



L'homme vieillissant : approche globale du déficit androgénique lié à l'âge et de la dysfonction érectile

Rev Med Suisse 2014; 10: 2328-31

**Y. Vlamopoulos
P. Jichlinski
T. Tawadros**

Drs Yannis Vlamopoulos
et Thomas Tawadros
Pr Patrice Jichlinski
Service d'urologie
CHUV, 1011 Lausanne
yannis.vlamopoulos@chuv.ch

The aging male: a global approach to late onset hypogonadism and erectile dysfunction

The concept of aging male is defined by an age in which might appear some clinical symptoms. These symptoms, including erectile dysfunction (ED), are sometimes similar to those met in the late onset hypogonadism. Simultaneously, cardiovascular diseases increase with age and are associated with ED. The diagnosis of ED, associated or not with late onset hypogonadism, is mostly clinical. Its management will include PDE-5 which are generally well tolerated. Early detection of late onset hypogonadism is recommended as testosterone substitution improves quality of life. Although testosterone substitution needs to be carefully monitored, there is no clear evidence of increased risk of prostate cancer or cardiovascular disease.

Le concept d'homme vieillissant associe un âge à certains symptômes cliniques. Ces symptômes, dont la dysfonction érectile (DE), sont parfois similaires à ceux rencontrés dans le cadre d'un déficit androgénique lié à l'âge (DALA). Parallèlement, les maladies cardiovasculaires augmentent avec le vieillissement et s'associent à une DE. Le diagnostic de DE, associée ou non au DALA, est essentiellement clinique. L'approche thérapeutique de la DE comprend les inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 (IPDE-5), généralement bien tolérés. Le DALA doit être diagnostiqué précocement pour permettre une substitution hormonale. Celle-ci apporte un bénéfice sur de nombreux critères de qualité de vie. Cette thérapie nécessite un suivi, mais ne semble pas constituer un risque d'induire un cancer de la prostate, ou de maladies cardiovasculaires.

INTRODUCTION

Le vieillissement est un processus physiologique, lent et complexe, qui résulte de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. Avec l'âge, surviennent les pathologies cardiovasculaires qui s'associent parfois à une série d'états morbides (diabète, dyslipidémie, prise de poids, syndrome d'apnées du sommeil) réunis sous la définition du syndrome métabolique. La dysfonction érectile (DE) et/ou la baisse de la libido sont parfois les symptômes initiaux à la fois d'un déficit androgénique lié à l'âge (DALA), mais également d'une maladie cardiovasculaire. Il ne faut donc pas sous-estimer une DE et une diminution de la libido et tenter d'en déterminer l'étiologie prédominante. Le but de cet article est de rappeler les mécanismes physiopathologiques et les principes diagnostiques et thérapeutiques du DALA et de la DE.

DÉFICIT ANDROGÉNIQUE LIÉ À L'ÂGE ET DYSFONCTION ÉRECTILE

Le DALA est une atteinte de l'homme d'âge avancé sous-diagnostiquée et sous-traitée qui se base sur les symptômes évocateurs d'un déficit androgénique et principalement les symptômes sexuels (DE et baisse de libido). Contrairement à la ménopause chez la femme, l'apparition des symptômes est insidieuse et de progression lente. Le taux de testostérone diminue avec l'âge de l'ordre de 1% par année dès l'âge de 40 ans.¹ Cette diminution de testostérone est variable selon les individus et peut être accélérée par des maladies chroniques (diabète, obésité) ou par des traitements médicamenteux (finastéride, analogue de la LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*)) (tableau 1). A l'inverse, une activité physique régulière semble retarder l'apparition du déficit androgénique.^{2,3} La manifestation clinique du déficit androgénique est patient-dépendant et de nombreux patients restent asymptomatiques malgré des taux bas de testostérone.⁴ Le déficit androgénique augmente avec l'âge de manière significative.^{5,6} Son incidence est relativement faible avant 70 ans, pour s'élever à une valeur estimée à 20% au-delà. Pourtant, seulement 6% des patients en décrivent les symptômes. On estime qu'environ 30% des patients seulement sont pris en charge pour ce problème.^{5,6}



Tableau 1. Causes fréquentes de déficit androgénique lié à l'âge (DALA) chez l'homme âgé

