

Item 55 – Ménopause et andropause

Ménopause

- | | |
|--|---|
| I. DEFINITION ET DIAGNOSTIC | V. CONTRE-INDICATIONS ET INDICATIONS DU THM |
| II. CONSEQUENCES DE LA MENOPAUSE | VI. SURVEILLANCE ET DUREE DU TRAITEMENT |
| III. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE, BENEFICES ET RISQUES | VII. ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES AU TH |
| IV. MOYENS THERAPEUTIQUES | VIII. ANNEXE : LA PREMENOPAUSE |

Objectifs pédagogiques

- ▶ Diagnostiquer la ménopause et ses conséquences pathologiques.
- ▶ Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi d'une femme ménopausée.

I. DEFINITION ET DIAGNOSTIC

A. Définition

La ménopause est un phénomène naturel défini par *la disparition des règles (aménorrhée) depuis au moins un an, associée dans environ 50 % des cas à un syndrome climatérique (bouffées vasomotrices)*. La majorité des symptômes sont liés à une carence estrogénique qui est secondaire à l'épuisement du capital folliculaire ovarien.

La ménopause survient en moyenne vers l'âge de 50 ans, et en moyenne un an plus tôt chez les femmes fumeuses. Elle est précédée d'une phase dite de préménopause (*cf. annexe, p. 135*) qui est caractérisée par une irrégularité des cycles, d'abord raccourcis puis allongés, une dysovulation puis une anovulation, qui s'installe environ 5 ans avant l'interruption définitive des règles, et parfois déjà quelques bouffées de chaleur.

Cliniquement, la carence estrogénique est associée aux bouffées de chaleur et à une sécheresse vaginale. Du fait de l'absence d'imprégnation estrogénique, l'endomètre ne peut proliférer, ce qui conduit à l'absence d'hémorragies de privation, spontanées ou après administration de progestatifs.

Biologiquement, la ménopause se caractérise par une diminution de l'estradiol plasmatique, associée à une élévation des gonadotrophines, en particulier de la FSH.

B. Diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent évident, associant aménorrhée et bouffées de chaleur chez une femme de 50 ans, *ne nécessitant pas d'exploration complémentaire*.

Pour s'assurer de l'arrêt des sécrétions estrogéniques sans attendre systématiquement un an d'aménorrhée, surtout si la femme est symptomatique, et avant de mettre en place un traitement hormonal, il est fréquent de proposer un traitement par *progestatif 10 jours par mois pendant 3 mois consécutifs* ;

l'absence de saignement à l'arrêt du progestatif signe dans ce contexte l'hypoestrogénie et la ménopause.

Chez la femme hystérectomisée, forcément aménorrhéique, il est possible de doser simultanément l'estradiolémie qui, dans la littérature, est décrite comme inférieure à 20 pg/mL, et la FSH, qui est supérieure à 40 mUI/mL. Dans la réalité, les taux de FSH de ménopause confirmée sont le plus souvent supérieurs à 80 mUI/mL.

Avant 45 ans, le dosage est systématique pour ne pas méconnaître une autre étiologie de l'aménorrhée. La survenue avant l'âge de 40 ans est pathologique et réalise une insuffisance ovarienne prématurée, nécessitant des explorations spécialisées (cf. chapitre 19 : « Aménorrhée »).

II. CONSEQUENCES DE LA MENOPAUSE

A. À court terme

Ces conséquences sont résumées dans le tableau 7.I.

La carence estrogénique explique le *syndrome climatérique*, qui associe :

- des manifestations vasomotrices, souvent au premier plan, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles du sommeil et dont la physiopathologie n'est pas élucidée ;
- des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont inconstants, à type d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et parfois à l'origine d'une authentique dépression ;
- une atrophie de la muqueuse vulvo-vaginale et une diminution des sécrétions vaginales qui peuvent entraîner une dyspareunie (rapports sexuels douloureux) ;
- des altérations de l'état cutané, avec en particulier un amincissement et une perte de l'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques et du collagène.

La durée de ces symptômes (en particulier des bouffées de chaleur), après le début de la ménopause, est très variable d'une femme à l'autre, mais le plus souvent, les bouffées de chaleur s'atténuent spontanément après quelques années d'évolution. Parmi les femmes ménopausées, 20 % des

femmes ne souffrent pas de bouffées de chaleur et 20 % les trouvent supportables.

B. À moyen terme

La ménopause s'accompagne de douleurs ostéoarticulaires fréquentes (environ 40 %).

Au niveau du squelette, le déficit estrogénique aboutit à une accélération rapide de la perte osseuse, qui peut atteindre 4 % par an après la ménopause.

Le degré d'*ostéopénie*, voire d'*ostéoporose*, atteint après la ménopause dépend de facteurs de risque associés :

- ménopause précoce ou iatrogène ;
- antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme, ou chez un parent au premier degré ;
- masse adipeuse faible ;
- prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse) ;
- consommation de tabac et d'alcool ;
- déficit en calcium et vitamine D ;
- certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypo-gonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie).

La perte osseuse au cours de la ménopause se surajoute à la perte physiologique de la masse osseuse liée au vieillissement, le tout pouvant entraîner des fractures à l'occasion de traumatismes mineurs. Ainsi, vers l'âge de 80 ans, une femme sur trois est victime de fractures liées à l'ostéoporose.

L'ostéoporose post-ménopausique, liée à la carence estrogénique, touche surtout l'os trabéculaire, spongieux (vertèbres et poignets), alors que l'ostéoporose sénile atteint surtout l'os cortical (os longs).

L'*ostéodensitométrie* est l'examen de référence pour évaluer le risque fracturaire. Elle est recommandée chez les femmes à risque d'ostéoporose. Elle est maintenant prise en charge par la Sécurité sociale dans ce contexte.

C. À long terme

Ces conséquences sont résumées dans le tableau 7.I.

1. *Risque cardiovasculaire et ménopause*

L'incidence des accidents cardiovasculaires augmente chez les femmes après la ménopause, lorsque la « protection » cardiovasculaire des femmes tend à s'annuler. Ce risque chez la femme ménopausée rejoint celui observé chez l'homme. Cette protection cardiovasculaire chez la femme semble liée aux estrogènes, plutôt qu'à un effet de l'âge, puisque l'ovariectomie chez une femme jeune est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.

2. *Ménopause et système nerveux central*

Certains troubles liés au climatère, tels la baisse de la libido, les troubles de l'humeur, l'irritabilité, le syndrome dépressif semblent en rapport avec une hypoestrogénie au niveau du système nerveux central. Cependant, il n'existe pas actuellement de preuves formelles liant carence estrogénique et troubles cognitifs, ou prévalence de maladie d'Alzheimer.

Tableau 7.I. Conséquences de l'hypoestrogénie de la ménopause

À court terme	À long terme
Bouffées de chaleur	Augmentation du risque cardiovasculaire
Asthénie, dépression	Déminéralisation osseuse, risque de fractures
Sécheresse cutanéomuqueuse	
Troubles fonctionnels urinaires	
Douleurs ostéoarticulaires	

III. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE, BENEFICES ET RISQUES

Le traitement hormonal (TH) de la ménopause (THM), longtemps appelé traitement hormonal substitutif (THS), consiste à administrer des estrogènes chez une femme ménopausée dans le but de contrebalancer les effets de la carence estrogénique.

Un traitement progestatif est associé à l'estrogénothérapie pour contre-carrer l'effet prolifératif des estrogènes au niveau endométrial. *L'association d'un progestatif est impérative chez les femmes non hystérectomisées.*

A. Bénéfices

Tous ces bénéfices sont résumés dans le tableau 7.II.

1. Bénéfices à court terme

L'effet bénéfique du THM sur les bouffées de chaleur, l'atrophie de la muqueuse vaginale et la sexualité constitue une justification évidente de sa prescription. On a dit aussi que le THM a un rôle bénéfique sur les troubles de l'humeur. À plus long terme, l'effet bénéfique des estrogènes sur le tractus urogénital pourrait jouer un rôle dans la prévention de l'apparition de prolapsus et/ou d'incontinence chez la femme ménopausée.

Les effets du THM sur la qualité de vie ont été pendant longtemps un argument majeur de prescription. Évalué de façon objective par des échelles de qualité de vie, il ne semble pas, d'après une large étude récente, prospective et randomisée contre placebo, que le THM soit globalement associé à une amélioration de la qualité de vie quand il est prescrit à des femmes asymptomatiques de plus de 60 ans. L'effet du traitement sur la qualité de vie est en fait surtout net chez les femmes qui sont très gênées par leurs bouffées de chaleur, c'est-à-dire finalement surtout dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause.

