



INSUFFISANCE ANDROGÉNIQUE / HYPOGONADISME CHEZ L'HOMME

1. Pathologie

L'hypogonadisme masculin se définit comme un syndrome clinique résultant de l'incapacité des testicules à produire des taux physiologiques de testostérone (insuffisance androgénique) et, dans certains cas, de spermatozoïdes (infertilité) en raison d'une perturbation survenue à un ou plusieurs niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. Bien qu'elles soient complémentaires, les deux fonctions des testicules, à savoir la spermatogenèse et la stéroïdogénèse (production androgénique), s'exercent de façon individuelle et peuvent être perturbées indépendamment l'une de l'autre. Le présent document porte sur l'insuffisance androgénique.

2. Diagnostic

A. Étiologie

L'insuffisance androgénique peut être de type primaire (atteinte des testicules), secondaire (atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique) ou associer les deux types. Elle peut avoir une étiologie organique, se caractérisant par une modification pathologique de la structure d'un organe ou par une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire, ou être d'origine fonctionnelle, ne produisant dans ce cas aucun changement pathologique observable. Lorsqu'elle est attribuable à une cause organique, l'insuffisance androgénique dure généralement pendant une longue période, voire toute la vie, tandis que l'atteinte fonctionnelle est potentiellement réversible.

Causes organiques de l'insuffisance androgénique*

L'insuffisance androgénique primaire peut être imputable aux causes organiques suivantes :

1. Anomalies génétiques – syndrome de Klinefelter et ses variantes (47, XYY/46, XY; DSF 46, XX testiculaire, 45, X/46, XY), testicules dysgénétiques, dystrophie myotonique
2. Anomalies du développement – cryptorchidisme, anorchidie congénitale
3. Anomalies métaboliques – hémochromatose (évoquant généralement un hypogonadisme secondaire)
4. Traumatisme direct du testicule, orchidectomie bilatérale, torsion testiculaire

5. Orchite bilatérale grave compliquée d'une atrophie testiculaire, causée par les oreillons ou d'autres infections

6. Radiothérapie ou chimiothérapie

L'insuffisance androgénique secondaire peut être imputable aux causes organiques suivantes :

1. Anomalies génétiques – hypogonadisme hypogonadotrophique isolé (HHI) et ses variantes
2. Troubles de l'hypophyse – hypopituitarisme, tumeur, infection, hémochromatose, hyperprolactinémie attribuable à une tumeur hypophysaire à prolactine
3. Propriétés structurales et infiltrantes de certaines maladies générales – anomalies du développement du SNC, infection, bêta-thalassémie/hémoglobinopathie, maladie granulomateuse, hypophysite lymphocytaire, hémochromatose, drépanocytose
4. Troubles anatomiques – section de la tige hypophysaire, hypophysectomie, maladie hypothalamo-hypophysaire, traumatisme cérébral

Causes fonctionnelles de l'insuffisance androgénique*

L'insuffisance androgénique fonctionnelle peut être imputable aux causes suivantes :

1. Stress émotionnel intense
2. Obésité morbide, syndrome d'apnée du sommeil non traité
3. Surentraînement, malnutrition/carence nutritionnelle, troubles alimentaires
4. Médicaments – opiacés, hormones androgènes, modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (MSRA), glucocorticoïdes, progestines, œstrogènes, hyperprolactinémie d'origine médicamenteuse
5. Maladie générale chronique (insuffisance organique chronique, diabète, affection maligne, affection rhumatismale, infection à VIH, maladie de Crohn, maladie métabolique héréditaire)
6. Retard constitutionnel de la puberté**
7. Hypogonadisme associé au vieillissement/d'apparition tardive
8. Consommation excessive d'alcool

Les troubles de l'activité androgénique comprennent les suivants :

1. Dysfonctionnement des récepteurs aux androgènes couvrant un large spectre d'expressions cliniques allant d'une insensibilité aux androgènes (aussi appelée *syndrome*

du testicule féminisant) au syndrome de Reifenstein, mais pouvant également se limiter à une atteinte légère. Les taux sériques de testostérone demeurent normaux, mais il est possible d'observer une élévation des taux de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'estradiol.

