

# Recommandations pour la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge

D. ROSSI, J. TOSTAIN

L'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) a établi des recommandations officielles pour le diagnostic et le traitement du déficit androgénique lié à l'âge ainsi que pour la surveillance des hommes traités. Ces recommandations (Annexe 1) ont été publiées en 2002 [2] et une traduction française commentée réalisée en 2003 [1]. Sans reprendre la totalité de ces recommandations, nous présentons ici une synthèse tirée de ce rapport. Une fiche d'information du patient, inspirée de celle proposée par « The Hormone Foundation » ([www.hormone.org](http://www.hormone.org)) figure en Annexe 3. Le traitement androgène du déficit lié à l'âge nécessite un engagement conjoint fort du patient et du thérapeute.

## I- DEFINITION DU DEFICIT ANDROGENIQUE LIE A L'AGE

En désaccord avec la définition proposée par l'ISSAM, nous pensons que le DALA est un syndrome clinique associé à l'avancée en âge, marqué par une altération de la qualité de vie et/ou de la fonction de certains organes ou systèmes, secondaire aux effets délétères d'une diminution anormale et constante des androgènes sériques, avec ou sans diminution de la sensibilité aux androgènes.

Nous insisterons cependant sur le fait que vieillir n'est pas une maladie. Pour être distingué du vieillissement naturel physiologique ce syndrome doit être à l'origine d'une réelle altération de la qualité de vie et/ou du fonctionnement de plusieurs organes.

## II. A QUI PROPOSER LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ?

A un homme d'âge mûr ou plus âgé présentant des signes et/ou symptômes évocateurs de déficit androgénique, responsables d'une altération de la qualité de vie ou d'une augmentation des facteurs de risque. Le dépistage systématique par dosage hormonal chez un homme asymptomatique est fortement déconseillé.

## III. COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

En dosant la testostérone sérique sur un prélèvement sanguin effectué à jeun le matin entre 8 et 10 heures, après avoir éliminé toute comorbidité prédisposant à une hypoandrogénie secon-

daire. Les aléas des techniques de dosage des fractions libre et biodisponible font recommander un dosage de testostérone totale et de SHBG pour déterminer les valeurs calculées de la testostérone libre et biodisponible (calculateur disponible sur [www.issam.ch/freetesto.htm](http://www.issam.ch/freetesto.htm)). Un taux abaissé doit obligatoirement être confirmé par un second dosage réalisé quelques semaines plus tard dans les mêmes conditions, associé au dosage de la LH et de la FSH. Si la LH est élevée, le dosage de prolactine n'est pas indispensable.

Le diagnostic de déficit androgénique lié à l'âge ne doit pas être retenu chez un homme présentant un taux normal de testostérone biodisponible.

## IV. QUI TRAITER ?

Les patients présentant simultanément un ou plusieurs déficits dans des systèmes androgéno-dépendants et un taux de testostérone suffisamment bas pour espérer qu'il se modifie de façon sensible avec un traitement à doses physiologiques, après avoir éliminé les lésions hypothalamo-hypophysaires organiques. Des taux constamment situés dans la partie basse de la fourchette normale nécessitent une surveillance. En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes sans autre explication étiologique, un traitement d'épreuve de 6 mois est envisageable.

Le traitement ne peut être entrepris que chez un patient demandeur d'une prise en charge, averti des difficultés du diagnostic, des risques potentiels du traitement, de l'absence d'études cliniques à long terme et de la nécessité d'une surveillance régulière.

## V. QUELLES SONT LES CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT ?

Le cancer de prostate ou du sein, connu ou suspecté, et les antécédents de perversion ou crime sexuels sont des contre-indications formelles. La polyglobulie (hématocrite  $\geq 50\%$ ), l'hypertrophie bénigne de prostate très symptomatique et les apnées du sommeil sont des contre-indications temporaires autorisant le traitement androgène après leur prise en charge. L'âge ne constitue pas en soi une contre-indication.

## VI. QUEL EST LE BILAN INITIAL ?

Le bilan indispensable comprend une évaluation des troubles mictionnels (IPSS), un examen prostatique par toucher rectal, un examen des seins et un contrôle sanguin du PSA libre et total, de l'hématocrite et de la glycémie. Le moindre doute doit conduire à prendre un avis urologique

Le bilan recommandé comprend un dosage de TSH, un bilan lipidique et hépatique. L'ostéodensitométrie n'est nécessaire que si le déficit androgénique est profond ou s'il existe des signes d'appel rhumatologiques ou des fractures. Les dosages de mélatonine, d'IGF1, de DHEA, ou d'œstradiol n'ont d'intérêt que dans un cadre de recherche clinique.

L'échographie endorectale de la prostate n'a pas d'intérêt.

