



L'hypogonadisme acquis faut-il le traiter ?

Jean Drouin

Pour bien saisir toutes les facettes du traitement de l'hypogonadisme acquis, examinons l'histoire de Georges, un ingénieur de 55 ans très actif, qui revient vous consulter après avoir reçu un diagnostic d'hypogonadisme acquis. Chez lui, la corrélation entre les symptômes cliniques et les taux de testostérone était sans équivoque. Vous lui suggérez donc un remplacement hormonal. Cependant, avant de parler des options possibles, il a plusieurs questions.

1 Est-ce que la prise d'hormones est associée à une augmentation du cancer de la prostate ?

Non. Le remplacement de la testostérone ne donne pas le cancer de la prostate. Toutefois, il stimulera un cancer préexistant, car ce type de cancer est hormonodépendant. Il est donc important de faire les trois visites de suivi requises au cours de la première année du traitement substitutif, de doser l'antigène prostatique spécifique (APS) et de faire un toucher rectal^{1,2}.

2 Vous avez dit la même chose pendant des années aux femmes quant au remplacement hormonal dans le cadre de la ménopause. Pourtant, une étude n'a-t-elle pas fait certaines corrélations entre le cancer du sein et la prise d'hormones de remplacement³ ?

Il n'existe pas d'étude à répartition aléatoire sur les liens entre le cancer et le traitement hormonal chez les hommes, mais les médecins disposent en cabinet de deux tests immunologiques (APS et PCA₃) et d'un test clinique (toucher rectal) pour dépister le cancer chez les patients prenant des hormones de remplace-

ment alors que les deux tests immunologiques ne sont pas encore offerts dans le cas du cancer du sein. Le test urinaire PCA₃ (non couvert par la RAMQ) détecte la présence d'ARN messenger qui est fortement surexprimé dans les cellules tumorales prostatiques⁴.

3 Est-ce que je devrai prendre des hormones toute ma vie ?

La réponse logique est oui. Cependant, dans la pratique, nous recommandons le remplacement hormonal pendant un an. Ensuite, la décision de poursuivre le traitement dépend des symptômes liés à la qualité de vie ou encore de la nécessité de maintenir un taux de testostérone adéquat pour soutenir un problème exigeant un traitement médical⁵ :

- ⊗ maladie cardiovasculaire ;
- ⊗ diabète ;
- ⊗ dépression réfractaire ;
- ⊗ prise d'opioïdes ;
- ⊗ prise de corticoïdes.

4 Existe-t-il un traitement naturel de l'hypogonadisme acquis ?

Le premier traitement naturel de l'hypogonadisme acquis consiste à ralentir son rythme de vie, car ce problème atteint des hommes ayant une personnalité de type A, c'est-à-dire qui sont actifs et performants. Si

Le Dr Jean Drouin, omnipraticien, est professeur de clinique au Département de médecine familiale de l'Université Laval. Il est également directeur fondateur de la Clinique d'andropause de Québec.

Le remplacement de la testostérone ne donne pas le cancer de la prostate, mais stimulera un cancer préexistant.

Repère

Boîte à outils 1

Traitements de l'hypogonadisme acquis

Hypogonadisme acquis

Forme	Nom	Dose divisée	Dose totale	Posologie	Image
Gélules	Andriol	40 mg	160 mg	4 capsules/jour	
Gel – Sachet	AndroGel à 1 %	1,25 g	5 g	1 sachet/jour	
		2,5 g	5 g	1 sachet/jour	
Gel – Pompe	AndroGel à 1 %	1,25 g	5 g	4 pressions/jour	
Gel – Tube	Testim à 1 %	25 mg	50 mg	1 tube/jour	
Injection	Delatestryl	–	200 mg	1 cc toutes les 2 à 3 semaines par voie intramusculaire	
Injection	Depo-Testostérone	–	200 mg	1 cc toutes les 2 à 3 semaines par voie intramusculaire	
Timbre	Androderm	–	2,5 mg 5 mg	1 timbre/jour	



Troubles érectiles

Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (IPDE₅) à action rapide

Levitra	5 mg, 10 mg ou 20 mg
Viagra	25 mg, 50 mg ou 100 mg

IPDE₅ à action prolongée

Cialis	5 mg, 10 mg ou 20 mg
--------	----------------------

la baisse de la concentration de testostérone s'accompagne de symptômes légers, l'harmonisation du régime de vie se charge de rétablir les taux de cette hormone.

Dans le secteur des produits de santé naturels, la croix-de-Malte (*Tribulus terrestris*), à forte teneur en phytotestostérone, à raison d'une capsule de 750 mg par jour, pourrait aider à soulager certains symptômes de l'hypogonadisme acquis. Cette plante est utilisée en usage traditionnel, comme les phytoestrogènes (présents dans le soya, les graines de lin et l'actée à grappes) le sont dans la ménopause⁶.

