

Chapitre 7 Item 120 – UE 5 – Andropause (syndrome de déficit en testostérone lié à l'âge)⁷.

Auteur : Stéphane Droupy

Relecteur : Thierry Lebret

Coordonnateur : Aurélien Descazeaud

- I. Pour comprendre
 - II. Définition et physiopathologie
 - III. Symptômes et signes cliniques
 - IV. Examens complémentaires
 - V. Prise en charge thérapeutique
-
-

Objectif pédagogique

- Diagnostiquer une andropause pathologique (item partiel).
-
-

I Pour comprendre

Les androgènes jouent un rôle crucial dans le développement et le maintien des fonctions sexuelles et reproductives masculines, de la composition corporelle, de l'érythropoïèse, de la santé musculaire et osseuse et des fonctions cognitives.

A Physiologie de l'axe gonadotrope

- La double fonction des testicules est importante :
 - la fonction **exocrine** assure la spermatogenèse à partir des cellules germinales, dans la paroi des tubes séminifères ;
 - la fonction **endocrine** assure la sécrétion de la **testostérone** par les cellules de Leydig.

La sécrétion par l'**hypophyse** des gonadostimulines (**fig. 7.1**) :

- LH qui stimule la sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig ;
 - FSH qui active indirectement la spermatogenèse en stimulant les cellules de Sertoli.
 - L'hypophyse est sous le contrôle de l'**hypothalamus** :
 - sécrétion pulsatile de GnRH ;
 - **rétrocontrôle négatif** de la testostérone sur la LH et de l'inhibine B sur la FSH, et la GnRH.
 - L'avancée en âge est responsable d'une diminution de la capacité de stéroïdogénèse des testicules (diminution du nombre de cellules de Leydig), d'une altération du
-
-

⁷. Item partiel, seule la partie urologique de l'item sera traitée.

fonctionnement de l'hypothalamus (réduction de l'amplitude des pulses de GnRH) et d'une baisse de la concentration des récepteurs des androgènes.

Fig. 7.1

Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

B Différentes fractions de la testostérone

Il existe trois types de testostérone :

- une partie de la testostérone est fixée à la SHBG, protéine de transport dédiée qui représente les deux tiers de la testostérone totale ;
- une autre partie de la testostérone est liée à l'**albumine** et représente 38 % de la testostérone totale. Il s'agit de la fraction biologiquement inactive mais plus facilement mobilisable que celle liée à la SHBG ;
- la testostérone libre (soit 2 % de la testostérone totale) qui est en réalité la forme véritablement active.

Concernant les dosages biologiques :

- la testostérone totale : elle correspond au dosage le plus accessible en pratique courante. Elle va doser en réalité les trois fractions de la testostérone. Elle ne reflète pas la fraction réellement active. La valeur du dosage dépend des variations de la SHBG, et la norme est établie entre 3,5 et 10 ng/ml (12–35 nmol/l) ;
- la testostérone libre : elle correspond à la fraction biologiquement **active** de la testostérone. Son calcul permet d'évaluer au mieux l'imprégnation androgénique de l'individu, car la méthode de dosage est inutilisable en routine ;
- la testostérone biodisponible : elle permet d'apprécier l'androgénicité du sujet. Elle échappe aux fluctuations de la SHBG ;
- l'index de testostérone libre : il est obtenu en divisant la **testostérone totale** par la SHBG.

Testostérone **biodisponible** = testostérone **libre** + testostérone liée à l'**albumine**.

II Définition et physiopathologie

A Définition

Le terme d'andropause est inadéquat car il n'insiste pas sur le caractère progressif et aléatoire. Il faut lui préférer celui de syndrome de déficit en testostérone lié à l'âge (SDT).

Il y a peu de similitude avec la ménopause. En effet, le SDT est inconstant et d'apparition progressive. Son incidence est d'environ 12 nouveaux cas/10 000/an, sa prévalence de 6 % entre 30 et 80 ans et augmente avec l'âge (5 % à 50 ans, 10 % à 60 ans, 15 % à 70 ans, 26 % à 80 ans).