2. Carence en 5-alpha-réductase : Cette anomalie peut se manifester par des signes sélectifs d'insuffisance androgénique partielle. Les taux sériques de testostérone demeurent normaux.

Une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) ne peut être accordée qu'en présence d'une insuffisance androgénique d'étiologie organique. Aucune AUT ne devrait être délivrée lorsque l'insuffisance androgénique est attribuable à une cause fonctionnelle ou qu'elle touche une femme.

* Cette liste est représentative des cas observés et n'est pas nécessairement exhaustive.

** L'usage de la substance pourrait être approuvé pour un certain temps, soit jusqu'à la puberté.

B. Évaluation médicale

La demande d'AUT doit comprendre les renseignements mentionnés ci-après et être soumise à l'organisation antidopage (OAD) appropriée. L'information pertinente doit être communiquée dans une lettre rédigée par le médecin traitant (idéalement un praticien spécialisé en endocrinologie) et accompagnée d'autres données et documents telles les dates d'évaluation et des copies des différents rapports d'examen et d'analyses de laboratoire liés à la demande. Dans le cas d'une insuffisance androgénique d'origine iatrogène (orchidectomie, chirurgie ou irradiation hypophysaire, radiothérapie ou chimiothérapie), les détails relatifs au diagnostic et au traitement, notamment les comptes rendus opératoires, devront également être inclus au dossier soumis. Ainsi, sauf indication contraire, l'évaluation de l'insuffisance androgénique devra comprendre les éléments suivants :

1. Antécédents :
 - a. Évolution de la puberté – développement sexuel incomplet ou retardé
 - b. Baisse de la libido et de l'activité sexuelle
 - c. Diminution du nombre d'érections et/ou d'éjaculations spontanées
 - d. Bouffées de chaleur, sudation
 - e. Symptômes non spécifiques – baisse d'énergie, humeur dépressive, dysthymie, diminution de la concentration, troubles du sommeil, hypersomnolence, anémie légère, diminution de la masse et de la force musculaires, augmentation de la masse lipidique et de l'indice de masse corporelle (IMC), diminution du rendement au travail
 - f. Concentration faible ou nulle de spermatozoïdes (associée ou non à une baisse des taux sériques de testostérone)
 - g. Faible densité osseuse (diminution de la taille ou fractures causées par un traumatisme léger)
 - h. Antécédents de cryptorchidie, de torsion ou de lésion testiculaire importante
 - i. Antécédents de graves traumatismes crâniens
 - j. Antécédents d'orchite

k. Antécédents familiaux de retard pubertaire

2. Examen physique :

- a. Gynécomastie
- b. Modifications de la pilosité (poils axillaires et pubiens), diminution de la fréquence de rasage, absence de dégarnissement des tempes
- c. Diminution du volume testiculaire (testicules de petite taille) < 15 cc évaluée par orchidométrie ou échographie

3. Les rapports d'analyses de laboratoire suivantes (prélèvements sanguins effectués le matin) permettant de confirmer la persistance de l'insuffisance androgénique doivent être joints à la demande d'AUT :

- a. Dosage de la testostérone totale – au moyen d'une méthode d'analyse précise et fiable
- b. Dosage de la testostérone libre – au moyen d'une méthode d'analyse précise et fiable (p. ex., mesurée par calcul du rapport testostérone totale/globuline liant les hormones sexuelles [SHBG] ou par dialyse à l'équilibre), si disponible
- c. Dosage des hormones lutéinisantes (LH) et folliculostimulante (FSH)
- d. Dosage de la SHBG
- e. Analyse de sperme comprenant une numération des spermatozoïdes, si la fertilité est compromise
- f. Absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA), si la densité osseuse est compromise
- g. Des analyses de dépistage urinaire pourraient également être exigées et coordonnées par l'OAD.

Les analyses indiquées aux points a, b (si disponibles) et c doivent être réalisées à deux reprises au minimum, à au moins une semaine d'intervalle, sur une période de quatre semaines.

