

## II. ANDROGÈNES ET SYSTÈME CARDIO-RESPIRATOIRE

### Androgènes déficit androgénique et apnées du sommeil

J.M. RIGOT<sup>1</sup>, J. TOSTAIN, D. ROSSI

<sup>1</sup> Service d'Andrologie, CHU de Lille

« Joe ! Damné garçon ! Il est encore endormi. Joe, aide Tom à mettre les chevaux. Les chevaux furent mis ; le cocher monta sur son siège, le gros garçon grimpa à côté de lui ; les adieux furent échangés, et la voiture roula. Au moment où les pickwickiens se retournèrent pour l'apercevoir encore une fois, le soleil couchant jetait une teinte chaleureuse sur le visage de leurs hôtes, et tombait sur le gros garçon : il avait laissé tomber sa tête sur la poitrine, et il était encore endormi ! (...) C'était le soir : MM. Pickwick, Winkle et Snodgrass étaient allés avec leur joyeux hôte assister à la fête voisine de Muggleton ; Isabelle et Emily se promenaient avec M. Trundle ; la vieille dame sourde s'était endormie dans sa bergère ; le ronflement du gros garçon arrivait, lent et monotone, de la cuisine lointaine ».

**Le Journal de Monsieur Picwick (Charles Dickens, 1837)**

Le syndrome d'apnée du sommeil est une pathologie fréquente mais sous-estimée. Elle touche environ 5 % de la population, préférentiellement l'homme [6, 19], surtout obèse et ronfleur. Les apnées peuvent être obstructives (persistance d'un effort respiratoire inefficace en raison de l'affaissement pharyngé à l'inspiration), centrales (absence d'effort respiratoire, cas du syndrome de Pickwick), ou mixtes. Le sujet s'asphyxie de façon épisodique en dormant, ce qui provoque un micro réveil avec reprise inspiratoire bruyante. Les relations supposées avec l'hypogonadisme et l'aggravation possible lors d'un traitement androgène substitutif justifient sa recherche systématique dans le contexte du déficit androgénique.

#### I. DIAGNOSTIC

Charles Dickens a parfaitement décrit la symptomatologie diurne de somnolence invincible, souvent en position assise et en période post-prandiale, du sujet obèse. Le tableau clinique complet associe : ronflements, éveils nocturnes fréquents, asthénie matinale, hyper-somnolence diurne.

Les facteurs favorisant le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sont :

- l'âge
- l'obésité (absente dans 25 % des cas). Les apnées du sommeil touchent un tiers des obésités morbides et 10% des autres obèses.
- le tabagisme
- la consommation d'alcool
- les anomalies des voies aériennes.

La polysomnographie est l'examen de référence pour le dia-

gnostic des arrêts respiratoires nocturnes. On peut ainsi mesurer le nombre d'apnées (arrêt respiratoire de plus de 10 secondes) ou d'hypopnées (arrêt respiratoire inférieur à 10 secondes, mais associé à une désaturation de l'oxyhémoglobine  $\geq 4\%$  et/ou un micro-réveil obstructif  $> 10$  secondes) par heure de sommeil. Le seuil de 15 évènements par heure est le plus souvent retenu pour le diagnostic de SAOS.

Les complications cardiovasculaires sont les plus redoutées :

- hypertension artérielle (60 %), à l'inverse, 30 % des hypertendus seraient porteurs d'un SAOS
- coronaropathie
- insuffisance cardiaque
- troubles du rythme
- troubles de conduction
- accidents vasculaires cérébraux.

La prévalence de ces complications est inversement proportionnelle au seuil d'évènements/h retenu pour le diagnostic de SAOS [1, 19].

#### II. APNEES DU SOMMEIL ET TROUBLES SEXUELS

Environ 30% des sujets atteints d'apnées du sommeil souffrent de troubles sexuels [6, 7].

