



Société d'Andrologie de Langue Française
Journée Scientifique- 21 janvier 2022

DEFICIT ANDROGENIQUE LIÉ À L'ÂGE

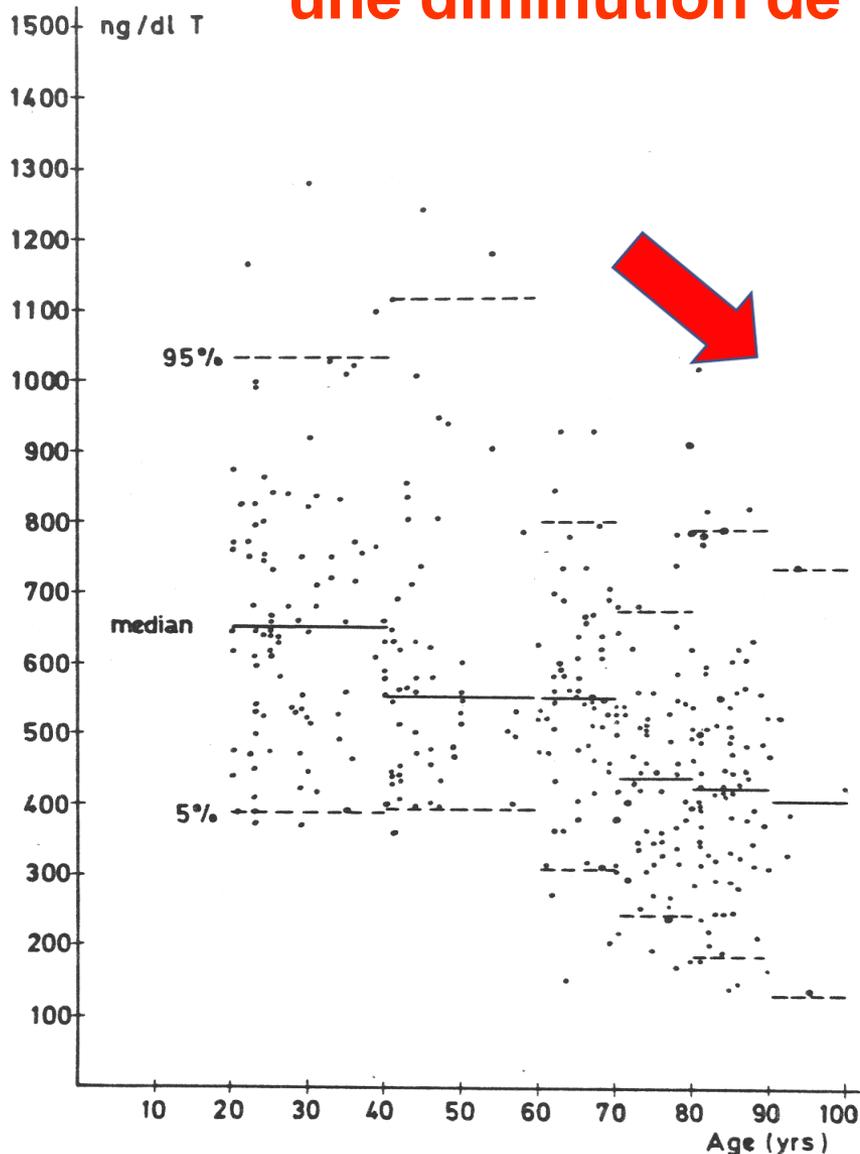
Hervé Lejeune
Service de Médecine de la Reproduction
Hôpital Femme Mère Enfant
CHU de Lyon

Mise en évidence

Avec l'avancée en âge on observe l'apparition de symptômes ressemblant à un hypogonadisme

- **Diminution de la libido**
- **Troubles de l'érection**
- **Asthénie physique et psychique**
- **Dépression de l'humeur**
- **Diminution de la masse et de la force musculaire**
- **Augmentation de la masse grasse**
- **Réduction de la pilosité à topographie masculine**
- **Gynécomastie**
- **Réduction du volume et de la consistance testiculaire**
- **Anémie**
- **Fractures traduisant une ostéoporose**

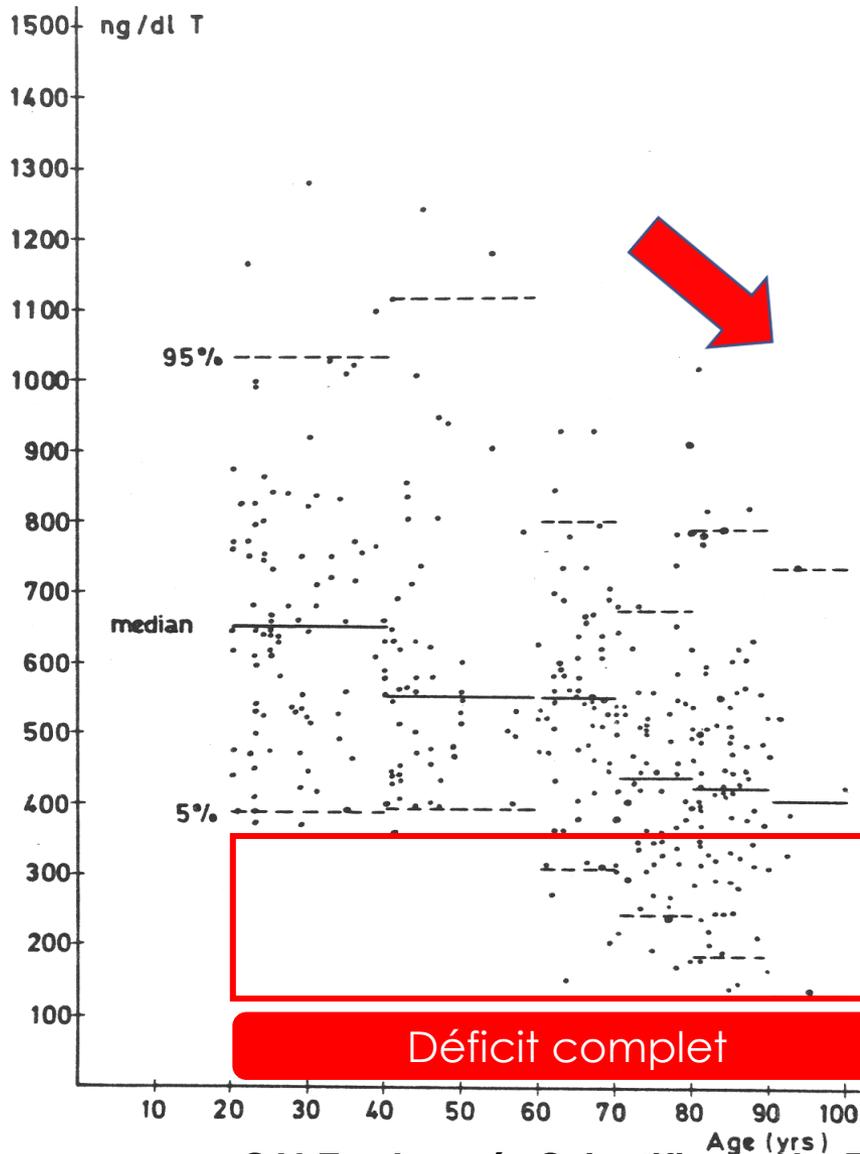
Avec l'avancée en âge on observe une diminution de la testostéronémie



