

# Androgénothérapie : Quels sont les Risques ?

J.L. PARIENTE

*Service d'Urologie Andrologie et Transplantation Rénale, Hôpital Pellegrin, Le Tripode, Bordeaux*

## RESUME

**Les androgènes jouent, à toutes les phases de la vie, un rôle important chez l'homme. Un déficit peut amener à poser l'indication d'un traitement hormonal substitutif. Cette situation est très différente de l'androgénothérapie utilisée à visée anabolisante chez le sportif ou encore de celle des androgènes utilisés lors de la prise en charge d'une dysfonction érectile. Le risque prostatique d'un tel traitement est souvent évoqué, mais d'autres effets sont possibles et doivent être recherchés (risques hématologiques, hépatiques, métaboliques). A ce jour, personne ne peut répondre avec certitude si le traitement androgénique peut induire un cancer de la prostate. Par contre le danger de stimuler un cancer existant est réel et dans ces conditions, tout patient traité doit être examiné et le taux de PSA dosé avant et pendant le traitement tous les 6 mois.**

**Mots clefs :** *Androgènes, cancer de prostate, effets secondaires*

## I. INTRODUCTION

Les androgènes jouent, à toutes les phases de la vie, un rôle important chez l'homme. Un déficit d'origine centrale ou périphérique, conduisant à un hypogonadisme, peut amener à poser l'indication d'un traitement hormonal substitutif. Cette situation est très différente

de l'androgénothérapie utilisée à visée anabolisante chez le sportif ou encore de celle des androgènes utilisés lors de la prise en charge d'une dysfonction érectile.

Le risque prostatique d'un tel traitement est souvent évoqué, mais d'autres effets indésirables sont possibles et doivent être recherchés. Ceci s'explique bien par la physiologie.

## II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES : CIBLES DES ANDROGENES

La testostérone est l'hormone principale de la sécrétion testiculaire. Elle possède une action directe sur le muscle et les glandes sébacées.

Sa transformation en di-hydro-testostérone (DHT) par la 5-alpha-réductase lui procure une action sur la prostate et les organes génitaux (5-alpha-réductase de type 2), sur la peau (5-alpha-réductase de type 1) et sur la libido.

L'aromatisation de la testostérone en œstrogène la rend active sur les os, le foie et le métabolisme, les vaisseaux et le cerveau.

Au niveau de la glande mammaire toute modification du rapport œstrogène sur testostérone peut induire l'apparition d'une gynécomastie. En effet, les androgènes, la testostérone ou la dihydrotestostérone, sont inhibiteurs de la

*Correspondance : J.L. Pariente, Service d'Urologie Andrologie et Transplantation rénale, Hôpital Pellegrin - Le Tripode, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux*

*Communication au XVII Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française, 7-9 Décembre 2000, Bordeaux:*

prolifération du tissu mammaire. Les œstrogènes, exogènes ou, provenant de l'aromatization des androgènes, stimulent la prolifération du tissu mammaire.

Ainsi on peut regrouper les effets des androgènes en fonction de leur site d'action :

Sang et Vaisseaux

Foie et Métabolisme

Prostate, Testicule et verge

Glande mammaire

Os

Peau et cheveux

Cerveau

### III. QUELS SONT LES RISQUES ?

Les effets secondaires de l'hormonothérapie substitutive chez l'homme sont moins bien connus que ceux du traitement hormonal substitutif chez la femme. La différence entre « risques » et « effets secondaires » provient plus de l'indication thérapeutique et du contexte clinique c'est-à-dire l'hypogonadisme [8] et le traitement substitutif, ou l'eugonadisme et la prescription d'androgènes de principe. L'hormonothérapie à visée anabolisante bien que souvent non médicalisée est malgré tout largement utilisée sous forme de cocktails et d'automédication (esters, non-esters et stéroïdes 17-alpha-alkylés). Près de 6,6% des étudiants dans les "high schools", aux Etats-Unis l'utilisent dès 16 ans pour améliorer leurs performances sportives. Les adeptes du culturisme utilisent des doses 40 fois plus élevées qu'en traitement ! Pour ces patients, la notion de risque est réelle. Dans le cadre du traitement de l'hypogonadisme, il faut plutôt rechercher des effets secondaires et évaluer le rapport risque / bénéfice de la thérapeutique [21].

