

# Ménopause et andropause

## 2<sup>e</sup> partie : Andropause

P<sup>r</sup> Jacques Tostain

Service d'urologie-andrologie, CHU, 42055 Saint-Étienne Cedex 2

jacques.tostain@chu-st-etienne.fr

### Objectifs

- Diagnostiquer une andropause pathologique.

L'andropause est caractérisée par des symptômes et des signes cliniques liés à l'abaissement anormal de la testosté-

rone sérique lors de l'avancée en âge. Ce syndrome peut altérer la qualité de vie et perturber certaines grandes fonctions. Or, l'augmentation de l'espérance de vie n'a de sens que si elle s'accompagne d'une qualité du vieillissement.

Le diagnostic doit nécessairement associer des manifestations cliniques et une confirmation biochimique du déficit. Sous réserve des contre-indications, notamment prostatiques, et d'une surveillance clinique et biologique régulière, un diagnostic établi peut justifier un traitement par testostérone.

### TERMINOLOGIE

#### Syndrome

Parmi les nombreuses appellations du syndrome, le terme d'andropause est probablement le plus connu. Il n'en est pas moins inapproprié puisque, à l'inverse de la ménopause, l'andropause survient de façon très progressive, aléatoire et facultative.

D'autres acronymes synonymes semblent plus adaptés :

- mettant l'accent sur le caractère partiel du déficit hormonal et sur la corrélation avec l'âge, le DALA (déficit androgénique lié à l'âge) et le PADAM (*partial androgen deficiency in the aging male*: déficit androgénique partiel de l'homme âgé) ;
- traduisant la nécessité de signes cliniques déficitaires : SLOH (*symptomatic late onset hypogonadism*: hypogonadisme symptomatique de survenue tardive) ;
- ou, plus récemment, insistant sur l'hormone déficitaire tout en évitant la connotation péjorative (et souvent erronée) liée au vieillissement : TDS (*testosterone deficiency syndrome*: syndrome de déficit en testostérone).

Pour rester conformes aux textes du programme de l'ECN, nous utiliserons (à regret) dans le reste de ce texte le terme d'andropause.

#### Testostérone plasmatique

La testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig du testicule sous l'influence de la LH antéhypophysaire, elle-même stimulée par la LH-RH (ou GnRH) hypothalamique. Une particularité biologique importante de l'hormone mâle est d'agir également comme prohormone, puisqu'elle est transformée en un androgène beaucoup plus puissant (la DHT ou dihydrotestostérone) par la 5 $\alpha$ -réductase et en un estrogène puissant (l'estradiol) par l'aromatase. La testostérone comporte donc à la fois une action androgène et une action estrogène. Le rétrocontrôle fait intervenir la testostérone et ses produits de transformation hormonale pour assurer la stabilité globale des taux plasmatiques (fig. 1).

Il existe cependant un rythme nyctéméral de sécrétion de testostérone, avec des taux plus élevés le matin. Les dosages doivent donc être réalisés sur un prélèvement sanguin effectué le matin à jeun entre 7 h et 10 h. Le pic matinal tend toutefois à s'atténuer avec l'avancée en âge.

La testostérone circulante est majoritairement liée aux protéines sériques. Le dosage de testostérone totale regroupe ainsi 3 formes biologiques (fig. 2) :

- la testostérone liée à sa protéine de transport spécifique, la SHBG ou TeBG (*sex hormone binding globulin* ou *testosterone binding globulin*) : elle représente environ 50 % de la testostérone totale mais est biologiquement inactive, car la liaison avec cette protéine empêche sa diffusion vers l'intérieur des cellules-cibles. Lors du vieillissement, la SHBG augmente, ce qui augmente aussi la fraction d'hormone inactive ;
- la testostérone liée à l'albumine : elle représente environ 45 % de la testostérone totale et est également biologiquement inactive. Cependant, la liaison avec l'albumine s'avère plus facile à rompre qu'avec la SHBG et, si nécessaire, peut ainsi fournir de la testostérone libre ;

- la testostérone libre : c'est l'hormone directement active, dénuée de toute liaison protéique. Elle diffuse passivement à travers la membrane cellulaire pour se lier au récepteur des androgènes. Elle ne représente que 2 % de la testostérone totale ;
- la testostérone biodisponible correspond à la somme de la testostérone libre (donc immédiatement active) et de la testostérone liée à l'albumine (donc aisément mobilisable en testostérone libre).

## ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

### Circonstances de découverte

Les symptômes et signes de l'andropause sont extrêmement variés en raison de leur installation insidieuse étalée sur des années et de l'action ubiquitaire de la testostérone. Les questionnaires (ADAM, AMS) n'ont pas une spécificité suffisante pour être utiles en pratique.

#### 1. Troubles sexuels

Ils constituent fréquemment un signe d'appel. Souvent considérés par le patient comme uniquement liés à l'âge, ils doivent systématiquement faire évoquer le déficit en testostérone, notamment devant :

- une diminution ou une disparition des érections réflexes (involontaires) nocturnes et du réveil ;
- une chute de la libido ;
- une dysfonction érectile.

#### 2. Autres signes fonctionnels

Essentiellement liés au retentissement sur le système nerveux central, ils sont moins directement évocateurs :

- humeur dépressive, irritabilité, perte de l'envie d'entreprendre ;
- bouffées de chaleur, sudation anormale ;
- difficultés de concentration, troubles du sommeil.

#### 3. Autres circonstances

Elles doivent aussi faire rechercher un déficit en testostérone : bilan d'ostéoporose, parfois dépistée à l'occasion d'une fracture lors d'un traumatisme mineur ;

- bilan d'anémie modérée ;
- bilan d'infertilité, même si ce contexte est plus celui de l'hypogonadisme du sujet jeune que celui de l'homme mûr ;
- bilan de diabète, surtout lorsqu'il entre dans le cadre du syndrome métabolique associant en outre obésité abdominale, hypertension artérielle et dyslipidémie.

### Examen clinique

Il apporte peu d'éléments objectifs. On retiendra cependant en faveur de l'andropause, outre une sédentarité marquée associée aux signes d'appel, certaines modifications de la composition corporelle :

- surpoids, voire obésité, surtout s'il existe une augmentation marquée du périmètre abdominal ;
- diminution marquée de la masse musculaire (sarcopénie) et de la force musculaire ;

## QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Voici une série de questions qui, à partir d'un exemple de cas clinique, pourrait concerner l'item « Andropause ».

Une andropause pathologique se traduit par une symptomatologie peu spécifique dominée par la plainte sexuelle.

On demande aux étudiants de savoir évoquer le diagnostic d'andropause pathologique et prescrire les examens nécessaires pour conforter le diagnostic, en ne retenant que les valeurs nettement pathologiques. En raison des causes multiples des dysfonctions sexuelles, on leur demande également de ne pas se précipiter sur un diagnostic trop évident et de savoir éliminer les autres facteurs susceptibles de déclencher ou de participer à la dysfonction sexuelle. Enfin, les contre-indications absolues et relatives au traitement par testostérone ne sont pas très nombreuses, mais doivent impérativement être connues.

#### Dossier clinique

Un homme de 64 ans, veuf depuis 5 ans et retraité depuis 2 ans, consulte pour dysfonction érectile révélée depuis qu'il a rencontré une nouvelle compagne. Il est fumeur (25 paquets-années), a un excès de poids avec obésité abdominale (89 kg pour 1,69 m) et un diabète de type 2 bien équilibré sous 2 comprimés quotidiens de metformine 500 mg ( $HbA_{1c} = 6,1\%$ ). Il est traité pour HTA par une association spironolactone 25 mg + altizide 15 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas de trouble urinaire. Son examen prostatique est normal et son PSA est à 4,5 ng/mL.

Il décrit des érections relationnelles présentes mais insuffisantes en rigidité et en durée, et une quasi-disparition des

érections nocturnes et matinales. Il se dit fort ronfleur, fatigué de façon chronique, volontiers un peu « ronchon » et moralement peu optimiste. Il est surtout ennuyé pour sa nouvelle compagne alors que lui se passe aisément de relations sexuelles.

- 1 Quels sont les symptômes et signes pouvant orienter vers une andropause pathologique ?
- 2 Quels sont les examens nécessaires pour l'affirmer ?
- 3 Quels sont les autres causes pouvant expliquer la dysfonction érectile de ce patient ?
- 4 Quels sont les éléments tirés de ce dossier qui doivent rendre très prudent dans la prescription de testostérone si le déficit en hormone mâle est prouvé ?