Deslypere & Vermeulen,
J Clin Endocrinol Metab,
1984;59 :955-962

Sujets « vivant à leur domicile »
considérés comme « en bonne santé »

La testostérone diminue avec l'âge



Deslypere & Vermeulen,
J Clin Endocrinol Metab,
1984;59 :955-962

Sujets « vivant à leur domicile »
considérés comme « **en bonne santé** »
(Qualité de vie ??? - sexualité ???)

Déficit androgénique **partiel**
par rapport aux hommes jeunes

European Male Aging Study : n=3220

Wu et al. J Clin Endocrinol Metab 93: 2737–2745, 2008

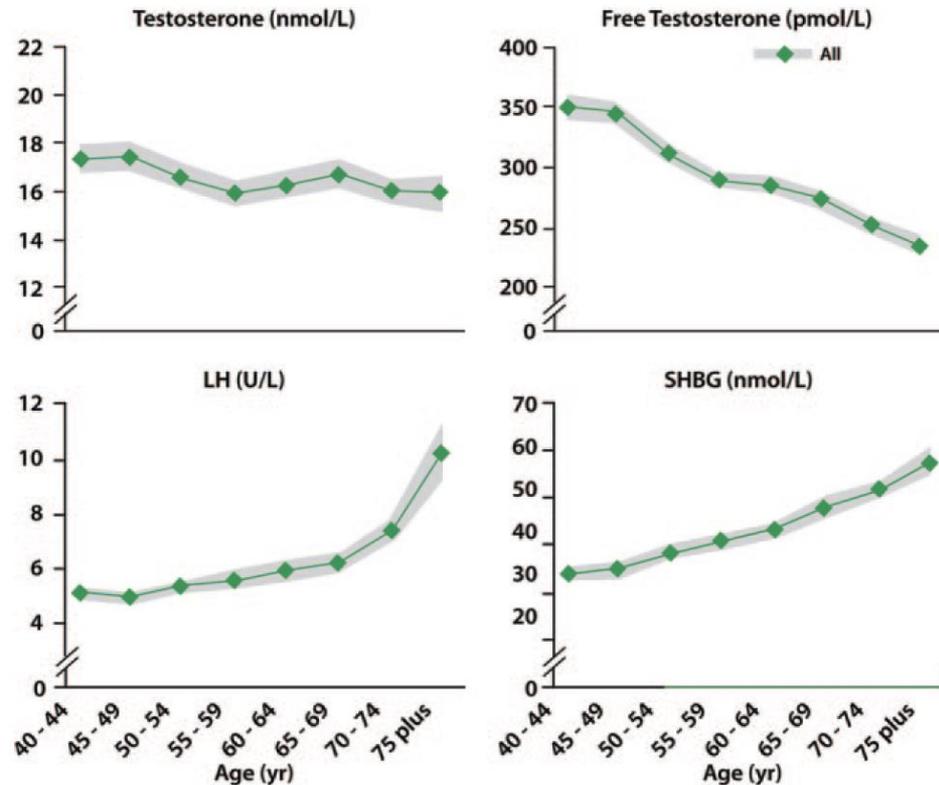


FIG. 1. Relationship between age and hormones. This shows the mean hormone values at 5-yr age bands with 95% CI (shaded area) in 3220 men. Mean hormone values with increasing age were interpolated to approximate the age trend. Total T and free T were significantly lower and LH and SHBG significantly higher in the older age groups. There was an apparent inflection point around 70 yr for LH.

L'andropause existe-t-elle ? : problème de vocabulaire

MÉNOPAUSE

- touche toutes les femmes
- survient entre 45 et 55 ans
- arrêt brutal et définitif de la fonction de reproduction
- arrêt de la sécrétion ovarienne de progestérone et d'œstrogènes

« ANDROPAUSE »

- ne touche que certains hommes
- ne devient significative qu'après 60 ans
- conservation des possibilités de reproduction jusqu'à un âge avancé
- diminution partielle de la sécrétion de testostérone

“ déficit androgénique lié à l'âge ”

Nomenclature

« Andropause »

Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM)

Partial Androgen Deficiency in Aging Male (PADAM)

Déficit Androgénique Lié à l'Âge (DALA)

Late-Onset Hypogonadism in Males (LOH)

Hypogonadisme de Survenue Tardive

Age-Associated Testosterone Deficiency Syndrome (TDS)

Syndrome de Déficit en Testostérone Lié à l'Âge

Question 55 à l'ECN : « Ménopause et Andropause »

Historique

- Walter K. The accidents of the male climacteric. Br Med J 1932;1(3705):50—3.
- Heller CG, Myers GB. The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment: use of urinary gonadotropins, **therapeutic test with testosterone propionate and testicular biopsies in delineating the male climacteric from psychoneurosis and psychogenic impotence**. J Am Med Assoc 1944;126(8):472—7.
- Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. J Clin Endocrinol Metab 1984;59(5):955—62.
- ...
- Dechaud H, Lejeune H, Chollet M, Mallein R, Pugeat M. **Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex steroid-binding protein** in plasma. Clin Chem 1989;35:1609-1614.
- Lejeune H, Déchaud H, Pugeat M. Intérêt du dosage de **testostérone biodisponible** pour le diagnostic du déficit androgénique chez l'homme âgé. Ann Endocrinol, 2003; 64:117-125.
- ...
- Jacques Buvat, Pierre Costa, Thierry Flam, François Giuliano, Jean-Marc Kuhn, Erick Legrand, Hervé Lejeune, Sylvain Mimoun, Marc Roger and Simon Weber. **Réflexion multidisciplinaire** sur la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge. Andrologie 2003;13(1):11-21.
- Cuzin B, Giuliano F, Jamin Ch, Legros JJ, Lejeune H, Rigot JM, 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 et Prog Urol. 2004; 14: 1-14.

Consensus d'Experts 2008-2009

Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC.

Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations.

Eur J Endocrinol 2008 ; 159 : 507-14.