#### 1. Risques hématologiques

Les androgènes stimulent l'érythropoïèse et induisent une augmentation de l'hématocrite de 7% environ ainsi qu'une augmentation du taux d'hémoglobine. Ceci se traduit par une polycythémie qui peut être responsable de thrombose [12, 26].

Un tel traitement induit également une aug-

mentation de l'agrégabilité plaquettaire compensée par une augmentation de l'activité anti-thrombine III, une diminution du taux de fibrinogène, une inhibition de l'activité plasminogène et une diminution de l'activité de la cyclo-oxygénase [6].

Les androgènes induisent également une diminution de la production d'anticorps et une augmentation de la production des cytokines (IL1 et TNF alpha).

#### 2. Risques hépatiques

Les androgènes alkylés en 17 alpha sont hépatotoxique et peuvent induire une périoïse hépatique. Les autres androgènes sont responsables d'une augmentation de la TG lipase et de l'alpha 1 antitrypsine et d'une diminution de la TeBG (Testosterone-estradiol-Binding-globulin), de la transferrine et du fibrinogène [21].

#### 3. Risques métaboliques

Tant l'hyper que l'hypo-androgénie ont un effet néfaste : l'hypogonadisme est responsable d'une artériosclérose coronarienne et le surdosage en androgène peut provoquer une ischémie myocardique chez le sujet âgé.

La testostérone diminue le taux de HDL-cholestérol et augmente le LDL-cholestérol [6].

#### 4. Risques prostatiques

Chez un sujet présentant un hypogonadisme, un traitement par androgène entraîne une augmentation du volume prostatique et une élévation du taux de PSA [9], alors que le même traitement chez l'homme normal ne provoquera qu'une élévation isolée du volume prostatique sans modification du taux de PSA et sans trouble mictionnels [1]. Une étude réalisée en 1996 chez des culturistes a montré l'élévation isolée du volume de la prostate centrale [11]

Le cancer de la prostate est le premier cancer de l'homme. Sa prévalence augmente avec l'âge et une étude réalisée en 1997 a pu montrer qu'il existait un taux de testostérone libre légèrement plus élevé chez les malades atteints d'un cancer de prostate que chez hommes du même âge [4].

Cependant il ne semble pas que le traitement substitutif, chez l'homme hypogonadique, aug-

mente le risque de cancer prostatique [10]. Dans la littérature, on ne retrouve que quelques cas cliniques concernant le développement d'un cancer prostatique, chez des culturistes prenant des androgènes comme anabolisants, ou chez des patients âgés traités pour une dysfonction érectile. Dans ces cas, aucun élément ne permettait d'éliminer un cancer prostatique dont le diagnostic n'avait pas été porté avant le traitement [5, 13, 20]. A ce jour, personne ne peut répondre avec certitude si le traitement androgénique peut induire un cancer de la prostate. Par contre le danger de stimuler un cancer existant est réel et dans ces conditions, tout patient traité doit être examiné et le taux de PSA dosé avant et pendant le traitement tous les 6 mois [3, 17, 21, 25].

L'action des androgènes sur la prostate se fait par le biais de la DHT. L'association avec le finastéride ou l'utilisation d'androgènes non aromatisables, sont peut-être des solutions [24].

### **5. Testicules et verge**

La testostérone est indispensable à la spermatogénèse. Des doses élevées de testostérone bloquent les sécrétions hypophysaires par le biais du rétro-contrôle négatif. Il s'en suit une hypospermie, une oligospermie voire azospermie puis une diminution du volume testiculaire (30%). Ces effets sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement [23, 27].

Les androgènes sont nécessaires à la croissance de la verge, mais leur prescription à l'âge adulte chez l'homme eugonadique n'induit pas d'augmentation de taille.

Au début du traitement des érections prolongées voire un priapisme ont été rapportées. [7, 22]

### **6. Peau et cheveux**

Les androgènes favorisent les sécrétions sébacées au niveau de la tête, la face, la poitrine et la partie supérieure du dos. L'alopecie est androgène-dépendante tant chez l'homme que chez la femme [21]. Les hommes présentant une calvitie frontale et au niveau du vertex ont un taux de testostérone libre légèrement plus élevé que les hommes n'ayant pas de soucis capillaires.

