

Interactions médicamenteuses avec l'équilibre androgénique de l'homme adulte

L. SIBERT¹, J.-M. KUHN², D. ROSSI, J. TOSTAIN

¹ Service d'Urologie, CHU de Rouen,

² Service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, CHU de Rouen

La plupart des gens vous nuisent sans avoir la moindre intention de le faire.

Montesquieu (De l'esprit des lois)

I. INTRODUCTION

De nombreux médicaments sont capables d'exercer une activité androgénique ou anti-androgénique et donc d'interférer avec le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. Ces interférences peuvent être utilisées à des fins thérapeutiques, mais elles peuvent aussi modifier la valeur des paramètres biologiques d'évaluation de l'équilibre androgénique ou constituer parfois des effets indésirables de traitements prescrits dans un autre but.

Les médicaments à activité androgénique ou anti-androgénique peuvent intervenir à différentes étapes de la synthèse, du transport, de l'activité périphérique ou de la régulation de l'équilibre androgénique. Ils peuvent être regroupés selon leur activité, androgénique ou anti-androgénique et classés en différentes catégories selon leur mode d'action [8] (Figure 1).

II. MÉDICAMENTS A ACTIVITE ANDROGENIQUE

Le mode d'action de ces médications peut être indirect en stimulant la synthèse des androgènes ou direct par une activité androgénique propre.

1- Médicaments à activité androgénique indirecte

a) La GnRH

La découverte et la synthèse de la GnRH (Gonadoreline) a permis son utilisation pour stimuler la sécrétion hypophysaire d'hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope d'origine hypothalamique [11, 15]. Le traitement par GnRH n'a pas d'application pratique chez l'homme en raison de son coût et de la lourdeur de sa gestion. Il a prouvé par contre son intérêt comme outil d'exploration physiologique [13].

b) Les analogues de la GnRH

Les agonistes de la GnRH (Triptoréline, Leuproréline, Buséréline, Goséréline, Nafaréline) sont surtout utilisés chez l'homme adulte dans le cadre du traitement palliatif du cancer de la prostate. Le but recherché est l'obtention d'une castration chimique réversible grâce à leur effet de désensibilisation de l'hypophyse à l'action de la GnRH endogène. Cette inhibition de la sécrétion de GnRH est précédée d'une phase de stimulation avec augmentation transitoire de la testostéronémie. Cette phase de "flare-up" rend compte de l'activité androgénique indirecte qui peut transitoirement être responsable d'effets indésirables avec aggravation des symptômes.

c) L'hCG

La gonadotrophine chorionique humaine a une activité voisine de celle de la LH. Elle agit comme la LH, en stimulant l'activité du récepteur LH/hCG. Elle est le plus souvent utilisée comme outil pharmacologique pour évaluer la capacité fonctionnelle du testicule à synthétiser des androgènes [4]. En thérapeutique, chez l'homme adulte jeune, elle est utilisée dans le traitement des infertilités liées à un hypogonadisme hypogonadotrope [1, 7]. Elle doit dans ce cadre être associée à la FSH si l'on veut stimuler conjointement le testicule endocrine et exocrine.

d) La LH recombinante

L'avènement de la Lutropine alpha devrait permettre son utilisation dans les mêmes indications que l'hCG tout en évitant d'induire des effets désensibilisants du récepteur de la LH/hCG.

e) Les médicaments inhibiteurs de la voie œstrogène

Les anti-œstrogènes (tamoxifène, clomifène) et les inhibiteurs de l'aromatase (testolactone, anastrozole, létrozole, exemestane) induisent une élévation du taux sérique de LH et donc de testostérone par levée de l'inhibition exercée par les œstrogènes sur la sécrétion de gonadotrophines [3].