Eur Urol 2009 ; 55 : 121-30.

Int J Impot Res 2009 ; 21 : 1-8.

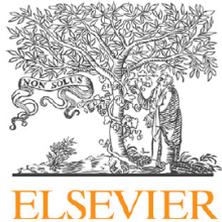
J Androl 2009 ; 30 : 1-9.

Int J Androl 2009 ; 32 : 1-10.

Aging Male 2009 ;12 : 5-12.

Recommandations récentes

1. Bhasin et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An **Endocrine Society** Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. **2018** May 1;103(5):1715-1744.
2. Mulhall et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: **AUA Guideline**. J Urol. **2018** Aug;200(2):423-432.
3. Hackett et al. **British Society for Sexual Medicine** Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. J Sex Med. **2017** Dec;14(12):1504-1523.
4. Dohle et al. **EAU** guidelines on male Hypogonadism. **2016**
5. Khera et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the **Fourth International Consultation for Sexual Medicine** (ICSM 2015). J Sex Med. **2016** Dec;13(12):1787-1804.
6. Lunenfeld et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male. **2015** Mar;18(1):5-15. (**ISSAM**)
7. Dean JD, McMahon CG. The **International Society for Sexual Medicine's** Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. J Sex Med. 2015 Aug;12(8):1660-86.

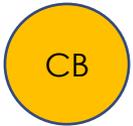


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EMconsulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATION

Recommandations pratiques pour la prise en charge du déficit en testostérone



Practical recommendations for the management of testosterone deficiency

C. Burte^a, H. Lejeune^b, A. Faix^c, P. Desvaux^d,
T. Almont^e, B. Cuzin^f, E. Huyghe^{g,*,h}

- **Groupe de travail** : 3 urologues, 2 sexologues, 1 endocrinologue, 1 méthodologiste.
- **Analyse des recommandations** récentes publiées par **différentes sociétés savantes** (ISSM, ISSAM, ICSM, EAU, BSSM, Endocrine Society, AUA) et publications scientifiques (112 références)
- **Recommandations pratiques pour la prise en charge du déficit en testostérone** (pour l'homme de plus de 40 ans)
- **Niveaux de preuve** des études scientifiques (N1-4) & **graduation des recommandations** (A,B,C,AE)
- Groupe de relecteurs

Physiopathologie

1. Altération au niveau testiculaire

Altération Leydigienne

- Diminution de la testostérone
- Élévation de la LH
- Diminution de la réponse au test à l'hCG
- Diminution du nombre de cellules de Leydig

Altération du tube séminifère

- Élévation de la FSH
- Diminution de l’Inhibine B
- Diminution du volume testiculaire
- Diminution du nombre de cellules de Sertoli
- Altération histologique de la spermatogenèse
- Altération du sperme
- Diminution de la fécondité
- Altération du conceptus

2. Insuffisance gonadotrope relative

- Élévation des gonadotrophines LH et FSH

Mais

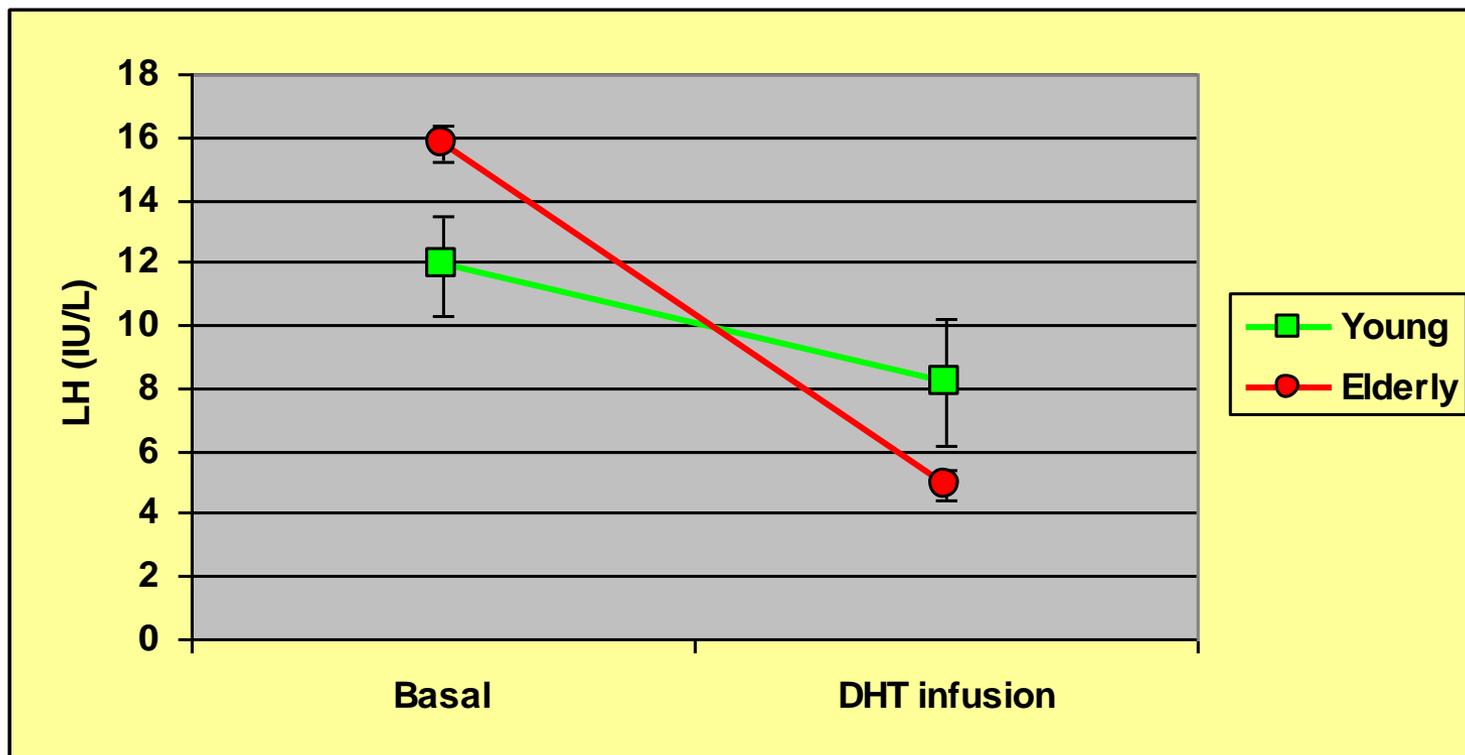
- Élévation inconstante ou modérée des gonadotrophines
- Réponse au GnRH : non-augmentée et retardée

- Clearance des gonadotrophines ralentie
- Bioactivité des gonadotrophines diminuée

- Sécrétion pulsatile altérée : épisodes pulsatiles moins amples et irréguliers
- Hypersensibilité de l'hypothalamo-hypophyse au rétrocontrôle par les stéroïdes

**Insuffisance gonadotrope relative
compensant à peine l'insuffisance leydigienne**

Hypersensibilité de l'hypothalamo-hypophyse au rétrocontrôle par les stéroïdes



Winters et al., *Metabolism*, 1984;33:1052

Diagnostic

Syndrome Clinique et Biologique

Signes et Symptômes

Dosage de la testostérone

Facteurs de risques

Quand y penser ?