2. Bénéfices à long terme

a. Prévention de l'ostéoporose

Les estrogènes entraînent une diminution de la résorption osseuse, et de nombreuses études épidémiologiques ainsi que des essais cliniques ont montré une diminution significative de la perte osseuse chez les femmes ménopausées traitées par les estrogènes :

- augmentation de 2 à 5 % de la densité minérale osseuse dans les premières années de traitement ;
- diminution de l'incidence des fractures ostéoporotiques (diminution de 40 % des fractures du rachis, du poignet et du col fémoral après 5 ans de traitement dans les dernières études prospectives randomisées *versus* placebo).

Cependant, cet effet protecteur au niveau de l'os ne dure que pendant l'utilisation du THM : dans les années qui suivent son interruption, une dégradation rapide de la masse osseuse se produit.

b. Prévention cardiovasculaire

Un objectif longtemps revendiqué du THM était la prévention des événements cardiovasculaires. Cet objectif paraissait logique pour de nombreuses raisons :

- les études épidémiologiques d'observation avaient montré un bénéfice cardiovasculaire du TH aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire (risque relatif : RR = 0,5 à 0,6) ;
- de nombreuses études expérimentales chez l'animal et chez l'humain démontrent que les estrogènes ont un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique (augmentation du HDL-cholestérol, ou HDLc), sur la prévention de la plaque d'athérome sur l'endothélium vasculaire et qu'ils favorisent la vasodilatation.

Cependant, plusieurs études prospectives randomisées, contrôlées et contre placebo, menées à large échelle aux États-Unis (études HERS [*Heart estrogen replacement study*] et WHI [*Women health initiative*]), n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du THM sur la survenue des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), et cela ni en prévention primaire ni en prévention secondaire. Au contraire, certaines études américaines de prévention se-

conculaire des maladies cardiovasculaires par le traitement substitutif de la ménopause tendraient même à montrer une augmentation des événements, dans la première année de traitement.

c. Prévention des troubles cognitifs

Un autre objectif longtemps revendiqué du THM était la prévention des troubles cognitifs, et en particulier de la démence. Cet objectif paraissait logique pour de nombreuses raisons. Les études épidémiologiques d'observation avaient montré que le THM semblait prévenir la détérioration cognitive, au moins en prévention primaire (puisque moins de femmes sous THM développaient une maladie d'Alzheimer), alors qu'en prévention secondaire, le THM était inefficace (l'état des femmes ayant déjà une maladie d'Alzheimer et traitées par THM se dégradait aussi vite que les femmes sans THM). Par ailleurs, des arguments expérimentaux indiquent un effet protecteur neuronal des estrogènes.

Cependant, récemment, les résultats des premières études prospectives randomisées, contrôlées contre placebo, menées à large échelle aux États-Unis ont été publiés. Ces études (HERS, WHI) n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du THM sur la fonction cognitive chez les femmes de plus de 65 ans. Au contraire, il semble même que l'incidence des démences soit légèrement supérieure chez les femmes traitées par THM. Cet effet s'explique peut-être par le rôle possiblement délétère sur le système cardiovasculaire du THM, donné par voie orale chez des femmes déjà âgées, à risque vasculaire.

d. Prévention du cancer du côlon

Certaines études, y compris les études prospectives, ont montré une réduction de 20 à 30 % de l'incidence du cancer du côlon.

e. Discordance entre les études prospectives et d'observation

Alors que les résultats attendus (à partir des études d'observation) pour l'effet préventif du THM sur les conséquences de l'ostéoporose ou du cancer du côlon ont été vérifiés par les études prospectives d'intervention, cela n'est pas le cas pour la prévention des événements cardiovasculaires et des troubles cognitifs. Quelles peuvent en être les raisons ?

Il est d'abord vraisemblable que dans les études d'observation (où l'on analyse le devenir de cohortes de femmes « tout venant ») les femmes spontanément traitées par les estrogènes pour la ménopause sont en fait, avant même tout traitement, moins à risque cardiovasculaire (on a ainsi remarqué que les médecins tendaient à prescrire des estrogènes aux femmes qui fument moins, sont plus minces, font plus d'exercice, ont un meilleur niveau socio-éducatif, etc.) que les femmes dont le médecin a préféré ne pas en donner, ce qui introduit un biais. En fait, il existe plusieurs biais :

- un « biais de recrutement » (ce sont déjà des femmes soucieuses de leur santé et à niveau socio-économique élevé qui consultent pour demander un traitement de ménopause) ;
- un « biais de prescription » ;
- un « biais de compliance » puisque l'on sait que les populations compliantes sont d'une façon générale à moindres risques.

Par ailleurs, certains effets délétères vasculaires du traitement estroprogestatif s'expliquent peut-être par l'effet de stimulation de la coagulation des estrogènes oraux, qui ont ainsi pu favoriser la survenue d'accidents thrombotiques sur une pathologie coronarienne préexistante, chez certaines femmes prédisposées. En effet, ces études américaines ont porté sur des femmes de plus de 60 ans, dont le tiers présente de l'hypertension, la moitié est fumeuse, 70 % sont en surpoids et même 35 % sont obèses, et donc plus à risque vasculaire que les femmes françaises.

Il n'est pas impossible non plus que *le type et la voie d'administration des estrogènes* jouent un rôle, puisque les estrogènes utilisés dans les études prospectives américaines sont donnés par voie orale et ne sont pas les mêmes que ceux utilisés en France (où près de 60 % des femmes utilisent des estrogènes par voie percutanée). Les estrogènes, quand ils sont utilisés par voie orale, ont possiblement plus d'effets délétères sur le système cardiovasculaire que d'autres, donnés par voie percutanée. Le progestatif utilisé majoritairement aux États-Unis est également un progestatif non dénué d'effet vasculaire.

Aucune étude portant sur la morbi-mortalité vasculaire n'a actuellement été réalisée de façon prospective et randomisée avec les molécules utilisées en France. Seules des études portant sur les paramètres biologiques de coagulation ont montré des différences selon la voie d'administration

des estrogènes, en faveur de la voie per ou transcutanée, et une augmentation du risque d'accident veineux avec la voie orale d'administration des estrogènes.

Tableau 7. II. Bénéfices du traitement de la ménopause

Dans l'immédiat	À moyen terme	À long terme
Suppression des bouffées de chaleur	Protection contre l'atrophie cutanéomuqueuse	Protection contre l'ostéoporose
Sensation de confort physique et psychique		Effet cardiovasculaire et neurologique ?
Récupération du dynamisme		

B. Risques du THM

1. Cancer du sein

Son risque de survenue est corrélé à la durée du traitement et à la dose. Il est d'autant plus important que les femmes sont âgées. Il est en moyenne augmenté de 20 à 30 % par le THM, après 10 ans d'utilisation.

Ces données sont trouvées aussi bien par les études d'observation (comparant utilisatrices et non-utilisatrices de THM), que par les études prospectives d'intervention (comparant des femmes prenant un THM et des femmes prenant un placebo).

En chiffres absolus, à l'échelon individuel, le risque reste minime. Ainsi, sur 10 000 femmes ne prenant pas d'estrogènes, 450 présenteront un cancer du sein entre 50 et 70 ans (ce risque augmentant avec l'âge), alors que sous THM pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires pour 10 000 femmes est de 8, chaque année. Dans l'étude anglaise de la *Million Women Study*, il existe une augmentation de l'incidence du

cancer du sein, chez les femmes sous traitement hormonal de 6/1 000 après 5 ans de traitement hormonal estro-progestatif et de 19/1 000 après 10 ans de traitement. Ce risque n'est présent que chez les utilisatrices actuelles : il disparaît après l'arrêt du THM (en 2 ans).

Le risque de cancer du sein est aussi (et même plus, dans certaines études) important chez les femmes prenant une association d'estrogènes et de progestatifs que chez celles prenant des estrogènes seuls. Dans une étude française, l'utilisation de progestérone naturelle paraît ne pas augmenter le risque de cancer du sein, mais le niveau de preuve est insuffisant.

2. *Accidents veineux thromboemboliques (AVTE)*

Le risque d'AVTE est multiplié par deux. En chiffres absolus, le risque reste néanmoins minime : ainsi, sur 5 années et pour 1 000 femmes non traitées par THM, 3 feront un AVTE entre 50 et 59 ans, et 11 en feront un entre 60 et 69 ans ; ces chiffres passent à 7 chez les femmes de 50 à 59 ans traitées par THM pendant 5 ans (4 AVTE en plus) et à 20 (9 AVTE en plus) chez les femmes de 60 à 69 ans traitées par TH pendant 5 ans.

