

Année 2012

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

YOLOGAZA Nommy Marylise

Née le 6 février 1971 à Bangui, Centrafrique

Présentée et soutenue publiquement le : 7 septembre 2012

**INTERET D'UNE RECHERCHE SYSTEMATIQUE D'UN
DEFICIT ANDROGENIQUE LIE A L'AGE CHEZ LES
HOMMES AFFECTES PAR UNE DEPRESSION TARDIVE**
Synthèse des données de la littérature de la première décennie 2000

Président de thèse : **Professeur DELMAS Vincent**

Directeur de thèse : **Docteur ZERR Philippe**

REMERCIEMENTS

Je tiens à témoigner ma gratitude envers Monsieur le Professeur Delmas Vincent pour avoir accepté de présider le jury de ma soutenance de thèse ; merci pour vos conseils et l'attention bienveillante apportée à mes sollicitations,

envers Monsieur le Docteur Zerr Philippe pour avoir accepté de diriger ce travail ; merci pour vos recommandations, vos suggestions et votre disponibilité,

envers Madame le Professeur Raynaud-Simon Agathe d'avoir accepté de prendre part au jury de soutenance,

envers Monsieur le Professeur Belmin Joel d'avoir accepté de prendre part au jury de soutenance,

envers Monsieur le Professeur Roussel Ronan d'avoir accepté de prendre part au jury de soutenance,

envers l'ensemble des professeurs d'université, des enseignants du département de médecine générale, de mes maîtres de stage, et des chefs de service, praticiens hospitaliers, chefs de clinique, internes, infirmiers auprès desquels j'ai suivi mes stages, pour leur enseignement.

Je dédie mon travail à Elise, ma mère, exceptionnelle et unique ; merci pour ton incommensurable et indéfectible accompagnement depuis toujours ; merci pour ta précieuse contribution d'auditrice, de soutien-traductrice et de correctrice tout au long de l'élaboration de ce travail,

à Jonas, mon défunt père, qui a en grande partie inspiré mon orientation sur la voie de la médecine.

Je tiens à dire mon attachement et ma reconnaissance à Pierre à l'exceptionnel entrain communicatif ; merci de m'avoir stoïquement supportée et accompagnée tout au long de l'élaboration de ce travail ; à Marie pour votre contribution à mon cheminement ; à Gilberte

pour ton attentionné soutien tout au long du parcours ; à Joëlle pour ta précieuse contribution de correctrice ; à Dekpo à la vision raisonnée et sage, pour ta considération fraternelle depuis toujours et pour la mise en forme des tableaux ; à Olivier pour tes conseils de rigoureux lecteur ; à Paul et Chérif pour l'aide à la traduction du résumé ; à Valérie pour ta chaleureuse hospitalité le temps de la constitution de ma banque de données bibliographiques ; à Corinne et Julien pour votre bienveillante écoute et l'aide à l'appropriation de zotero et du traitement de texte ! ; à ma grande amie Nadine à la curiosité intellectuelle et la réflexion stimulantes, pour l'intérêt porté à mon travail et l'aide à la traduction des articles que tu as cherché à m'apporter ; à Marie-Christine, ma belle rencontre de PCEM1, pour nos "soirées-crudités– Jacques Brel" et nos échanges philosophiques ; à Barbara pour ta prévenance et ton réconfort durant ma vie estudiantine ; à Caroline, Aurélie et Nita pour vos encouragements et l'intérêt régulier porté à l'avancement du chantier !

Je remercie la vie pour sa beauté, sa diversité, sa perfection, ses mystères encore si nombreux, sa rudesse parfois, voire sa cruauté, qui sans cesse donne et invite à enchantement, réflexion, dépassement, et dont le sens réside, finalement peut-être bien, dans l'interrogation de son sens et le cheminement induit.

Aucun de nous ne sait ce que nous savons tous, ensemble.

aphorisme attribué à LAO-TSEU

SOMMAIRE

✓	LISTE DES ABREVIATIONS	7
✓	PREAMBULE	8
✓	INTRODUCTION	9
	I- LES HYPOTHESES DE TRAVAIL	9
	I.1-HYPOTHESE PRINCIPALE	9
	I.2-HYPOTHESE COMPLEMENTAIRE	9
	II- LA JUSTIFICATION DES HYPOTHESES DE TRAVAIL	10
	II.1- JUSTIFICATION	10
	II.1bis- MALADIE DEPRESSIVE, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	11
	III- DEFINITION DE "AGE MUR ET AGE"	12
	IV- LES DONNEES DE L'ANALYSE PRELIMINAIRE DE LA LITTERATURE	13
	IV.1- LE DEFICIT ANDROGENIQUE LIE A L'AGE	13
	IV.1.1- Définition	13
	1.1.1- Symptomatologie	14
	1.1.2- Définition biologique	17
	1.1.3- Critères diagnostiques	20
	IV.1.2- Physiopathologie	21
	1.2.1- Physiologie	21
	1.2.2- Interaction vieillissement, comorbidités, habitudes de vie et DALA	25
	IV.1.3- Données épidémiologiques	30
	1.3.1- Hypogonadisme acquis	30
	1.3.2- Déficit androgénique lié à l'âge	31
	IV.1.4- Déficit androgénique lié à l'âge et ostéoporose	33
	IV.1.5- Les autres déclins hormonaux de l'avancée en âge	36
	IV.2- LA MALADIE DEPRESSIVE CHEZ LES HOMMES D'AGE MUR ET AGES ..	37
	IV.2.1- Cadre diagnostique	37
	IV.2.2- Caractéristiques cliniques	40
	IV.2.3- Dépression et comorbidités	42
	2.3.1- Maladie cardiaque	43
	2.3.2- Dysfonction érectile	43
	2.3.3- Maladie neurologique	43
	2.3.4- Cancer	44
	IV.2.4- Données épidémiologiques	44
	IV.3- LES PISTES ETIOPATHOGENIQUES DE LA MALADIE DEPRESSIVE CHEZ LES HOMMES D'AGE MUR ET AGES	45
	IV.3.1- Testostérone et système nerveux central	45
	3.1.1-L'hippocampe	46
	3.1.2- Le système sérotoninergique	47
	3.1.3- Le système dopaminergique	47
	3.1.4- Le système noradrénergique	48
	3.1.5- Vasopressine et ocytocine	48
	3.1.6- L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	48
	3.1.7- Autres actions nerveuses centrales	48
	IV.3.2- Voies étiopathogéniques des troubles dépressifs précoce récurrent et tardif	49
	IV.3.3- Vulnérabilité	50
	IV.4- LES ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET LE TISSU OSSEUX	50
	IV.4.1- Modèle thérapeutique dominant	50
	IV.4.2- Plausibilité biologique de l'action des ISRS sur le tissu osseux	51
	4.2.1- Données générales sur la sérotonine	51
	4.2.2- Système sérotoninergique et tissu osseux	52
	V- LES OBJECTIFS DE L'ANALYSE DE LA LITTERATURE	54