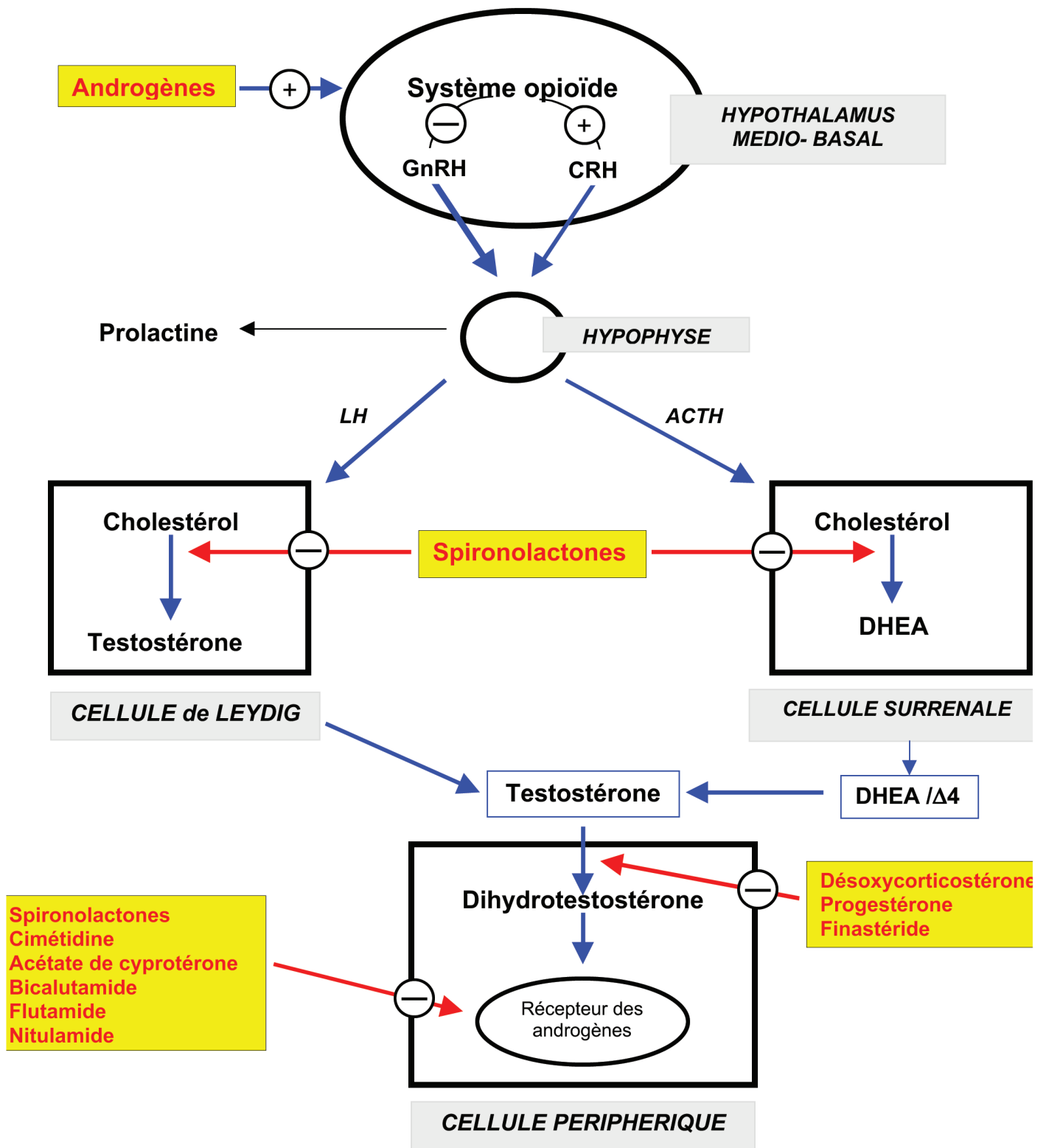


Figure 1 : Sites d'action des médicaments à activité androgénique et antiandrogénique D'après Kuhn et Sibert [6]

f) Les agonistes dopaminergiques

(pergolide, bromocriptine, rapiriline, piribidil, lisuride) stimulent indirectement la sécrétion endocrine testiculaire, par correction d'une hyperprolactinémie responsable d'une inhibition gonadotrope.

2- Médicaments à activité androgénique directe

Outre les androgènes naturels et leurs esters, certains médicaments ont une activité androgénique faible comme en témoigne le risque d'hirsutisme lorsqu'ils sont employés chez la femme. Il s'agit essentiellement du danazol (dérivé d'un androgène de synthèse, l'éthystérone) et de la tibolone, stéroïde d'action sélective. Ces traitements ne sont pas utilisés en pratique chez l'homme.

