle que sur des arguments théoriques, non sur des preuves.

b) Voies d'administration

Les androgènes se présentent globalement sous 2 formes, l'une aromatisable (delta 4 androstènedione et testostérone), l'autre non aromatisable (dihydrotestostérone ou DHT). Cette dernière est impliquée dans la libido, mais les formes aromatisables sont celles nécessaires à l'obtention d'un bon effet protecteur osseux et probablement vasculaire.

Le choix d'un mode d'administration devra donc tenir compte de l'objectif recherché, car les différentes voies ne procurent pas un rapport testostérone/DHT équivalent. D'une manière générale, les voies d'administration à notre disposition ont plutôt tendance à diminuer cette proportion soit du fait de la 5alpha-réduction hépatique lors de taux circulants transitoirement élevés ou lors d'un apport oral, soit enfin du fait de la présence d'une 5alpha-réductase au niveau cutané et surtout dans la peau scrotale.

5. Effets secondaires

Comme l'ensemble des molécules actives, les androgènes sont susceptibles d'avoir des effets secondaires indésirables. Ceci peut concerner le foie, le profil lipidique et le système cardio-vasculaire, la prostate, l'humeur et le comportement, le bilan hématologique, les apnées du sommeil.

a) Foie

Une toxicité hépatique, se manifestant par des ictères, des altérations des fonctions hépatiques ainsi que des tumeurs primitives du foie, a été rapportée, mais cela pratiquement exclusivement à la suite de l'utilisation d'androgènes alkylés en 17 (fluoxymestérone, méthyltestostérone).

Recommandation 9 [32]

Il est conseillé de pratiquer des tests hépatiques avant l'institution du traitement, puis tous les 3 mois pendant la première année et ensuite tous les ans.

Cette recommandation peut paraître excessive. En effet, seuls les androgènes 17-alkylés sont reconnus comme hépatotoxiques. On note qu'ils ne sont plus commercialisés en France. Les formes de testostérone actuellement disponibles en France pour un traitement substitutif n'ont pas d'effets hépatotoxiques reconnus.

b) Lipides et risques cardiovasculaires

Recommandation 10 [32]

Il est recommandé de pratiquer un bilan lipidique à jeun avant le début du traitement et à intervalle régulier (au minimum 1 fois par an), pendant le traitement.

De nombreux travaux semblent indiquer qu'un déficit en androgènes augmente le risque coronaire chez l'homme. Cet effet néfaste serait en partie lié à la baisse du taux d'oestrogènes, qui proviennent de la transformation des androgènes aromatisables.

La connaissance du rôle des androgènes sur le métabolisme lipidique est en plein renouvellement : on a longtemps pensé notamment que la baisse du HDL-cholestérol induite par les androgènes était néfaste. Cette notion est controversée, car cette baisse du HDL-C est en grande partie due à une augmentation de l'activité de la lipase hépatique et des récepteurs hépatiques aux HDL (SRB1), augmentant ainsi le retour du cholestérol [19].

Les taux physiologiques d'androgènes seraient nécessaires à un bon état cardiovasculaire par plusieurs mécanismes : effet endothélial direct (après aromatisation), facilitation du retour du cholestérol au niveau du foie, effet direct des androgènes sur le muscle cardiaque... En revanche, des taux supraphysiologiques sont néfastes en particulier par le risque thrombotique induit.

Il est recommandé d'effectuer un bilan lipidique avant tout traitement. Il est prudent de contrôler ce bilan 3 mois après l'instauration du traitement, car les anomalies susceptibles d'apparaître sont relativement précoces, puis 1 an après. En revanche, un bilan annuel systématique pour ce motif est inutile en l'absence d'anomalie lors des bilans initiaux. La surveillance du bilan lipidique dans cette population est indépendante du traitement par androgènes et doit entrer dans le cadre de l'évaluation du risque global de tout sujet de plus de 50 ans.

c) Prostate [9, 13, 33, 43, 44]

Recommandation 11 [32]

Un toucher rectal après 40 ans et une mesure de l'antigène spécifique prostatique (PSA) sont obligatoires avant le début du traitement androgénique pour vérifier l'intégrité prostatique. Ces examens auront valeur de référence et seront répétés tous les trimestres pendant la première année puis tous les ans ; des biopsies de la prostate sous échographie transrectale ne seront pratiquées qu'en cas d'anomalie au toucher rectal ou d'élévation du PSA.

Le dépistage du cancer de la prostate concerne les hommes au-dessus de 50 ans ou 45 ans en cas de facteurs de risque. Ce dépistage est controversé, en dehors de cas où il existe des symptômes de cancer. L'Association Française d'Urologie (AFU) a précisé sa position en 2002 : elle recommande ce dépistage, propose un guide d'utilisation clinique des tests de dépistage et souligne que l'information du patient en consultation sur les bénéfices et les risques est un préalable au dépistage (cf. encadré).