### **7. Glande mammaire**

La testostérone peut induire une gynécomastie [27]. Ceci peut s'observer surtout avec les esters de testostérone donnés à doses élevées responsables d'une conversion en œstrogènes. La réduction de dose ou le changement de préparation est recommandé. Le cancer du sein chez l'homme est une contre-indication bien qu'aucune tumeur induite n'ait été rapportée [18]

### **8. Comportement**

Chez l'homme comme chez l'animal, des récepteurs aux androgènes sont présents au niveau du système nerveux central et définissent le comportement du « mâle ». Une certaine nervosité, agressivité sans de passage à l'acte ont été rapportées [19]. Ceci pose le problème des agresseurs sexuels potentiels.

La testostérone peut majorer des apnées du sommeil vraisemblablement par l'élévation de l'hématocrite [16].

### **9. Effets liés à la forme galénique**

La voie orale peut entraîner des troubles digestifs, des nausées et éructations [3]. La voie intra-musculaire peut entraîner des abcès, des nodules, des hématomes voire des micro-embolies graisseuses due à la forme « huileuse » [15]. La voie trans-cutanée peut entraîner des dermatites (10%) ou des lésions de rasage (patch scrotal) [12].

## **IV. DEUX CAS PARTICULIERS...**

Chez l'enfant, la prescription d'androgènes en pré-puberté [14] peut entraîner une suture des cartilages de conjugaison, une virilisation prématurée et un blocage de l'axe gonado-hypophysaire [2].

Chez la femme, les indications des androgènes sont limitées et ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse [18].

En post-ménopause, les androgènes entraînent un hirsutisme, une alopecie et un acné. Il existe également une hypertrophie clitoridienne et des modifications de la voix.

Outre ces manifestations, on peut noter chez les femmes culturistes ou les transsexuels ("Female-to-Male"), une hyperprolactinémie

(38%), une élévation des enzymes hépatiques (20%) et une élévation des triglycérides, du LDL cholestérol et du rapport LDL/HDL.

Dans le cadre des dysfonctions sexuelles féminines les androgènes peuvent être utilisés mais à des doses beaucoup plus faibles et avec des effets secondaires bien moins marqués.

## V. CONTRE-INDICATIONS

**Trois contre-indications relatives doivent être retenues :**

- Troubles mictionnels obstructifs
- Apnées du sommeil
- Terrain psychiatrique

**Deux contre-indications absolues**

- Cancer du sein
- Cancer de la prostate

## VI. CONCLUSION : ASPECTS PRATIQUES

L'indication des androgènes dans le traitement substitutif de l'hypogonadisme ne pose pas de problème et restaure une qualité de vie essentielle. Cependant, même s'il s'agit de rétablir la physiologie une surveillance est nécessaire.

Lorsque la prescription sort de ce cadre (dysfonction érectile, anabolisant...) cette surveillance doit être d'autant plus serrée car dans ces conditions, les risques semblent majeurs.

Avant traitement, un bilan clinique (incluant bien sûr un toucher rectal et la palpation des seins) et un bilan biologique s'imposent. Le bilan biologique comprendra :

- PSA
- LH, FSH
- Profil Lipidique
- NF, Ht, Hb
- ALAT, ASAT, GGT

Un suivi biologique et clinique doit être réalisé au minimum tous les 6 mois et la prescription remise en cause devant l'apparition d'effets secondaires.