III- MÉDICAMENTS A ACTIVITE ANTI-ANDROGENIQUE

1- Médicaments s'opposant à la libération des gonadotrophines ou de l'ACTH

a) Les agonistes de la GnRH

A l'issue de la phase initiale et physiologique de stimulation gonadotrope, les agonistes de la GnRH exercent une action inhibitrice de la synthèse des gonadotrophines par désensibilisation hypophysaire. L'administration de formes retard des agonistes de la GnRH réalise une castration hormonale profonde et réversible à l'arrêt du traitement. Cette efficacité a permis leur emploi, outre l'indication classique de traitement palliatif du cancer de prostate, dans des indications aussi variées qu'outil pharmacologique ou thérapeutique anti-libidinale.

b) Les antagonistes de la GnRH

On dispose actuellement d'analogues de la GnRH ayant la capacité d'occuper les récepteurs hypophysaires de la GnRH sans les stimuler, et ainsi d'inhiber son action. Les antagonistes de la GnRH les plus connus sont le cétrorélix et le ganirélix. Ils n'ont à ce jour pas d'indication thérapeutique masculine.

c) Les œstro-progestatifs

Les œstrogènes (œstradiol, éthinylœstradiol) et certains progestatifs (acétate de cyprotérone, médroxyprogestérone), bien qu'agissant suivant un mécanisme différent, inhibent la synthèse et/ou la libération des gonadotrophines hypophysaires, aboutissant finalement au même effet freinateur de la sécrétion de testostérone que les analogues de la GnRH [12].

d) Les psychotropes et tranquillisants

Nombre d'entre eux peuvent induire une hyperprolactinémie. Celle-ci est capable de s'opposer à la libération de la GnRH par son action inhibitrice hypothalamique et être source d'hypoandrogénie avec pour conséquence le développement de signes d'hypogonadisme. Ces médicaments ont la particularité d'être très couramment utilisés, notamment chez le sujet âgé. Leur fréquence de prescription sur ce terrain rend compte de l'importance de l'enquête médicamenteuse devant tout tableau d'hypogonadisme chez l'homme âgé.

Cet effet hyperprolactinémiant est le plus souvent observé avec

les psychotropes neuroleptiques et notamment les phénothiazines pipéridinées (pipotiazine, thioridazine, périciazine), les phénothiazines aliphatiques (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamémazine) et les benzamides (sulpiride, tiapride). D'autres molécules couramment prescrites chez l'homme âgé sont également susceptibles de générer une hyperprolactinémie significative. Il s'agit de certains antidépresseurs (imipramine, clomipramine, véralipride) ou de produits tels que la métoclopramide et l'alphaméthyl dopa.

e) Les glucocorticoïdes

Le cortisol et ses dérivés de synthèse : cortisone, hydrocortisone, prednisone, prednisolone, dexaméthasone, bétaméthasone, entraînent une hypoandrogénie par une action complexe à différents niveaux [5, 10]:

- Au niveau hypothalamique, ils réduisent la sécrétion d'ACTH et donc d'androgènes surrénaliens. Ils s'opposent également à la sécrétion des gonadotrophines.
- Au niveau testiculaire, les glucocorticoïdes sont capables de réduire la sensibilité testiculaire aux gonadotrophines, ce qui majore les conséquences de leur impact sur la fonction gonadotrope.
- Dans les tissus périphériques, ils exercent un effet catabolique s'opposant point par point à celui des androgènes.

2- Médicaments modifiant la synthèse des androgènes testiculaires et/ou surrénaliens

a) Les œstrogènes

En plus de leur activité frénatrice sur la sécrétion gonadotrope, ils peuvent inhiber directement la synthèse des androgènes testiculaires. Cette action s'effectue par l'intermédiaire des récepteurs œstrogéniques de la cellule de Leydig avec inhibition de la 17 α -hydroxylase et de la 17-20 desmolase, enzymes intervenant lors des étapes précoces de la synthèse androgénique.

b) Les glucocorticoïdes

Ils possèdent également des récepteurs spécifiques au niveau de la cellule de Leydig. Outre la réduction de la sensibilité du testicule endocrine à la LH ou à l'hCG précédemment mentionnée, les glucocorticoïdes semblent, comme les œstrogènes, déprimer l'activité enzymatique de la 17 α -hydroxylase et de la 17-20 desmolase.

c) Les spironolactones

Qu'elles soient utilisées isolément ou en association avec des diurétiques (altizide, furosémide), les spironolactones sont employées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension artérielle. Ce sont des antagonistes des minéralocorticoïdes. Elles se fixent sur les récepteurs périphériques de l'aldostérone et en inhibent les effets. Les spironolactones sont également capables de perturber la synthèse des androgènes testiculaires en agissant sur le complexe enzymatique 17 α -hydroxylase/17-20 desmolase. Elles réduisent aussi le taux de testostérone en favorisant sa transformation en 17 β -œstradiol [3].