La situation d'un hypogonadisme fait poser les trois questions suivantes :

1. ***Une population d'hommes avec un hypogonadisme (ADAM ou PADAM) recevant une androgènothérapie est-elle considérée comme un groupe à risque de cancer de prostate plus élevé que la population générale ?***

La réponse est non. Les données épidémiologiques et expérimentales ne montrent pas que le passage d'un hypogonadisme à un eugonadisme augmente le risque de développer un cancer de prostate. En France, un homme sur 7 environ risque de développer un cancer de la prostate au cours de sa vie.

Des études prospectives de suivi d'hommes sous traitement hormonal substitutif (THS) pendant plus de 10 ans sont cependant nécessaires pour confirmer cette absence de risque.

2. ***Les résultats d'examens de dépistage et leur interprétation sont-ils modifiés en cas de THS par androgènes ?***

La réponse est positive pour le PSA. Le THS augmente le taux moyen du PSA chez l'homme hypogonadique ; cette augmentation est à comparer à la baisse observée en cas de traitement par inhibiteur de la 5 alpha réductase. Donc, la valeur de normalité du PSA utilisée avant le THS doit être plus basse que la valeur proposée habituellement de 4 ng/ml (ou 3 ng/ml avant 70 ans). Un taux à 2,5 ng/ml, dans le futur, pourrait être utilisé.

La réponse est négative pour le TR. Si le volume prostatique augmente pour être ramené au volume normal, celui-ci n'est pas, de toute façon, un facteur de suspicion.

3. ***Le rythme de surveillance doit-il être différent de celui utilisé pour le dépistage dans la population générale ?***

Il est proposé, au début du traitement, d'augmenter la fréquence de la mesure du PSA sérique : tous les quatre mois pendant la première année, et à un rythme annuel ensuite. Un taux de PSA > 3 ng/ml, une modification de la cinétique de croissance du PSA, l'apparition d'une induration prostatique doivent amener à reconsidérer la prise en charge et, dans tous les cas, une consultation auprès d'un urologue est recommandée.

L'Association Française d'Urologie recommande le dépistage du cancer de la prostate

D'après Rebillard X, Villers A et al. Cancer de la prostate. Prog Urol 2002 ; 12, Supp. 2 : 31-67.

Le dépistage du cancer de la prostate, par le dosage du PSA (antigène prostatique spécifique) et toucher rectal, est recommandé tous les ans dès 50 ans et jusqu'à 75 ans, dès 45 ans en cas de risque familial ou ethnique.

Si le PSA total est au-dessus de la valeur normale du test ou si le toucher rectal est anormal, une consultation auprès d'un urologue est recommandée.

Une information doit être donnée aux hommes avant tout dépistage.

Pourquoi un dépistage ?

Seul le dépistage permet le diagnostic d'un cancer de la prostate au stade curable et la réduction de la mortalité liée au cancer de prostate. Un cancer de la prostate, diagnostiqué avant 65 ans, tue 3 fois sur 4, s'il n'est pas traité.

A qui proposer ce dépistage ?

- Aux hommes de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans, c'est-à-dire à ceux dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans ;
- ou plus précocement, à partir de 45 ans, en cas de facteurs de risque :
  - 2 parents proches atteints de cancer de prostate ;
  - origine africaine et origine antillaise.

Comment dépister ?

Le toucher rectal : un cancer de prostate est révélé par cet examen dans 10 % des cas alors que la valeur du PSA sérique total est normale.

Le PSA :

- la prescription : un dosage du PSA sérique total suffit en première intention. Il n'est pas utile de prescrire un dosage du PSA libre ;
- les précautions : s'assurer de l'absence d'infection

uro-génitale récente ;

- l'interprétation :

* le seuil de normalité varie selon le test utilisé (le plus souvent 4 ng/ml) ;

* une valeur de PSA supérieur au seuil de normalité nécessite l'avis d'un urologue pour juger de l'opportunité de biopsies prostatiques ;

* une valeur normale nécessite une prescription annuelle dans le même laboratoire pour pouvoir interpréter les variations des résultats successifs.

Quelle information ?

En plus des éléments précisés ci-dessus, l'information concerne les bénéfices et les risques du dépistage, notamment les faux positifs des tests, les modalités des biopsies nécessaires au diagnostic et les conséquences sexuelles et urinaires des éventuels traitements.

Recommandation 12 [32]

Les cancers de la prostate et du sein sont des contre-indications absolues à un traitement androgénique.