Éléments de réponse dans un prochain numéro

- diminution de la pilosité corporelle (barbe, aisselles, poitrine, pubis) et sécheresse cutanée ;
- diminution du volume testiculaire ;
- gynécomastie.

## Résumé

Les symptômes et signes traduisant le déficit en testostérone ont l'inconvénient de n'être pas spécifiques et de pouvoir se rencontrer au cours du vieillissement normal et des syndromes dépressifs. Enfin, ils ne sont pas obligatoirement tous présents en même temps et n'ont pas tous la même intensité.

La suspicion, en dehors des troubles sexuels plus évidents, ne peut donc relever que de la démarche médicale avertie.

## Confirmation biologique

Elle est indispensable au diagnostic (fig. 3).

En revanche, le dépistage systématique du déficit biologique en testostérone en l'absence de symptômes et/ou de signes évocateurs est fortement déconseillé.

### 1. En première intention

Il s'agit du dosage de **testostérone totale** sur un prélèvement sanguin réalisé le matin à jeun. Les taux normaux varient suivant la technique de dosage, et il faut se référer aux normes établies par le laboratoire. En moyenne, la limite inférieure est de **3 ng/mL**, soit 10 nmol/L. Les recommandations sont de considérer que le diagnostic est éliminé si le taux est > 3,5 ng/mL (12 nmol/L).

### 2. Bilan hormonal complet

Lorsque le dosage initial de testostérone totale est abaissé, un bilan hormonal plus complet doit être réalisé 2 à 4 semaines plus tard.

#### ✓ Pour confirmer le déficit en testostérone :

- un dosage itératif de testostérone totale, car un tiers des dosages initialement abaissés se révèlent normaux au contrôle en raison des fluctuations naturelles ou conjoncturelles de la testostérone (affection intercurrente, épisode dépressif...). L'andropause pathologique se caractérise au contraire par un taux inférieur en permanence à la limite basse ;
- un dosage de **SHBG**, car son élévation anormale (obésité, vieillissement) peut diminuer la fraction d'hormone biologiquement active (libre et biodisponible) de façon beaucoup plus importante que ne pourrait le laisser prévoir le taux de testostérone totale ;
- les dosages de testostérone biodisponible et de testostérone libre ne sont pas recommandés. Les dosages automatisés utilisés en pratique courante sont, à l'inverse des méthodes de référence, peu fiables. Lorsque la détermination de ces valeurs s'avère nécessaire, il est préférable d'utiliser les valeurs de testostérone libre et **biodisponible calculées** à partir des dosages de testostérone totale et de SHBG ([www.issam.ch/free-testo.htm](http://www.issam.ch/free-testo.htm)).

#### ✓ Pour déterminer l'origine du déficit en testostérone, il faut réaliser un dosage des gonadotrophines (**FSH et LH**).

Les taux de gonadotrophines permettent de distinguer les hypogonadismes :

## POINTS FORTS

### à retenir

Le diagnostic doit nécessairement associer des manifestations cliniques compatibles avec un déficit en testostérone et une confirmation biochimique de ce déficit. Le dépistage systématique du déficit biologique en testostérone en l'absence de symptômes et/ou de signes évocateurs est fortement déconseillé.

Le diagnostic biochimique repose d'abord sur les dosages répétés de testostérone totale qui doivent être abaissés de façon constante. Le bilan hormonal doit alors être complété par un dosage des gonadotrophines (LH, FSH) et de la **prolactine** pour éliminer une origine tumorale hypothalamo-hypophysaire.

Il faut éliminer les causes réversibles d'hypotestostéronémie : obésité morbide, intoxication alcool-tabagique, maladies intercurrentes, médicaments.

Les cancers de la prostate (TR + PSA) et du sein (palpation) ainsi que la polyglobulie (hématocrite) sont des contre-indications formelles à la supplémentation en testostérone. L'hypertrophie bénigne de prostate très symptomatique, les apnées obstructives du sommeil et les syndromes œdémateux cardiaques ou cirrhotiques sont des contre-indications relatives, à reconsidérer après prise en charge spécifique.

Le suivi sous traitement est :

- clinique : sensation de bien-être, sexualité, examen des seins et de la prostate ;
- biologique : hématocrite, PSA, dosage de testostérone (n'est utile qu'à la période initiale d'adaptation de dose).