d) Certains antimycosiques systémiques imidazolés

Le kétoconazole et le myconazole ont la capacité de bloquer la

synthèse des androgènes. Le site d'action est là aussi le complexe enzymatique 17 α -hydroxylase/17-20 desmolase [2]. Leur emploi comme traitement anti-androgénique est limité par la difficulté de maniement du produit, le blocage concomitant de la synthèse des glucocorticoïdes obligeant à une supplémentation et les effets secondaires.

e) L'Op'DDD et l'aminogluthétimide

Ils bloquent la totalité de la stéroïdogénèse surrénalienne en agissant à l'une des étapes les plus précoces de la stéroïdogénèse, commune aux 3 voies métaboliques glucocorticoïde, minéralocorticoïde et androgénique.

f) Les 4 azastéroïdes

Ils bloquent l'activité de la 5 α -réductase et inhibent de ce fait la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone au niveau des tissus périphériques. Cette activité inhibitrice apparaît plus ou moins spécifique des sous-types d'enzymes selon les molécules incriminées. Le finastéride est plus spécifiquement dirigé contre la 5 α -réductase de type II non androgéno-dépendante, présente au niveau du tractus uro-génital. Le finastéride laisse ainsi intact l'effet de la testostérone sur la force musculaire et la libido, et réduit celui de la dihydrotestostérone dont il inhibe la synthèse. D'autres molécules comme le minoxidil semblent avoir une capacité plus faible d'inhiber l'activité des différentes formes de 5 α -réductase.

3- Médicaments modifiant le transport des androgènes plasmatiques

Ils agissent par réduction ou plus souvent par élévation de la concentration de SHBG.

a) Œstrogènes et hormones thyroïdiennes

Ils stimulent la synthèse hépatique de SHBG. Ainsi s'explique la gynécomastie de l'hyperthyroïdie. En ce qui concerne les œstrogènes, leur affinité pour la SHBG est inférieure à celle des androgènes. L'administration d'œstrogènes entraîne donc un déséquilibre au profit de l'œstradiol avec diminution relative de l'activité androgénique plasmatique. Ce mécanisme est reconnu pour les œstrogènes mais aussi pour les hormones thyroïdiennes (levothyroxine-T4, liothyronine-T3).

b) L'Op'DDD et certains traitements antiépileptiques

Ils stimulent directement la synthèse hépatique de la SHBG.

c) Les antiandrogènes

Ils augmentent le taux plasmatique de SHBG par suppression de la répression androgène de la synthèse de SHBG.

4- Médicaments s'opposant à l'action périphérique des androgènes

Appartenant à des familles structurales très différentes, ils représentent le seul groupe auquel l'adjectif d'anti-androgène vrai peut être réellement attaché puisqu'ils s'opposent à l'activité périphérique de la testostérone. Le mécanisme d'action peut être :

a) Un blocage de la 5 α -réduction de la testostérone en DHT

Ce blocage a pour conséquence de limiter l'effet androgénique

dans les tissus où la transformation en dihydrotestostérone est nécessaire mais laisse persister l'action de la testostérone sur les autres cibles tissulaires. Certains stéroïdes naturels (désoxycorticostérone, progestérone) et les inhibiteurs plus spécifiques de la 5 α -réductase comme le finastéride possèdent cet effet.

b) Une inhibition de la liaison des androgènes à leur récepteur

Elle induit un blocage complet de l'activité androgénique. Parmi les molécules utilisées en thérapeutique chez l'homme, on peut schématiquement identifier 2 groupes :

1. LES ANTIANDROGÈNES IATROGÈNES

Ce sont des médicaments dont l'action anti-androgénique représente un effet satellite de leur action thérapeutique primordiale. Cet effet peut s'avérer gênant, notamment chez le sujet âgé.

Il faut citer essentiellement les spironolactones (action antagoniste du récepteur minéralo-corticoïde), la cimétidine (action antagoniste des récepteurs gastriques H2), l'acétate de cyprotérone (action progestative et anti-gonadotrope), mais la liste n'est probablement pas close. La pluralité des sites d'action de ces molécules explique que le profil hormonal observé soit différent de celui des anti-androgènes purs. Ainsi l'acétate de cyprotérone, par le biais de son action progestative, bloque la sécrétion des gonadotrophines et consécutivement celle de la testostérone. Le tableau réalisé est celui d'un hypogonadisme hypogonadotrope, majoré par l'inhibition compétitive au niveau du récepteur androgénique tissulaire [12].