✓	METHODE	55
	I- CADRE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	55
	II- MODALITES DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	56
	III- CRITERES DE SELECTION DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59
	IV- MODALITES DE LA SYNTHESE DES DONNEES	61
✓	RESULTATS	63
	I- LA RELATION ENTRE LE DALA OU L'HYPOGONADISME ACQUIS ET LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS	63
	I.1- LA PREUVE CLINIQUE	64
	I.1.1- Données de 32 études citées dans les revues de la littérature	64
	-tableaux 1 à 4 : les études et résultats d'études citées dans les revues de la littérature	66
	I.1.2- Données des 26 études directement analysées	68
	-tableaux 5 et 6 : les études épidémiologiques en faveur d'un lien	71
	-tableaux 7 à 10 : les études cliniques, avec et sans groupe contrôle, en faveur d'un lien	74
	-tableaux 11 et 12 : les études épidémiologiques n'observant pas de lien	77
	-tableaux 13 et 14 : les études cliniques, avec et sans groupe contrôle n'observant pas de lien	79
	I.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS D'AUTEURS	80
	II- L'EFFICACITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE PAR TESTOSTERONE SUR LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS	84
	II.1- LA PREUVE CLINIQUE	85
	II.1.1- Données de 2 revues de synthèse systématiques de la littérature dont 1 méta-analyse	85
	-tableau 15 : les 7 essais cliniques inclus dans la méta-analyse	87
	II.1.2- Données des 13 essais/étude cliniques directement analysés	89
	-tableaux 16 et 17 : les essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle	97
	-tableau 18 : les essais cliniques randomisés contrôlés versus autre dosage ou autre préparation	100
	-tableau 19 : l'étude clinique non randomisée rétrospective sur séries de cas consécutifs	101
	II.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS D'AUTEURS	102
	II.2.1- Effets de l'administration de testostérone sur les troubles dépressifs et symptômes sexuels	103
	II.2.2- Effets généraux de l'administration de testostérone	104
	III- LA SECURITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE	106
	III.1- LA PREUVE CLINIQUE	107
	III.1.1- Données de 3 revues de synthèse systématiques de la littérature dont 2 méta-analyses	107
	III.1.2- Données de l'étude de sécurité directement analysée	113
	III.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS D'AUTEURS	115
	III.2.1- Effets secondaires de l'administration de testostérone	115
	-tableau 20 : les effets secondaires rapportés dans les essais d'efficacité directement analysés	120
	III.2.2- Aperçu des recommandations de précautions d'emploi et de suivi de la thérapie substitutive par testostérone	122
	IV- LA VALIDITE ET LA FIABILITE DES OUTILS DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU DALA	125
	IV.1- LES OUTILS DE MESURE DU PARAMETRE CLINIQUE DU DALA	125
	IV.1.1- Caractéristiques des questionnaires ou échelles identifiés	126
	1.1.1- Questionnaire ADAM	126
	-tableau 21 : la validité diagnostique de la version française du questionnaire ADAM	128
	-tableau 22 : les études d'évaluation du questionnaire ADAM dans différents pays	128
	1.1.2- Questionnaire AMS	129
	1.1.3- Questionnaire MMAS	133
	1.1.4- Questionnaire HRS	134
	1.1.5- Questionnaire CSSAM	134
	IV.1.2- Observations et conclusions d'auteurs	135
	IV.2- LES OUTILS DE MESURE DU PARAMETRE BIOLOGIQUE DU DALA	136
	IV.2.1- Données d'études sur la fiabilité des dosages hormonaux	137
	2.1.1- Variations circadienne et circannuelle	137

2.1.2- Mesure de la testostérone circulante	138
2.1.3- Mesure de la testostérone salivaire	139
2.1.4- Alternative aux difficultés diagnostiques	140
IV.2.2- Observations et conclusions d'auteurs	141
V- LE RISQUE OSSEUX LIE A L'USAGE DES ISRS CHEZ LES HOMMES DEPRESSIFS AYANT UN DALA	147
V.1- LA PREUVE CLINIQUE	147
V.1.1- Données de 40 études citées dans les revues de la littérature	147
1.1.1- Fragilité osseuse, risque de chute et antidépresseurs ISRS	147
1.1.2- Fragilité osseuse, risque de chute et maladie dépressive	149
V.1.2- Données des 7 études directement analysées	150
-tableau 23 : les études sur la relation entre l'usage d'ISRS et la fragilité osseuse	153
-tableau 24 : les études sur la relation entre la maladie dépressive et la fragilité osseuse	157
V.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS D'AUTEURS	158
✓ DISCUSSION	161
I- LA RELATION ENTRE LE DALA OU L'HYPOGONADISME ACQUIS ET LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS	161
I.1- LES DONNEES IDENTIFIEES	161
I.2- LES OBJECTIFS DE L'ANALYSE DE LA LITTERATURE	163
II- L'EFFICACITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE PAR TESTO- STERONE SUR LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS	168
II.1- LES DONNEES IDENTIFIEES	168
II.2- LES OBJECTIFS DE L'ANALYSE DE LA LITTERATURE	171
III- LA SECURITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE	175
IV- LA VALIDITE ET LA FIABILITE DES OUTILS DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU DALA	180
IV.1- LE PARAMETRE CLINIQUE DU DALA	180
IV.2- LE PARAMETRE BIOLOGIQUE DU DALA	183
V- LE RISQUE OSSEUX LIE A L'USAGE DES ISRS CHEZ LES HOMMES DEPRESSIFS AYANT UN DALA	186
VI- LES PROPOSITIONS POUR L'AVENIR	188
VII- LES FORCES ET LES FAIBLESSES DU TRAVAIL	193
✓ CONCLUSION	195
✓ ANNEXES	198
<u>Annexe 1</u> : Définition de la littérature grise selon l'HAS/Anaes	198
<u>Annexe 2</u> : Grilles de lecture adaptées à la nature de l'article selon l'HAS/Anaes	199
<u>Annexe 3</u> : Niveaux de preuve scientifique et grades des recommandations du consensus conjoint de l'ISA, l'ISSAM, l'EAU, l'EAA et l'ASA / Niveaux de preuve scientifique et grades de recommandation selon l'HAS/Anaes	201
<u>Annexe 4</u> : Niveau de preuve scientifique estimé des données et qualité estimée ou nature des articles et documents inclus dans l'analyse préliminaire de la littérature	202
<u>Annexe 5</u> : Critères DSM-IV-TR du trouble dépressif majeur	203
<u>Annexe 6</u> : Questionnaire ADAM	204
<u>Annexe 7</u> : Echelle AMS	205
<u>Annexe 8</u> : Test Codex	206
<u>Annexe 9</u> : Auteurs des études citées dans les revues de la littérature analysées dont les résultats sont présentés paragraphe I.1.1, chapitre résultats pages 64-69	207
<u>Annexe 10</u> : Auteurs des essais cliniques inclus dans la revue de synthèse systématique présentée paragraphe II.1.1, chapitre résultats pages 88-89	208
<u>Annexe 11</u> : Auteurs des études citées dans les revues de la littérature analysées dont les résultats sont présentés paragraphe V.1.1, chapitre résultats pages 147-150	209
✓ BIBLIOGRAPHIE	210
✓ RESUME	223