Deux études françaises récentes montrent que ce risque est limité au THM donné par voie orale : par voie transcutanée, les estrogènes ne sont pas associés à un risque supérieur d'AVTE.

3. *Accidents vasculaires cérébraux (AVC)*

Le risque pourrait être augmenté de 30 % dans certaines études, y compris dans les études prospectives américaines déjà citées. Il s'agit d'une augmentation du risque des AVC ischémiques, mais non des accidents hémorragiques, possiblement en rapport avec l'effet prothrombotique des estrogènes oraux.

4. *Lithiases biliaires*

Le risque des lithiases biliaires serait augmenté de 50 % environ par le THM.

5. *En conclusion*

La balance bénéfice/risque chez des femmes à risque vasculaire de plus de 60 ans n'est pas en faveur du THM.

En revanche, chez la femme de 50 ans ménopausée de façon récente, symptomatique, le bénéfice évident sur la symptomatologie l'emporte sur le risque encouru, à condition de respecter les contre-indications, en maintenant à la dose minimale efficace et *a priori* en utilisant des molécules à risque moindre sur le plan vasculaire (estrogènes naturels, de préférence par voie per ou transcutanée si risque vasculaire) et peut-être de la progestérone naturelle (si le moindre sur-risque de cancer du sein avec cette molécule est bien confirmé), et à condition que la patiente soit informée des risques, pendant un temps limité et sous surveillance régulière.

Dans le cas particulier de l'insuffisance ovarienne prématurée, le traitement hormonal est recommandé.

IV. MOYENS THERAPEUTIQUES

A. Estrogènes

En France, on utilise surtout l'estrogène naturel représenté par le 17 – β – estradiol, soit libre, soit estérifié. On dispose de préparations permettant l'administration par voie orale, par voie percutanée (gel), par voie transdermique (patch) (tableau 7.III).

Tableau 7.III. Estrogènes et voies d'administration

Estrogènes par voie orale	Estrofem [®] (2 mg), Progynova [®] (1 – 2 mg), Oromone [®] (1 – 2 mg), Provames [®] (1 – 2 mg), Physiogine [®] (1 mg)
Estrogènes par voie percutanée (gel)	Œstrodose [®] , Œstrogel [®] , Estreva gel [®] , Delidose [®]

Estrogènes par dispositif transdermique (patch)	Estraderm TTS [®] (50 – 100 µg/jour), Oesclim [®] (25 – 37,5 – 50 – 75 µg/jour), Climara [®] (50 µg/jour), Estradiol G-Gam [®] (37,5 – 50 – 75 – 100 µg/jour), Femsept [®] (50 – 75 – 100 µg/jour), Estrapatch [®] (40 – 60 – 80 µg/jour), Ménorest [®] (25 – 37,5 – 50 – 100 µg/jour), Dermestril [®] , Dermestril Septem [®] (25 – 50 µg), Thaïs [®] (25 – 50 – 100 µg/jour), Thaissept [®] (25 – 50 – 75 µg/jour), Vivelledot [®] (25 – 37,5 – 50 – 75 – 100 µg/jour)
--	--

Les estrogènes conjugués équins (extraits d'urine de jument) ne sont plus utilisés en France, alors qu'il s'agit des estrogènes les plus utilisés aux États-Unis. Ce sont donc les estrogènes utilisés dans les grandes études épidémiologiques.

Les estrogènes administrés par voie percutanée ou transdermique ont l'avantage d'éviter le premier passage hépatique. Or, cet afflux d'estrogènes au niveau du foie, lors d'administration orale, est responsable d'une augmentation de l'angiotensinogène, d'une augmentation des VLDL (*very low density lipoprotein*) et donc de l'augmentation des triglycérides. De même, ces voies d'administration percutanée limitent l'augmentation des facteurs de la coagulation, ce qui explique peut-être l'absence de sur-risque d'accidents veineux thromboemboliques, alors que la voie orale est clairement associée à un excès de risque.

La dose quotidienne de 17 – β – estradiol permettant une prévention de l'ostéoporose est de 1 à 2 mg *per os*, ou de 50 à 100 µg par semaine par voie transdermique.

Le 17 – β – estradiol est habituellement administré au minimum 25 jours par mois, généralement associé à un progestatif, au moins les 12 derniers jours, et parfois en continu (tableau 7.IV). En l'absence d'utérus (hystérectomie), le traitement estrogénique peut être administré seul, alors qu'en présence d'utérus, l'association à un progestatif est obligatoire afin de

prévenir le risque d'hyperplasie de l'endomètre et donc de cancer de l'endomètre.

Tableau 7.IV. Schémas de traitement aux estrogènes

Traitement séquentiel	Traitement combiné discontinu	Traitement combiné continu : « traitement sans règles »
Estradiol de J1 à J25 du mois	Estradiol et progestérone, ou progestatif de J1 à J25 du mois	Estradiol et progestérone, ou progestatif tous les jours sans interruption
Progestérone ou progestatif de J14 à J25 du mois		

B. Progestatifs

Leur prescription est obligatoire chez toute femme n'ayant pas été hystérectomisée et recevant une thérapeutique estrogénique. Les produits utilisés habituellement sont la progestérone naturelle (ou la rétroprogestérone) et les dérivés de la 17-hydroxy-progestérone, les norprégnanes et les prégnanes (tableau 7.V). Les progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone doivent être évités compte tenu de leur effet androgénique délétère sur les paramètres métaboliques.

Tableau 7.V. Progestatifs

Progestérone naturelle et assimilés par voie orale	Progestatifs de synthèse	Estrogènes progestatifs combinés

<ul style="list-style-type: none"> – Utrogestan[®] (100 – 200 mg) – Progestérone Biogaran[®] – Progestérone Mylan (100 mg) – Progestérone Ratiopharm[®] (100 – 200 mg) – Progestérone Sandoz[®] (100 mg) – Progestérone Téva[®] (100 mg) – Evapause[®] – Estima[®] (100 – 200 mg) – Duphaston[®] (10 mg) – Ménaelle[®] (100 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dérivés de la 17-OH-progestérone : <ul style="list-style-type: none"> – Chlormadinone[®] (Mylan, Qualimed, Sandoz, Téva) – Lutéran[®] (2 – 5 – 10 mg) • Dérivés de la 17-méthyl-progestérogène : <ul style="list-style-type: none"> – Colprone[®] (5 mg) • Dérivés de la 19-norprogestérone : <ul style="list-style-type: none"> – Lutényl[®] (2 – 3,75 – 5 mg) – Nomégestrol[®] (Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Ratiopharm, Sandoz, Téva) – Surgestone[®] (0,125 – 0,250 – 0,500 mg) • Dérivés du type norstéroïde : <ul style="list-style-type: none"> – Orgamétril[®] (5 mg) – Primolut-Nor[®] (10 mg) 	<p>Voie orale</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 – β – estradiol et acétate de nomégestrol : <ul style="list-style-type: none"> Naemis[®] cp • 17 – β – estradiol et dienogest : <ul style="list-style-type: none"> Climodiène[®] cp enr. (2 mg/2 mg) • 17 – β – estradiol et gestodène : <ul style="list-style-type: none"> – Avadène[®] cp pellic. (1 mg/0,025 mg) – Avadène[®] cp pellic. (2 mg/0,05 mg) • 17 – β – estradiol et medroxyprogestérone : <ul style="list-style-type: none"> – Divina[®] cp – Duova[®] cp (1 mg/2,5 mg) – Duova[®] cp (1 mg/5 mg) – Duova[®] cp (2 mg/5 mg) • 17 – β – estradiol et acétate de noréthistérone : <ul style="list-style-type: none"> – Kliogest[®] cp pellic. – Activelle[®] cp pellic. – Trisequens[®] cp pellic. – Novofemme[®] cp pellic. • 17 – β – estradiol et dydrogestérone : <ul style="list-style-type: none"> – Climaston[®] cp pellic. (1 mg/5 mg) – Climaston[®] cp pellic. (1 mg/10 mg) – Climaston[®] cp pellic.
--	---	---

		<p>(2 mg/10 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 – β – estradiol et acétate de cyprotérone : Climène[®] cp enr. • 17 – β – estradiol et drosperinone : Angeliq[®] cp pellic. (1 mg/2 mg) <p>Voie percutanée Fem-sept-combi[®] 50 μg/24 heures</p>
--	--	---

Si l'on évite le surdosage en estrogènes, une hémorragie de privation survient pendant la période d'interruption dans seulement environ 20 % des cas. Ce saignement est fonctionnel, et donc ne justifie pas d'exploration, alors que des saignements qui surviendraient pendant la période des 25 jours de traitement devraient être considérés comme possiblement organiques et déclencher des explorations (échographie pelvienne, hystérocopie) à la recherche d'une cause (polype, cancer endométrial).