2. LES MÉDICAMENTS À ACTION ANTIANDROGÉNIQUE EXCLUSIVE

Le bicalutamide, le flutamide, le nilutamide, sont des anti-androgènes purs qui se fixent sur le site de liaison du RA mais n'induisent pas de transcription de l'ADN [9]. En levant l'inhibition androgénique, les anti-androgènes purs induisent une élévation de la LH et donc de la testostérone endogène qui demeure cependant inefficace en raison de l'occupation périphérique de son récepteur. Le profil hormonal réalisé est alors celui d'une insensibilité aux androgènes.

L'utilisation des médicaments anti-androgéniques aboutit à un tableau clinique commun avec baisse de la libido, dysérection, modification des téguments et de la pilosité [14]. Une gynécomastie est loin d'être rare. Les anti-androgènes sont aussi capables de modifier le fonctionnement hépatique par le biais d'inductions enzymatiques. Par exemple, le flutamide est responsable de modifications du métabolisme du cholestérol comparables à celles observées lors des cholestases [9].

IV. CONCLUSIONS

Les médicaments présentant une activité androgénique ou anti-androgénique sont nombreux et leurs mécanismes d'action variés. Ces propriétés concernent des produits fréquemment utilisés en thérapeutique dans d'autres objectifs, notamment chez le sujet âgé. Toute prise médicamenteuse doit donc être identifiée et prise en compte dans l'évaluation clinique et biologique d'un patient âgé consultant pour une symptomatologie attribuable à un déséquilibre androgénique.

RÉFÉRENCES

1. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult males — 2002 update. *Endocr Pract*, 2002, 8, 440-456.
2. EIL C.: Ketoconazole binds to the human androgen receptor. *Horm Metab Res*, 1992, 24, 367-370.
3. EIL C., EDELSON S.K.: The use of human skin fibroblasts to obtain potency estimates of drug binding to androgen receptors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59, 51-55.
4. FOREST M.: How should we perform the human chorionic gonadotrophin (hCG) stimulation test? *Int J Androl*, 1983, 6, 1.
5. KAMISCHKE A., KEMPER D.E., CASTEL M.A., LUTHKE M., ROLF C., BEHRE H.M., MAGNUSSEN H., NIESCHLAG E.: Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J*, 1998, 11, 41-45.
6. KUHN J., SIBERT L.: Les pathologies du vieillissement masculin. Montrouge, F, John Libbey Eurotext, 2002, 165p.
7. KUHN J.M., LAUDAT M.H., WOLF L.M., LUTON J.P.: Hypertestostéronémies masculines. *Presse Med*, 1987, 16, 675-679.
8. KUHN J.M., LUTON J.P.: Médicaments androgéniques et anti-androgéniques. *Rev Prat*, 1987, 37, 347-355.
9. LABRIE F.: Mechanism of action and pure antiandrogenic properties of flutamide. *Cancer*, 1993, 72, 3816-3827.
10. MACADAMS M.R., WHITE R.H., CHIPPS B.E.: Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med*, 1986, 104, 648-651.
11. MULLIGAN T., IRANMANESH A., KERZNER R., DEMERS L.M., VELDHUIS J.D.: Two-week pulsatile gonadotropin releasing hormone infusion unmasks dual (hypothalamic and Leydig cell) defects in the healthy aging male gonadotropic axis. *Eur J Endocrinol*, 1999, 141, 257-266.
12. RAUDRANT D., RABE T.: Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs*, 2003, 63, 463-492.
13. SANTEN R.J., PAULSEN C.A.: Hypogonadotrophic eunuchoidism. II. Gonadal responsiveness to exogenous gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973, 36, 55-63.
14. SINGH S.M., GAUTHIER S., LABRIE F.: Androgen receptor antagonists (antiandrogens): structure-activity relationships. *Curr Med Chem*, 2000, 7, 211-247.
15. SPRATT D.I., CHIN W.W., RIDGWAY E.C., CROWLEY W.F., JR.: Administration of low dose pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) to GnRH-deficient men regulates free alpha-subunit secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 62, 102-108.