La présence d'un cancer connu est une contre-indication à une androgénothérapie. Le risque de progression tumorale est important au niveau de la tumeur locale ou des métastases.

Recommandation 13 [32]

Un traitement androgénique est contre-indiqué en cas d'hyperplasie obstructive de la prostate. Une hyperplasie modérée et non obstructive de la prostate ne représente qu'une contre-indication relative à une androgénothérapie substitutive.

Ce texte a été modifié en comparaison à la 1ère version [31].

La prostate est androgéno-dépendante. L'adénome prostatique ou hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) a une prévalence histologique extrêmement élevée, mais tous les hommes porteurs d'une hyperplasie bénigne de la prostate histologique n'en souffrent pas.

L'âge et la présence d'androgènes circulants sont les déterminants les plus importants de l'apparition d'une HBP. Toutefois, les taux d'androgènes plasmatiques des hommes porteurs d'une HBP ne sont pas différents de la population générale.

La suppression des androgènes provoque une diminution du volume de la prostate. L'administration d'androgènes exogènes est suivie d'une re-croissance prostatique. Mais, lors des études sur la substitution androgénique des hommes hypogonadiques, le volume de la prostate n'augmente pas ou peu et semble normal sous traitement.

La revue de la littérature permet de penser que l'adénome prostatique ne représente pas une contre-indication à la supplémentation androgénique de l'homme présentant un déficit partiel ou total en androgènes. Toutefois, la plupart des études ont exclu les hommes porteurs d'une HBP, et une étude spécifique devrait être entreprise.

d) Humeur et comportement

Les conséquences d'un déficit en testostérone sur la régulation de l'humeur sont largement acceptées. A l'opposé, des modifications comportementales significatives peuvent être observées avec des doses supra-physiologiques d'androgènes. Il pourrait donc exister un risque de favoriser des comportements sexuels agressifs par un traitement par la testostérone. Néanmoins, un traitement adapté pour maintenir la testostéronémie dans les zones physiologiques ne provoque pas à lui seul des troubles comportementaux sérieux.

Recommandation 14 [32]

Le traitement androgénique substitutif induit normalement une amélioration de l'humeur et de la sensation de bien-être. Le développement de troubles du comportement pendant le traitement amène à proposer une modification des doses ou un arrêt du traitement.

Toutefois, compte tenu de l'action de la testostérone sur le désir sexuel, un traitement androgénique substitutif, chez un sujet présentant une paraphilie masquée par l'hypogonadisme, peut faire réapparaître les comportements sexuels pathologiques. Il convient donc d'être vigilant chez des sujets ayant eu des comportements sexuels anormaux, voire délictueux antérieurement.

e) Hématologie

Recommandation 15 [32]

Une polyglobulie peut se développer de façon occasionnelle au cours du traitement androgénique. Un bilan hématologique périodique est recommandé et une modification des doses peut être indiquée.

Les recommandations de l'ISSAM appellent plusieurs commentaires :

1 Les hommes ont un hématocrite et un taux d'hémoglobine supérieurs à ceux des femmes [36]. Le rôle des androgènes dans ce dimorphisme sexuel est établi par de multiples observations [20], même si le mécanisme en reste discuté [2, 14, 35, 41]. Il est également connu depuis longtemps que l'hématocrite et le taux d'hémoglobine diminuent avec l'âge [15, 41].

Il peut donc être bénéfique d'améliorer l'hématocrite et le taux d'hémoglobine des hommes ayant un déficit androgénique lié à l'âge, d'autant qu'une meilleure oxygénation des tissus peut diminuer le risque d'accident ischémique. A l'inverse, une élévation supraphysiologique de l'hématocrite peut être observée occasionnellement lors d'une androgénothérapie, obligeant à interrompre le traitement [11, 16, 22, 26, 29, 42], étant donné le risque d'augmenter la viscosité sanguine et de favoriser les thromboses.

Il faut donc naviguer au plus juste entre ces deux rives, bénéfique et maléfique, lorsqu'un traitement androgénique est institué [35, 37, 46], d'autant plus qu'on ne sait absolument pas quels sont les seuils critiques pour un individu donné.

2 L'analyse des groupes de sujets, chez qui les effets de l'androgénothérapie substitutive ont été évalués ces dernières années, montre une grande hétérogénéïté des paramètres hématologiques avant l'institution du traitement, d'autant que les groupes traités étaient eux-mêmes très hétérogènes en ce qui concerne l'étiologie. Or, il semble que l'effet de l'androgénothérapie sur l'hématocrite soit d'autant plus marqué que les taux de départ sont faibles.