Certains proposent un traitement continu estroprogestatif pour éviter la survenue des règles. Mais des saignements intercurrents peuvent survenir dans 40 à 70 % des cas, posant alors le problème de leur organicité possible (tableau 7.VI).

Tableau 7.VI. Comment apprécier le dosage d'estrogènes

Signes de surdosage en estrogènes	Signes de sous-dosage en estrogènes
Tension douloureuse des seins Prise de poids Gonflement abdominal Nervosité, irritabilité	Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur Fatigue Céphalées Frilosité Manque de tonus, état dépressif Douleurs articulaires Troubles urinaires Sécheresse vaginale

V. CONTRE-INDICATIONS ET INDICATIONS DU THM

A. Contre-indications

1. Cancer du sein et de l'endomètre

Le cancer du sein est un cancer hormonodépendant dont la prolifération est favorisée par les estrogènes. Il contre-indique formellement l'utilisation d'une estrogénothérapie. Par conséquent, un cancer du sein *doit être systématiquement éliminé avant toute prescription d'estrogènes* par l'examen clinique et la réalisation d'une mammographie. Le dépistage du cancer du sein sera, par ailleurs, un élément essentiel de la surveillance du traitement substitutif. Les antécédents familiaux de cancer du sein, en particulier parmi les apparentés au premier degré (mère, sœur), peuvent constituer une contre-indication relative.

Il existe également d'autres tumeurs estrogénodépendantes connues ou suspectées : par exemple, le cancer de l'endomètre.

2. Antécédents thromboemboliques

a. Artériels

Le traitement hormonal est contre-indiqué en cas d'antécédent artériel ischémique, qu'il soit coronarien ou cérébral, en cas de cardiopathie emboligène et doit être arrêté en cas de survenue d'événement de ce type.

b. Veineux

Le traitement hormonal, surtout utilisé par voie orale, est formellement contre-indiqué en cas d'antécédents de phlébite, d'embolie pulmonaire ou d'accidents thromboemboliques veineux survenus sous contraception estroprogestative ou dans le *post-partum*. Bien qu'officiellement contre-indiquée, l'estrogénothérapie par voie transdermique est probablement moins délétère que la voie orale dans la survenue d'événements thromboemboliques, d'après les études cas-témoins. Des études randomisées doivent être entreprises pour le confirmer.

3. Autres

Les autres contre-indications du THM sont :

- hémorragie génitale sans diagnostic établi ;
- affection hépatique aiguë ou chronique.

La présence de facteurs de risque coronarien (diabète, tabagisme, HTA) doit amener à bien évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire un THM.

B. Indications et mise en route du THM

1. Interrogatoire et examen clinique rigoureux

L'interrogatoire confirme la réalité de la ménopause (aménorrhée accompagnée de bouffées de chaleur depuis plus d'un an) et apprécie l'importance des signes de carence estrogénique.

Avant l'âge de 50 ans, et surtout avant 45 ans, il est nécessaire de confirmer le diagnostic de la ménopause par un dosage de FSH et d'estradiol de façon à ne pas méconnaître une autre cause d'aménorrhée. Un test au

progestatif, s’il est négatif, confirme l’absence d’imprégnation estrogénique et, plus que les dosages, est le garant de la réalité de la ménopause. L’interrogatoire a aussi comme objectif d’évaluer l’existence :

- de facteurs de risque cardiovasculaires (obésité, tabagisme, sédentarité, diabète, hyperlipidémie) et d’antécédents thromboemboliques veineux ou artériels ;
- d’antécédents personnels et familiaux de néoplasie mammaire ou endométriale.

La patiente sera informée des risques à court, à moyen et à long terme, pouvant être induits par le THM (+++).

À l’examen clinique, outre la mesure du poids et de la pression artérielle, seront systématiquement réalisés un examen gynécologique et une palpation des seins. Cet examen clinique (tableau 7.VII) sera complété systématiquement par une mammographie et un frottis cervico-vaginal. La réalisation d’une échographie pelvienne, non obligatoire, est utile pour visualiser l’endomètre et la présence d’éventuels myomes sous-muqueux (pouvant être à l’origine de saignements sous THM). Il est utile de faire un dosage du cholestérol et des triglycérides, ainsi qu’une glycémie veineuse à jeun.

Tableau 7.VII. Bilan avant la prescription d’un traitement hormonal de la ménopause

Interrogatoire	Examen physique	Mammographie	Bilan sanguin
Antécédents personnels et familiaux : – carcinologiques – métaboliques – vasculaires Signes de carence estrogénique	Poids, tension artérielle Seins Examen gynécologique Frottis	Systématique	Cholestérol Triglycérides Glycémie

2. En pratique

(selon les recommandations de l'AFSSAPS)

Pour en savoir plus

Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause accessible sur Internet à partir du site de l'Agence nationale de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) à l'adresse suivante : <http://afssaps.sante.fr/>

a. En présence de troubles fonctionnels

Lorsque des troubles fonctionnels, liés à la carence estrogénique, sont gênants ou considérés comme tels, un THM peut être instauré en première intention, si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace et tant que durent les symptômes. Dans cette indication, le bénéfice/risque du THM reste favorable à court terme (moins de 5 ans).

b. En présence de risques élevés d'ostéoporose

Chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fractures ostéoporotiques (*cf. supra*), et éventuellement après mesure de la densité minérale osseuse (DMO), un THM peut être administré en deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres traitements indiqués dans l'ostéoporose.

Le THM doit être instauré à la ménopause, le plus précocement possible.

c. En absence de trouble fonctionnel

Chez les femmes ne présentant ni trouble ni facteur de risque d'ostéoporose, le THM ne doit pas être prescrit de manière systématique. Il doit être décidé au cas par cas, en fonction de la situation et des souhaits de la femme, en l'informant de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques potentiels.

VI. SURVEILLANCE ET DUREE DU TRAITEMENT

A. Après quelques mois de traitement

Une nouvelle consultation est nécessaire pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement. On vérifie aussi le bon dosage de l'estrogénothérapie (tableau 7.VIII) :

- une dose insuffisante d'estrogène se traduit par une persistance des bouffées de chaleur, éventuellement des autres symptômes du climatère et de la sécheresse vaginale ;
- le surdosage d'estrogènes est très souvent accompagné de l'apparition de tension et de douleurs mammaires (mastodynies) ; dans ce cas, on diminue la dose d'estrogènes.

Tableau 7.VIII. Comment apprécier le dosage d'estrogènes

Signes de surdosage en estrogènes	Signes de sous-dosage en estrogènes
Tension douloureuse des seins Prise de poids Gonflement abdominal Nervosité, irritabilité	Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur Fatigue Céphalées Frilosité Manque de tonus, état dépressif Douleurs articulaires Troubles urinaires Sécheresse vaginale

B. À moyen terme

La surveillance comprend, outre l'examen clinique tous les 6 à 12 mois, une mammographie tous les 2 ans et un frottis cervico-vaginal tous les 3 ans. L'échographie pelvienne, voire l'hystérocopie seront réalisées en cas de saignements utérins anormaux.

Actuellement, la durée maximale recommandée de traitement est de 5 ans, avec réévaluation tous les ans du rapport bénéfice/risque. L'arrêt du traitement est mieux supporté quand il est progressivement dégressif. La surveillance d'une femme ménopausée devrait être la même, qu'elle soit traitée ou non.

VII. ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES AU THM

Elles sont utiles en cas de contre-indications au THM classique.

A. Modulateurs spécifiques du récepteur des estrogènes (SERM)

Il s'agit de molécules capables de se comporter comme des anti-estrogènes dans certains tissus cibles et comme des estrogènes vis-à-vis d'autres. Le plus intéressant de cette famille est le raloxifène (Evista[®]) qui semble mimer les effets bénéfiques de l'estradiol au niveau de l'os (effet modeste) et du système cardiovasculaire, alors qu'il se comporte comme un anti-estrogène au niveau de l'endomètre et du sein. On peut donc concevoir une utilisation chez les femmes à risque de cancer du sein, ou en alternance avec un THM classique, pour atténuer le risque de néoplasie mammaire. Parmi les inconvénients du raloxifène, il faut citer l'absence d'effet, voire l'augmentation des bouffées de chaleur, et l'absence d'effet sur le tractus urogénital ainsi que des effets prothrombotiques (RR = 3). Son prix est actuellement élevé et le produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

B. Autres

La tibolone (Livial[®]) est un progestatif norstéroïde, présenté comme ayant une activité triple : estrogénique, progestative et androgénique. Il diminue les bouffées de chaleur, améliore la trophicité vaginale et la DMO. Toutefois, il a les contre-indications cellulaires des estrogènes, les effets métaboliques délétères des nor-stéroïdes et un effet prothrombotique. Il est

démontré (*Million Women Study*) que son utilisation est associée à une augmentation de l'incidence du cancer du sein, comparable à celle des estrogènes, et à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Le produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

Lorsque les bouffées de chaleur sont très symptomatiques, certains proposent des traitements par bêta-alanine (Abufène®), clonidine (Catapressan®), ou par des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.