- Pas de dépistage de masse
- Symptômes évocateurs
(mais non spécifiques)
- Confirmation par des dosages
- Questionnaires non recommandés pour remplacer les dosages

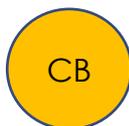
Diagnostic

Signes et symptômes

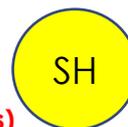
ET

Diminution de la testostérone sérique

- Faible «libido»
- Dysfonction érectile
- Disparition des érection matinales
- Humeur dépressive.
- Diminution de la vitalité
- Bouffées de chaleur
- Diminution de la masse et de la force musculaire
- Augmentation de la graisse corporelle
- Diminution de la pilosité masculine
- Gynécomastie
- Faible volume testiculaire
- Ostéoporose
- Anémie



- Testostérone totale
chez l'homme jeune (19-39 ans)
3-10 ng/ml - 10-30 nmol/l
- Testostérone Biodisponible
- Testostérone Libre
Normes variables selon les laboratoires



**Se référer aux normes
des hommes jeunes**

Les normes chez les sujets âgés incluent
des cas de déficit androgéniques

Facteurs de risques

- **Diabète de type 2**
- **Obésité**
- **Syndrome métabolique**
- **Pathologie cardiovasculaire**
- **Apnée du sommeil**
- **Traitement chronique par corticoïdes**
- **Consommation chronique d'opiacés**
- **Traitement par neuroleptiques, anti-épileptiques**
- **BPCO**
- **Insuffisance rénale**
- **Cirrhose**
- **SIDA**
- **Atcd infertilité, cryptorchidie,**
- **Atcd chimiothérapie-radiothérapie**
- **Hémochromatose**
- **Dénutrition**

Dosage de testostérone

Pas de consensus absolu pour les méthodes de dosages et les valeurs seuils !

- AUA : Testostérone totale < 300 ng/dl (10,4 nmol/l)
- ICSM : Testostérone totale < 12 nmol/l (350 ng/dl)
- BSSM : Testostérone totale < 8 nmol/l (231 ng/dl)
ou Testostérone totale < 12 nmol/l (346 ng/dl)
et Testostérone libre calculée < 225 pmol/l
- EAU : Testostérone totale < 8 nmol/l (231 ng/dl) ou
Testostérone totale < 11 nmol/l
et Testostérone libre calculée < 220 pmol/l
- Endocrine Society : Testostérone totale < 150 ng/dl (5,2 nmol/l)
ou Testostérone totale < 400 ng/dl (13,8 nmol/l)
et Testostérone libre inférieure à la normale du laboratoire
- ISSM : Testostérone totale < 8 nmol/l
ou Testostérone totale < 12 nmol/l
et Symptômes nets et/ou SHBG élevée
- ISSAM : Testostérone totale < 12,1 nmol/l
ou Testostérone libre ou Biodisponible inférieure à la normale du laboratoire si
les Symptômes ne concordent pas avec la Testostérone totale

Dosage de testostérone



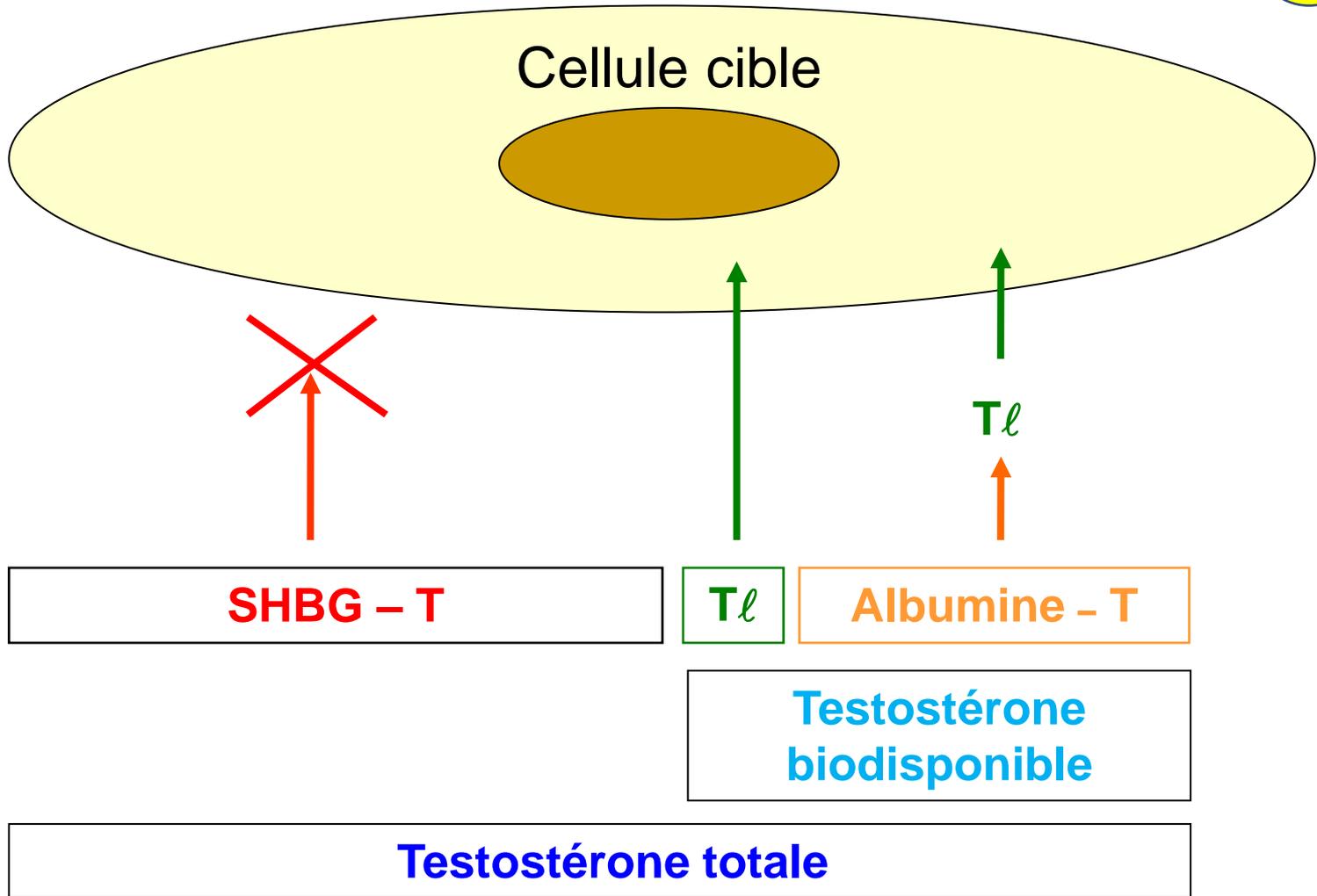
- Le matin (7h-11h)
- À jeun
- En dehors d'une maladie aiguë ou intervention chirurgicale ou prise d'opiacés ou de glucocorticoïdes
- 1° résultat à confirmer par un 2° dosage
- Avant tout traitement par la testostérone