(v. **MINI TEST DE LECTURE**, p. 570)

- hypogonadotrophiques (ou secondaires : le fonctionnement des cellules de Leydig est satisfaisant, mais elles sont insuffisamment stimulées par la LH). Il s'agit d'un défaut de sécrétion de GnRH par l'hypothalamus par anomalie congénitale ou acquise, ou d'un défaut de libération de LH par les cellules gonadotropes antéhypophysaires, la cause la plus fréquente étant l'adénome hypophysaire à prolactine (prolactinome) ;
- hypergonadotrophiques (ou primaires : la stimulation hypothalamo-hypophysaire est excessive, car les cellules de Leydig « ne répondent pas » ou le font de façon insuffisante). C'est le cas, par exemple, du syndrome de Klinefelter (caryotype XXY).

Lors de l'andropause, les altérations sont très souvent associées sur l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire. Il n'y a donc pas de profil gonadotrophique typique. En revanche, la constatation d'une testostérone plasmatique abaissée, même de façon marginale, et d'une élévation des gonadotrophines est suffisante pour considérer que le déficit en testostérone est réel.



✓ **Pour éliminer certains diagnostics différentiels**, il faut :

- doser la prolactine : un adénome hypophysaire à prolactine peut entraîner une chute de la testostérone et constitue une contre-indication au traitement par testostérone. Une hyperprolactinémie vraie impose un bilan d'imagerie hypophysaire (IRM),
- doser la TSH : car certains signes cliniques de l'hypothyroïdie sont communs avec le déficit en testostérone (fatigabilité, symptômes dépressifs, sécheresse cutanée, gain de poids...).

### 3. bilan général et métabolique

Il est réalisé en vue d'un traitement éventuel de supplémentation androgène.

✓ **NFS-plaquettes** : l'hématocrite et l'hémoglobine sont typiquement à la limite inférieure de la normale, mais cet abaissement très modéré ne constitue pas un argument diagnostique. En revanche, le traitement par testostérone chez le sujet âgé, notamment avec les formes injectables, comporte un risque de polyglobulie nécessitant une surveillance de l'hématocrite. Un chiffre supérieur à 50 % imposera la réduction des doses, et au-delà de 52 % l'arrêt du traitement.

✓ **Tests hépatiques** : ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT. Il s'agit d'une précaution médico-légale, car les produits modernes possédant l'AMM n'ont pas de toxicité hépatique aux doses physiologiques. L'insuffisance hépatique grave constitue cependant une contre-indication au traitement.

✓ **Dosage de PSA** : c'est, avec le **toucher rectal** qui doit être systématique, un examen incontournable du bilan préthérapeutique : le cancer de prostate est une contre-indication formelle au traite-

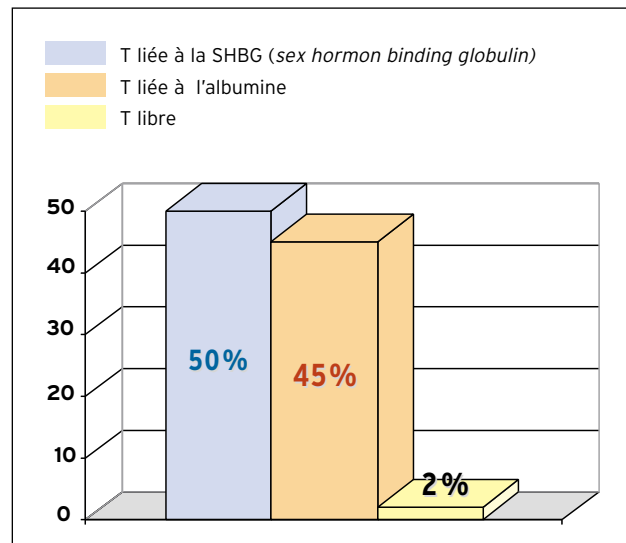


Figure 2 Différentes fractions de la testostérone (T) sérique.

ment par testostérone. Toute anomalie du toucher rectal et/ou du PSA impose donc un bilan urologique spécialisé avant d'envisager la mise en route du traitement.

✓ **Bilan métabolique** comportant une glycémie, un dosage de cholestérol total, HDL et LDL-C, et de triglycérides à jeun. L'effet du traitement par testostérone sur ces paramètres est habituellement neutre.