4. Si le diagnostic d'hypogonadisme ou d'hypopituitarisme hypogonadotrophique est confirmé :

- a. Rapport d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébral présentant des coupes de l'hypophyse (selle turcique), effectuée avec et sans agent de contraste
- b. Tests de la fonction hypophysaire, s'il y a lieu
- c. Autres épreuves diagnostiques pertinentes visant à rechercher une éventuelle cause organique à l'hypogonadisme secondaire (p. ex., dosage de la prolactine, mesure du taux de fer sérique, tests génétiques de détection d'une hémochromatose héréditaire)
- d. La documentation témoignant d'une évaluation pertinente de l'étiologie de l'hypogonadisme doit être fournie avec la demande d'AUT.

3. Pratique thérapeutique de référence

A. Nom des substances interdites

Testostérone ou gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

B. Voie d'administration/Posologie

Traitement au moyen de préparations de testostérone autorisées ou d'hCG (si le sportif est atteint d'un hypogonadisme secondaire documenté et souhaite améliorer sa fertilité)

1. La testostérone peut être administrée par injection intramusculaire régulière. Les détails relatifs au traitement doivent être consignés par un professionnel de la santé dans un registre accessible en tout temps à des fins de contrôle. L'administration de testostérone se fera par injection intramusculaire toutes les semaines ou toutes les deux semaines pour remplacer la sécrétion endogène. La dose utilisée dans le cadre du schéma posologique hebdomadaire devra être plus faible que celle administrée toutes les deux semaines. Si le médicament prescrit est un ester d'undécanoate de testostérone, l'intervalle posologique sera alors de 12 semaines en moyenne.

2. La testostérone pourra également être administrée sous forme de timbre transdermique ou de gel, selon un schéma posologique unique quotidien. Une préparation de testostérone à application transbuccale biquotidienne est également disponible.

3. La testostérone peut être administrée sous forme de préparation orale d'undécanoate de testostérone, généralement à raison de deux à trois fois par jour, avec les repas. L'emploi de la 17 α -méthyltestostérone n'est pas recommandé en raison de ses effets indésirables hépatotoxiques et de son éventuelle toxicité hépatique.

4. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) peut être administrée par voie intramusculaire à des doses allant de 1000 à 2000 UI, à raison de deux ou trois fois par semaine, chez les individus qui souhaitent améliorer leur fertilité. L'administration de doses plus élevées pourrait s'avérer nécessaire chez certains hommes en vue de maintenir les taux physiologiques de testostérone. Si besoin est, l'hormone folliculostimulante (FSH) n'est pas une substance interdite.

C. Surveillance de la posologie

La posologie et la fréquence d'administration doivent être établies par l'endocrinologue prescripteur selon les schémas posologiques standard. Lors de l'emploi de testostérone injectable, la surveillance de la posologie doit être fondée sur les taux sériques minimaux de testostérone. L'information sur le produit, le schéma posologique et la période d'administration du traitement antérieur par une préparation injectable de testostérone doit être consignée et soumise à l'OAD aux fins d'une évaluation annuelle ou d'un éventuel ajustement posologique. La posologie de la préparation de testostérone en gel peut être surveillée par une mesure des taux sériques de testostérone à n'importe quel moment. La surveillance de la posologie de l'hCG doit être fondée sur les taux sériques minimaux de testostérone. La posologie et la période d'administration de l'hCG doivent être consignées et soumises à l'organisation aux fins d'une évaluation annuelle ou d'un éventuel ajustement posologique. Tout changement de produit, de posologie ou de période d'administration de la testostérone ou de l'hCG doit être approuvé par l'OAD.

D. Durée du traitement

Le traitement peut être administré à vie, mais une demande de renouvellement de l'AUT comprenant des données témoignant de la bonne conduite du traitement, notamment le schéma posologique, le calendrier d'administration et les taux sériques de testostérone, doit être soumise chaque année à des fins d'examen.

4. Autres traitements alternatifs non interdits

Dans les cas avérés, il n'existe aucun traitement alternatif autorisé pouvant se substituer aux substances autrement interdites.

5. Conséquences pour la santé en cas d'absence de traitement

Sous-développement des organes génitaux (si le trouble survient avant la puberté), faiblesse musculaire, ostéoporose, baisse de la libido, dysfonction érectile/impuissance, infertilité, dépression.