- Méthodes de dosage : (Contrôle de Qualité)
 - Immunologique/automate, Radio-Immuno-Assay, Spectrométrie de masse
- Purification des stéroïdes
 - Dosage direct, Extraction, Chromatographie
- Fractions circulantes :
 - Testostérone totale, (liée à la SHBG + liée à l'albumine + libre)
 - Testostérone biodisponible (liée à l'albumine + libre)
 - Mesurée : précipitation par le sulfate d'ammonium
 - Calculée avec TT, SHBG, Albumine et formule dérivée de la loi d'action de masse
 - Testostérone libre
 - Mesurée : dialyse à l'équilibre ; kit de dosage avec analogue (fiabilité contestée)
 - Calculée avec TT, SHBG, Albumine

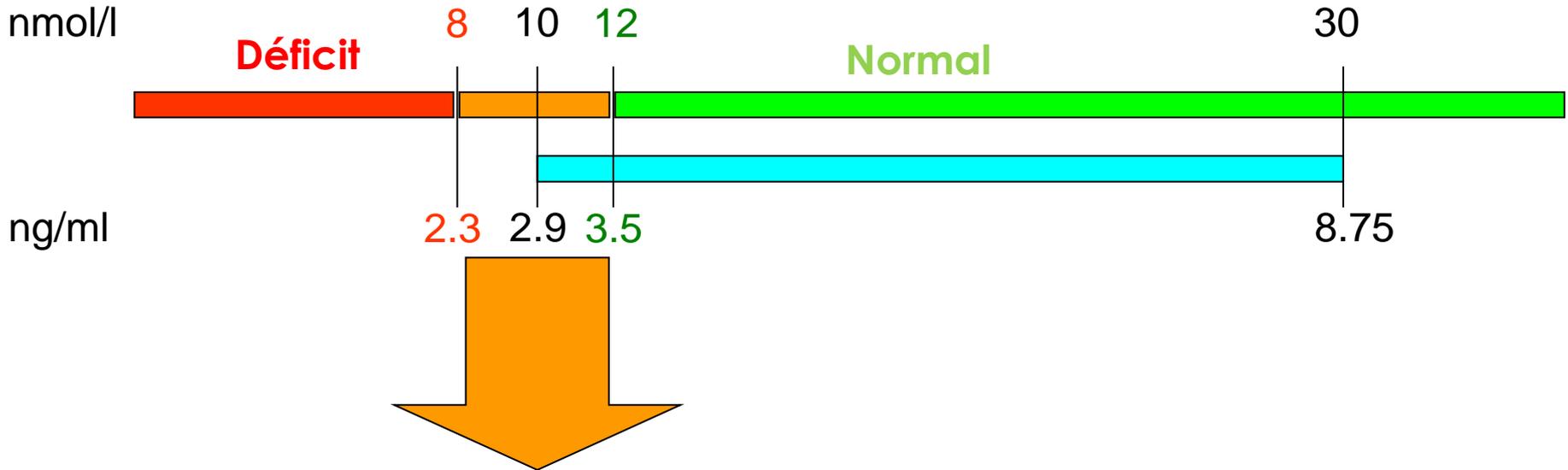
Dosage des formes circulantes de testostérone.

Pardrigde W.M. Endocrine Rev. 1981;2:103-123

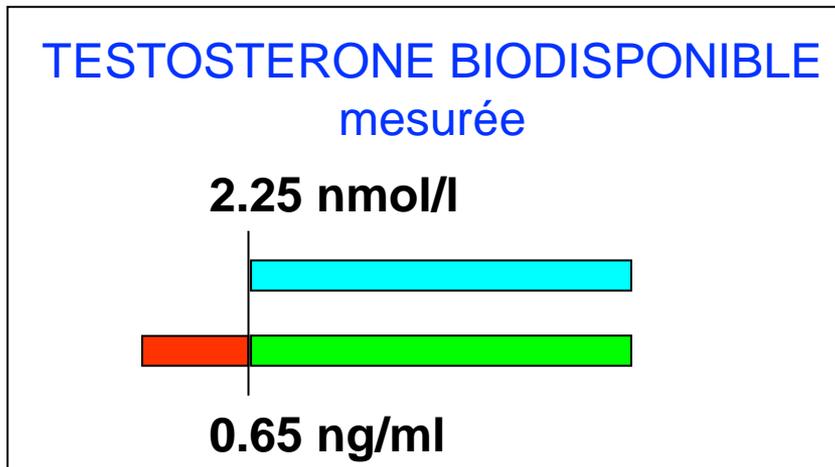
SH



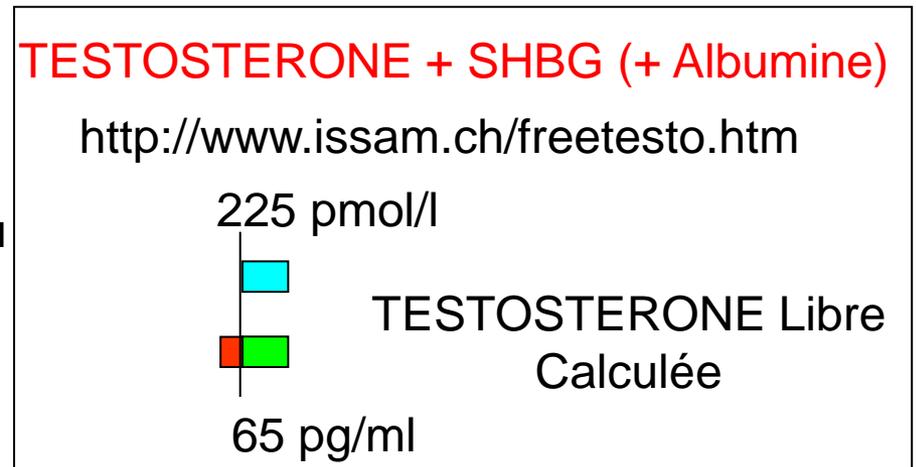
TESTOSTERONE TOTALE



Valeurs limites ou circonstances dans lesquels la testostérone totale n'est pas fiable...