D'une manière générale, les effets sont plus marqués lorsque la voie intramusculaire est utilisée. Ceci n'est pas trop surprenant, car l'administration intramusculaire peut induire, pendant la première semaine suivant l'injection, des taux supraphysiologiques de testostérone, dihydrotestostérone et estradiol [30]. Certaines études ont d'ailleurs montré qu'il existait bien une corrélation positive entre l'augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite et celle de la testostérone biodisponible [4].

Il est important de noter que, dans les études portant exclusivement sur des populations d'hommes âgés [12, 23, 24, 42], il n'a pas été observé de variations significatives des paramètres hématologiques, sauf après injection intramusculaire de cypionate de testostérone pendant 1 an.

En résumé, des valeurs supraphysiologiques (hématocrite > 52 %) ont été rapportées dans plusieurs études récentes. Quoique rares, ces effets indésirables doivent inciter à la prudence, car il s'agit d'une population à risque de thrombose artérielle, chez qui l'augmentation de la viscosité sanguine doit être évitée.

Il est donc nécessaire, avant de décider un traitement substitutif par la testostérone, de mesurer les paramètres hématologiques, et de récuser le traitement en cas de valeur supraphysiologique de l'hématocrite. Lorsque le traitement est institué, une surveillance rapprochée est nécessaire : contrôle hématologique après 1 mois, puis tous les 6 mois. En cas d'élévation supraphysiologique de l'hématocrite, la dose administrée doit être diminuée, et le traitement suspendu si l'anomalie persiste.

f) Apnée du sommeil

Recommandation 16 [32]

Les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation sur la tolérance de l'androgénothérapie substitutive chez les hommes présentant des apnées du sommeil. Il est donc suggéré de faire preuve d'un bon jugement clinique et de circonspection dans cette circonstance.

Pour les pneumologues, le traitement androgénique est formellement contre-indiqué en cas de Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS). Pourtant, plusieurs publications [28, 40] semblent démontrer que, lorsque le SAOS est associé à une baisse de la fonction androgénique, le traitement des apnées, par la contre-pression positive, améliore progressivement la fonction gonadique.

La question est : y a-t-il risque d'aggravation d'un SAOS connu par le traitement androgénique ? On peut faire une analogie avec ce qui se passe chez la femme : il existe des cas d'ovaires polykystiques ou de tumeurs ovariennes, ayant induit d'authentiques apnées du sommeil et dont l'ablation a amené la guérison du SAOS. Chez la femme, un excès d'androgènes entraîne des perturbations du sommeil. Chez l'homme, la prescription d'androgènes va-t-elle entraîner les mêmes phénomènes ? Cela ne serait pas surprenant : le traitement peut faire apparaître un œdème glottique, tissu très sensible à l'infiltration lipidique ou à l'œdème.

Il semble donc licite d'être prudent : s'il est nécessaire d'instaurer un traitement androgénique chez un patient présentant un syndrome d'apnées du sommeil connu, il faut prendre le conseil du pneumologue ou du neurologue traitant et surveiller ensemble l'évolution.

En revanche, s'il n'y a pas de pathologie respiratoire du sommeil notoire, l'interrogatoire doit amener à rechercher un ronflement, des réveils ou une fatigue diurne. En cas de doute, une mise au point spécialisée sera nécessaire.

VI. SURVEILLANCE DES PATIENTS AU COURS DU TRAITEMENT ANDROGENIQUE SUBSTITUTIF

Recommandation 17 [32]

La surveillance d'une androgénothérapie substitutive est une responsabilité partagée. Le médecin doit insister auprès du patient sur la nécessité de bilans périodiques et le patient doit accepter de respecter ces exigences. L'androgénothérapie substitutive étant normalement un traitement à vie, la surveillance est également un engagement mutuel à vie.

Le caractère interdisciplinaire du déficit androgénique entraîne un partage des responsabilités. Mais il importe qu'un médecin unique soit responsable à l'égard du patient, afin d'éviter la dispersion de l'information et de la surveillance. L'adhésion du médecin traitant est fondamentale, en particulier sur la surveillance à exercer. Cette dernière devrait consister, en l'absence de tout signe spécifique, en un bilan urologique préalable à tout traitement substitutif, un dosage de l'hématocrite et du PSA trimestriel pendant un an, puis un contrôle biologique et clinique annuel ensuite. On évitera ainsi toute évolution rapide d'une pathologie émergente.