##### 1- Physiopathologie

###### a) Rôle de l'hypogonadisme

Le contrôle ventilatoire durant le sommeil pourrait être en par-

tie androgéno-dépendant [23], expliquant la différence de fréquence liée au sexe. Une baisse de la testostérone totale et libre [14, 21], corrélée à la sévérité du SAOS [7], a été rapportée. L'absence d'élévation simultanée de la LH amène de nombreux auteurs à penser que les troubles sexuels associés au SAOS sont en rapport avec un hypogonadisme d'origine centrale. Ceci est à mettre en parallèle avec la suppression du rythme nocturne de libération de la testostérone lors de la perturbation de la première phase de sommeil paradoxal avec suppression du pic de LH. Cette anomalie, retrouvée chez les patients présentant un SAOS, est corrélée à la gravité du syndrome et en particulier de l'hypoxie [13, 15]. La prise en charge du SAOS par une pression positive corrige en partie ces troubles neuro-endocriniens, en augmentant la testostérone totale alors que la testostérone libre resterait inchangée [7].

### *b) Autres facteurs*

Le déficit androgénique lié à l'hypogonadisme central n'est pas le seul à expliquer les troubles sexuels. En effet, différents mécanismes physiopathologiques sont associés au SAOS dont certains ont, par essence, une action anti-érectogène : l'élévation du tonus sympathique, la baisse du tonus parasympathique, l'altération de la fonction endothéliale avec en particulier une sensibilité exagérée à la vasoconstriction induite par l'angiotensine II, une désensibilisation des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques, une diminution de la veino-dilatation, et surtout une altération de la vaso-dilatation NO-dépendante. Ainsi la dysfonction sexuelle au décours d'un SAOS serait un marqueur supplémentaire d'une altération de la fonction endothéliale et donc d'une augmentation du risque cardiovasculaire [19].

## 2- SAOS et traitement androgène

L'autre interrogation porte sur le rôle éventuel d'une prescription d'androgènes. Alors que la testostérone augmente la ventilation de repos et la réponse ventilatoire à l'hypoxie à l'état de veille [23], il pourrait en être autrement durant le sommeil. L'induction d'un SAOS après administration de testostérone, sa régression après arrêt du traitement et sa réapparition lors de la réintroduction ont été rapportés chez l'homme hypogonadique et la femme [11, 20]. L'étude du sommeil d'hommes hypogonadiques traités a montré, par rapport à une période sans traitement, une augmentation des épisodes d'apnée ou d'hypopnée, avec cependant une grande variabilité interindividuelle témoignant de l'existence de facteurs de susceptibilité [4, 16, 25]. Une augmentation des résistances supra-glottiques liée au traitement [11, 25], un contrôle ventilatoire rendu instable par l'association d'une augmentation de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et d'anomalies du carrefour oro-pharyngé ont été évoqués [3, 18]. De même, on a montré que la prescription brève de hautes doses de testostérone injectable chez l'homme âgé (500mg la première semaine, puis 250mg chacune des deux semaines suivantes) diminuait la durée du sommeil, aggravait un éventuel SAOS, mais ne modifiait pas les tests métaboliques. La conclusion était qu'une évaluation à plus long terme avec de plus faibles doses était nécessaire [12]. En fait, l'abondance des indices provenant de séries comportant peu de patients, avec des traitements brefs parfois supra-physiologiques, ne doit pas cacher que, dans la seule étude interventionnelle qui s'est intéressée de façon méthodique aux apnées du sommeil chez 108 hommes de

plus de 65 ans traités pendant 36 mois, aucun changement significatif n'a été observé dans la survenue des apnées ou hypopnées du sommeil chez les hommes recevant de la testostérone transdermique [22].

Il apparaît néanmoins que l'aggravation d'un SAOS peut compliquer un traitement androgène. Ce risque est rappelé dans les recommandations de l'ISSAM [2, 5, 6, 24]. La recherche des facteurs de risque, comme l'obésité, une somnolence diurne, un ronflement important doit donc être systématique avant d'instaurer un traitement androgène. Des instruments validés, comme le Questionnaire de Berlin (Annexe 1) ou l'échelle de somnolence d'Epworth (Annexe 2), cette dernière complétée par le questionnaire de Risque d'apnées du sommeil (Annexe 3) peuvent être utilisés pour la détection et la surveillance [8-10, 17].