ou



Circonstances dans lesquelles le dosage de testostérone totale n'est pas fiable

SH

■ SHBG élevée

- Âge
- Déficit pondéral
- Hépatopathie
- Anticonvulsivants
- Infection par HIV
- Hyperthyroïdie
- Traitement estrogénique

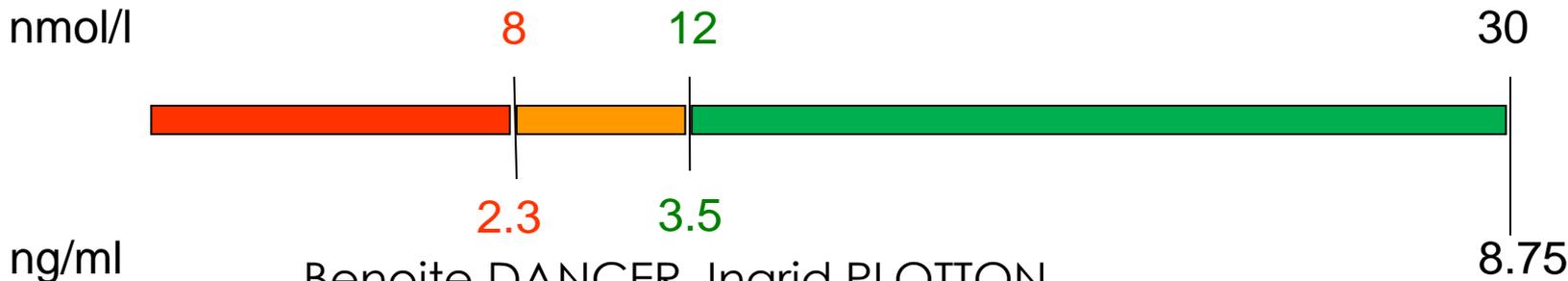
■ SHBG basse

- Obésité
- Insulino-résistance
- Syndrome néphrotique
- Hypothyroïdie
- Acromégalie
- Traitement par glucocorticoïdes, progestatifs, stéroïdes androgéniques

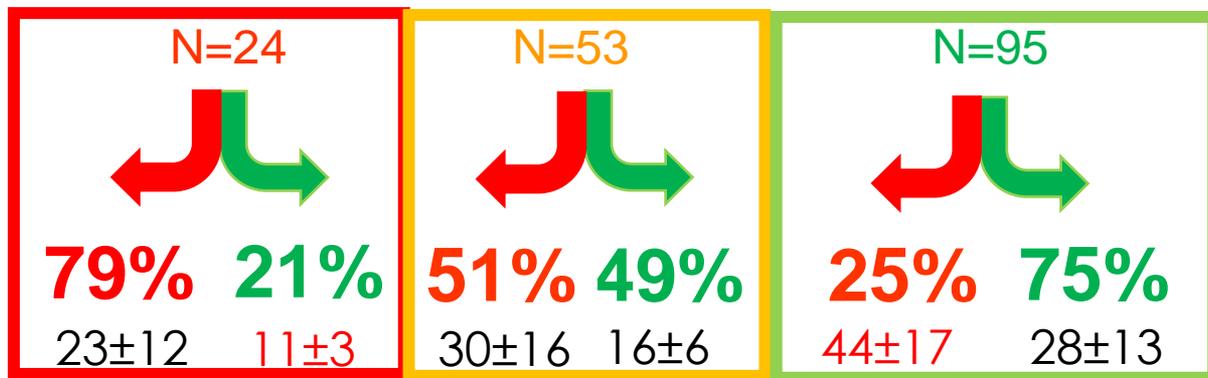
Risque de ne pas traiter des déficits androgéniques
(TTotale normale ; TBioD basse)

Risque de traiter sans déficit androgénique
(TTotale basse ; TBioD normale)

TESTOSTERONE TOTALE



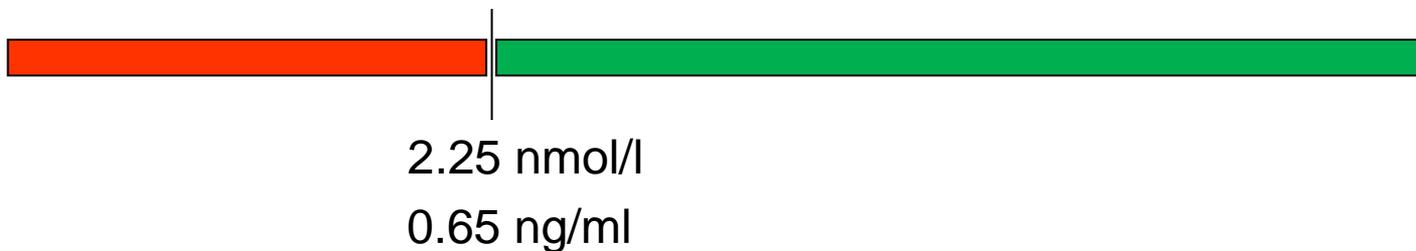
Benoite DANCER, Ingrid PLOTTON



196 patients vus en consultation d'Andrologie CHU Lyon

SHBG : 17-45 nmol/L

TESTOSERONE BIODISPONIBLE mesurée*



* Dechaud H, Lejeune H, Chollet M, Mallein R, Pugeat M. Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex steroid-binding protein in plasma. Clin Chem 1989;35:1609-1614.

Symptômes évocateurs

(troubles sexuels, asthénie, diminution de la force musculaire...)