- Médicamenteuse (finastéride, hormonothérapie pour cancer de la prostate, stéroïdes anabolisants)
- Maladies chroniques (BPCO, diabète de type II, insuffisance rénale terminale, VIH, syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), syndrome métabolique, cirrhose hépatique)
- Maladie aiguë (infarctus du myocarde, traumatisme cranio-cérébral)
- Chirurgie majeure
- Psychogène (état dépressif)
- Age

Le diagnostic clinique d'hypogonadisme se base sur les symptômes suivants : une baisse de la libido, une dysfonction érectile avec en particulier une raréfaction des érections matinales, mais aussi une perte d'énergie, une baisse de la masse et du tonus musculaires, une augmentation de la masse grasse, une baisse du moral, une ostéopénie et une ostéoporose. Aucun de ces symptômes n'est spécifique d'un déficit androgénique, et ils doivent être corroborés par une valeur sérique diminuée de testostérone (valeur < 8 ng/ml avec un dosage à jeun entre 8 et 10).⁷

La DE, associée ou non au DALA, est définie comme une incapacité à obtenir et/ou maintenir une érection suffisante pour l'accomplissement d'un rapport sexuel. Elle interfère sur la qualité de vie du sujet qui en souffre, et bien entendu sur sa vie relationnelle. Sa prévalence augmente avec l'âge et les prévisions parlent en faveur de plus de 300 millions d'hommes atteints d'ici 2025, dont 70% auront plus de 55 ans.⁸ On a longtemps sous-estimé l'importance du dépistage de la DE qui peut être un des symptômes d'une maladie cardiovasculaire.⁹ Sa découverte est souvent comparée à la « pointe d'un iceberg ». En effet, la DE est fréquente, touchant plus de 70% des malades atteints d'une maladie cardiovasculaire symptomatique et inversement, elle précède des événements cardiovasculaires de plus de 2 à 5 ans.⁹

Classiquement, on distingue trois causes de DE : organique, psychogène ou mixte (tableau 2). On note par ailleurs une répartition différente de ces étiologies en fonction de l'âge. Pour les étiologies organiques, un rapport clair a été établi entre les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronaropathie, dyslipidémie) et

Tableau 2. Causes fréquentes de dysfonction érectile (DE) chez l'homme âgé

- Vasculaire – la plus fréquente (diabète, traumatisme, radiothérapie, chirurgie)
- Neurogène (diabète, sclérose en plaques (SEP), AVC, traumatisme, radiothérapie, chirurgie)
- Hormonale (déficit androgénique)
- Médicamenteuse (antihypertenseurs, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), antidépresseurs, antiépileptiques, antipsychotiques)
- Psychogène (état dépressif)
- Age (> 50 ans)

l'apparition de DE. Elle peut également être associée à un diabète inaugural ou mal contrôlé. Certains médicaments, fréquemment prescrits chez l'homme âgé, sont mis en cause dans l'apparition d'une DE, tels que les antihypertenseurs (bêtabloquants, thiazidiques), les inhibiteurs de la pompe à protons (ésoméprazole), les antidépresseurs, les antiépileptiques et les antipsychotiques.¹⁰ L'étiologie psychogène principale de DE est l'état dépressif, également augmenté avec l'âge. Ainsi, la DE peut être un des symptômes de l'état dépressif, et inversement, l'anxiété et l'inquiétude liées à une DE peuvent entraîner un état anxiodépressif, ceci pouvant parfois engendrer des conflits au sein du couple.¹¹ Finalement, le DALA contribue de manière fréquente à l'apparition de trouble érectile.⁷

PHYSIOPATHOLOGIE DU DALA ET DE LA DE

Brièvement, l'obtention et le maintien d'une érection nécessitent une coordination entre les composantes vasculaire et neurologique modulées par la composante hormonale et des facteurs extrinsèques.¹² Ceci permet une augmentation du flux sanguin au niveau des corps caverneux, une relaxation de la musculature sinusoidale et une baisse du retour veineux entraînant la rigidité pénienne.¹² La défaillance d'une de ces composantes peut entraîner une DE. Une atteinte vasculaire, et en particulier de la vascularisation pénienne, le plus souvent liée à une artériosclérose souvent diffuse, diminue le remplissage des espaces sinusoides des corps caverneux avec une atteinte de la rigidité pénienne lors de la stimulation sexuelle.¹² Des études épidémiologiques ont révélé un lien clair entre la maladie coronarienne et la DE, démontrant ainsi un processus physiopathologique semblable sur deux organes différents.¹³ Cette notion est aujourd'hui largement acceptée par les cardiologues.¹³ L'atteinte neurologique peut être centrale (sclérose en plaques (SEP), AVC, traumatisme) ou périphérique (chirurgie pelvienne, diabète).