LISTE DES ABREVIATIONS

<p>(q)ADAM : questionnaire du déficit en androgènes du vieillissement masculin (ou des hommes vieillissants) ou St. Louis university androgen deficiency in aging male(s) questionnaire</p> <p>(q)AMS : échelle des symptômes des hommes vieillissants ou aging males' symptoms scale</p> <p>BDI : échelle de dépression de Beck ou Beck Depression Inventory</p> <p>BZD : benzodiazépines</p> <p>CES-D : échelle de dépression du CES ou center for epidemiologic studies depression scale</p> <p>5-HT : sérotonine</p> <p>5-HTT : transporteur de la sérotonine</p> <p>CGI : échelle d'impression clinique globale ou clinical global impression</p> <p>CRS : échelle de dépression de Carroll ou Carroll rating scale</p> <p>DALA : déficit androgénique lié à l'âge (<i>syndrome</i>)</p> <p>DHEA(s) : déhydroépiandrostérone (sulfate)</p> <p>DHT : dihydrotestostérone</p> <p>DMO : densité minérale osseuse</p> <p>DMP : différence moyenne pondérée</p> <p>DS : déviation standard</p> <p>DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux</p> <p>E2 : estradiol</p> <p>FSH : hormone folliculo-stimulante</p> <p>GABA : acide-gamma-aminobutyrique</p> <p>gamma-GT : gamma-glutamyl transférase</p> <p>GDS : échelle de dépression gériatrique ou geriatric depression scale</p> <p>GnRH : hormone de libération de gonadotrophine ou gonadotrophin releasing hormone</p> <p>HAM-D : échelle de dépression de Hamilton</p> <p>HAS : haute autorité de santé</p> <p>HBP : hypertrophie bénigne de la prostate</p> <p>HDL : lipoprotéines de haute densité ou high density lipoproteins</p> <p>HHS : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien</p> <p>HHT : axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire</p> <p>I² : incohérence ou pourcentage d'hétérogénéité de l'effet d'un traitement entre des essais cliniques, non due au hasard</p> <p>IC95% : intervalle de confiance à 95%</p> <p>IDM : infarctus du myocarde</p> <p>IGF-1 : facteur de croissance insuline-like-1</p> <p>IM : intramusculaire</p>	<p>IMC : indice de masse corporelle</p> <p>IPSS : score de symptômes prostatiques ou international prostate symptoms score</p> <p>ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</p> <p>ITL : index de testostérone libre</p> <p>LDL : lipoprotéines de basse densité ou low density lipoproteins</p> <p>LH : hormone lutéinisante ou lutéostimulante</p> <p>LR-CAG : longueur de répétition du trinuécléotide CAG (cytosine-adénine-guanine)</p> <p>MINI : entretien diagnostique structuré de dépression ou mini international neuropsychiatric interview</p> <p>MMSE : test de Folstein ou mini-mental state examination ou mini-mental score</p> <p>NAS : stéroïdes neuroactifs</p> <p>NS : neurostéroïdes</p> <p>OR : odds ratio</p> <p>p : degré de signification au test de l'hypothèse nulle</p> <p>PSA : antigène prostatique spécifique</p> <p>RA : récepteur des androgènes</p> <p>R5-HT : récepteur de la sérotonine</p> <p>RIA : dosage radioimmunologique</p> <p>HR : hasard ratio</p> <p>RR : risque relatif</p> <p>SHBG : protéine de liaison des stéroïdes ou sex hormone-binding globulin</p> <p>SDS : échelle d'autoévaluation de dépression ou self-rating depression scale</p> <p>TB : testostérone biodisponible</p> <p>TC : testostérone cypionate</p> <p>TD : trouble dysthymique</p> <p>TDM : trouble dépressif majeur</p> <p>Tdm : trouble dépressif mineur</p> <p>TE : énanthate de testostérone</p> <p>TG : testostérone naturelle en gel</p> <p>TL (c) : testostérone libre (calculée)</p> <p>Th(S)T : androgénothérapie (substitutive) par testostérone</p> <p>TT : testostérone totale</p> <p>TU : undécanoate de testostérone</p> <p>VIH : virus de l'immunodéficience humaine</p> <p>VPN : valeur prédictive négative</p> <p>VPP : valeur prédictive positive</p>
---	--

PREAMBULE

Les plaintes et symptômes psychologiques ou dépressifs sont décrits comme étant fréquents chez les hommes de plus de 50 ans [7,44,58,126,130,132]. Accompagnés d'une baisse de la libido, ils associent une fatigue ou un manque d'énergie, une anxiété, une irritabilité, des sautes d'humeur ou un état dépressif, une perte de confiance, parfois un manque de motivation et/ou des difficultés de concentration [44,137]. Dans la littérature, ces plaintes et symptômes constituent le tableau psychologique du déficit androgénique lié à l'âge (DALA).

Parmi les 302 patients de centres de soins primaires âgés de 54 à 75 ans, inclus alléatoirement dans une étude transversale suédoise sur le DALA, un manque d'énergie est présent chez 69%, une libido diminuée chez 47%, une joie de vivre diminuée chez 22%, une humeur triste chez 18% [137]. Aux États-Unis, 25 à 55% des patients de consultation d'andrologie ont une dépression, et 1/3 des patients dépressifs non traités ont une dysfonction érectile [91,130]. Dans 6 à 45% des cas, la dysfonction érectile pourrait être imputée à des niveaux de testostérone sérique bas [46].

INTRODUCTION

I- LES HYPOTHESES DE TRAVAIL

I.1-HYPOTHESE PRINCIPALE

Certains phénotypes de la maladie dépressive chez les hommes d'âge mûr et âgés sont plausiblement imputables à la baisse d'imprégnation androgénique liée à l'âge.

Ces troubles dépressifs à début tardif, constituant possiblement le tableau psychologique du DALA, sont décrits comme ayant tendance à une moins bonne réponse, voire à un risque de résistance au traitement pharmacologique antidépresseur.

Dans ce contexte clinique, la correction par la thérapie substitutive par testostérone (ThST) du supposé facteur causal de ces troubles dépressifs pourrait être plus pertinente. La ThST pourrait constituer à la fois le traitement curatif des troubles dépressifs imputables à la baisse d'imprégnation androgénique, et le traitement préventif de l'aggravation évolutive des manifestations somatiques et cognitives du DALA.

I.2-HYPOTHESE COMPLEMENTAIRE

Le déficit androgénique lié à l'âge est associé à l'ostéoporose masculine liée à l'âge, à un risque accru de chute, et possiblement à un risque accru de fracture ostéoporotique.

Il est possible que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), classe pharmacologique antidépressive de référence, aggravent certaines conséquences de la baisse de l'imprégnation en androgènes. En particulier, ils pourraient avoir un effet délétère sur le tissu osseux.

L'administration d'ISRS aux hommes dépressifs supposés avoir un DALA pourrait accroître la perte osseuse et induire un risque accru d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique.

II- LA JUSTIFICATION DES HYPOTHESES DE TRAVAIL

II.1- JUSTIFICATION

Le DALA (*syndrome*), l'hypogonadisme acquis (*biologique*), et certains phénotypes de la maladie dépressive peuvent être observés, avec une incidence croissante, au cours du vieillissement masculin. D'une part, les particularités de la présentation clinique, de la présentation neuropsychologique, de l'imagerie cérébrale, et des troubles dépressifs à début tardif suggèrent que la morbidité somatique et les altérations cérébrales pourraient contribuer à rendre l'homme vieillissant vulnérable à la survenue d'une dépression (*symptomatologie, comorbidité, pronostic, moins bonne réponse voire résistance aux antidépresseurs / circuits neurologiques altérés différents / lobe frontal versus lobe temporal / troubles de type dysthymique, subsyndromique, mineur*). D'autre part, le déclin de production de testostérone au cours du vieillissement est établi. Il n'est pas prouvé, mais pas exclu non plus, qu'il accélère le processus physiologique du vieillissement et qu'il soit facteur ou cofacteur de survenue de maladies. Les études pré-cliniques montrent une action nerveuse centrale de la testostérone. Elle régule les systèmes impliqués dans les processus physiologiques comportementaux anxiété-dépression like et les processus de la réponse au stress (*régulation des systèmes sérotoninergique, GABAergique, dopaminergique, noradrénergique, vasopressine, ocytocine, axe HHS, plasticité neuronale de l'hippocampe*). Ces études montrent également que la testostérone pourrait contribuer au mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs.