5 Et maintenant, parlez-moi du traitement médical ?

Les objectifs du traitement de remplacement hormonal dans le cadre de l'hypogonadisme acquis sont de suppléer à la fonction des testicules sans créer de dépassement physiologique et de s'assurer de l'innocuité de la dose (*boîte à outils 1*).

Vous présentez alors à Georges les différentes options.

Voie orale

⊗ Andriol, 40 mg (undécanoate de testostérone)

Deux gélules, 2 f.p.j., au cours d'un repas à faible teneur en gras pour en favoriser l'absorption et épargner un premier passage hépatique. Avec cette forme, il est toutefois recommandé de faire un suivi annuel des taux d'AST et d'ALT, même si les perturbations sont rares. Il est bien important de comprendre qu'il faut commencer par une dose quotidienne de 160 mg par jour. Certains médecins commencent par prescrire de l'Andriol à raison de 40 mg par jour, mais l'effet thérapeutique est alors souvent inexistant.

Conseil pratique : Toujours amorcer le traitement par une dose de 160 mg par jour et attendre plus de trois semaines pour voir les résultats.

Voie topique

⊗ AndroGel (gel de testostérone) à 1 %, 5 g

Un sachet par jour (5 g) divisé en deux applications locales, une sur chaque bras. L'AndroGel existe aussi en sachet de 2,5 g et en pompe de 1,25 g par pres-

Tableau 1

Situations cliniques évoquant l'hypogonadisme acquis

Hommes de 45 ans et plus répondant à un des critères suivants :

- ⊗ Prise d'opiacés
- ⊗ Corticothérapie prolongée
- ⊗ Apnée du sommeil
- ⊗ Bronchopneumopathie chronique obstructive
- ⊗ Infection par le VIH
- ⊗ Insuffisance rénale grave
- ⊗ Chimiothérapie
- ⊗ Anémie normochrome normocytaire
- ⊗ Syndrome cardiométabolique
- ⊗ Diabète
- ⊗ Ostéoporose
- ⊗ Fractures à faible impact
- ⊗ Arthralgies
- ⊗ Troubles érectiles et de la libido
- ⊗ Fatigue
- ⊗ Dépression réfractaire
- ⊗ Troubles de la mémoire
- ⊗ Troubles vasomoteurs
- ⊗ Sarcopénie

sion. La pompe n'est pas incluse dans la liste des médicaments remboursés par la RAMQ. Toutes les autres formes de testostérone le sont. Toutefois, certains programmes privés la remboursent.

Lors de la prescription d'hormones de remplacement, il faut informer le patient que les effets positifs pourraient se faire sentir au bout de six à douze semaines.

⊗ Testim (gel de testostérone) à 1 % (contient 50 mg par tube de 5 g)

Un tube (5 g) par jour en deux applications locales, une sur chaque bras.

Nous suggérons au médecin de présenter au patient dans son cabinet la version d'essai des deux gels afin de l'aider à faire son choix, étant donné l'odeur et la texture du Testim.

Lors de la prescription d'hormones de remplacement, il faut informer le patient que les effets positifs pourraient se faire sentir au bout de six à douze semaines.

Repère

Tableau II**Spécificité et sensibilité des tests PCA₃ et d'APS**

	PCA ₃	APS
Sensibilité	58 %	83 %
Spécificité	74 %	17 %
Rapport de cotes	3,9	1,2

Voie intramusculaire

- Delatestryl (éнанthate de testostérone)

200 mg par voie intramusculaire, toutes les deux à trois semaines ou 50 mg par voie sous-cutanée injectés par le patient une fois par semaine.

Note : Certains cliniciens prescrivent le Delatestryl à raison de 50 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine. Cependant, aucune étude clinique ne soutient cette pratique.

- Depo-Testostérone (cypionate de testostérone)

200 mg par voie intramusculaire toutes les deux à trois semaines.

Voie transdermique

- Androderm (testostérone), 2,5 mg ou 5 mg

Un timbre toutes les 24 heures. Il faut cependant informer Georges que l'Androderm cause fréquemment des réactions cutanées. Une application de corticostéroïde topique est souvent nécessaire si le patient souhaite continuer le médicament.

6 Et quels sont les effets indésirables du traitement de remplacement de la testostérone ?

Les premiers effets indésirables sont liés à la classe du médicament⁷.