Les dérivés de soja n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité (ils contiennent des phytoestrogènes qui sont des hormones).

En cas d'ostéopénie, outre une thérapeutique vitaminocalcique, un traitement par les biphosphonates peut être proposé (*cf.* chapitre 8 : « Ostéoporose »).

C. À ne pas oublier

Finalement, chez toutes les femmes ménopausées, et surtout celles ayant une contre-indication ou une non-indication aux estrogènes, on n'oubliera pas :

- le dépistage et la prise en charge des différents facteurs de risque cardiovasculaire, de façon à limiter la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables, favorisés par la carence estrogénique chronique ;
- la promotion de l'exercice physique régulier, d'une alimentation riche en calcium et d'un régime supplémenté en vitamine D afin de limiter les autres facteurs de risque d'ostéopénie et d'ostéoporose ;
- un traitement local par estrogènes (ovules ou crèmes) afin de préserver une bonne trophicité du tractus urogénital.

D. Conclusion

L'attitude des médecins vis-à-vis du traitement hormonal substitutif de la ménopause a changé ces dernières années. Ce traitement était préconisé très largement, même aux femmes asymptomatiques, et parfois très longtemps.

La publication d'études prospectives randomisées *versus* placebo a permis de confirmer l'efficacité de ce traitement sur la prévention du risque fracturaire lié à l'ostéoporose ménopausique, mais elle a fait apparaître un sur-risque vasculaire avec des estrogènes par voie orale, surtout chez des femmes à risque, et une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées.

Le risque vasculaire n'a pas été évalué avec les molécules utilisées en France et il est difficile d'extrapoler les données publiées nord-américaines aux habitudes de prescription françaises, en termes de molécules et de population.

L'efficacité du traitement sur les manifestations climatériques, supérieure à toute autre thérapeutique, justifie néanmoins sa prescription chez la femme symptomatique qui le souhaite, à condition qu'elle ne présente pas de contre-indication, que la nécessité du traitement soit régulièrement évaluée et que la patiente soit clairement informée des bénéfices et risques du traitement.

VIII. ANNEXE : LA PREMENOPAUSE

Il s'agit d'un état transitoire chez la femme de 40 à 50 ans, décrit dans la figure 7.1, où s'éteint progressivement la fonction exocrine de l'ovaire, avec raréfaction des ovulations précédant leur disparition totale, tandis que persiste de façon incomplète et dissociée sa fonction endocrine.

La préménopause peut elle-même être divisée en trois phases.

A. Première phase

dite de « phase folliculaire courte »

Cette phase s'installe vers l'âge de 41 à 43 ans. Le premier signe clinique de l'installation de la préménopause est un raccourcissement de la durée des cycles, au détriment de la phase folliculaire dont la durée peut n'être que de 9 à 10 jours, avec ovulation précoce et phase lutéale encore normale. Les taux plasmatiques de FSH commencent à s'élever, alors que les taux plasmatiques d'estradiol (E2) et de LH, le pic ovulatoire de gonado-

trophines, et la sécrétion de progestérone sont encore normaux. Cette période correspond à une nette réduction de la fertilité.

Fig. 7.1. Transition de la préménopause à la ménopause.

B. Seconde phase

dite de « corps jaune inadéquat »

Elle est caractérisée par l'appauvrissement progressif du capital folliculaire en nombre et en qualité, et par l'inefficacité croissante de la FSH. Les cycles sont longs, les ovulations tardives, la phase lutéale raccourcie et le taux de progestérone diminué.

Conséquence de l'hyperstimulation des follicules par la FSH, l'hyperestrogénie est fréquente : des taux d'estradiol de 500 à 600 pg/mL peuvent être observés.

Le déséquilibre, aux dépens de la progestérone, favorise œdème (syndrome prémenstruel) et hyperplasie : des lésions tissulaires peuvent se constituer telles que mastopathie bénigne, hyperplasie endométriale, fibromyomes utérins.

L'irrégularité des cycles et le déséquilibre hormonal qui en résulte peuvent être corrigés par l'administration séquentielle d'un progestatif à titre substitutif, du 16^e au 25^e jour du cycle.

C. Troisième phase

Elle se traduit par une anovulation.

Elle est témoin de l'épuisement folliculaire. Les concentrations plasmatiques de FSH approchent des valeurs observées après la ménopause. La LH s'élève aussi. Le taux d'E2 est variable, mais peut être encore haut, et ses fluctuations imprévisibles aboutissent à des hémorragies de privation irrégulières et espacées.

L'administration d'un progestatif pendant 10 jours déclenche des règles. Sa poursuite 10 j/mois permet de régulariser les « règles ».

Points essentiels à comprendre

- La ménopause est un processus physiologique, survenant vers 50 ans, défini par la disparition des règles depuis au moins un an, associé à un syndrome climatérique (bouffées de chaleur). L'estradiol est bas, les gonadotrophines (FSH ++)¹⁷ élevées, en rapport avec la perte du capital folliculaire.
- Les conséquences de la carence estrogénique sont :
 - un syndrome climatérique associant bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, troubles du sommeil et de l'humeur ;
 - une perte osseuse favorisant les fractures ostéoporotiques ;
 - un risque cardiovasculaire plus important.
- Un traitement hormonal est proposé depuis longtemps pour lutter contre les conséquences de la ménopause. Ses effets réels ont été récemment réévalués par des études anglo-saxonnes :
 - il améliore notablement le syndrome climatérique et donc la qualité de vie ;
 - il diminue la résorption osseuse et prévient les fractures (mais l'effet protecteur est limité à la période d'utilisation).
- Dans ces études anglo-saxonnes randomisées, réalisées chez des femmes âgées recevant des estrogènes oraux et un progestatif de synthèse peu utilisé en France, il n'a été observé ni effet protecteur sur la survenue des événements cardiovasculaires (coronariens ou vasculaires cérébraux), tant en prévention primaire que secondaire, ni d'effet démontré sur la fonction cognitive.
- Le traitement hormonal est associé à une augmentation de 20 à 30 % de l'incidence du cancer du sein et, en cas de traitement estrogénique oral, à un doublement du risque d'accident veineux thromboembolique.
- Le rapport bénéfice/risque du THM doit donc être discuté de façon individuelle, et si l'indication est retenue (après vérification des contre-indications), on recommande maintenant de proposer le THM pour une période limitée et de renforcer par ailleurs les conseils hygiénodététiques (exercice, apport vitaminocalcique).
- On utilise le 17 – β – estradiol par voie percutanée ou orale, associé à la progestérone naturelle ou à un dérivé non androgénique, le plus

souvent en discontinu.

- La réévaluation du traitement et de son indication doit être au moins annuelle, et la surveillance mammaire attentive (examen clinique tous les 6 mois ; mammographie tous les 2 ans).

Andropause

I.	INTRODUCTION	VII.	INDICATIONS DE LA SUBSTITUTION ANDROGENIQUE
II.	BASES PHYSIOLOGIQUES	VIII.	CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI DE LA SUBSTITUTION ANDROGENIQUE
III.	EFFETS DE L'AVANCEE EN AGE	IX.	CHOIX DE L'ANDROGENE
IV.	DEFINITION BIOLOGIQUE DU DALA		
V.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL		
VI.	CONSEQUENCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU DALA		

Objectif pédagogique

► Diagnostiquer une andropause pathologique.

I. INTRODUCTION

Sur le plan sémantique, la dénomination du « déficit androgénique partiel de l'homme âgé » (PADAM pour les auteurs anglo-saxons, DALA pour « andropause ou déficit androgénique lié à l'âge » en France) permet de cerner les contours de la question :

- « déficit » : a la claire signification d'une insuffisance sécrétoire ;
- « androgénique » : terme plus imprécis en raison du caractère pluriel des androgènes ; fait avant tout référence à l'androgène majeur qu'est la testostérone (T) ;
- « partiel » : indique la relativité du déficit, ce qui expose à des difficultés diagnostiques ;
- « de l'homme âgé » : est un terme raccourci dénommant l'avancée en âge, qui a pour synonyme vieillissement ou sénescence.