Dosage de testostérone biodisponible

Testo BioD < à la limite inférieure
de la Nle des hommes jeunes

Vérification par un 2^o dosage + dosages de LH ± PRL*
+ examen prostatique (TR + Dosage de PSA) + Hte

Confirmation

Testo BioD < à la limite inférieure
de la Nle des hommes jeunes

LH élevée

Traitement

LH Nle

Traitement

LH effondrée

Bilan hypothalamo-hypophysaire*

Valeur normale

Rechercher une autre
cause aux symptômes

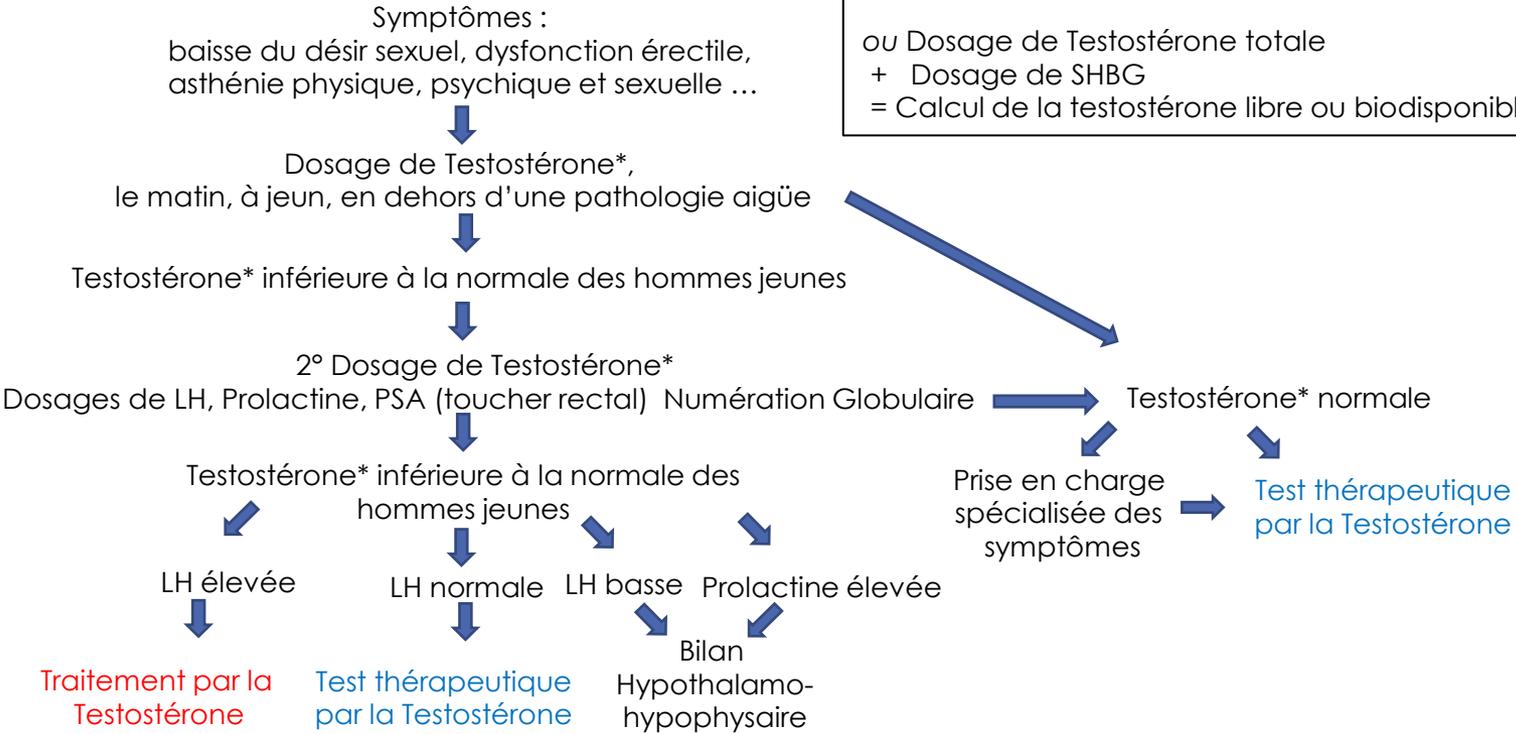
Valeur normale
(hypogonadisme transitoire)

Surveillance

Symptômes et valeurs limites : Test thérapeutique (Consensus 2008-2009)

Algorithme 2021

* Dosage de Testostérone biodisponible
ou Dosage de Testostérone libre
ou Dosage de Testostérone totale
+ Dosage de SHBG
= Calcul de la testostérone libre ou biodisponible





Traitement

Testostérone en France

HL

Androtardyl®

Enanthate de testostérone
Amp IM (SC) 250 mg/1ml
0,3ml/sem - 0,6 ml/2 sem –
1ml/3sem

Nebido®

Undécanoate de testostérone
Amp IM 1000 mg/4ml
1 ampoule / 12 semaines
Sauf 2° inj à 6 sem

Androgel®

Testostérone gel à 16,2mg/g
2 pressions : 40,5 mg/jour

Fortigel®

Testostérone gel à 2%
6 pressions : 60 mg/jour

Contre-indications

■ Absolues

- Cancer de la Prostate
- Cancer du Sein

■ Relatives

- HBP symptomatique
- Polyglobulie
- Maladies œdémateuses (insuffisance cardiaque ...)
- Apnée du sommeil
- Désir d'enfant

Bilan pré-thérapeutique

Contre-indications

- PSA & Toucher Rectal
- Palpation mammaire
- Hb – Hématocrite

Comobidités

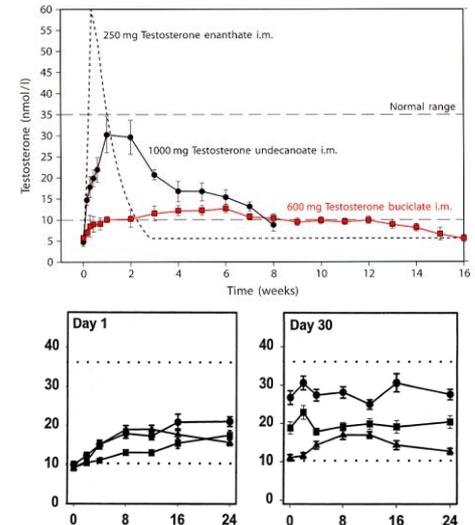
- Glycémie, (HbA1c)
- Exploration Anomalie Lipidique
- ...