## VI. COMMENT TRAITER ?

Le traitement doit utiliser la testostérone naturelle afin d'amener le taux sanguin aussi proche que possible des concentrations physiologiques. Le choix de la préparation doit être adapté au terrain, aux préférences du patient et aux effets secondaires propres à chaque mode de traitement. En France, la substitution peut être assurée par l'undécanoate de testostérone par voie orale à la dose de 160mg/j, l'énanthate de testostérone par voie intra-musculaire à la dose de 200mg toutes les 2 semaines, et le gel hydro-alcoolique transdermique à 1% à la dose initiale de 50mg/j. La forme de remplacement la plus physiologique est le gel transdermique.

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à ce que survienne l'une des situations de contre-indication ou de non indication.

## VII. COMMENT SURVEILLER LE TRAITEMENT ?

La surveillance sera effectuée à 3, 6 et 12 mois après le début du traitement puis, en l'absence d'effet adverse chez un patient bien équilibré, tous les ans. L'adéquation du remplacement androgène est jugée cliniquement sur le sentiment général de bien-être, sur l'humeur, l'intérêt et l'activité sexuels. A chaque échéance la prostate, les seins, le PSA et l'hématocrite doivent être contrôlés. Le dosage de testostérone n'est utile que pendant la période d'adaptation de dose.

## VIII. QUAND DOIT-ON ARRÊTER LE TRAITEMENT ?

Le traitement doit être arrêté et un bilan urologique déclenché en cas d'apparition d'une modification prostatique suspecte, d'un taux de PSA anormal ou présentant une cinétique anormalement rapide. Un hématocrite dépassant 52% pour le cas général ou 45% chez le sujet très âgé nécessite une réduction des doses ou un changement de préparation. Le développement d'apnées obstructives du sommeil ou de troubles négatifs du comportement impose l'arrêt du traitement ou une adaptation des doses.

## REFERENCES

1. CUZIN B., GIULIANO F., JAMIN C., LEGROS J.J., LEJEUNE H., RIGOT J.M., ROGER M.: 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. Ann Endocrinol (Paris), 2003, 64, 289-304.
2. MORALES A., LUNENFELD B.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male, 2002, 5, 74-86.
3. REBILLARD X., VILLERS A., RUFFION A., BEUZEBOC P., SOULIE A., RICHAUD P., BARRE B., ESCHWEGE P., FONTAINE E., MOLINIE V., MOREAU J.L., PENEAU M., REVERY V., STAERMAN F.: L'Association Française d'Urologie recommande le dépistage du cancer de la prostate. Prog Urol, 2002, 12, 29-67.

## Annexe 1

### RECOMMANDATIONS ISSAM 2002 [2]

#### RECOMMANDATION 1

Définition : il s'agit d'une 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.

#### RECOMMANDATION 2

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 ;
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 ;
3. une diminution de la masse maigre associée à une diminution de la force et du volume musculaire,
4. une diminution de la pilosité corporelle et des altérations cutanées ;
5. une diminution de la densité minérale osseuse pouvant aboutir à une ostéopénie et une ostéoporose ;
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. A 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).

#### RECOMMANDATION 3

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.

#### RECOMMANDATION 4

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 du 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.

#### RECOMMANDATION 5

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

#### RECOMMANDATION 6

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.

#### RECOMMANDATION 7

Les différentes formes galéniques de testostérone actuellement disponibles (à l'exception toutefois des agents alkylés) sont sûres 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.

#### RECOMMANDATION 8

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

### **RECOMMANDATION 9**

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.

### **RECOMMANDATION 10**

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.

### **RECOMMANDATION 11**

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.

### **RECOMMANDATION 12**

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

### **RECOMMANDATION 13**

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.

### **RECOMMANDATION 14**

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.

### **RECOMMANDATION 15**

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.

### **RECOMMANDATION 16**

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.

### **RECOMMANDATION 17**

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.

## Annexe 2

### L'ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE RECOMMANDE LE DEPISTAGE DU CANCER DE PROSTATE [3]

Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA (antigène prostatique spécifique) et le 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 supérieure 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.

## Annexe 3

### FICHE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT : LE TRAITEMENT PAR HORMONE MALE

Le diagnostic de déficit androgénique lié à l'âge a été évoqué chez vous. Cela signifie que le taux de testostérone (hormone mâle) est abaissé dans votre sang et que cette anomalie pourrait expliquer certains des symptômes que vous présentez. Avant une éventuelle prise en charge de ce déficit, il est important que vous lisiez les informations qui suivent.

#### Quel est le rôle de la testostérone dans la santé masculine ?

La testostérone est l'hormone sexuelle la plus importante de l'homme. Elle est responsable des caractéristiques masculines et sert à maintenir le comportement sexuel, la production de sperme, la pilosité pubienne et corporelle ainsi que la masse des muscles et des os. Le cerveau contrôle la production de testostérone par les testicules. L'abaissement de la testostérone, également appelée hypogonadisme, peut entraîner :

- une chute des pulsions sexuelles
- des érections insuffisantes
- une baisse de qualité du sperme
- une hypertrophie des seins (gynécomastie)

A long terme, l'abaissement de la testostérone peut entraîner une chute des poils du corps, une diminution du volume et de la force des muscles, une fragilité des os (ostéoporose), des modifications de l'humeur, une diminution de l'énergie et de la sensation de bien-être, une réduction du volume des testicules.