VII. CONCLUSION

L'avancée en âge s'accompagne d'une diminution de la production d'un certain nombre d'hormones. Les altérations les plus évidentes portent sur les stéroïdes sexuels. Le syndrome clinique de déficit androgénique de l'homme âgé ou « andropause » a été décrit mais le lien direct de causalité entre ses manifestations et les altérations spécifiques de telle ou telle hormone n'a pas été complètement établi. On trouve néanmoins beaucoup d'arguments dans la littérature en faveur du concept d'un tableau clinique lié à un hypogonadisme ayant des conséquences significatives sur la qualité de la vie chez les hommes âgés. De même, il existe des arguments suffisants pour penser qu'un traitement adéquat de ces hommes donne lieu à une disparition d'un certain nombre des manifestations de ce déficit. Ceci implique que plusieurs spécialités médicales soient familiarisées avec ses conséquences, les investigations requises, les modalités thérapeutiques et la surveillance du traitement.

Notre connaissance du déficit androgénique de l'homme âgé est encore incomplète et un certain nombre de points concernant le traitement hormonal substitutif chez l'homme âgé sont encore controversés. De ce fait, la publication de « Standard » et de « Guidelines » est encore prématurée, toutefois, dans l'état actuel des connaissances, des « Recommandations » sont justifiées.

L'ISSAM a publié les présentes recommandations pour aider les praticiens dans le diagnostic et le traitement des hommes âgés présentant des symptômes d'hypogonadisme. «Recommandations», «Guidelines» et «Standards» sont des travaux évolutifs. Ils seront discutés de nouveau lors du prochain congrès de l'ISSAM, à Prague, en février 2004.

En conclusion, la traduction française des recommandations de l'ISSAM a permis au groupe de faire un travail de réflexion plus particulièrement sur les recommandations ajoutées à la version ancienne :

- **c'est le cas de la notion de syndrome biochimique qui a remplacé celle de syndrome clinique dans la définition de l'hypogonadisme de l'homme vieillissant, ceci permet d'insister sur le caractère progressif du tableau clinique et sa discrétion dans certains cas qui pourraient bénéficier d'un traitement ;**
- **la recommandation de doser la testostéronémie biodisponible, ou libre calculée, n'est pas sans poser des problèmes techniques en France : méthodes commerciales peu fiables pour la testostéronémie libre, un peu plus facile à mettre en œuvre pour la testostéronémie biodisponible, petit nombre de laboratoires affiliés au College of American Pathologists (contrôle de qualité interlaboratoires) ;**
- **la recommandation de pratiquer des tests hépatiques avant traitement et le suivi préconisé semblent un peu excessifs, puisque les androgènes 17 alkylés ne sont plus commercialisés en France, et que les formes de testostérone disponibles n'ont pas d'effet hépatotoxique reconnu ;**
- **de même, la surveillance du bilan lipidique semble plus entrer dans le cadre de l'évaluation du risque global de l'individu que celui de la surveillance d'un traitement par androgènes ;**
- **bien qu'il n'existe pas de preuve absolue d'aggravation d'un SAOS non traité par prescription d'androgènes, par analogie avec le rôle chez la femme d'un excès d'androgènes sur le sommeil, le groupe souscrit donc à la recommandation de l'ISSAM.**

Le groupe recommande que des études soient conduites chez des sous-groupes spécifiques, afin de mieux préciser l'influence des androgènes sur l'HBP, le risque de fracture osseuse, d'infarctus du myocarde, et sur la qualité du vieillissement.

Remerciements :

Les auteurs remercient pour leur collaboration : le Professeur VILLERS (Service d'Urologie, Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille), ainsi que le Comité des troubles mictionnels et de cancérologie de l'Association Française d'Urologie.

ANNEXE 1 : Test ADAM

(Androgen Deficiency of Aging Male)

Version originale anglaise [34]

1 Do you have a decrease in libido (sex drive) ?

2 Do you have a lack of energy ?

3 Do you have a decrease in strength and/or endurance ?

4 Have you lost height ?

5 Have you noticed a decreased « enjoyment of life » ?

6 Are you sad and/or grumpy ?

7 Have you erections less strong ?

8 Have you noted a recent deterioration in your ability to play sports ?

9 Are you falling asleep after dinner ?

10 Has there been a recent deterioration in your work performance ?

A positive questionnaire result is defined as a « yes » answer to questions 1 or 7 or any 3 other questions.

Version française [27]

1 Avez-vous constaté une diminution de votre libido (désir d'avoir des rapports sexuels) ?

2 Sentez-vous un manque d'énergie ?

3 Avez-vous constaté une diminution de force musculaire et d'endurance à l'effort ?

4 Avez-vous remarqué que vous aviez rapetissé ?

5 Avez-vous remarqué une diminution de votre joie de vivre ?

6 Vous sentez-vous triste ou grincheux ?

7 Vos érections sont-elles moins fortes ?

8 Avez-vous remarqué une diminution de votre capacité à « faire du sport » ?

9 Tombez-vous endormi après les repas ?

10 Avez-vous remarqué une diminution récente de votre capacité de travail ?

Le test est positif si le patient répond oui à la question 1 et/ou 7 ou à au moins 3 des autres questions.