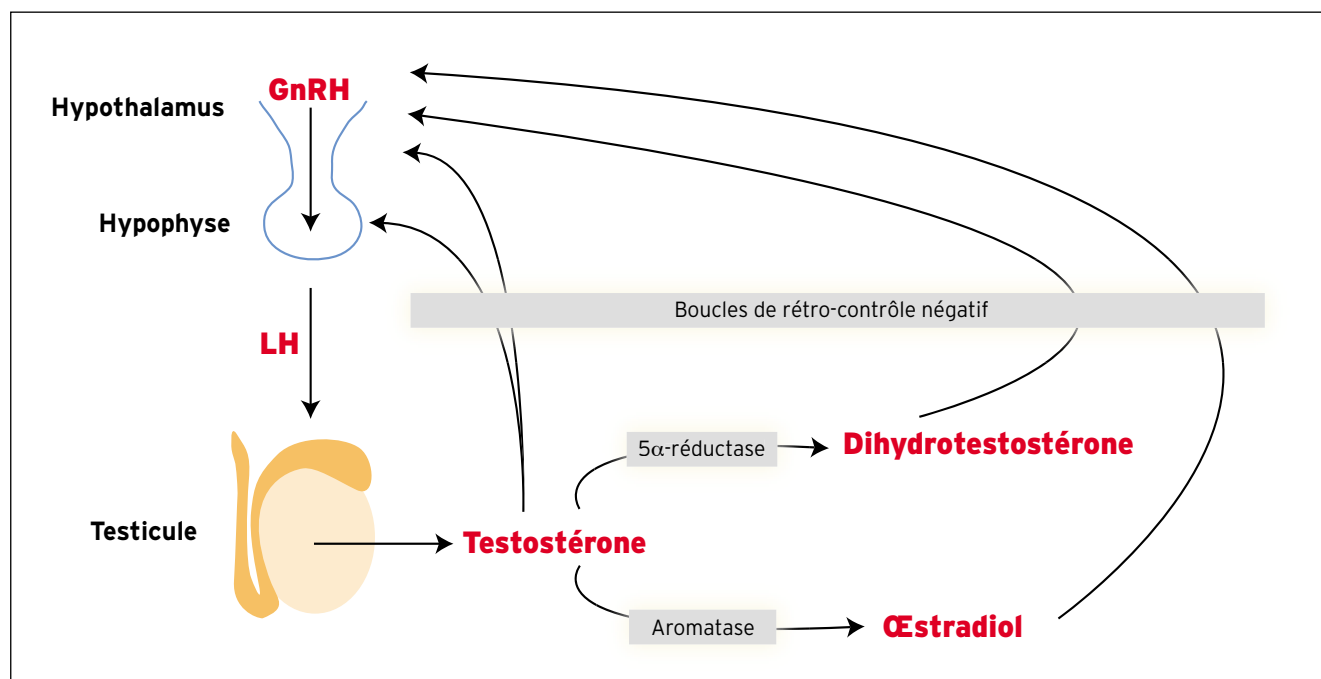


Figure 1 Axe fonctionnel hypothalamo-hypophyso-gonadique.