Les effets biologiques généraux de la testostérone chez l'homme comprennent le développement des gonades, la pilosité, la densité osseuse, la spermatogenèse, la fonction sexuelle et l'érythropoïèse.¹⁴ D'un point de vue sexuel, la testostérone stimule à la fois la libido et les érections nocturnes dont le contrôle cérébral est androgéno-dépendant. Ces dernières seraient importantes pour la trophicité du tissu érectile. A l'heure actuelle, aucune étude chez l'homme n'a démontré d'action directe des androgènes sur les mécanismes locaux de l'érection, ne permettant pas ainsi d'expliquer le mécanisme de la DE liée au DALA. Des preuves à ce sujet ont été acquises uniquement chez des animaux castrés,¹⁵ conditions expérimentales différant du déficit partiel en androgènes de l'homme vieillissant.¹⁶

INVESTIGATION

L'anamnèse soigneuse associée à un examen clinique (organes génitaux externes, signe d'hypogonadisme, toucher rectal, tension artérielle, examen neurologique succinct), au questionnaire IIEF-5 (auto-évaluation objective de la fonction érectile) et à un bilan sanguin (glycémie, LH/prolactine/testostérone, bilan lipidique et PSA (antigène



spécifique de la prostate) chez l'homme > 50 ans) suffisent, dans la majorité des cas, au diagnostic du DALA et de la DE. En complément, il est fondamental que les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires bénéficient d'un bilan cardiologique adéquat.⁹

PRISE EN CHARGE GLOBALE ET TRAITEMENT

Une prise en charge multidisciplinaire, comprenant le médecin de premier recours, l'urologue/andrologue, et éventuellement un sexologue et un endocrinologue, est recommandée et permettra un meilleur succès et une meilleure compliance aux thérapies entreprises.

La prise en charge de la DE est standardisée, avec trois lignes de traitement.¹⁵ La première ligne inclut des mesures hygiéno-diététiques permettant un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (arrêt du tabac, contrôle du surpoids). Il est également important de contrôler les pathologies associées (HTA, dyslipidémie, diabète). Par ailleurs, il est nécessaire de réadapter, si possible, les traitements médicamenteux induisant une DE. L'initiation des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (IPDE-5) permet une bonne réponse dans la majorité des cas, surtout lorsque l'origine est vasculaire. Globalement, ce traitement est bien toléré avec, comme effets secondaires les plus fréquents, des céphalées. Sa contre-indication absolue est la prise concomitante de dérivés nitrés en raison des risques d'hypotension artérielle sévère. La pompe à vide (*Pompe Vacuum*), qui fait également partie de cette première ligne de traitement, est un dispositif simple d'utilisation, en plastique, de forme cylindrique et associé à une pompe à vide, permettant de créer une érection en 2 à 3 minutes et de la maintenir par un anneau de constriction posé à la racine du pénis. Ce dispositif est bien toléré, mais nécessite toutefois une bonne dextérité du patient ou de sa partenaire et des explications claires par l'équipe soignante. La deuxième ligne, en cas d'échec ou de contre-indications aux IPDE-5, se compose d'injections intracaverneuses ou de dépôts intra-urétraux de prostaglandines. Enfin, la mise en place d'une prothèse pénienne constitue la troisième ligne du traitement de la DE.

La prise en charge de la DALA comprendra une substitution en testostérone afin de retrouver une libido suffisante et des rapports sexuels satisfaisants. Il existe certaines contre-indications limitant ce traitement, ou nécessitant un suivi rapproché: cancer prostatique ou mammaire, érythrocytose, syndrome d'apnées du sommeil, troubles mictionnels sévères, décompensation cardiaque.¹⁶ Un traitement d'épreuve de 3 à 6 mois est en général suffisant pour observer une bonne réponse avec une amélioration de la qualité de vie (amélioration de la qualité des érections, de l'humeur, du sommeil, de la fatigue et de la mémoire).¹⁷ Chez ces patients, le but du traitement est d'obtenir une amélioration symptomatique sans augmentation des taux de testostérone au-delà de la limite inférieure d'un homme jeune.⁷ La testostérone administrée par voie transdermique représente le traitement substitutif le plus physiologique (absence de pic plasmatique supraphysiologique).¹⁷

Certaines études démontrent une prévention de l'ostéoporose, une augmentation de la force, une amélioration du profil lipidique et de la résistance à l'insuline par la subs-

titution en testostérone.¹⁷ Toutefois, d'autres pathologies nécessitent une certaine vigilance.