## III. CONCLUSION

**Le SAOS se développe souvent chez des sujets présentant une testostérone abaissée. L'induction de ce syndrome par le traitement a été rapportée, mais aucune série de substitution par testostérone chez des patients âgés n'a confirmé ce risque. Le dépistage d'un SAOS reste néanmoins une précaution nécessaire avant tout traitement androgène et une impérieuse nécessité devant toute dysérection, surtout si elle est associée à un hypogonadisme. La correction d'un SAOS peut corriger tant l'hypogonadisme que la dysérection. En revanche, la prescription d'une androgénothérapie substitutive méconnaissant un éventuel SAOS peut aggraver celui-ci et une éventuelle cardiopathie sous-jacente.**

## REFERENCES

- BAGUET J.P., PEPIN J.L., HAMMER L., LEVY P., MALLION J.M.: [Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea syndrome]. Rev Med Interne, 2003, 24, 530-537.
- BASARIA S., DOBS A.S.: Risks versus benefits of testosterone therapy in elderly men. Drugs Aging, 1999, 15, 131-142.
- CHERNIACK N.S.: Sleep apnea and its causes. J Clin Invest, 1984, 73, 1501-1506.
- CUNNINGHAM G.R., HIRSHKOWITZ M., KORENMAN S.G., KARACAN I.: Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70, 792-797.
- 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.
- FOUCHER A., BENAÏM P., BELAISCH J.: Apnées du sommeil et androgènes. In: Paris, Doin, 1996, 291-296.
- GRUNSTEIN R.R., HANDELSMAN D.J., LAWRENCE S.J., BLACKWELL C., CATERSON I.D., SULLIVAN C.E.: Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 68, 352-358.
- JOHNS M.W.: Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. Chest, 1993, 103, 30-36.
- JOHNS M.W.: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep, 1991, 14, 540-545.
- JOHNS M.W.: Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep, 1992, 15, 376-381.
- JOHNSON M.W., ANCH A.M., REMMERS J.E.: Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration. Am Rev Respir Dis, 1984, 129, 1023-1025.

12. LIU P.Y., YEE B., WISHART S.M., JIMENEZ M., JUNG D.G., GRUNSTEIN R.R., HANDELSMAN D.J.: The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 3605-3613.
13. LUBOSHITZKY R., AVIV A., HEFETZ A., HERER P., SHEN-ORR Z., LAVIE L., LAVIE P.: Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 3394-3398.
14. LUBOSHITZKY R., SHEN-ORR Z., HERER P.: Middle-aged men secrete less testosterone at night than young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, 3160-3166.
15. LUBOSHITZKY R., ZABARI Z., SHEN-ORR Z., HERER P., LAVIE P.: Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 1134-1139.
16. MATSUMOTO A.M., SANDBLOM R.E., SCHOENE R.B., LEE K.A., GIBLIN E.C., PIERSON D.J., BREMNER W.J.: Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1985, 22, 713-721.
17. NETZER N.C., STOOHS R.A., NETZER C.M., CLARK K., STROHL K.P.: Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, 1999, 131, 485-491.
18. ONAL E., LOPATA M., O'CONNOR T.: Pathogenesis of apneas in hypersomnia-sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1982, 125, 167-174.
19. PEPIN J.L., LEVY P.: [Pathophysiology of cardiovascular risk in sleep apnea syndrome (SAS)]. *Rev Neurol (Paris)*, 2002, 158, 785-797.
20. SANDBLOM R.E., MATSUMOTO A.M., SCHOENE R.B., AL. E.: Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *N Engl J Med*, 1983, 308, 508-510.
21. SANTAMARIA J.D., PRIOR J.C., FLEETHAM J.A.: Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988, 28, 461-470.
22. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., HOLMES J.H., DLEWATI A., STALEY J., SANTANNA J., KAPOOR S.C., ATTIE M.F., HADDAD J.G., JR., STROM B.L.: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 1966-1972.
23. TATSUMI K.: Androgenic influences on ventilation and ventilatory responses to O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> during wakefulness and sleep. In: *Textbook of Men's Health*. Lunenfeld B., Gooren L., eds., London, UK, The Parthenon Publishing Group, 2002, 365-370.
24. VERMEULEN A.: Androgen replacement therapy in the aging male - a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 2380-2390.
25. WHITE D.P., SCHNEIDER B.K., SANTEN R.J., MCDERMOTT M., PICKETT C.K., ZWILLICH C.W., WEIL J.V.: Influence of testosterone on ventilation and chemosensitivity in male subjects. *J Appl Physiol*, 1985, 59, 1452-1457.