SURVEILLANCE



3 mois – 6 mois – 1 fois par an

- PSA - TR
- Hb Hte
- Symptomatologie (sexologique, générale, urinaire)
- Gynécomastie
- Lipides
- Testostérone (biodisponible) +/- LH
 - Androtardyl IM
 - Avant l'injection suivante (nadir)
 - 2 jours après l'injection (pic)
 - Nébido IM
 - Avant l'injection suivante (nadir)
 - 1 sem après l'injection (pic)
 - Gels
 - Dans la matinée suivant l'application matinale





Effets ? (« Test » thérapeutique)

- Sexuels*
 - désir, érections, rapports, satisfaction
- Bien-être psychologique
- Aptitude physique

- Composition corporelle
- Densité osseuse

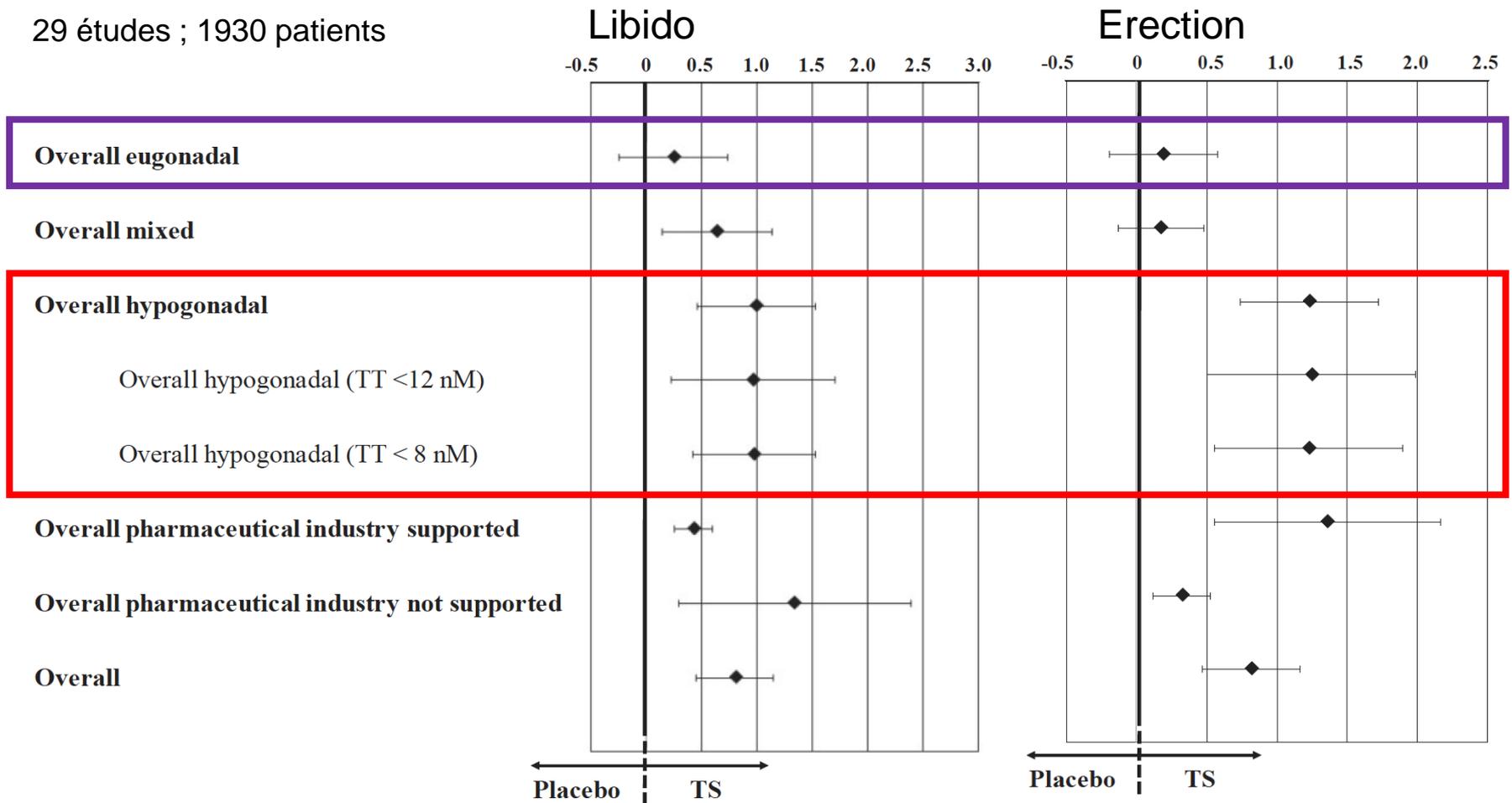
* Dysfonctions sexuelles = multifactorielle : prise en charge des différents facteurs étiologiques (vasculaire, psy, ...)

Corona et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study.

J Sex Med. 2014 Jun;11(6):1577-92.



29 études ; 1930 patients





IPDE5 (ICC) et/ou Testo

- Plus la testostérone est basse : meilleur sera l'effet du traitement androgénique.
- Plus il y aura d'autres facteurs d'altération sexuelle (vasculaire), plus il y aura besoin de traitement pro-érectile ...

En pratique,

- [Testo] franchement basse : d'abord Testostérone
- [Testo] limite : d'abord IPDE5 puis si insuffisant, Testostérone
- Co-thérapie : Testostérone et IPDE5 ...

Prostate

- La prostate est un organe androgéno-dépendant pour son développement et son fonctionnement.
- **Cancer de la Prostate**
 - Il n'y a pas d'argument suffisant pour dire que la Testostérone favorise la survenue d'un cancer de la prostate.
 - Dépistage du cancer de la prostate avant de débuter le traitement.
 - Surveillance de la survenue d'un cancer de la prostate sous traitement.
 - Arrêt du traitement par la testostérone pendant le traitement du cancer de la prostate.
 - Possibilité de reprise du traitement par la testostérone si rémission complète à PSA nul.
- **Hyperplasie bénigne de la prostate**
 - Pas d'aggravation significative sous traitement
 - **Contre-indication relative** : traiter l'HBP symptomatique puis traitement par testostérone possible

Cardio-Vasculaire

- **Hypogonadisme : facteur de risque CV**
- **Traitement par la testostérone :**
 - **Controverse** : certaines études risquent d'accident cardiovasculaire en début de traitement. Non retrouvé dans d'autres études : analyse des publications : **pas d'arguments suffisants pour affirmer un sur-risque.**
 - **Explications plausibles :**
 - les patients candidats au ttt par testostérone présentent des risques cardiovasculaires.
 - Le traitement (à doses supraphysiologiques) peut favoriser des thromboses sur l'athérosclérose préexistante.
- **Eviter les doses supra-physiologiques, éviter la polyglobulie.**
- **Par précaution : contre-indication dans les 3-6 mois après un accident cardio-vasculaire**

Conclusions

- déficit androgénique de survenue tardive
- Symptômes : **Asthénie physique, psychique et sexuelle**
- et **Testostérone < normale des hommes jeunes**
- Attention aux variations de la SHBG :
 - Testostérone totale + SHBG = Testostérone libre calculée
 - **Testostérone Biodisponible mesurée**
- Dépistage cancer de la prostate
- Dépistage facteurs de risques cardio-vasculaires
- Traitement par des doses physiologiques de testostérone
- Possible test thérapeutique en cas de valeurs limites
- Surveillance (3 mois, 6 mois, annuelle)
- Effets
 - Meilleurs si la testostérone est franchement basse
 - Moins bons si co-facteurs (à prendre en charge) :
Régime, activité physique, IPDE5, prise en charge sexologique ...