Le cancer de la prostate, hormono-dépendant, représente de toute évidence une contre-indication absolue à la substitution hormonale en testostérone. En conséquence, un dosage du PSA et un toucher rectal font partie du bilan avant une substitution. A l'heure actuelle, la littérature ne démontre pas de lien direct entre une substitution hormonale de testostérone et l'apparition d'un carcinome prostatique ou la progression d'un carcinome prostatique plus agressif.^{18,19}

En raison d'un risque augmenté d'érythrocytose, un dosage et un suivi régulier de l'hématocrite sont requis. De plus, même si un effet néfaste au niveau cardiovasculaire n'est pas démontré, la prescription de testostérone doit être prudente chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires.^{19,20} En effet, on suppose que la testostérone pourrait augmenter le risque thrombotique associé à un syndrome coronarien aigu, ceci par un effet d'augmentation de l'agrégation plaquettaire ainsi que de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (augmentation de la densité de récepteur du thromboxane A2, cytokines impliquées dans l'artériosclérose), avec une augmentation de la formation potentielle d'un thrombus en cas de rupture d'une plaque athéromateuse coronarienne.^{19,20}

CONCLUSION

Il existe un lien étroit, avéré, entre l'homme vieillissant, le DALA et la DE. La DE peut coexister avec un DALA, les maladies cardiovasculaires ou être isolée. Il est donc important pour le médecin de premier recours d'être sensibilisé à cette problématique. Dans tous les cas, une détection précoce avec une prise en charge adéquate, multidisciplinaire et globale de ces problèmes ont un impact positif évident sur la qualité de vie de l'homme vieillissant. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) et la dysfonction érectile (DE) sont sous-diagnostiqués et sous-traités
- > La prise en charge est globale et multidisciplinaire
- > Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (IPDE-5) sont le traitement de choix pour la DE dans la majorité des cas
- > Une substitution hormonale en testostérone est recommandée en présence d'une testostérone abaissée (<8 ng/ml), d'une baisse de la libido et d'une DE, reflet d'un DALA
- > La substitution hormonale en testostérone peut être bénéfique en quelques semaines. Sa prescription doit se faire avec prudence, surtout en cas de cancer de la prostate et de maladies cardiovasculaires sévères



Bibliographie

- 1 Snyder P. Causes of secondary hypogonadism in males. In: Matsumoto AM, Geffner M, editors. UpToDate. Waltham: Wolters Kluwer, 2014.
- 2 Singh P. Andropause: Current concepts. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(Suppl. 3):S621-9.
- 3 Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. Relative contribution of aging, health, and life-style factors to serum testosterone decline in men. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:549-55.
- 4 Morales A, Spevack M, Emerson L, et al. Adding to the controversy: Pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. Aging Male 2007;10:57-65.
- 5 Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4241-5.
- 6 Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late onset hypogonadism: Results from European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1508-16.
- 7 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2536-59.
- 8 Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int 1999;84:50-6.
- 9 Miner M, Nehra A, Jackson G, et al. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. Am J Med 2014;127:174-82.
- 10 Fusco F, Franco M, Longo N, Palmieri A, Mirone V. The impact of non-urolologic drugs on sexual function in men. Arch Ital Urol Androl 2014;86:50-5.
- 11 Porto R. Depressive symptoms and sexuality. Presse Med 2014;43(10 Pt 1):1111-5.
- 12 Giuliano F, Droupy S. Dysfonction érectile. Prog Urol 2013;23:629-37.
- 13 ** Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc 2012;87:766-78.
- 14 Atwood CS, Bowen RL. The reproductive-cell cycle theory of aging: An update. Exp Gerontol 2011;46:100-7.
- 15 Traish AM, Park K, Dhir V, et al. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. Endocrinology 1999;140:1861-8.
- 16 * Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al; European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol 2010;57:804-14.
- 17 Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5.
- 18 Kaplan AL, Hu JC. Use of testosterone replacement therapy in the United States and its effect on subsequent prostate cancer outcomes. Urology 2013;82:321-6.
- 19 * Grober ED. Testosterone deficiency and replacement: Myths and realities. Can Urol Assoc J 2014;8 (Suppl. 5):S145-7.
- 20 * Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA 2013;310:1829-36.

* à lire

** à lire absolument