ANNEXE 2 : Questionnaire de Heinemann
final version 'Aging males' symptoms' (AMS) scale [17]

Which of the following symptoms do you have currently ? Between brackets you will find exemples that explain the symptoms. Please check each symptom and given an intensity (mark one appropriate box for each symptom). If you do not have the respective symptom, please mark 'no'

	Intensity of symptoms (points)				
	No	*Mild*	*Moderate*	*Severe*	*Very severe*
Symptom	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*
1. Deterioration of general well-being	☐	☐	☐	☐	☐
(health status, and perceived general situation)	☐	☐	☐	☐	☐
2. Complints in joints or muscles					
(pain in lower back, joints or legs)	☐	☐	☐	☐	☐
3. Sweating					
(eruptions of sweat, hot flushes)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Sleep disturbances					
(falling asleep, continuing to sleep, waking too early or tired, sleeplessness)	☐	☐	☐	☐	☐
5. Increased need for sleep					
(often tired)	☐	☐	☐	☐	☐
6. Irritability					
(ill-humored, irritated by mino causes, become angry or cross easily)	☐	☐	☐	☐	☐
7. Nervousness					
(inner tension, unrest, unable to stay calm and relaxed)	☐	☐	☐	☐	☐
8. Anxiety					
(panic)					
9. Exhaustion/decreased energy					
(general limitation of performance, reduced activity, less interest to do	☐	☐	☐	☐	☐
something, perceived low achievement, need for unusual stimulation to be	☐	☐	☐	☐	☐
active)					
10. Decrease in muscular strength					
(weakness)	☐	☐	☐	☐	☐
11. Depressed mood	☐	☐	☐	☐	☐
(discouraged, sad, tearful, less drive, frequent changes of mood, feeling of	☐	☐	☐	☐	☐
senselessness)	☐	☐	☐	☐	☐
12. Feeling to have passed zenith of life	☐	☐	☐	☐	☐
13. Wish to be dead, arrived at dead point, totally discouraged					
14. Decrease in beard growth					
15. Decrease in potency					
16. Decrease in frequency of morning erections					
17. Decrease in libido and sexual activity					
(desire for sex, interest in sex)					

ANNEXE 3 : Préparations galéniques de testostérone

Tableau 1 : Préparations de testostérone et dérivés les plus fréquemment utilisées au plan international, d'après [32].

	Nom générique	Nom commercial	Dose
Injectable	Cypionate de testostérone	Depo-testosterone cypionate	200-400 mg / 3-4 sem. IM
	Enanthate de testostérone	Delatestyl	200-400 mg / 2-3 sem. IM
		Testoviron	
		Testosterone depot	
		Androtardyl	
	Mélange d'ester de Testostérone	Sustanon	250 mg / 3 sem IM
Oral	Fluoxymestérone*	Halotestain	5-20 mg /j
	Méthyltestostérone*	Metandren	10-30 mg/j
	Undécanoate de testostérone	Andriol, Pantestosne	120-200 mg/j
	Mestérolone	Proviron	25-75 mg/j
		Vistinon	
		Vistimon	
Sous-cutané	Implant de testostérone		1200 mg / 6 mois
Transdermique	Patches de testostérone	Androderm	2,5-7,5 mg/j
		Testosderme	10-15 mg/j
	Gel de testostérone	Androgel	5-10 g

* la Fluoxymestérone et la Méthyltestostérone sont des dérivés 17alpha-alkylés pouvant être responsables d'effet secondaires hépatiques sévères. IM : intra-musculaire.

REFERENCES

1. ALEXANDER G.M., SWERDLOFF R.S., WANG C., DAVIDSON T., MCDONALD V., STEINER B. : Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. II. Cognitive abilities. Horm. Behav., 1998, 33 : 85-94.

2. AMMUS S.S. : The role of androgens in the treatment of hematologic disorders. Adv. Intern. Med., 1989, 34 : 191-208.

3. ARLT W., CALLIES F., VAN VLIJMEN J.C. et al. : Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insuffiency. N. Engl. J. Med., 1999, 341 : 1013-1020.

4. ATKINSON L.E., CHANG Y.L. et al. : Long-term experience with testosterone replacement through scrotal skin. In : Nieschlag E., Behre H.M. eds. Testosterone, Action, Deficiency, Substitution. Berlin, Springer Verlag, 1998 : 365-438.

5. BAULIEU E.E., THOMAS G., LEGRAIN S. et al. : Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulphate, and aging : contribution of DHEAge study to sociobiomedical issue. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2000, 97 : 4279-4284.