#### Quelles sont les causes responsables d'un abaissement de la testostérone ?

Dans votre cas, il s'agit d'anomalies liées aux modifications du testicule ou du système de contrôle cérébral. Ces anomalies, parfois associées, peuvent se rencontrer chez le sujet jeune mais sont plus souvent rencontrées chez les hommes plus âgés : c'est le déficit androgénique lié à l'âge, parfois appelé andropause.

D'autres causes peuvent abaisser la testostérone : lésions des testicules (traumatisme, castration, irradiation, chimiothérapie, orchite), troubles hormonaux (par exemple certaines maladies de l'hypophyse), certains médicaments et des anomalies génétiques. Dans certains cas, la cause reste inconnue.

#### Comment fait-on le diagnostic ?

Certains symptômes dont vous vous plaignez et certains signes découverts lors de l'examen permettent de suspecter le diagnostic. Il devra être confirmé par un prélèvement sanguin obligatoirement effectué le matin entre 7 et 10 heures pour doser la testostérone. Les taux normaux sont habituellement compris entre 3 et 10 ng/ml, mais ceci peut dépendre du laboratoire et des résultats d'autres dosages. Vous aurez habituellement besoin de plusieurs contrôles sanguins et quelquefois de dosages complémentaires pour vérifier le fonctionnement de l'hypophyse.

#### Quel est le traitement ?

Le déficit androgénique lié à l'âge est un concept nouveau et encore mal connu. Un traitement substitutif par hormone mâle ne vous sera proposé que si votre médecin estime que les signes que vous présentez peuvent être réellement rapportés au déficit androgénique. Ce traitement peut améliorer l'humeur et l'énergie, la sensation de bien-être, la pilosité corporelle, la densité des os, la masse musculaire et votre intérêt pour la sexualité. L'administration de testostérone peut être faite par injections, application de gel ou comprimés. D'autres préparations par patches et tablettes buccales existent mais ne sont pas disponibles en France. Le choix du mode d'administration dépendra de vos préférences, de la tolérance et du coût du traitement. Ce traitement est destiné à améliorer votre qualité de vie, mais le degré d'amélioration apporté, notamment sur les fonctions sexuelles, ne peut être garanti à l'avance.

#### Quels sont les risques possibles du traitement par testostérone ?

Dans l'état actuel des connaissances, les risques paraissent faibles si le traitement permet de remplacer la testostérone qui vous manque en rétablissant des taux sanguins normaux. C'est ce qui différencie le traitement substitutif du dopage qui est une pratique illicite et dangereuse.

Toutefois, le recul des études contrôlées (études répondant aux critères de qualité de la recherche clinique sur l'homme) ne dépasse pas 5 ans. Les effets secondaires signalés dans ces études sont :

- Une augmentation du nombre des globules rouges. Au-delà d'une certaine limite, le traitement doit être diminué, modifié ou interrompu.

- Une aggravation d'apnées du sommeil (pauses respiratoires durant le sommeil, parfois rencontrées chez le sujet obèse et ronfleur)
- Une augmentation modérée de la taille de la prostate.
- Un risque de faire progresser un cancer de prostate microscopique déjà présent. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas de risque de déclencher la survenue d'un cancer prostatique mais un risque de faire progresser un cancer microscopique déjà présent dont le dépistage n'est pas infaillible. Les hommes de race noire, ceux de plus de 40 ans ayant des parents proches atteints de cancer de prostate et tous les hommes de plus de 50 ans doivent subir un dépistage du cancer de prostate avant la mise en route du traitement et une surveillance adaptée durant le traitement. Les hommes présentant des antécédents de cancer du sein ou un cancer de prostate connu ou suspecté ne doivent pas recevoir de traitement par la testostérone.

### **QUELLE SERA LA DURÉE DU TRAITEMENT ?**

Le déficit hormonal en cause est habituellement permanent et irréversible. Le traitement substitutif (on remplace l'hormone défaillante) est donc un traitement à vie.

Ce traitement nécessitera une surveillance stricte menée en consultation avec une prise de sang, d'abord à 3 mois puis à un rythme variable qui ne sera jamais supérieur à 12 mois.

Le traitement peut être interrompu à tout moment sans risque particulier si ce n'est le retour à la situation que vous avez connue avant sa mise en route. Par contre vous ne devrez jamais modifier vous même la dose prescrite, car un surdosage augmentera considérablement les risques de voir survenir des effets secondaires nocifs pour votre santé.