La définition 2002 de l'*International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM) est :

- syndrome biochimique ;
- associé à l'avancée en âge ;
- caractérisé par une diminution des androgènes dans le sérum avec ou sans diminution de la sensibilité aux androgènes ;
- altération de la qualité de vie et impact sur la fonction de plusieurs organes.

B Physiopathologie du déficit en testostérone lié à l'âge

L'avancée en âge est responsable d'une diminution de la capacité de stéroïdogénèse des testicules (diminution du nombre de cellules de Leydig), d'une altération du fonctionnement de l'hypothalamus (réduction de l'amplitude des pulses de GnRH) et de la concentration en

récepteur des androgènes. La diminution, au-dessous des seuils normaux, de la testostéronémie peut entraîner une réduction de la fertilité masculine, des dysfonctionnements sexuels, une diminution de la formation musculaire et une déminéralisation osseuse, des troubles du métabolisme des graisses et des troubles cognitifs.

III Symptômes et signes cliniques

A Symptômes

1 Troubles de la sexualité

La diminution des **érections** nocturnes ou matinales est un signe d'appel essentiel et précoce. Au cours du SDT, la dysfonction érectile est d'origine organique. L'érection est généralement plus longue à obtenir malgré des stimuli toujours plus importants. La détumescence est également plus rapide et la phase réfractaire s'allonge. Une baisse de la **libido** doit être recherchée à l'interrogatoire, ainsi qu'une réduction de la **fréquence** des rapports sexuels. Une altération de la qualité de l'orgasme est parfois associée à ces troubles. Enfin, le patient peut signaler une réduction du volume et faiblesse de l'expulsion du sperme.

2 Troubles vasomoteurs

Ils sont caractérisés par des bouffées de chaleur, une sudation excessive, des troubles du sommeil et une fatigabilité secondaire.

3 Troubles neuropsychologiques

Ce sont des troubles à évoquer en présence de : perte de **mémoire**, troubles de l'**attention**, diminution manifeste des capacités d'orientation dans l'espace, irritabilité, asthénie, anorexie, baisse de l'élan vital ou humeur **dépressive**. Tous ces symptômes sont aspécifiques, de développement insidieux, et doivent retenir l'attention du clinicien.

4 Score ADAM

L'évaluation objective des symptômes se fait à l'aide du score ADAM ([tableau 7.1](#)).

Tableau 7.1

Questionnaire ADAM (*androgen deficiency in aging male*).

1.	Éprouvez-vous une baisse du désir sexuel ?
2.	Éprouvez-vous une baisse d'énergie ?
3.	Éprouvez-vous une diminution de force et/ou d'endurance ?
4.	Votre taille a-t-elle diminué ?
5.	Avez-vous noté une diminution de votre joie de vivre ?
6.	Êtes-vous triste et/ou maussade ?
7.	Vos érections sont-elles moins fortes ?
8.	Avez-vous noté une altération récente de vos capacités ?
9.	Vous endormez-vous après le dîner ?
10.	Votre rendement professionnel s'est-il réduit ?
RÉSULTATS :	

- une réponse positive aux questions 1 et/ou 7 équivaut à un déficit en testostérone
- ou bien une réponse positive à au moins 3 questions

Source : Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry HM 3rd. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000 ; 49(9) : 1239-42.

B Signes cliniques

Ils sont non spécifiques du SDT.

La diminution de la masse musculaire correspond à la sarcopénie et peut être sévère (jusqu'à 40 %) et s'accompagne d'une faiblesse musculaire. Les autres signes à rechercher sont : une **obésité abdominale** (associée à une augmentation de la graisse viscérale), une diminution de la **pilosité** (diminution de la fréquence des rasages), une atrophie cutanée, une gynécomastie, une diminution de la **densité minérale osseuse**, une ostéopénie, une ostéoporose, une atrophie testiculaire, un **syndrome métabolique** (obésité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie) (fig. 7.2).