Le caractère sexué du DALA y est inscrit en filigrane. En effet, les femmes sont assujetties aux conséquences de la ménopause, liées à la carence estroprogestative, et le déficit androgénique n'a chez elles d'importance que dans des situations exceptionnelles. Le déficit androgénique lié à l'âge est donc l'apanage quasi exclusif de l'homme.

Bien que le DALA ne soit pas l'image masculine en miroir de la ménopause en raison de son caractère inconstant, il existe avec une profondeur variable. Des études transversales, conduites sur des populations masculines, avaient évalué sa fréquence à près d'un homme sur trois après 70 ans, mais des études très récentes indiquent une prévalence inférieure à 5 %.

II. BASES PHYSIOLOGIQUES

A. Sécrétion androgénique testiculaire

Chez l'homme adulte, la cellule interstitielle de Leydig assure la stéroïdogénèse gonadique. Cette cellule testiculaire endocrine délivre dans la circulation de nombreux stéroïdes, qu'il s'agisse de précurseurs hormonaux (déhydroépiandrostérone [DHEA], Δ 4-androstènedione, androstènediol) ou de stéroïdes c-onsidérés comme étant les seuls biologiquement actifs : T, dihydrotestostérone (DHT) et $17 - \beta -$ estradiol. La T est l'androgène biologiquement actif, sécrété par la cellule de Leydig de façon prépondérante, quantitativement et qualitativement. Libérée dans la circulation générale, elle se lie pour l'essentiel à des protéines de transport : la SHBG (*sex hormone-binding globulin*) pour 45 %, l'albumine pour 50 % et la CBG (*corticosteroid-binding globulin*) pour 3 %. Sa forme libre, considérée comme la seule biologiquement active, ne représente donc qu'environ 2 % du total de ce qui est mesuré par les dosages hormonaux couramment utilisés par les laboratoires. La testostéronémie totale n'apparaît donc que comme un reflet imparfait de l'activité androgénique testiculaire puisque ce taux est tributaire des fluctuations du taux des protéines porteuses, en particulier de la SHBG.

B. Mesure des taux plasmatiques

Les méthodes de mesure de la testostéronémie reconnaissent l'ensemble des fractions du stéroïde, qu'elles soient liées ou non aux protéines de transport (figure 7.2). La détermination de la testostéronémie biodisponible, d'usage moins répandu mais d'après certains auteurs préférable, évalue le taux plasmatique de la T non liée à la SHBE. Par comparaison avec la thyroxine (T4), cette détermination reconnaît une fraction de la T similaire à celle qui est identifiée par la mesure de la T4 dite libre. Suite à l'indépendance des fluctuations du taux de SHBE, la mesure du taux de T biodisponible est censée offrir un bon reflet de l'« androgénicité » plasmatique. La mesure de la T libre, qui nécessite des techniques sophistiquées et complexes, est réservée aux laboratoires de recherche.

Fig. 7.2. Fractions de la testostérone plasmatique.

C. Effets physiologiques

De nombreuses modifications physiologiques, circadiennes, circannuelles ou pathologiques (stress, effort physique, infection aiguë, médicaments) sont susceptibles de modifier plus ou moins profondément la sécrétion endocrine testiculaire et, consécutivement, le taux plasmatique de T. Après passage transmembranaire à l'intérieur de la cellule cible par des mécanismes encore incomplètement élucidés, la T se lie à son récepteur spécifique, étape indispensable avant qu'elle ne puisse exercer ses effets physiologiques. À cette étape, l'effet de l'androgène est également tributaire de la réceptivité tissulaire. De nombreux facteurs physiologiques ou médicamenteux sont susceptibles de modifier la capacité de réception tissulaire à l'androgène. Enfin, dans certaines situations particulières, la T ne joue que le rôle de pro-hormone car elle doit être transformée en DHT, par une 5 - α - réductase, ou en 17 - β - E2, par une aromatasase, pour exercer ses effets tissulaires.

La sécrétion androgénique du testicule est sous la dépendance de la LH hypophysaire qui stimule la stéroïdogénèse leydigienne. En retour, la T ou ses dérivés (DHT, 17 - β - E2) rétro-régulent négativement la sécrétion de GnRH hypothalamique par des relais indirects.

À l'âge adulte, la T permet le maintien de l'androgénisation acquise pendant la phase pubertaire. Par action neurotrophe, T et ses dérivés stéroïdiens interviennent directement sur la libido. Elle maintient la trophicité des organes génitaux externes et exerce un rôle facilitateur sur la vasodilatation des corps caverneux. Enfin, elle joue un rôle essentiel, directement ou par le biais de ses métabolites actifs, sur le maintien de la spermatogénèse en conjonction avec la FSH hypophysaire.

III. EFFETS DE L'AVANCEE EN AGE

A. Effets bruts du vieillissement

En dehors de tout contexte pathologique ou de toute prise médicamenteuse susceptibles de modifier l'activité gonadotrope et/ou leydigienne, la sénescence s'accompagne par elle-même de modifications de l'équilibre androgénique. Le taux de production de T se réduit avec l'âge. La clairance métabolique s'abaisse en raison d'une diminution de son utilisation périphérique. Certaines études de prévalence, effectuées chez des hommes en bonne santé, indiquent que si seulement 1 % des hommes de 40 ans ont un taux de T inférieur à la limite basse (établie chez l'homme jeune) de la norme, cette proportion s'élève à plus de 20 % après 60 ans. Vraisemblablement en conséquence de cette hypoandrogénie relative, le taux plasmatique de SHBG subit une évolution inverse à celle de la T, induisant une réduction de la fraction libre du stéroïde de près de 50 % entre 25 et 75 ans (figure 7.3). Simultanément, la concentration tissulaire en récepteurs de la T semble décroître avec l'âge. Cela pourrait constituer un élément supplémentaire de réduction de l'imprégnation tissulaire en androgènes. À l'inverse, l'activité de la 5 – α – réductase se modifie peu avec l'âge ; le taux de DHT varie donc peu, alors que l'aromatisation de la T en E2 s'accroît, vraisemblable conséquence de l'inflation de la masse grasse.

Fig. 7.3. Évolution des taux plasmatiques de T et de TeBG.

Les taux plasmatiques de T libre et de TeBG sont des valeurs moyennes (\pm SEM) en fonction de l'âge (noter que l'origine des ordonnées n'est pas à 0).

B. Mécanismes sous-jacents

La réduction « physiologique » de la stéroïdogénèse leydigienne liée à l'âge répond à des mécanismes physiopathologiques composites. Au premier plan apparaît un déficit testiculaire primaire dont témoignent l'augmentation progressive du taux de LH et la réduction de la capacité de réponse sécrétoire de la cellule de Leydig à la stimulation par hCG, observée chez l'homme âgé par rapport à l'adulte jeune. Cela a été attribué à la réduction du nombre de cellules de Leydig, authentifiée sur des coupes histologiques.

S'y associe une réduction de la sécrétion gonadotrope qui a été rattachée à une élévation de la sensibilité hypothalamique, suite à l'action de rétro-régulation négative de la T, ou de ses métabolites actifs (DHT ou $17 - \beta - E_2$). Le site de la modification de ce *set-point* de la rétro-régulation stéroïdienne serait hypothalamique. Ces modifications physiologiques, loin d'être systématiques, ont, lorsqu'elles existent, une intensité très variable d'un individu à l'autre. Elles s'inscrivent par ailleurs dans un contexte plus général de modifications de l'équilibre hormonal lié à l'âge, et s'associent fréquemment à des modifications à la baisse de la sécrétion somatotrope et à une réduction majeure de la sécrétion de l'androgène surrénalien DHEA.

IV. DEFINITION BIOLOGIQUE DU DALA

Compte tenu des variations physiologiques du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire inhérentes à l'âge, il existe une difficulté majeure à définir l'hypoandrogénie de la sénescence. Cette définition est en effet essentielle car elle déterminera le seuil d'intervention thérapeutique. La similitude des symptômes du déficit androgénique lié à l'âge avec les stigmates cliniques de l'hypogonadisme de l'adulte jeune a

fait considérer, par certains auteurs, que la référence devait être la moyenne de la testostéronémie de l'adulte jeune. Compte tenu des variations physiologiques, la limite seuil correspond à cette moyenne réduite de deux déviations standard. Ainsi un certain consensus, en fait toujours débattu, s'est établi pour définir le DALA :

- moins de 3 ng/mL, soit 11 nmol/L pour la testostéronémie totale ;
- ou moins de 0,7 ng/mL, soit 2,5 nmol/L pour la testostéronémie bio-disponible ;
- ou moins de 0,07 ng/mL, soit 0,25 nmol/L pour la testostéronémie libre.