- Cancer de la prostate

Le remplacement de la testostérone ne cause pas le cancer de la prostate, mais stimulera un cancer pré-existant. Par mesure de prévention, vous devrez subir trois examens dans la première année de traitement :

1. un toucher rectal (jour 0, au bout de trois mois,

Boîte à outils 2**Suivi du traitement de l'hypogonadisme acquis****Après le début du traitement (après 3 et 9 mois)**

Éléments à vérifier :

- Améliorations et symptômes persistants
- Effets indésirables du traitement médicamenteux
- Examen physique :
 - pression artérielle
 - toucher rectal (selon le taux d'APS)
- Laboratoire :
 - Taux d'APS
 - PCA₃, au besoin
 - Hémoglobine (Hb) et hémocrite (ht)
 - Testostérone selon le choix
 - LH à raison de 2 U/l à 3 U/l

Par la suite

- Contrôle tous les douze mois
- Bilan de santé

Arrêt du traitement

Augmentation du taux d'APS – 0,75 la 1^{re} année

Hb : 180 g/l

Ht : 54 g/l (une saignée pourrait être utile)

Effets indésirables du remplacement de la testostérone

- Polyglobulie
- Dyspepsie
- Acné
- Mastodynie

puis de neuf mois) ;

2. un dosage de l'APS (jour 0, au bout de trois mois, puis de neuf mois) ;
3. un test PCA₃ en cas de doute à la suite d'un résultat d'APS. Ce test est plus spécifique pour le diagnostic du cancer de la prostate alors que le dosage de l'APS est plus sensible⁸. Un résultat normal au test PCA₃ permet parfois d'éviter une biopsie de la prostate. L'ordre de grandeur de la spécificité et de la sensibilité est défini dans le *tableau II*.

Le traitement de remplacement de la testostérone doit être arrêté et nécessite une orientation en urologie si l'augmentation du taux d'APS dépasse 0,75 µg/l durant la première année du traitement.

Repère

Tableau III**Particularités des produits de remplacement de la testostérone**

⊗ Andriol	Doser la testostérone trois heures après la prise des gélules avec un repas gras
⊗ Androgel ⊗ Testim	Ne pas appliquer le gel près du point de la ponction
⊗ Delatestryl ⊗ Depo-Testostérone	Doser la testostérone trois jours après l'injection

- ⊗ Augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite
Le remplacement de la testostérone exige une vigilance quant au suivi de l'hémoglobine et de l'hématocrite, car des taux élevés (hémoglobine supérieure à 180 g/l et hématocrite supérieur à 54 g/l) peuvent nécessiter une saignée ou alors l'arrêt du traitement.
- ⊗ Acné
- ⊗ Dyspepsie
- ⊗ Mastodynie
- ⊗ Réaction au point d'application (timbre, gel)

7 Quand est-il urgent de cesser le traitement ?

Vous devez cesser le traitement si la concentration d'APS augmente de 0,75 µg/l durant la première année de traitement. Une consultation en urologie devient alors nécessaire, tout comme une biopsie de la prostate.

Le traitement doit aussi prendre fin si le taux d'hémoglobine dépasse 180 g/l. Une saignée peut être effectuée.

8 Docteur, j'ai une dernière question. Est-ce qu'on doit mesurer la concentration de testostérone une fois le traitement commencé ?

La plupart des cliniciens traitant l'hypogonadisme acquis basent leur suivi sur les symptômes présents. Cependant, plusieurs prescrivent un dosage de la testostérone et de l'hormone lutéinisante (LH) à chaque visite. Les résultats leur permettent de mieux évaluer l'axe hypophysogonadique et de maintenir un effet thérapeutique cliniquement évaluable si la concentration de LH se situe entre 2 et 3 U/l (boîte à outils 2).

Si vous avez à mesurer la testostérone d'un patient

Boîte à outils 3**Évaluation clinique de l'hypogonadisme acquis****1. Évaluation**

- ⊗ Examen physique
- ⊗ Pression artérielle
- ⊗ Toucher rectal
- ⊗ Tour de taille
- ⊗ Poids
- ⊗ IMC
- ⊗ Palpation des gonades

2. Tests sanguins

Dosage hormonal avant 10 h (obtenir un niveau de base lors d'un bilan de santé avant 30 ans)

- ⊗ Testostérone biodisponible mesurée < 3,5 nmol/l
- ⊗ Testostérone totale < 13 nmol/l
- ⊗ Globuline spécifique ou SHBG
- ⊗ Testostérone libre calculée
 - ⊗ SHBG
 - ⊗ testostérone totale
 - ⊗ albumine
 - ⊗ prescription si la valeur est inférieure à 330 pmol/l (équation de Sodergard*)
- ⊗ Testostérone biodisponible calculée : < 4,5 nmol/l
- ⊗ LH > 6 U/l
- ⊗ Zone grise de la LH : de 4 U/l à 7 U/l
- ⊗ LH < 2 U/l : prescription d'un examen par résonance magnétique et de prolactine
- ⊗ Formule sanguine
- ⊗ Biochimie :
 - ⊗ TSH
 - ⊗ APS : 2,5 µg/l après 48 heures d'abstinence
 - ⊗ ALT
 - ⊗ Créatinine
 - ⊗ Glycémie à jeun
 - ⊗ Bilan lipidique

3. Ostéodensitométrie (selon le jugement clinique)

*Formule mathématique pour le calcul de la testostérone libre calculée. Comprend les données suivantes : testostérone totale, SHBG, albumine.

après le début du traitement, je vous invite à suivre les recommandations formulées dans le *tableau III*.