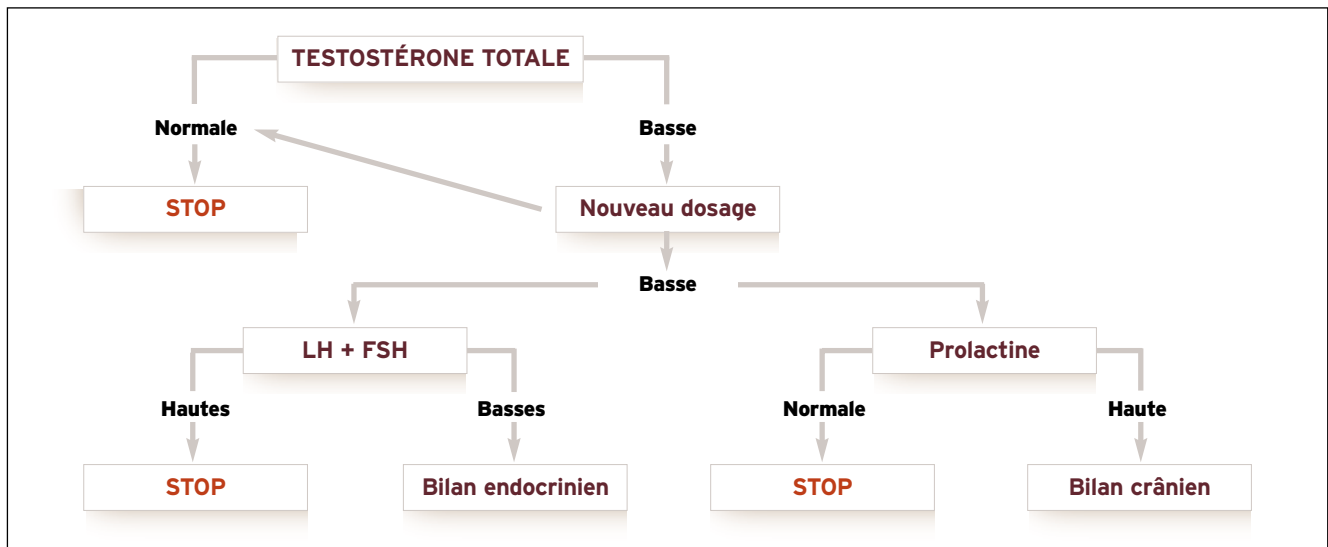


Figure 3 Conduite pratique du bilan hormonal.

## INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET PLANIFICATION DU SUIVI DU PATIENT

La définition du syndrome associant obligatoirement des symptômes et/ou des signes compatibles avec un déficit en testostérone et un déficit biologique permanent confirmé sur au moins deux dosages trace les limites des indications du traitement. Dans ce cadre, et sous réserve du respect des contre-indications, il n'y a pas de limite d'âge au traitement par testostérone.

### Éliminer les causes potentiellement réversibles

#### 1. Obésité, surtout abdominale, et sédentarité

La graisse intra-abdominale favorise la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et la chute de la testostérone. Ainsi se constitue un cercle vicieux où chaque élément aggrave l'autre. La perte de poids, favorisée par le régime adapté et l'exercice physique, peut contribuer à l'amélioration du taux de testostérone sérique.

#### 2. Consommation alcool-tabagique

De façon certaine pour l'alcool et plus discutée pour le tabac, l'arrêt de l'intoxication peut améliorer la testostéronémie.

#### 3. Maladies intercurrentes

De nombreuses maladies ou épisodes aigus (intervention chirurgicale p. ex.) peuvent être responsables d'une chute transitoire de la testostérone. Ceci explique la nécessité d'un contrôle du taux de testostérone à distance de cette période aiguë.

À l'inverse, certaines maladies chroniques graves (cancer, sida, insuffisance rénale, diabète, hémochromatose, cirrhose, lupus, arthrite rhumatoïde) sont susceptibles de déterminer un déficit permanent.

## 4. Traitements médicamenteux

De nombreux traitements, notamment chez le sujet âgé, peuvent entraîner un abaissement du taux de testostérone :

- médicaments du traitement hormonal du cancer de la prostate (agonistes de la LH-RH, estrogènes, anti-androgènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone) ;
- glucocorticoïdes et spironolactones ;
- psychotropes et tranquillisants, opiacés (traitement de la douleur, toxicomanie), par un effet secondaire au niveau hypothalamique ou par l'intermédiaire d'une hyperprolactinémie induite.

### Éliminer les contre-indications au traitement par testostérone

#### 1. Contre-indications formelles

- ✓ **Le cancer de la prostate** n'est pas provoqué par la testostérone. En revanche, elle peut stimuler un cancer établi ou latent. Le traitement n'est donc envisageable que si la prostate n'est pas suspecte au toucher rectal et si le PSA est normal. Si ces deux critères sont normaux, la biopsie de prostate avant traitement n'est pas nécessaire. À l'inverse, si l'un des critères s'avère anormal, une consultation urologique est indispensable avant toute décision.
- ✓ **Le cancer du sein**, bien que rare chez l'homme, pourrait être stimulé par le traitement.
- ✓ **La polyglobulie** : l'augmentation de l'hématocrite liée au traitement pourrait favoriser les accidents de thrombose, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral.