De plus, il existe une similitude ou un chevauchement entre les symptômes psychologiques du DALA et les symptômes de la dépression dysthymique, subsyndromique et mineure. Le DALA, l'hypogonadisme acquis, les troubles dépressifs tardifs sont également associés à une prévalence de comorbidités communes, en particulier la maladie cardiovasculaire, la dysfonction érectile (*liées à la population des hommes vieillissants*), la démence et la fragilité. L'ensemble de ces données suggère que le déclin androgénique lié à l'âge pourrait être

impliqué, au moins en partie, dans le développement de la maladie dépressive chez les hommes d'âge mûr et âgés. Il est pertinent d'en rechercher la preuve dans les données cliniques de la littérature.

Les fractures ostéoporotiques masculines sont une préoccupation majeure de santé publique. Elles sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité élevées.

Le déficit androgénique lié à l'âge est associé à l'ostéoporose masculine liée à l'âge, à un risque accru de chute, et possiblement à un risque accru de fracture ostéoporotique. Bien que les mécanismes d'action restent à clarifier, les données pré-cliniques sont en faveur d'une implication de la sérotonine dans le métabolisme osseux et d'une possible action des ISRS sur le métabolisme osseux. L'ensemble de ces données conduit à s'interroger sur le risque ostéoporotique et fracturaire ostéoporotique lié à l'administration d'ISRS aux hommes dépressifs supposés avoir un DALA.

II.1bis- MALADIE DEPRESSIVE, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

Qualifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé de bombe à retardement économique et sociale, la dépression est, mondialement et pour les deux sexes, une des principales causes d'invalidité ou de décès précoce.

La prise en charge efficiente des hommes d'âge mûr et âgés affectés par une dépression constitue un enjeu socio-économique et un enjeu de qualité de vie individuelle. Il paraît opportun de chercher à identifier les facteurs étiologiques ou de vulnérabilité à la survenue de troubles dépressifs réfractaires ou partiellement répondeurs aux thérapeutiques pharmacologiques antidépressives de référence. La prise en compte de ces facteurs, dont la baisse d'imprégnation androgénique liée à l'âge pourrait faire partie, permettrait de contribuer à une prise en charge optimale de la maladie dépressive chez les hommes d'âge mûr et âgés, en particulier en médecine générale.

III- DEFINITION DE "AGE MUR ET AGE"

Dans les articles et documents analysés, il n'a pas été identifié de définition précise du sujet d'âge mûr et du sujet âgé. A l'inverse, le sujet jeune ou adulte jeune est défini comme ayant un âge compris entre 20 et 30 à 40 ans.

L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé définit le sujet âgé comme étant âgé de plus de 75 ans, ou âgé de plus de 65 ans et polypathologique.

Par déduction l'âge mûr serait compris entre après 40 ans et 75 ans, ou après 40 ans et 65 ans en cas de polypathologie.

Le déficit androgénique lié à l'âge est décrit comme apparaissant le plus souvent après 50-60 ans. Les plaintes et symptômes psychologiques ou dépressifs sont décrits comme étant fréquents chez les hommes de plus de 50 ans. La dépression à début tardif est définie comme survenant après l'âge de 55, 60, ou 65 ans.

Sur la base de ces données, nous proposons, dans le cadre du présent travail, de définir le terme "âge mûr" comme correspondant à un âge compris entre après 50 ans et 75 ans, ou après 50 ans et 65 ans en cas de polypathologie.

IV- LES DONNEES DE L'ANALYSE PRELIMINAIRE DE LA LITTERATURE

IV.1- LE DEFICIT ANDROGENIQUE LIE A L'AGE

IV.1.1- Définition

Le DALA est un syndrome clinique et biologique associé à l'avancée en âge. Il est inconstant, d'âge de survenue et d'intensité variables selon les individus. Communément appelé « andropause », dans la littérature il est aussi appelé:

- déficit partiel en androgènes de l'homme vieillissant (*pour les auteurs anglo-saxons PADAM partial androgen deficiency of the aging male*)
- ou déclin des androgènes chez l'homme vieillissant (*ADAM androgen decline in the aging male*)
- ou hypogonadisme à début tardif (symptomatique) (*(S)LOH (symptomatic) late onset hypogonadism*)
- ou hypoandrogénie de l'homme vieillissant (*HAM hypoandrogenism of ageing male*)
- ou syndrome de testostérone basse (*LOT low testosterone syndrome*)
- ou syndrome de déficience en testostérone (*TDS testosterone deficiency syndrome*)

Le DALA est caractérisé par la présence de signes ou symptômes physiques, sexuels, neuropsychologiques (*humeur, cognition*) isolés ou combinés, et d'un déficit des niveaux de testostérone sérique persistant (*ou hypogonadisme persistant*) [18,156].

Il existe un chevauchement entre les symptômes psychologiques du DALA et la symptomatologie de certains troubles dépressifs, en particulier à début tardif, dont le trouble dysthymique (*asthénie, baisse de la libido, irritabilité, anxiété, perte de confiance*). Il se pourrait que ces troubles constituent le tableau psychologique du DALA [127].

Actions de la testostérone [18,43,73,123,124,145,146,150,165]

Actions anaboliques

Stimulation du métabolisme de base
Promotion de la synthèse d'hémoglobine et stimulation de l'érythropoïèse
Formation osseuse et inhibition de la résorption osseuse
Développement musculaire

Réduction de la formation de l'adiposité

Actions androgéniques

Induction et maintien des caractères sexuels secondaires

Spermatogénèse

Contrôle de la plasticité neuronale et élévation du débit sanguin de régions cérébrales impliquées dans les processus dépressifs et cognitifs

Régulation des processus comportementaux dont les comportements sexuels (libido, processus érectile) et régulation des comportements anxiété-dépression-like

Elévation du niveau d'énergie

Régulation des processus physiologiques de la cognition

Effets analgésiques

IV. 1.1.1- Symptomatologie

La symptomatologie du DALA est peu spécifique, hétérogène, intriquée aux manifestations de pathologies diverses associées, et aux effets indésirables médicamenteux. De nombreuses études, mais pas toutes, montrent une corrélation modeste, mais significative entre les concentrations sériques de testostérone libre (TL), de testostérone biodisponible (TB) et plusieurs variables cliniques dont la baisse de la libido [17,76,104,151,163]. La faiblesse de la corrélation pourrait être expliquée par une baisse de la sensibilité des tissus cibles à l'action des androgènes [32,145].

La symptomatologie du DALA est considérée comme un syndrome d'appel devant faire suspecter un déficit en testostérone, et qui doit être confirmé par la biologie [156]. Il n'est pas établi de consensus formel des signes et symptômes cliniques devant conduire à faire pratiquer l'examen biologique [29,84]. Néanmoins, les symptômes communément considérés comme les plus spécifiquement associés à l'hypogonadisme acquis sont : la baisse de la libido (*grade de recommandation A, niveau de preuve III suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM en annexe 3*), la disparition ou la raréfaction des érections automatiques nocturnes ou matinales, et la dysfonction érectile [46,56,98,156]. Beaucoup des symptômes non spécifiques décrits comme caractérisant le DALA sont similaires aux symptômes d'autres pathologies dont la prévalence est élevée dans cette tranche d'âge. Ils peuvent également être associés au processus physiologique de vieillissement (*altérations structurelles et fonctionnelles du système nerveux, baisse de l'activité et de la capacité d'adaptation du*

ystème nerveux autonome, autres déclins hormonaux dont la somatopause) [10,13,31,86].