### Annexe 1 : Questionnaire de Berlin. D'après Netzer [17]

Dans la catégorie 1 (ronflement) les patients à risque élevé sont ceux présentant des symptômes persistants (>3-4 fois/semaine) à au moins deux questions. Dans la catégorie 2 (sommolence), les patients à risque élevé sont ceux présentant des symptômes persistants de somnolence diurne (>3-4 fois/semaine) ou au volant. Dans la catégorie 3, les patients à risque élevé sont ceux présentant une HTA ou un IMC (indice de masse corporelle) > 30kg/m<sup>2</sup>. Les sujets à haut risque d'apnées du sommeil sont ceux considérés comme à risque élevé dans au moins deux catégories de questions.

Questionnaire original		Traduction des rapporteurs	
<b>Catégorie 1 (Questionnaire ronflement)</b>			
Do you snore ?	Yes No Do not know	Ronflez-vous ?	Oui Non Je ne sais pas
Snoring loudness	Loud as breathing Loud as talking Louder than talking Very loud	Intensité du ronflement	Fort comme la respiration Fort comme la parole Plus fort que la parole Très fort
Snoring frequency	Almost every day 3-4 times/wk 1-2 times/wk 1-2 times/mo Never or almost never	Fréquence du ronflement	Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais
Does your snoring bother other people ?	Yes No	Votre ronflement gêne-t-il les autres ?	Oui Non
How often have your breathing pauses been noticed ?	Almost every day 3-4 times/wk 1-2 times/wk 1-2 times/mo Never or almost never	Avec quelle fréquence vos pauses respiratoires ont-elle été remarquées ?	Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais
<b>Catégorie 2 (Questionnaire somnolence)</b>			
Are you tired after sleeping ?	Almost every day 3-4 times/wk 1-2 times/wk 1-2 times/mo Never or almost never	Etes-vous fatigué après avoir dormi ?	Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais
Are you tired during waketime ?	Almost every day 3-4 times/wk 1-2 times/wk 1-2 times/mo Never or almost never	Etes-vous fatigué durant la journée ?	Presque tous les jours 3-4 fois/semaine 1-2 fois/semaine 1-2 fois/mois Jamais ou presque jamais
Have you ever fallen asleep while driving ?	Yes No	Vous êtes-vous déjà endormi en conduisant ?	Oui Non
<b>Catégorie 3 (Questionnaire facteurs de risque)</b>			
Has your weight changed ?	Increased Decreased No change	Votre poids a-t-il changé ?	Il a augmenté Il a diminué Il n'a pas changé
Do you have high blood pressure ?	Yes No Do not know	Etes vous hypertendu ?	Oui Non Je ne sais pas

## Annexe 2 : Epworth Sleepiness Scale (Echelle de somnolence d'Epworth)

Dans l'AOS, les scores >10 ne sont vus que dans les formes modérées à sévères.