#### 2. Contre-indications relatives

- ✓ **L'hypertrophie bénigne de prostate (HBP)** ne constitue une contre-indication que lorsqu'elle est très symptomatique, risquant alors de se compliquer de rétention aiguë d'urines. En revanche,



une hypertrophie bénigne de la prostate peu ou modérément symptomatique non compliquée ne constitue pas une contre-indication.

✓ **Les apnées du sommeil** peuvent être aggravées sous traitement (rare mais décrit).

✓ **Un syndrome œdémateux marqué** (défaillance cardiaque congestive, syndrome néphrotique, cirrhose hépatique) non traité constitue une contre-indication, car le traitement par testostérone peut entraîner une rétention hydrique modérée.

### 3. Risque cardiovasculaire

Si l'on ne peut affirmer un bénéfice du traitement, les données suggèrent un effet neutre sur les facteurs de risque cardiovasculaire.

L'existence d'une maladie coronarienne ne contre-indique pas le traitement par testostérone.

## Bénéfices attendus

les bénéfices seront d'autant plus marqués que le déficit en testostérone était plus profond.

### 1. Amélioration de la sexualité

L'amélioration de la libido est habituelle et rapide. Même si les effets sur l'érection sont moins constants, l'association aux inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil, tadalafil, vardenafil) révèle souvent une action synergique.

### 2. Amélioration de la qualité de vie

Un des effets rapides du traitement est la réapparition d'un sentiment de bien-être physique et psychique marqué par une énergie (envie d'entreprendre) nouvelle, une moindre fatigabilité et une stabilisation émotionnelle, avec une amélioration des symptômes dépressifs. Les effets cognitifs sont débattus.

### 3. Amélioration de la composition corporelle

Elle se traduit par :

- une augmentation de la masse musculaire et à un moindre degré de la force ;
- une diminution de la masse grasse, qui pourrait jouer un rôle favorable dans la prévention du diabète de type 2 ;
- la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

## Surveillance du traitement

La supplémentation par testostérone est habituellement à vie. Après le bilan de départ, la surveillance sera répétée à 3, 6 et 12 mois, puis tous les ans pendant toute la durée du traitement. Le patient doit accepter le principe de cette surveillance avant la mise en route du traitement.

La plupart des effets psychiques et comportementaux sont perceptibles dès les premières semaines, alors que les effets anaboliques sur le muscle ou sur l'os surviennent au cours des mois et années qui suivent.

L'absence d'amélioration des symptômes ou signes ayant motivé le traitement dans les 6 à 12 mois doit conduire à une réévaluation remettant en cause la responsabilité de l'andropause et la poursuite du traitement.

## 1. Surveillance clinique

✓ **L'imprégnation androgène** est appréciée par les effets sur le sentiment général de bien-être, sur l'humeur, l'énergie, l'intérêt et l'activité sexuels.

✓ **La surveillance prostatique et mammaire** est réalisée par la palpation des seins, la recherche d'une aggravation des troubles mictionnels et d'une anomalie prostatique au toucher rectal.

✓ **La tolérance générale au traitement** est mesurée par la qualité du sommeil, la recherche d'apnées obstructives et de modifications de l'humeur, le poids, la recherche d'œdèmes périphériques, la pression artérielle.

## 2. Surveillance biologique

✓ **L'hématocrite** : s'il est > 50 %, les doses de testostérone doivent être diminuées ou la voie d'administration changée (percutanée plutôt qu'injectable). S'il est > 52 %, il faut arrêter le traitement.

✓ **PSA** : les critères habituels de taux absolu et de cinétique sont les mêmes que ceux utilisés habituellement.

✓ **Bilan lipidique** : malgré un impact considéré comme neutre ou favorable, il fait partie du contrôle périodique.

✓ **Dosage de testostérone** : les bilans à 3 et 6 mois permettent d'adapter les doses de testostérone. Ultérieurement, le dosage devient inutile si la réponse clinique est adéquate et stable. ■

*L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.*

**DÉJÀ TRAITÉ :** • 1<sup>re</sup> partie : « Ménopause ». Rev Prat 2006;56[16]:1841-6.

## Pour en savoir plus



► **Ménopause**  
Monographie  
(Rev Prat 2005;55[4]:361-412)

► **Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations.**  
Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al.  
Eur Urol 2005;48:1-4

► **Recommandations pour la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge. Rapport du congrès 2004 de l'Association française d'urologie**  
Rossi D, Tostain J  
Prog Urol 2004;14:859-65