Cependant, certains de ces symptômes ont une prévalence plus élevée chez les sujets avec hypogonadisme acquis [8,59,99]. Il peut être supposé que le déclin des concentrations sériques de testostérone, lié à l'avancée en âge, est en partie impliqué dans la survenue des symptômes observés au cours du vieillissement [12,33,35,97,122,151].

Symptômes associés à l'avancée en âge

Beutel et al. [17] : Etude transversale multicentre allemande portant sur 263 patients de consultation d'andrologie âgés de 40 à 84 ans (âge moyen 56.2 ans) ; symptômes évalués par questionnaires AMS¹, ADAM¹, et score de symptômes prostatiques et index de la fonction érectile internationaux

- l'âge est associé à un niveau général de plaintes physiques élevé
- les caractéristiques cliniques du processus de vieillissement sont observées d'origine multifactorielle
- il est observé une association entre testostéronémie basse et libido diminuée
- la prévalence de la dysfonction érectile est de 71% (quelle que soit la testostéronémie)
- il n'est pas observé d'association entre testostéronémie et dysfonction érectile dans cet échantillon

Araujo et al. [8] : Etude transversale randomisée à partir des données de l'étude de population BACH² portant sur 1475 hommes âgés de 35 à 60 ans (âge moyen 47.3 ans)

Prévalence significativement supérieure chez les sujets ayant un DALA³, par rapport aux sujets eugonadiques, des symptômes $p < 0.05$:

- libido diminuée 28%
- dysfonction érectile 28%

Gladh et al.[59] : Etude transversale de 1356 hommes de la population des hommes âgés de 55 ans, 65 ans et 75 ans d'une ville suédoise ; symptômes dépistés par questionnaire ADAM et questionnaire composé de 32 items possiblement liés au déficit androgénique

Prévalence significativement supérieure chez les hommes les plus âgés des items/symptômes :

- perte de taille $p < 0.01$
- libido diminuée $p < 0.01$ prévalence 49%
- érection moins forte $p < 0.01$ prévalence 50%
- besoin de se raser diminué $p < 0.03$
- performances sportives diminuées $p < 0.01$
- force musculaire endurance diminuée $p < 0.01$
- manque d'énergie $p < 0.01$
- détérioration des performances au travail $p < 0.01$
- somnolence après le repas $p < 0.01$

(1) Aging Male's Symptoms scale et Androgen Deficiency in Aging male(s) présentés en annexes 6 et 7 ; (2) Boston Area Community Health Survey ; (3) défini par 1 ou plusieurs symptômes spécifiques, ou 2 ou plus de 2 symptômes non spécifiques, associé(s) à une testostéronémie totale < 10.4 nmol/l et une testostérone libre < 0.174 nmol/l ; p : degré de signification

Situations cliniques évocatrices d'hypogonadisme acquis

Homme de 45-50 ans et plus

Prise de médicaments

corticothérapie prolongée, opiacés
antidépresseurs imipraminiques, certains antimycosiques imidazolés
antipsychotiques, cimétidine, digoxine, hormones thyroïdiennes
inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase, spironolactone

Fragilité ou facteurs de risque d'hypogonadisme¹

apnée du sommeil
arthrite inflammatoire
bronchopneumopathie chronique obstructive
chimiothérapie
diabète
hémochromatose
infection à virus de l'immunodéficience humaine
insuffisance rénale chronique
obésité
syndrome métabolique

Maladie, symptômes et/ou signes cliniques et biologiques

les plus associés à l'hypogonadisme : libido réduite
raréfaction des érections spontanées, dysfonction érectile²
bouffées de chaleur de type ménopausique
caractères sexuels secondaires diminués
inconfort mammaire, gynécomastie
réduction de la pilosité, affinement de la peau
taille diminuée/ostéoporose - ostéopénie, fracture peu traumatique

autres manifestations associées, moins spécifiques :

anémie normochrome normocytaire légère dans les valeurs féminines
arthralgies
capacité intellectuelle diminuée, faible concentration, trouble de la mémoire
fatigue physique et psychique, vitalité diminuée
graisse corporelle augmentée, obésité abdominale
humeur déprimée
irritabilité, anxiété
masse et force musculaires diminuées
performance physique et de travail diminuées
trouble du sommeil

[156]¹, [48]², [12, 18, 32, 46, 86, 136]

(1) les facteurs de risque d'hypogonadisme doivent être recherchés et traités (grade A, niveau IV)

(2) non corrigée par inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase et autres étiologies potentielles éliminées (maladie cardiovasculaire, diabète, syndrome métabolique, hyperprolactinémie, troubles psychiques / relations de couple, toxicomanie, prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)

IV.1.1.2- Définition biologique

Il n'y a pas de seuil de testostéronémie spécifique du DALA ou ajusté à l'âge unanimement défini. Dans la littérature il est abondamment souligné la nécessité de déterminer un seuil de testostéronémie pour les hommes vieillissants en bonne santé. Ce seuil tiendrait compte des changements liés à l'âge de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (HHT), dont les changements de la sensibilité des organes cibles aux androgènes [25,73,74,100,124,145,163]. Pour les hommes de 20 à 40 ans en bonne santé, la limite inférieure de la norme de testostéronémie est définie par le seuil sous lequel les valeurs de testostéronémie sont présentes chez moins de 1%. Par pragmatisme pour les hommes plus âgés, la limite inférieure de la testostéronémie communément acceptée est 2 à 2.5 déviations standard (DS) au-dessous.

Normes pour l'adulte jeune [29,91,146]

TT = 10.4 à 34.7 nmol/l (3-10 ng/ml) et limite inférieure 11nmol/l (3.2 ng/ml)
 TL = 0.24 à 1.46 nmol/l (0.07-0.42 ng/ml) et limite inférieure 0.225 nmol/l (0.065 ng/ml)
 TB = 2.4 à 11.8nmol/l (0.7-3.4 ng/ml) et limite inférieure 5.2 nmol/l (1.5 ng/ml)
 TT < 6 à 8 nmol/l (1.7 à 2.3 ng/ml) caractérise un hypogonadisme sévère

Valeurs limites communément acceptées pour les hommes d'âge mûr et âgés [6,12,13,156]

TT > 14-17.4 nmol/l (4-5 ng/ml) = pas d'hypogonadisme

TT < 6.9-12 nmol/l (2-3.5 ng/ml) = hypogonadisme

TT entre 6.9-12 et 14 nmol/l et TL < 0.225-0.310 nmol/l = hypogonadisme

consensus conjoint ISSAM* : TT < 8 nmol/l, ou TT [8-12 nmol/l] et TL < 0.225 nmol/l
 les seuils de TB dépendraient de la méthode utilisée

TT: testostérone totale ; TL: testostérone libre ; TB: testostérone biodisponible ; $nmol/l = ng/ml / 0.288$
 (*) International Society for the Study of Aging Male [156]

La Massachusetts Male Aging Study (MMAS) est une étude prospective randomisée sur la santé et le fonctionnement endocrinien des hommes, portant sur 3339 hommes âgés de 40 à 79 ans vivant dans la communauté de Boston. 50% de la cohorte présente une testostérone totale (TT) circulante supérieure à 17.2 nmol/l (4.96 ng/ml) et 90% une TT comprise entre 9 et 27.7 nmol/l (2.59-7.98 ng/ml) [100].