6. Surveillance du traitement

Des consultations médicales périodiques de même que la documentation fournissant la preuve que le traitement par la testostérone a amélioré les manifestations cliniques de l'insuffisance androgénique sont requises.

Le sportif a la responsabilité de tenir un dossier contenant toutes ses ordonnances de préparations de testostérone sous forme orale, topique (gel), transdermique (timbre) ou transbuccale, de même que les dates d'administration, le schéma posologique et le nom des professionnels qui lui administrent ses injections de testostérone ou d'hCG. Des mesures fréquentes des taux sériques de testostérone, y compris des prélèvements urinaires et sanguins inopinés commandés par l'OAD (au moins une ou deux fois par année), seront imposées et analysées en fonction de la période d'injection de la solution ou de l'application du gel. Le traitement devrait ramener les taux de testostérone près des valeurs moyennes de la normale.

7. Validité de l'AUT et processus de révision recommandé

La durée maximale de l'autorisation sera limitée à quatre ans dans tous les cas. Le processus de révision annuel permettant de confirmer l'équilibre des taux sériques de testostérone et la maîtrise des symptômes au moyen d'une dose de testostérone bien ajustée devra être mené tous les ans, sans exception. Des copies des rapports de visites au médecin prescripteur et des données de laboratoire sur les taux sériques de testostérone (avec mention des dates et des périodes d'administration) doivent être fournies. Le dossier soumis devra également comporter les ordonnances de préparations de testostérone sous forme orale, topique, transdermique ou transbuccale, de même que le nom du produit utilisé, le schéma posologique, les dates d'administration, et le nom des professionnels médicaux qui ont administré les injections de testostérone ou d'hCG au sportif. Un spécialiste indépendant pourrait être consulté au besoin. Les documents d'information sur les raisons motivant un ajustement de la dose de testostérone et les valeurs sériques de la testostérone obtenues avant et après

l'ajustement doivent être versés au dossier médical et fournis à l'OAD, accompagnés d'un rapport, avant l'application de l'ajustement posologique. Tout changement apporté à la posologie de la testostérone ou de l'hCG doit être préalablement approuvé par l'OAD.

8. Précautions

Dans le cas particulier d'un jeune sportif présentant un retard pubertaire, le diagnostic d'insuffisance androgénique et la nécessité d'une supplémentation en testostérone doivent être confirmés par un pédiatre et un endocrinologue et appuyés d'un rapport clinique pertinent. La durée de l'autorisation ne devra jamais dépasser un an.

Compte tenu de la controverse potentielle associée à l'approbation d'une AUT de la testostérone, l'opinion d'un endocrinologue indépendant spécialisé en andrologie est fortement recommandée.

9. Références

AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients, 2002 Update. *Endocrine Practice*. 8(6); November/December, 2002. 439-456.

Bassil, N. Late-Onset Hypogonadism. *Med Clin N Am* 95:2011, 507-523.

Bhasin S et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practical Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95:2010; 2536-2559,

Ghigo E et al. Consensus Statement: Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 19(9): August 20, 2005, 711-724.

Handelsman DJ, Heather A 2008 Androgen abuse in sports. *Asian J Androl* 10:403-415.

Handelsman, DJ. Androgens. In: R.I. McLachlan (Editor). *Male Reproductive Endocrinology* 2008 (URL:HTTP://www.endotext.org/male/index.htm).

Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N AM* 36:2007, 283-296.

Matsumoto AM and Bremner WJ. Testicular Disorders in S Melmed, KS Polonsky, PR Larsen, HM Kronenberg, Editors, *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition, pp 689-778, 2011.

Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds) *Andrology – male reproductive health and dysfunction*. Springer Heidelberg, 3rd edition, 2010.

*Informations médicales pour éclairer les décisions des CAUT
Insuffisance androgénique / Hypogonadisme chez l'homme*

Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinology* 200;2009, 259-271.

Viswanathan, V & Eugster, EA. Etiology and Treatment of Hypogonadism in Adolescents. *Endocrinolo Metab Clin N AM* 38:2009 719-738.

Vuong C et al. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev* 31: 2010, 98-132.