## REFERENCES

1. BEHRE. H.M. BOHMEYER J., NIESCHLAG E. : Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age matched normal controls. Clin. Endocrinol., 1994, 40 : 341-349.
2. BROWN D.C., BUTLER G.E., KELNAR C.J. *et al* : A double blind, placebo controlled study of the effects of low dose testosterone undecanoate on the growth of small for age, prepubertal boys. Arch. Diseases Childhood, 1995, 73 : 131-135.
3. CONWAY A.J., BOYLAN L.M., HOWE C. *et al* : Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men. Int. J. Androl., 1988, 11 : 247-264.
4. DEMARK-WAHNEFRIED W., LESKO S.M., CONAWAY M.R. *et al* : Serum androgens : associations with prostate cancer risk and hair patterning. J. Androl., 1997, 18 : 495-500
5. EBLING D.W., RUFFER J., WHITTINGTON R. *et al* : Development of a prostate cancer after pituitary dysfunction : a report of 8 patients. Urology, 1997, 49 : 564-568.
6. ECKARDSTEIN A. von : Androgens, cardiovascular risk factors and atherosclerosis. In : Nieschlag E and Behre HM eds. "Testosterone : Action, deficiency, substitution." Berlin Springer Verlag, 1998, 229-257.
7. ENDRES W. : Priapism in Fabry's disease during testosterone treatment. Klinische Wochenschrift, 1987, 65 : 925
8. GOULD D.C., PETTY R. : The male menopause: does it exist?: for some men need investigation and testosterone treatment. West J. Med., 2000, 173 : 76-78.
9. GUAY A.T., PEREZ J.B., FITAIHI W.A., VEREB M. : Testosterone treatment in hypogonadalmen: prostate-specific antigen level and risk of prostate cancer. Endocr. Pract., 2000, 6 : 132-138.
10. HOLMÄNG S., MARIN P., LINDSTEDT G., *et al* : Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. Prostate, 1993, 23 : 99-106.
11. JIN B., TURNER L., WALTERS W.A., *et al* : The effects of chronic high dose androgen or estrogen treatment on the human prostate. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81 : 4290-4295.
12. 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.
13. LOUGHLIN K.R., RICHIE J.P. : Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. J. Urol., 1997, 157 : 1845.

## ABSTRACT

### Risks of androgen therapy

J.L. PARIENTE

14. LEMCKE B., ZENTGRAF J., BEHRE H.M. : Long term effects on testicular function of high dose testosterone treatment for excessively tall stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 296-301.
15. MACKEY M.A., CONWAY A.J., HANDELSMAN D.J. : Tolerability of intramuscular injection of testosterone ester in oil vehicle. *Hum. Reprod.*, 1995, 10 : 862-865.
16. MATSUMOTO A., 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.
17. MORLEY J.E. : Testosterone treatment in older men: effects on the prostate. *Endocr. Pract.*, 2000, 6 : 218-221.
18. NIESCHALG E., BEHRE H.M. : Pharmacology and clinical use of testosterone. In : Nieschlag E and Behre HM eds. "Testosterone : Action, deficiency, substitution." Berlin Springer Verlag, 1998, 293-328.
19. NIESCHLAG E. : Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern. *Deutsches Ärzteblatt*, 1992, 89 : 2967-2972.
20. ROBERTS J.T., ESSENHIGH DM : Adenocarcinoma of the prostate in a 40-year-old body-builder. *Lancet*, 1986, 2 : 742.
21. ROLF C., NIESCHALG E. : Potential adverse effects of long term testosterone therapy, *Baillière's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 12 : 521-533.
22. RUCH W., JENNY P. : Priapism following testosterone administration for delayed male puberty. *Am. J. Med.*, 1889, 86 : 256.
23. SNYDER P.J. : Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86 : 2369-2372.
24. STONER E. : Three-years safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of BPH. *Urology*, 1994, 43 : 284-292.
25. VERMEULEN A. : Androgen replacement therapy in the aging male : a critical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 2380-2390.
26. WINKLER U.H. : Effects of androgens on hæmostasis. *Maturitas*, 1996, 24:147-155.
27. WU F.C.W., FARLEY T.N.M., PEREGOUDOV A. *et al* : Effects of testosterone enanthate in normal men : experience from a multicenter contraceptive efficacy study. *Fertil. Steril.*, 1996, 65 : 626-636.

**Androgens play an important biological role at all phases of a man's life. The objective of treatment of androgen deficiency is to maintain physiological testosterone levels. Misuse and abuse of androgen as anabolic steroids are frequent in sportsmen and body-builders or for erectile dysfunction. The main concerns for the potential adverse effects of testosterone treatment are the prostate and the cardiovascular system (lipid metabolism). Liver function must also be monitored. There is no evidence, at the present time, that testosterone replacement therapy in hypogonadal men increases the risk of prostate cancer. Only sporadic cases have been reported. Because of the risk of stimulating an existing prostate cancer, each patient must be monitored every six months (PSA and DRE).**

**Key-Words:** *Androgens, adverse effects, prostate cancer, lipid metabolism*