En pratique clinique, dans plus de 20 à 50% des cas, l'évaluation hormonale montre un état subnormal d'insuffisance testiculaire ou d'insuffisance testiculaire compensée. L'insuffisance testiculaire subnormale associe une testostéronémie totale à la limite inférieure de la norme laboratoire (*chaque laboratoire établissant ses propres normes*), une sex hormone binding globulin (SHBG) sérique augmentée dans les valeurs féminines, et une hormone lutéinisante (LH) sérique à la limite supérieure de la normale (*usuellement comprise entre 5 et 9 à 34 UI/l*). L'insuffisance testiculaire compensée associe une testostéronémie totale dans la norme laboratoire, une SHBG sérique dans les valeurs masculines (*entre 13 et 55 à 71 nmol/l*) et une LH sérique élevée [27,46,73].

Niveaux de testostéronémie et symptômes évocateurs d'hypogonadisme chez les hommes d'âge mûr et âgés

Wu et al., European Male Aging Study [163] : Etude multisite portant sur 3219 hommes résidents de la communauté ou patients de soins primaires âgés de 40 à 79 ans (âge moyen 59.7 ans) ; symptômes mesurés à l'aide d'une liste de 9 symptômes sexuels, physiques et psychologiques

Les symptômes sont montrés spécifiques de seuils de testostéronémie sous lesquels ils surviennent :

- le seuil de TT associé au symptôme "fréquence des érections matinales diminuée" est de 11 nmol/l
- le seuil de TT associé au symptôme "dysfonction érectile" est de 8.7 nmol/l
- le seuil de TT associé au symptôme "fréquence des pensées sexuelles diminuée" est de 8 nmol/l

Kratzlik et al., Androx Vienna Municipality study [76] : Etude portant sur 664 hommes volontaires employés de la municipalité âgés de 40 à 60 ans ; symptômes mesurés par questionnaire AMS¹

Risque de symptômes somatiques :

- augmenté de 49% quand la TB c diminue de 1 ng/ml (0.288 nmol/l)
- diminué de 33% quand la TB c augmente de 1 ng/ml

Odds ratio de symptômes somatiques :

- augmenté de 8.2% par année d'âge supplémentaire $p < 0.001$
- augmenté de 8.7% par kg/m² d'IMC additionnel $p < 0.001$

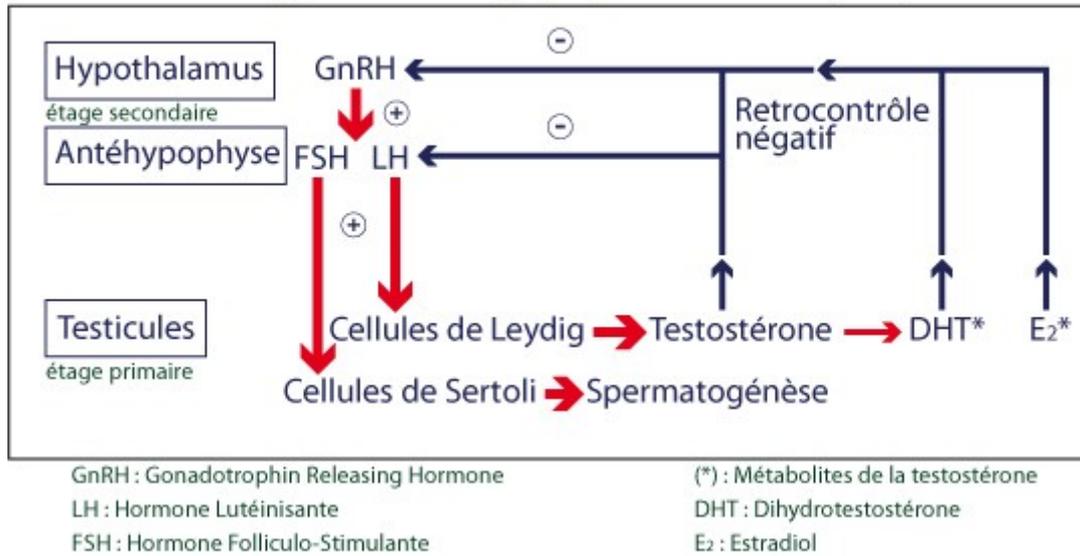
Déclin de la TT de 3.2% par an pour chaque augmentation de 1 kg/m² de l'IMC

Déclin de la TB c de 1.3% par an pour chaque augmentation de 1 kg/m² de l'IMC

(1) Aging Male's Symptoms scale présenté en annexe 7

IMC : indice de masse corporelle ; p : degré de signification ; TB c : testostérone biodisponible calculée ; TT : testostérone totale

Axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire [146]