Optimalement, la détermination de la testostéronémie pour le dépistage d'un déficit androgénique devra être effectuée le matin. C'est en effet à cette heure que la différence entre testostéronémie de l'adulte jeune et de l'homme plus âgé est la plus nette, en raison d'une perte des variations circadiennes chez ce dernier (figure 7.4).

Fig. 7.4. Évolution des taux plasmatiques de T.

Il s'agit des taux plasmatiques moyens de testostérone au cours du nyctémère chez des adultes jeunes (carrés blancs) ou âgés (carrés noirs). Sont mentionnés en # les points significativement différents entre les deux populations.

Compte tenu de l'existence d'un déficit testiculaire primaire comme un des mécanismes du déficit androgénique de l'homme âgé, l'association à l'une ou l'autre des valeurs précédentes d'une élévation du taux de LH plasmatique ($N < 10$ U/L) suggère à la fois l'existence d'un hypogonadisme et permet de préciser son caractère primaire. Même si l'élévation du taux de LH plasmatique s'avère inconstante, conséquence des altérations associées de la sécrétion gonadotrope liées à l'âge, la détermination conjointe du taux de LH plasmatique à celui de la T (effectuée au mieux sur le même prélèvement) doit être préférée à la seule mesure de la testostéronémie totale, puisque cette double mesure a bien des chances d'apporter des informations supplémentaires. À noter qu'il est tout à fait possible de constater l'association d'une élévation du taux de LH à celle d'un taux normal de T. Cette situation non exceptionnelle chez l'homme âgé peut être le reflet d'un déficit de la fraction libre de la T, masqué sur le plan biologique par une augmentation du taux de SHBG. Ce type de situation peut conduire au dosage de la T biodisponible (en 2^e intention) qui atténue le biais apporté par l'élévation du taux de SHBG.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (++++)

Devant des signes d'hypogonadisme et une baisse de la testostérone circulante chez l'homme âgé, la démarche diagnostique est similaire à celle mise en place devant un sujet jeune. L'enquête étiologique est d'autant plus nécessaire que l'hypogonadisme est sévère avec une testostéronémie totale basse (< 2 ng/mL). Il est ainsi nécessaire de faire la part entre une insuffisance testiculaire primitive (ITP) et un hypogonadisme hypogonadotrophique. L'ITP se caractérise souvent par une atteinte préférentielle du testicule exocrine et donc par une élévation des gonadotrophines prédominant

sur la FSH. En présence de gonadotrophines non élevées, ou basses, un déficit gonadotrope sera suspecté. Dans ce cas, un dosage de la prolactine est obligatoire (*cf.* chapitre 12 : « Adénome hypophysaire »), ainsi qu’une évaluation des autres fonctions antéhypophysaires pour ne pas méconnaître un panhypopituitarisme. Enfin, devant un déficit gonadotrope, isolé ou non, on doit réaliser une IRM de la région hypothalamo-hypophysaire pour infirmer ou affirmer un processus tumoral ou infiltratif de cette région.

VI. CONSEQUENCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU DALA

Les conséquences du déficit androgénique de l’homme âgé empruntent peu ou prou les symptômes de l’hypogonadisme masculin adulte (tableau 7.IX). Cependant, contrairement à l’hypogonadisme sévère du sujet jeune, la relation de causalité est ici plus difficile à apporter compte tenu de la perte de spécificité des risques.

Tableau 7.IX. Établissement d’un lien entre la symptomatologie et un déficit androgénique

Symptômes fonctionnels et physiques	Signes biologiques
Asthénie physique et psychique Dysfonction érectile Modification de la composition corporelle Stigmates d’hypoandrogénie (dépilation, gynécomastie, etc.)	Testostéronémie totale < 11 nmol/L (soit 3 ng/mL) ou mieux Testostérone biodisponible < 2,5 nmol/L (soit 0,7 ng/mL)

A. Asthénie

L'asthénie physique et psychique est une possible traduction de l'insuffisance d'imprégnation corticale par la T, ou ses dérivés ; la tendance dépressive fait souvent partie du cortège.

B. Baisse de la libido

La baisse de la libido est un motif de consultation, spontané ou identifié lors d'un interrogatoire, qui peut être la traduction du déficit androgénique. Elle peut s'associer à une dysfonction érectile au niveau du mécanisme physiopathologique dans laquelle il faudra faire la part de ce qui revient au déficit androgénique lié à l'âge, au contexte morbide et aux prises médicamenteuses. En effet, la dysfonction érectile isolée, dont la fréquence s'accroît avec l'âge, a beaucoup plus de chance d'être sous-tendue par des facteurs non hormonaux, tels que psychologiques, vasculaires, métaboliques ou médicamenteux plus ou moins intriqués, que par le seul hypogonadisme qui sera alors nécessairement profond.

C. Composition corporelle modifiée

Raréfaction de la pilosité et affinement de la peau, diminution de la masse et de la force musculaire, avec au contraire tendance à l'accroissement de l'adiposité traduisent la modification de la composition corporelle liée à l'âge. D'après certaines études préliminaires, la substitution androgénique stimulerait la synthèse protéique du muscle squelettique, élèverait la masse maigre et augmenterait la force musculaire. Parallèlement, la graisse viscérale se réduit sous substitution androgénique. Les bénéfices en termes de gain de masse maigre et de réduction de masse grasse par une substitution androgénique d'un authentique hypogonadisme sont bien démontrés. Le sujet âgé atteint d'un DALA peut donc en bénéficier à condition bien sûr d'avoir écarté les contre-indications d'un tel traitement et d'avoir identifié les déterminants associés à ces modifications de la composition corporelle, notamment la diminution de la sécrétion de GH et la réduction de l'activité

physique. Il faut cependant admettre que les effets de l'androgénothérapie sur ces paramètres chez le sujet âgé sont beaucoup moins parlants que chez les malades avec un vrai hypogonadisme.

D. Minéralisation osseuse réduite

La réduction de la minéralisation osseuse avec au maximum une ostéoporose peut être en partie la conséquence d'une hypoandrogénie de l'homme âgé. Chez celui-ci, après avoir affirmé des bases biologiques solides et écarté les contre-indications, l'androgénothérapie substitutive permet parfois d'atténuer un peu la tendance à la déminéralisation. Le gain de masse osseuse apparaît d'autant plus net que le taux de T initial est plus bas, c'est-à-dire en présence d'un vrai hypogonadisme. En revanche, une androgénothérapie ne se justifie pas chez un homme ostéoporotique qui n'a pas de déficit androgénique.

E. Gynécomastie

La gynécomastie est le témoin d'un déséquilibre de la balance androgènes/estrogènes au profit de ces derniers. Plainte fréquente de l'adolescent, elle n'est pas rare chez l'homme âgé. Les causes médicamenteuses ou tumorales écartées, la gynécomastie traduit la même inflation relative ou absolue des estrogènes. Cela peut être la conséquence de l'augmentation du taux de gonadotrophines, réponse physiologique à la diminution de la capacité de stéroïdogénèse leydigienne, et à l'augmentation relative de la masse grasse, site préférentiel de transformation des androgènes en estrogènes.

L'âge *per se* ne représente pas un facteur d'influence directe de l'équilibre lipidique. En revanche, les modifications de composition corporelle liées à l'âge, avec notamment l'inflation de la graisse abdominale, s'associent à une augmentation du risque cardiovasculaire où intervient un profil lipidique de type athérogène. Inflation du LDL-cholestérol (ou LDLc), réduction du HDL-cholestérol, élévation des triglycérides observées chez l'homme âgé atteint de DALA sont à rapprocher de ce qui peut être observé chez l'homme adulte plus jeune

atteint d'un hypogonadisme isolé ou associé à un déficit en hormone de croissance (GH).

VII. INDICATIONS DE LA SUBSTITUTION ANDROGENIQUE

Trois situations schématiques doivent faire discuter la pertinence de la mise en route d'une androgénothérapie substitutive chez l'homme âgé (tableau 7.X) :

- le diagnostic d'hypogonadisme est connu et le patient ne peut recevoir de traitement étiologique ;
- le patient consulte pour des symptômes rattachables à un hypogonadisme et, une fois celui-ci affirmé, il ne peut bénéficier d'un traitement à visée étiologique ;
- il existe des risques majeurs d'hypogonadisme, soit en raison du contexte morbide (maladie chronique débilitante, affections connues pour altérer la stéroïdogénèse leydigienne), soit pour des raisons médicamenteuses (corticothérapie au long cours, par exemple).