Le traitement de remplacement de la testostérone doit être arrêté et nécessite une orientation en urologie si l'augmentation du taux d'APS dépasse 0,75 µg/l.

En deuxième partie d'entrevue, Georges vous parle de son problème d'érection présent depuis trois ans. Il vous demande si la prise de testostérone le réglera.

Avant de répondre précisément à la question, vous révisiez rapidement avec lui les principales causes d'un trouble érectile, soit :

- les maladies cardiovasculaires et le diabète ;
- les troubles psychologiques (relations de couple) ;
- la prise d'ISRS ;
- la toxicomanie.

La relation avec la testostérone est moins évidente. Le remplacement a surtout un effet sur le degré de désir. Il suffit de rappeler que l'inefficacité de la prise d'inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 peut évoquer une diminution de la testostérone. À la naissance du concept d'hypogonadisme acquis en pratique médicale, les hommes nous consultaient en pensant régler leur problème d'érection par le remplacement de la testostérone. Rapidement, ils ont remarqué des améliorations de leur qualité de vie (fatigue, concentration). Actuellement, le traitement de l'hypogonadisme acquis doit non seulement tenir compte de la qualité de vie de l'homme et de la présence ou non du syndrome cardiometabolique, mais également de la dynamique du couple. Pour l'explication du questionnaire ADAM, consultez l'article du Dr Yves Fortin, intitulé « L'hypogonadisme acquis, une réalité simple et valorisante pour le médecin », dans ce numéro. La partenaire, elle aussi, peut présenter une panne de désir en période de ménopause à la suite de ses diminutions hormonales (œstrogène et testostérone). La testostérone est aussi l'hormone du désir chez la femme et peut être remplacée dans certains cas.

Georges part satisfait et vous remercie de votre patience. Il prend rendez-vous dans trois mois.

LE TRAITEMENT de l'hypogonadisme acquis illustre une fois de plus la nécessité d'une relation médecin-patient de grande qualité. Pour y arriver, nous avons organisé des colloques médicaux sur l'hypogonadisme acquis et conçu divers outils (*tableau 1, boîtes à outils 2 et 3*). Ainsi, le médecin peut en toute tranquillité y faire référence. 

Date de réception : le 28 septembre 2009

Date d'acceptation : le 5 novembre 2009

Le Dr Jean Drouin a été conférencier pour différentes entreprises pharmaceutiques depuis 1999 et a travaillé pour Solvay sur le projet de recherche Esprit.

Summary

Should late-onset male hypogonadism be treated?

Considering the novelty of this concept, treatment of male hypogonadism is a real puzzle for the physician who wishes to participate in his patient's follow-up. In this article, the author addresses the most usual questions asked by patients once the diagnosis has been established. The first thing men inquire about, even before initiating substitutive treatment, is the risk for prostate cancer. Next, they often ask if they will have to be treated their whole life or if there are natural solutions to be considered. A review of the available forms of testosterone on the market, intake modalities and main adverse effects are covered. There is also some indication as to when it is urgent for the doctor to stop the patient's treatment.

Bibliographie

1. Sadowsky R, Dhindsa S, Margo K. Testosterone deficiency: which patients should you screen and treat? *J Fam Pract* 2007; 56 (5) : S1-S20.
2. Morgentaler A. *Testosterone for life: recharge your vitality, sex drive, muscle mass and overall health*. New York: McGraw Hill; 2009. p. 196.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et coll. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 : 1701-12.
4. Hessels D, Klein Gunnewick JMT, Van Oort I et coll. DD3^{PCA3}-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44 (1) : 8-16.
5. Lunenfeld B, Gooren L. *Pad Textbook of Men's Health*. Londres: Partenon Publishing; 2002-2008. p. 594.
6. McLeod D, White P. *Doctor's Secrets. What men want: Testosterone*. 2005. p. 376.
7. FMOQ. Ateliers interactifs. Hypogonadisme acquis : de la cause au traitement. 2007
8. Marks SL, Fradet Y, Deras IL et coll. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69 (3) : 532-5.

Lectures suggérées

- Diamond J. *Andropause*. Montréal: Éditions Libre Expression; 1997. p. 343.
- Institut de ressources médicales en hypogonadisme acquis et andropause (IRMHAA). Site Internet : www.andropause-irma.com.
- Andropause.ca. Information diffusée par Schering-Plough. Site Internet : www.andropause.ca.