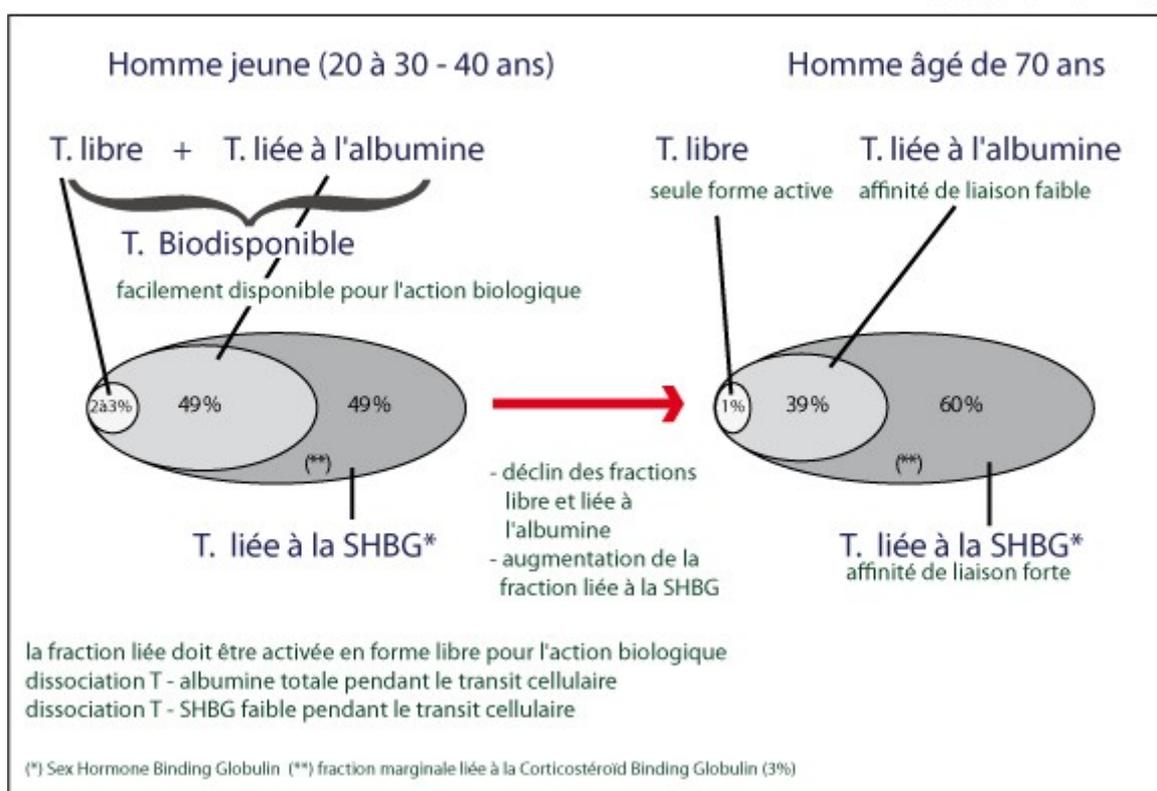


Une étude de population transversale européenne sur les caractéristiques cliniques et facteurs de risque spécifiques du DALA, montre que l'hypogonadisme primaire pourrait être la véritable forme de celui-ci, et qu'il serait précédé d'un état d'hypogonadisme compensé [140]. L'analyse des données des 3219 participants âgés de 49 à 71 ans, identifie 4 statuts hormonaux biologiques. 77% des participants sont eugonadiques avec pour certains des symptômes DALA-like ($TT > \text{ou} = 10.5 \text{ nmol/l}$ et $LH < \text{ou} = 9.4 \text{ UI/l}$ valeur supérieure du groupe le plus jeune de la cohorte âgé de 40-44 ans). 2% des participants présentent un hypogonadisme primaire (ou testiculaire) dont la prévalence augmente avec l'âge et l'existence d'une ou plusieurs comorbidités ($TT < 10.5 \text{ nmol/l}$, $LH > 9.4 \text{ UI/l}$). Il est significativement associé à une libido diminuée. 11% des participants présentent un hypogonadisme secondaire (ou hypothalamo-hypophysaire) non associé à l'âge, mais à une dysfonction érectile ($TT < 10.5 \text{ nmol/l}$, $LH < \text{ou} = 9.4 \text{ UI/l}$). La probabilité de survenue de la dysfonction érectile est plus élevée en cas d'obésité et d'existence d'une ou plusieurs comorbidités. 9.5% des participants présentent un hypogonadisme compensé qui est précurseur d'un hypogonadisme primaire, comme l'est l'état d'hypothyroïdie subclinique ($TT > \text{ou} = 10.5 \text{ nmol/l}$ et $LH > 9.4 \text{ UI/l}$). Il est associé à l'âge, aux symptômes physiques et aux niveaux de SHBG les plus élevés.

L'hypogonadisme mixte est un cinquième statut hormonal également décrit dans la littérature et souvent assimilé à l'hypogonadisme secondaire. Il résulterait de réponses testiculaires réduites aux stimuli gonadotropes, couplées à une compensation hypothalamo-hypophysaire incomplète de la chute des niveaux de testostérone (*niveaux de testostérone abaissés, LH normale ou à la limite inférieure basse*) [12,43].

IV.1.1.3- Critères diagnostiques

Evolution des fractions de la testostérone circulante (T) [32,86,146]



Le diagnostic de DALA requiert la présence d'un ou plusieurs signes et symptômes évocateurs de déficit en testostérone (*grade A, niveau III suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM en annexe 3*). La symptomatologie doit être confirmée par une testostéronémie basse en dehors d'un épisode pathologique aigu. Le bilan étiologique doit tenir compte des antécédents médicaux et du mode de vie (*grade A, niveau III*) [13,18,156].

L'évaluation de première intention recommandée est celle de la TT, bien que les niveaux sériques de la TL ou de la TB soient un meilleur reflet de l'imprégnation androgénique. Le dosage de la TL ou de la TB est recommandé d'emblée dans les situations cliniques où les

niveaux physiologiques de SHBG sont altérés, comme l'obésité. Le prélèvement doit être réalisé le matin à jeun entre 7 et 11 heures (*grade A, niveau II a*). Le résultat doit être confirmé par un deuxième dosage (*à 2 à 4 semaines*), accompagné du dosage sérique de la LH pour caractériser l'hypogonadisme [18,156]. En cas de TT comprise entre 6.9-12 et 14 nmol/l, il est recommandé d'affirmer le diagnostic d'hypogonadisme par l'évaluation de la TL calculée ou mesurée par dialyse à l'équilibre (*grade A, niveau II b*) [156]. Un dosage de la prolactinémie, de la saturation en fer et une IRM de la selle turcique doivent être réalisés en cas de TT inférieure à 5.2 nmol/l (*1.5 ng/ml*) ou de suspicion d'hypogonadisme secondaire (*grade B, niveau III*) [18,156].

IV.1.2- Physiopathologie

Les mécanismes du déclin androgénique et les modes d'action de la testostérone sont détaillés dans les encadrés pages 24 et 25.

IV.1.2.1- Physiologie

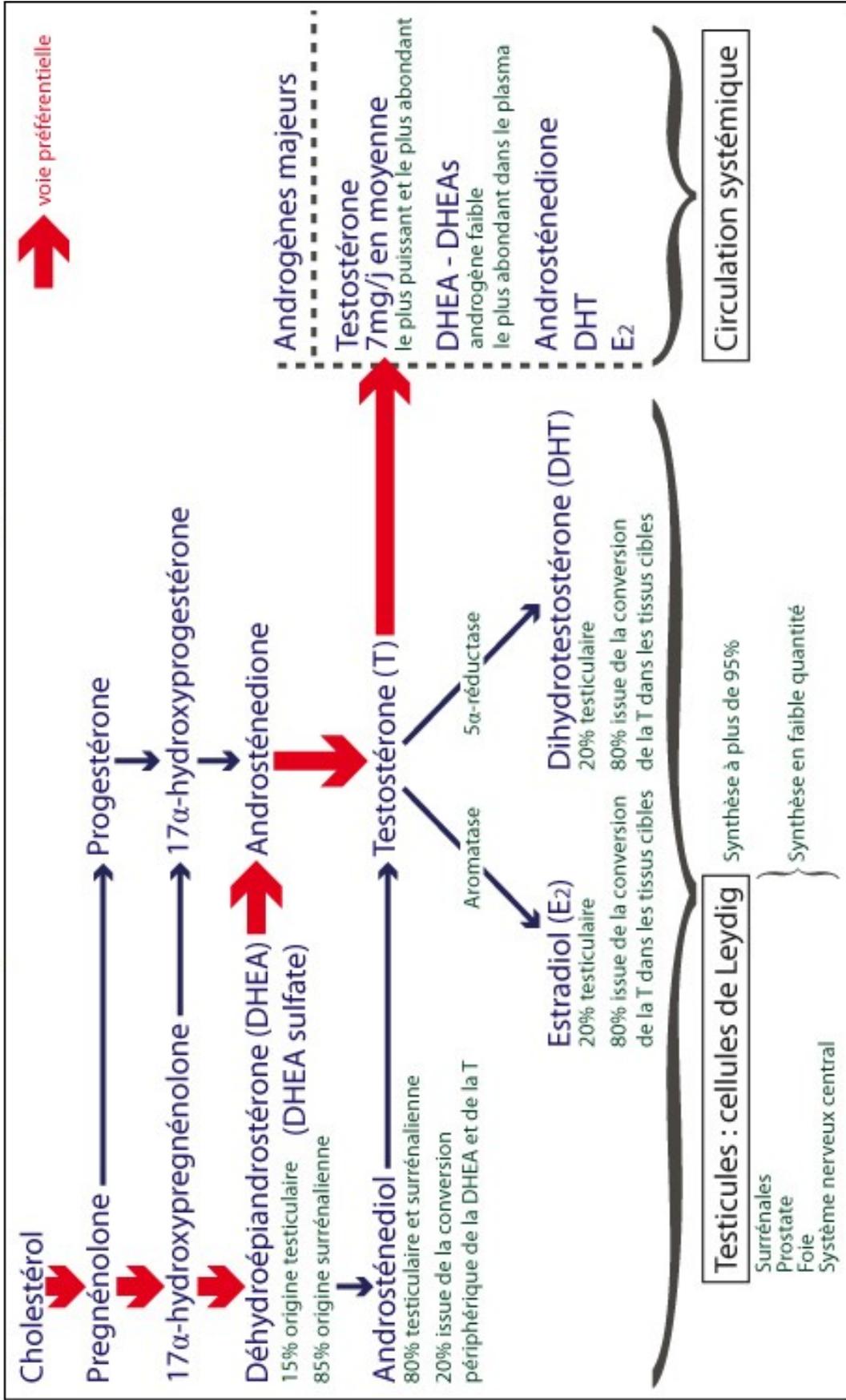
Le déclin graduel progressif des niveaux d'androgènes circulants au cours du vieillissement masculin est établi (*40 études transversales et plusieurs études longitudinales*). Il reflète le déclin de la fonction hypothalamo-hypophysaire et testiculaire. La lente baisse de production et d'utilisation périphérique de la testostérone peuvent être considérées comme physiologiques. Le déclin hormonal reste longtemps silencieux. Son installation et sa vélocité sont variables d'un individu à l'autre. Le déficit biologique (*ou l'hypogonadisme*) qui est partiel, ne survient que chez une proportion d'hommes. Le DALA apparaît lorsque l'hypogonadisme retentit sur les fonctions directement liées au rôle physiologique de la testostérone (*l'androgène majeur*). L'identification et la suppression de situations prédisposantes (*principalement la iatrogénie médicamenteuse*) peut favoriser la réversibilité du DALA (*régression des symptômes ou normalisation des niveaux de testostérone* [29,46,84]. La variabilité interindividuelle détermine également la sensibilité aux variations androgéniques des tissus cibles (*système nerveux, prostate, moelle osseuse, os, muscles, tissu*