6. BEHRE H.M., KLIESCH S., LEIFKE E., LINK T.M., NIESCHLAG E. : Long term effect of testosterone therapy on bone density in hypogonadal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82 : 2386-2390.

7. CONTE-DEVOIX B. : Le diagnostic des déficits en hormone de croissance (GH) chez l'adulte. Med. Ther., 2002, 4 : 33-35.

8. COOPER D. : Subclinical hypothyroidism. N. Engl. J. Med., 2001, 345 : 260-265.

9. COSTA P. : Adénome prostatique, hormones et androgénothérapie. Andrologie, 2002, 12 : 133-135.

10. DELHEZ M., HANSENNE M., LEGROS J.J. : Andropause and psychopathology : minor symptoms rater than pathological ones. Psychoneuroendocrinology, 2003, (sous presse).

11. DRINKA P.J., JOCHEN A.L., CUISINIER M., BLOOM R., RUDMAN I., RUDMAN D. : Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. J. Am. Geriatr. Soc., 1995, 43 : 899-901.

12. ENGLISH K.M., STEEDS R.P., JONES T.H., DIVER M.J., CHANNER K.S. : Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation, 2000, 102 : 1906-1911.

13. FLAM T. : Traitement androgénique substitutif et cancer prostatique. Andrologie, 2002, 12 : 136-137.

14. GARDNER F.H., NATHAN D.G., PIOMELLI S., CUMMINS J.F. : The erythrocytemic effects of androgens. Br. J. Haematol., 1968, 14 : 611-615.

15. GARRY P.J., GOODWI J.S., HUNT W.C. : Iron status and anemia in the elderly. J. Am. Geriatr. Soc., 1983, 31 : 389-399.

16. HAJJAR R.R., KAISER F.E., MORLEY J.E. : Outcomes of long-term testosterone replacement therapy in older hypogonadal males : a retrospective study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82 : 3793-3796.

17. HEINEMANN L.A.J., ZIMMERMAN T., VERMEULEN A., THIEL C., HUMMEL W. : A new aging male symptoms rating scale. Aging Male, 1999, 2 : 105-114.

18. HIBBERTS N.A., HOWELL A.E., RANDALL V.A. : Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. J. Endocrinol., 1998, 156 : 59-65.

19. JAMIN C. : HDL-cholestérol et stéroïdes sexuels: la fin d'un mythe ? Lettre Gynécol., 2001, 258 : 44-46.

20. JOCKENHOVEL F., VOGEL E., REINHARDT W., REINWEIN D. : Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. Eur. J. Med. Res., 1997, 2 : 293-298.

21. KAUFMAN J.M. : Androgens, bone metabolism and osteoporosis. In : Oddens B., Vermeulen A. eds. Androgens and the Aging male. Carnforth, UK, Parthenon Publishing, 1996 : 39-63.

22. KENNEDY B.J., GILBERTSON A.S. : Increased erythropoiesis induced by androgenic-hormone therapy. N. Engl. J. Med., 1957, 256 : 719.

23. KENNY A.M., PRESTWOOD K.M., RAISZ L.G. : Short-term effects of intramuscular and transdermal testosterone on bone turnover, prostate symptoms, cholesterol and hematocrit in men over age 70 with low testosterone levels. Endocr. Res., 2000, 26: 153-168.

24. KENNY A.M., PRESTWOOD K.M., GRUMAN C.A., MARCELLO K.M., RAISZ L.G. : Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2001, 56 : M266-272.

25. KIM C.Y., BUVAT J., CARSON C.C., et al. : Endocrine and metabolic aspect including treatment. In : Jardin A., Wagner G., Khoury S., Giuliano F., Padma-Nathan H., Rosen R. eds. Erectile dysfunction. 1st international consultation on erectile dysfunction, July 1-3, 1999, Paris. Plymouth, Health Publication Ltd, Plymbridge Distributors, 2000 : 207-240.

26. KRAUSS D.J., TAUB H.A., LANTINGA L.J., DUNSKY M.H., KELLY C.M. : Risks of blood volume changes in hypogonadal men treated with testosterone enanthate for erectile impotence. J. Urol., 1991, 146 : 1566-1570.

27. LEGROS J.J., DELHEZ M. : Détection de la déficience androgénique chez l'homme de plus de 50 ans : utilisation d'une version française du test ADAM. Med. Hyg., 2002, 60 : 1490-1495.

28. LUBOSHITZKY R., AVIV A., HEFETZ A. et al. : Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. J. Clin. Endocrinol. Metab., : 2002, 87 : 3394-3398.

29. MATSUMOTO A.M., SANDBLOM R.E., SCHOENE R.B. et al.: Testosterone replacement in hypogonadal men : effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. Clin. Endocrinol., 1985, 22 : 713-721.