Fig. 7.2

Signes de déficit en testostérone lié à l'âge.

IV Examens complémentaires

A En première intention

Il est recommandé de réaliser un dosage de la **testostérone totale et biodisponible entre 8 et 11 heures du matin**.

Le diagnostic de déficit biochimique en testostérone peut être posé devant :

- une testostérone totale < 2,3 ng/ml (8 nmol/l) ;
- **ou** une testostérone totale entre 2,3 et 3,5 ng/ml (8–12 nmol/l) et :
 - une testostérone biodisponible < 0,7 ng/ml,
 - une testostérone libre calculée : < 0,07 ng/ml.

B En seconde intention

Un nouveau dosage de la testostérone biodisponible 2 à 4 semaines après le premier est recommandé. Les autres dosages hormonaux utiles sont :

- testostérone totale, SHBG, albumine afin de calculer la testostérone libre ;
- FSH et LH.

Interprétation :

- testostéronémie basse **et** LH/FSH élevé = hypogonadisme testiculaire ;
- testostéronémie basse **et** LH/FSH normal bas = hypogonadisme hypogonadotrope.

Les autres examens complémentaires à demander sont :

- prolactinémie (un adénome hypophysaire à prolactine peut être responsable d'une baisse de la testostérone) ;

- TSHus ;
- bilan préthérapeutique (*cf. infra*).

En cas de déficit biochimique avéré une **ostéodensitométrie** peut être réalisée afin d'objectiver l'ostéopénie.

Au terme de cette évaluation, le diagnostic de déficit en testostérone lié à l'âge peut être posé devant l'association d'un déficit biochimique et d'un syndrome clinique associant des symptômes spécifiques (dysfonction érectile, baisse du désir sexuel, ostéopénie, sarcopénie, bouffées de chaleur) et des symptômes non spécifiques (asthénie, humeur dépressive, perte d'énergie et de motivation, troubles du sommeil, diminution des performances physiques, perte de mémoire et des capacités de concentration, augmentation de l'IMC et de la masse grasse et anémie).

V Prise en charge thérapeutique

A Indications

Le traitement substitutif par la testostérone est indiqué en cas de déficit biochimique : un taux de testostérone totale associé à un taux de testostérone biodisponible ou libre inférieur à la normal, et un syndrome clinique. Le traitement ne se conçoit qu'après une **information** claire, loyale et appropriée sur les bénéfices et risques du traitement, sur la nécessité d'une surveillance.

1 Prise en charge des situations favorisantes

Il faut rechercher et prendre en charge les conditions médicales suivantes qui favorisent le SDT :

- **obésité** (baisse de 25 % de la testostéronémie totale chez les obèses) ;
- **antécédent d'infertilité** ;
- **alcoolisme** chronique ;
- pathologie chronique (cancer, VIH, insuffisance d'organe, hémochromatose, lupus) ;
- traitements médicamenteux ;
- sédentarité.

2 Diagnostics différentiels

Il faut savoir éliminer les diagnostics suivants avant de conclure à un SDT :

- vieillissement physiologique ;
- hypothyroïdie ;
- hypogonadismes centraux :
 - un adénome hypophysaire à prolactine,
 - hypogonadisme secondaire à une maladie chronique ou à un traitement médicamenteux.

B Avant d'instaurer le traitement

1 Éliminer une contre-indication au traitement

- Contre-indications absolues :
 - cancer de la prostate ;
 - cancer du sein ;
 - antécédents de délinquance sexuelle.
- Contre-indications relatives :
 - polyglobulie ;

- hémocrite > 55 % ;
- risque de thrombose ;
- risque de rétention aiguë d'urine sur adénome de prostate symptomatique ;
- syndrome d'apnées du sommeil.

L'âge n'est pas une contre-indication.