### Questionnaire original

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired ? This refers to your usual way of life in recent times. Even if you have not done some of these things recently, try to work out how they would have affected you. Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation :

- 0 = no chance of dozing
- 1 = slight chance of dozing
- 2 = moderate chance of dozing
- 3 = high chance of dozing

Situation
Sitting and reading
Watching TV
Sitting inactive in a public place (e.g. a theater or a meeting)
As a passenger in a car for an hour without a break
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit
sitting and talking to someone
Sitting quietly after a lunch without alcohol
In a car, while stopped for a few minutes in traffic

### Traduction des rapporteurs

Avez-vous tendance ces derniers temps à vous assoupir ou vous endormir dans les circonstances suivantes, alors que vous vous sentez simplement fatigué ? Même si vous ne vous êtes pas trouvé dans ces circonstances récemment, essayez d'évaluer ce qui vous serait arrivé. Utilisez l'échelle suivante pour choisir le chiffre approprié à chaque situation :

- 0 = aucune probabilité de m'assoupir
- 1 = faible probabilité de m'assoupir
- 2 = probabilité moyenne de m'assoupir
- 3 = forte probabilité de m'assoupir

Situation
Assis en train de lire
En train de regarder la TV
Assis tranquillement dans un endroit public (par exemple au cinéma ou lors d'une réunion)
Comme passager d'une voiture pendant 1 heure sans s'arrêter
En s'allongeant pour se reposer dans l'après-midi lorsque c'est possible
Assis en conversant avec quelqu'un
Assis tranquillement après un déjeuner sans alcool
En voiture, arrêté pendant quelques minutes dans les embouteillages

**Annexe 3 : Questionnaire Sleep Apnea Risk de l'Université du Maryland, complémentaire de l'échelle d'Epworth**  
([http://www.umm.edu/sleep/apnea\\_risk.html](http://www.umm.edu/sleep/apnea_risk.html))

Une réponse 3 ou 4 aux questions A-D, particulièrement avec une réponse positive à l'un des items de la question E, implique un risque d'apnée du sommeil.

### **Questionnaire original**

A- How frequently do you experience or have you been told about snoring loud enough to disturb the sleep of others ?

1. Never
2. Rarely (less than once a week)
3. Occasionally (1-3 times a week)
4. Frequently (More than 3 times a week)

B- How often have you been told that you have « pauses » in breathing or stop breathing during sleep ?

1. Never
2. Rarely (less than once a week)
3. Occasionally (1-3 times a week)
4. Frequently (More than 3 times a week)

C- How much are you overweight?

1. Not at all
2. Slightly (10-20 pounds)
3. Moderately (20-40 pounds)
4. Severely (More than 40 pounds)

D- What is your Epworth Sleepiness Score?

1. Less than 8
2. 9-13
3. 14-18
4. 19 or greater

E- Does your medical history include :

1. High blood pressure
2. Stroke
3. Heart disease
4. More than 3 awakenings per night (on the average)
5. Excessive fatigue
6. Difficulty concentrating or staying awake during the day

### **Traduction des rapporteurs**

A- Combien de fois avez-vous remarqué ou vous a-t-on dit que vous ronfliez suffisamment fort pour gêner le sommeil des autres?

1. Jamais
2. Rarement (moins d'une fois par semaine)
3. Parfois (1-3 fois par semaine)
4. Souvent (Plus de 3 fois par semaine)

B- Combien de fois vous a-t-on dit que vous faisiez des « pauses » respiratoires ou que vous vous arrêtiez de respirer durant le sommeil?

1. Jamais
2. Rarement (moins d'une fois par semaine)
3. Parfois (1-3 fois par semaine)
4. Souvent (Plus de 3 fois par semaine)

C- Votre poids est-il excessif?

1. Pas du tout
2. Un peu (5-10 kg)
3. Modérément (10-20 kg)
4. Beaucoup (Plus de 20 kg)

D- Quel est votre score d'Epworth?

1. Moins de 8
2. 9-13
3. 14-18
4. 19 et au delà

E- Présentez-vous ou avez-vous présenté :

1. De l'hypertension artérielle
2. Un accident vasculaire cérébral
3. Une maladie de coeur
4. Plus de 3 réveils par nuit (en moyenne)
5. Une fatigue anormale
6. Des difficultés à vous concentrer ou à rester éveillé dans la journée