30. MEIKLE AW. A permeation-enhanced non-scotal testosterone transdermal system for the treatment of male hypogonadism. In : Nieschlag E., Behre H.M. eds. Testosterone, Action, Deficiency, Substitution. Berlin, Springer Verlag, 1998 : 390-422.

31. MORALES A., LUNENFELD B. : Androgen replacement therapy in aging male with secondary hypogonadism. Draft recommendations for endorment by ISSAM. Aging Male, 2001, 4 : 151-162.

32. MORALES A, LUNENFELD B. : Standards, guidelines and recommandations of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM). Investigation, treatment and monito-

ring of late-onset hypogonadism in males. Official Recommandations of ISSAM. Aging Male, 2002, 5 : 74-86.

33. MORALES A. Androgen replacement therapy and prostate safety. Eur. Urol., 2002, 41 : 113-120.

34. MORLEY J.E., CHARLTON E., PATRICK P. et al. : Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism, 2000, 49 : 1239-1242.

35. MORLEY J.E., PERRY H.M. 3RD. : Androgen deficiency in aging men : role of testosterone replacement therapy. J. Lab. Clin. Med., 2000, 135 : 370-378.

36. MORRIS F.K., LOY V.E. et al. : Hemoglobin concentration as determined by a methemoglobin method. Am. J. Clin. Pathol., 1956, 26 : 1450-1455.

37. Report of the National Institute on Aging Advisory Panel on testosterone replacement in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86 : 4611-4614.

38. ROGER M., LAHLOU N. : Le déficit androgénique lié à l'âge : du diagnostic biologique au traitement substitutif. Andrologie, 2002, 12 : 138-148.

39. ROSNER W. : Errors in the measurement of plasma free testosterone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82 : 2014-2015.

40. SCHIAVI R.C., WHITE D., MANDELI J. : Pituitary-gonadal function during sleep in headline aging male. Psychoneuroendocrinology, 1992, 17 : 599-609.

41. SHAHIDI N.T. : Androgens and erythropoiesis. N. Engl. J. Med., 1973, 289 : 72-80.

42. SIH R., MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M. 3RD, PATRICK P., ROSS C. : Testosterone replacement in older hypogonadal men : a 12 month randomized controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82 : 1661-1667.

43. SVETEC D.A., CANBY E.D., THOMPSON I.M., SABANEGH E.S. JR. : The effect of parenteral testosterone replacement on prostate specific antigen in hypogonadal men with erectile dysfonction. J. Urol., 1997, 158 : 1775-1777.

44. TENOVER J.S. : Effects of testosterone supplementation in the aging male. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, 75 : 1092-1098.

45. TENOVER J.S. : Androgen administration to aging men. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 1994, 23 : 877-892.

46. TREMBLAY R.R., MORALES A. : Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. Aging Male, 1998, 1 : 213-218.

47. URBAN R.J., BODENBURG Y.H., GILKINSON C., FOWWORTH J., COGGAN A.R., WOLFE R.R. : Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. Am. J. Physiol., 1995, 269 : E820-E826.

48. VERMEULEN A. : Commentary to the article - low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone are associated with smaller, denser low density lipoproteins in normoglycemic men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83 : 1822-1823.

49. VERMEULEN A., VERDONCK L., KAUFMAN J.L. : A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84 : 3666-3672.

50. WINTERS S.J., KELLEY D.E., GOODPASTER B. : The analog free testosterone assay : are the results in men clinically useful ? Clin. Chem., 1998, 44 : 2178-2182.

51. ZEITZER J., DANIELS J.E., DUFFY J.F. et al. : Do plasma melatonin concentrations decline with age ? Am. J. Med., 1999, 107 : 432-436.

ABSTRACT

Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: the official guidelines of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM), with comments

Béatrice CUZIN, François GIULIANO, Christian JAMIN, Jean-Jacques LEGROS, Hervé LEJEUNE, Jean Marc RIGOT, Marc ROGER

There is increasing interest in the subject of hormone changes in the aging male, which is likely to become particularly important with the expected growth in the population of men over 50.

The main concerns at present are androgen decline in the aging male (ADAM), or partial androgen deficiency of the aging male (PADAM), commonly known as the andropause. Although progress has been made in our knowledge of androgen deficiency in the aging male, it is still incomplete and sometimes confusing, and some aspects of androgen replacement therapy remain controversial.

The International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) therefore felt it was a good time to review the current situation by publishing a series of practical and official guidelines concerning the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males.

The aim of this study is to present and discuss the French translation of these recent international guidelines.

***Key words**: man, aging, hypogonadism, andropause, testosterone, replacement androgen therapy*