2 Bilan préthérapeutique

Il comprend une évaluation prostatique (toucher rectal et dosage du PSA total), un bilan biologique endocrinien (hémocrite, bilan lipidique, bilan hépatique, glycémie) et une ostéodensitométrie en cas de SDT profond ou de points d'appel cliniques.

C Traitement

Il est basé sur l'administration de testostérone naturelle au patient jusqu'à obtention d'une concentration plasmatique aussi proche que possible de la sécrétion physiologique.

Les voies d'administration de la testostérone sont multiples :

- transdermique : gel hydroalcoolique de testostérone (Androgel®, Fortigel®, non remboursés) ;
- intramusculaire : énanthate de testostérone (Androtardyl 250 mg®/2 à 3 semaines), remboursé ; undécanoate de testostérone (Névido®/3 mois, non remboursé).

D Surveillance

Elle est indispensable et doit être effectuée selon un échéancier régulier : à 3, 6 et 12 mois la première année, puis annuellement.

La surveillance du traitement a pour but d'évaluer l'**efficacité** du traitement en insistant notamment sur certains paramètres : le sentiment général de bien-être, l'humeur du patient et son activité sexuelle. Il est à noter qu'en cas de dysfonction érectile associée à un SDT lié à l'âge la prescription d'IPDE5 est recommandée en association au traitement par testostérone afin d'améliorer rapidement les symptômes.

Il faut veiller à rechercher des effets secondaires en pérennisant l'examen prostatique et sénologique.

La surveillance biologique est basée sur les dosages itératifs de : testostéronémie, PSA sérique, bilan lipidique et hémocrite.

Les principaux éléments de la démarche diagnostique sont présentés dans la **figure 7.3**.

Fig. 7.3

Arbre diagnostique devant une suspicion de SDT.

Résumé

- **Définition ISSAM 2002** : syndrome biochimique associé à l'avancée en âge, caractérisé par une diminution des androgènes (testostérone) dans le sérum avec ou sans diminution de la

sensibilité aux androgènes, responsable d'une altération de la qualité de vie et d'un impact sur la fonction de plusieurs organes.

- **Symptômes** : dysfonction érectile organique, baisse de la libido, bouffées de chaleur, perte de la mémoire, troubles de l'attention, dépression.
- ⇒ évaluation par score ADAM.
- Signes cliniques : sarcopénie, obésité abdominale, gynécomastie, diminution de la pilosité, diminution de la densité minérale osseuse.
- Examens complémentaires : testostéronémie biodisponible < 0,7 ng/ml ou totale < 2,3 ng/ml contrôlée par un second dosage à 1 mois ⇒ confirmation SDT :
 - + dosage LH, FSH et prolactine ;
 - testostéronémie basse + LH élevée = déficit gonadotrope ;
 - testostéronémie basse + LH basse = hypogonadisme central ou mixte ;
 - éliminer un adénome hypophysaire devant une hyperprolactinémie.
- **Situations favorisantes** : obésité, infertilité, alcoolisme chronique, médicaments.
- **Diagnostics différentiels** : hypothyroïdie, adénome hypophysaire.
- **Bilan préthérapeutique** : évaluation prostatique (TR et PSA), bilan biologique (TSH, hémocrite, bilan lipidique, glycémie à jeun, bilan hépatique) et ostéodensitométrie sur points d'appel.
- **Traitement** : supplémentation hormonale par testostérone naturelle.
- **Surveillance** : efficacité (bien-être, humeur et activité sexuelle) et effets secondaires (examen sénologique, symptômes urinaires, TR, PSA et hémocrite).

Il faut veiller à :

- ne pas débiter un traitement hormonal sans avoir éliminé un cancer de la prostate ;
 - ne pas débiter un traitement hormonal devant une testostéronémie basse sans signes cliniques ;
 - éliminer une hypothyroïdie ;
 - rechercher un SDT dans le bilan d'une ostéoporose chez l'homme.
-
-