Tableau 7.X. Indications, objectifs et contre-indications de la substitution androgénique*

Indications	Déficit androgénique confirmé sans traitement étiologique possible
Objectifs du traitement	Rétablir une imprégnation androgénique physiologique adaptée à l'âge Tenter de maintenir les effets psychiques et somatiques de l'androgénisation acquise à l'issue de l'âge pubertaire Tenter de prévenir les conséquences du déficit

	androgénique (squelettiques, musculaires, etc.)
Contre-indications absolues	Cancer de la prostate, supposé ou confirmé Cancer du sein
Contre-indications relatives	Adénome prostatique dysuriant Syndrome d'apnées du sommeil Inflation du taux d'hématocrite
Précautions d'emploi	Hypertrophie prostatique non dysuriant Gynécomastie préexistante Altérations des paramètres lipidiques
* Non indication : symptômes d'hypogonadisme avec testostérone > 3 mg/mL.	

La première étape est donc d'identifier le déficit androgénique lié à l'âge sur la base biologique précédemment évoquée. Le DALA peut être établi sans ambiguïté chez un patient dont le taux de T totale est inférieur à 2 ng/mL. Il restera à en préciser le mécanisme (primaire ou secondaire), puis la cause qui est susceptible de recevoir un traitement spécifique.

Il est moins aisé d'affirmer l'existence d'un DALA chez un patient dont la testostéronémie totale est située entre 2 et 3 ng/mL. L'existence de symptômes évocateurs sera un argument important en faveur du DALA, hypothèse qu'il faudra néanmoins étayer par des arguments biologiques suffisants. Deux mesures de T (totale + LH, ou T biodisponible), effectuées à quelques semaines de distance, seront nécessaires pour affirmer le déficit androgénique de l'homme âgé et pour en préciser le caractère permanent. Les résultats sont, rappelons-le, toujours à interpréter en fonction du contexte pathologique et des prises médicamenteuses.

VIII. CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI DE LA SUBSTITUTION ANDROGENIQUE

A. Contre-indications absolues et relatives

Le DALA confirmé, l'étape suivante consistera à écarter les contre-indications de l'androgénothérapie substitutive (*cf.* tableau 7.X ; tableau 7.XI). Certaines sont absolues comme le carcinome prostatique ou mammaire, et certaines logiques comme l'hypertrophie prostatique bénigne dysuriant. D'autres situations ne représentent que des contre-indications relatives mais impliquent la mise en place d'une surveillance étroite lors de l'initiation du traitement. Il s'agit de l'hypertrophie prostatique non dysuriant, de la gynécomastie préexistante, du syndrome d'apnées du sommeil ou d'une inflation du taux d'hématocrite. Des altérations préalables du profil lipidique ne représentent pas une contre-indication à la mise en route d'une androgénothérapie – substitutive.

B. Surveillance du DALA substitué

Après la mise en route de la thérapeutique, la surveillance prostatique (toucher rectal, mesure du taux d'antigène spécifique de prostate [PSA]) doit être au minimum bisannuelle pendant la première année de substitution, puis annuelle (tableau 7.XI). L'émergence d'un carcinome prostatique ou d'une dysurie sévère par obstacle prostatique bénin doit faire interrompre le traitement, alors qu'une gêne mictionnelle modérée n'est pas une contre-indication à la poursuite de la thérapeutique. La recherche de l'apparition ou de la majoration d'une gynécomastie préexistante doit être systématique et amener à modifier les modalités du traitement. Hématocrite, profil lipidique et bilan hépatique, si l'androgène utilisé est administré par voie orale, doivent être régulièrement vérifiés, bisannuellement la première année, puis une fois par an. Enfin, la qualité du sommeil et d'éventuelles altérations de l'état psychologique doivent être systématiquement dépistées.

Tableau 7.XI. Bilan avant mise en route de l'androgénothérapie substitutive et surveillance ultérieure

Bilan avant traitement	Surveillance
Éliminer une étiologie relevant d'un traitement spécifique (adénome hypophysaire hemochromatose) Évaluation prostatique : toucher rectal, dosage des PSA Recherche d'une gynécomastie Recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil Bilan métabolique, en particulier lipidique Mesure du taux d'hématocrite	Clinique : – toucher rectal – poids – recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil Biologique : – dosage des PSA – hématocrite – lipides Hormonale : – dosage de la testostéronémie totale, ou mieux, biodisponible

IX. CHOIX DE L'ANDROGENE

Dans la majorité des indications, le recours à la T, ou à l'un de ses esters, apparaît être le choix le plus pertinent, à la fois parce qu'il s'agit du « chef de file » des androgènes et parce que le patient bénéficiera des effets indirects de la T, médiés par sa transformation en DHT ou en 17 – β – E2. Le choix de l'androgène utilisé dépend à la fois du souhait du patient et des effets recherchés.

A. Énanthate de T

L'énanthate de T (Androtardyl[®]) est disponible en ampoules de 250 mg, injectable par voie intramusculaire. L'avantage de cette approche thérapeutique réside dans sa durée d'action (3 à 4 semaines) et son prix modeste. Les inconvénients sont au nombre de deux : nécessité de l'intervention d'un personnel infirmier pour la réalisation des injections et, surtout, caractéristique pharmacocinétique inhérente au mode d'administration qui aboutit à l'induction de taux de T supraphysiologiques pendant la première semaine qui suit l'injection, et infraphysiologiques dans la semaine qui précède l'injection suivante.

B. Undécanoate de T

L'undécanoate de T (Pantestone[®]), disponible en capsules dosées à 40 mg, présente l'intérêt de la simplicité de sa voie d'administration. Les taux de T plasmatiques obtenus sont néanmoins variables car très dépendants de l'alimentation, et la mesure de la T plasmatique ne peut servir de marqueur à la surveillance de l'adéquation de la thérapeutique. Une formulation injectable d'undécanoate de testostérone (Nebido[®]) permet d'obtenir un taux stable de l'androgène sur une période de trois mois. L'emploi de cette forme d'androgénothérapie substitutive n'étant pas pris en charge par la Sécurité sociale, il est limité par son coût très élevé.

C. T naturelle

La testostérone naturelle (Androgel[®]), gel en sachets doses de 25 à 50 mg, présente l'avantage de la simplicité du mode d'administration percutané et permet, surtout, d'assurer une bonne stabilité du taux de T plasmatique dont la mesure permet de vérifier l'adéquation de la dose à l'objectif souhaité. L'inconvénient de ce type de traitement onéreux réside dans le risque de contamination de partenaires féminines (risque à vrai dire aisément évitable à l'aide de précautions simples) et dans l'absence de remboursement par la Sécurité sociale.

D. DHT

Ce panel d'androgènes est complété par la DHT (Andractim[®]), administrable en gel de 125 mg par dose. Non transformé en 17 – β – E2, le traitement par DHT ne se conçoit que transitoirement lorsque l'hypogonadisme a pour symptôme essentiel une gynécomastie. C'est d'ailleurs dans cette indication que l'Andractim[®], médicament d'exception, a conservé son AMM.

E. DHEA

Enfin, la DHEA disponible en pharmacie (préparations magistrales) n'a, dans l'état actuel des connaissances, aucune indication thérapeutique validée chez l'homme âgé.

Points clés

+++

- L'âge avancé s'accompagne chez l'homme d'une diminution progressive, mais variable au niveau individuel, de la testostérone circulante.
- Certaines modifications cliniques de l'homme âgé évoquent l'hypogonadisme du sujet jeune. Chez certains d'entre eux, celles-ci sont probablement en rapport avec une baisse réelle de la testostérone et pourraient bénéficier d'un traitement androgénique. En revanche, la signification clinique de la baisse modérée de la testostérone dans la population globale des hommes âgés n'est pas actuellement clairement établie. De même, le diagnostic du déficit androgénique lié à l'âge fait encore l'objet de controverses dans la communauté médicale.
- Un certain nombre d'études préliminaires réalisées sur quelques centaines de sujets semblent indiquer des effets bénéfiques sur la composition corporelle. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve indiscutable de l'efficacité d'une androgénothérapie, en termes de survie ou d'amélioration de la qualité de vie, chez les hommes âgés présentant une baisse modérée de la testostérone. Par conséquent, en l'absence d'études prospectives randomisées pro-

longées et à large échelle ayant vraiment permis d'établir un rapport bénéfique/risque, l'androgénothérapie doit pour l'instant être réservée à la minorité des hommes âgés ayant des signes d'hypogonadisme et une baisse importante de la testostérone.

- Enfin, le traitement par les androgènes ne sera entrepris qu'après enquête étiologique de l'hypo-gonadisme (+++) et une fois les contre-indications écartées.