adipeux, paroi vasculaire, peau). Elle détermine le niveau de testostérone sous lequel les symptômes surviennent. Ainsi, beaucoup d'hommes conservent des niveaux de testostérone dans les valeurs d'eugonadisme (*telles que communément définies*). Beaucoup d'autres devenus hypogonadiques restent asymptomatiques. Certains hommes à niveaux de testostérone normaux bas sont symptomatiques [12,13,104,142]. Dans deux études de populations d'hommes vivant dans la région de Boston et la province de Liège, 38 à 79% des hommes de 50-54 ans à 60-66 ans ont des symptômes attribuables à un hypogonadisme (*hypogonadisme biologiquement confirmé ou non*). 15 à 48% ont un hypogonadisme asymptomatique [8,33,142].

Les polymorphismes de la SHBG, de l'aromatase (*enzyme de conversion de la testostérone en E2*) et des gènes du récepteur des androgènes (RA), influencent la variabilité inter-individuelle du déclin de la testostérone. Il existe une association entre ces polymorphismes et les concentrations de TT, TL et estradiol (E2). Des variations minimales des gènes du RA semblent avoir des conséquences sur la sensibilité tissulaire aux androgènes et sur leur activité (*testostérone et son métabolite, la dihydrotestostérone (DHT)*). Les conséquences structurelles et fonctionnelles sont importantes.

Le polymorphisme de la séquence de répétition du trinuécléotide CAG du gène du RA semble induire une variabilité de la vitesse du déclin de la testostéronémie. Plus la séquence de répétition CAG est courte, plus la capacité d'activation du RA pourrait augmenter (*d'où un rétrocontrôle négatif de production de testostérone augmenté*). Plus la concentration de testostérone diminue avec l'âge, et plus la résistance aux androgènes du RA pourrait augmenter [32,73,147].

Synthèse des stéroïdes sexuels [43,165]



5 α -réductase : plus abondante dans la prostate, les testicules, la peau
 Aromatase : plus abondante dans le tissu adipeux, le foie, l'os, certains noyaux du système nerveux central

Processus du vieillissement physiologique conduisant à la réduction de la testostéronémie et de l'imprégnation tissulaire en androgènes [32,46,73,86,158]

- **Insuffisance testiculaire**

Altération et diminution du nombre de cellules de Leydig (*fibrose augmentée, perfusion diminuée*)

Réduction de la capacité de réponse testiculaire à la stimulation par l'hormone lutéinisante (LH)

Rythme circadien de sécrétion de testostérone émoussé, avec perte du pic matinal de sécrétion (*amplitude de variation circadienne des taux plasmatiques chez l'adulte en bonne santé normalement de 35% ; de 15 à 20% chez l'homme âgé*)

→ Ces altérations conduisent à une réduction de la production de testostérone ; cette réduction peut ne pas se traduire par une baisse de la testostéronémie, du fait d'une réduction âge-dépendante de la clairance métabolique de la testostérone.

- **Production androgénique surrénalienne diminuée** (*précurseur déhydroépiandrostérone (DHEA)*) par altérations structurelles

- **Perte de la sensibilité des tissus cibles à la testostérone et à la dihydrotestostérone (DHT)**

Déséquilibre des activités enzymatiques intracellulaires avec accroissement de l'activité de l'aromatase qui convertit la testostérone en estradiol (E2), et réduction de l'activité de la 5 α -réductase qui convertit la testostérone en DHT ; ce qui conduit à une élévation du rapport intracellulaire E2/DHT dont le rôle physiopathologique semble plus important que les variations hormonales plasmatiques

→ Rétrocontrôle négatif de l'E2 sur l'axe hypothalamo-hypophysaire participant à la réduction de production de testostérone, et action de la testostérone antagonisée

Réduction de son utilisation périphérique par réduction de la concentration tissulaire et de la sensibilité du récepteur des androgènes (*testostérone et DHT*)

→ Similitude des changements testiculaires observés, avec les changements pancréatiques lors de l'installation du diabète : diminution des niveaux de production de testostérone et DHT, combinée à une résistance à la testostérone et à la DHT ; hypertrophie, hyperplasie compensatoire des cellules de Leydig

- **Dysfonctionnement de la régulation neuroendocrine**

Plus grande sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire au rétrocontrôle négatif de la testostérone et ses métabolites (*DHT et E2*)

Sécrétion pulsatile de gonadotrophin releasing hormone (GnRH) atténuée, par réduction du nombre de neurones hypothalamiques fonctionnels, et/ou recrutement et/ou synchronisation moins efficaces, et/ou régulation négative de l'activité des neurones par des facteurs locaux ou systémiques

Diminution de la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH ; élévation lente, mais inadéquate, de la LH qui devient plus marquée après 70 ans, et émoussement du rythme circadien de sécrétion de LH (*dérégulation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH*)

Insuffisance de stimulation des cellules de Leydig

→ **Ces altérations conduisent à une dérégulation de la production de testostérone**

- **Augmentation progressive de la concentration sérique de la SHBG**

L'augmentation de la sex hormone-binding globulin ou testo-estradiol-binding globulin, protéine de liaison des stéroïdes, entraîne une augmentation de la capacité de liaison à la testostérone circulante, d'où un déclin plus marqué de la testostérone libre ; sa très forte affinité pour la testostérone amplifie la disponibilité de l'E2 pour les tissus, d'où un accroissement de l'action oestrogénique (*gynécomastie, hypertrophie prostatique*).

Son augmentation pourrait être due au déclin lié à l'âge du niveau d'hormone de croissance (GH) circulante ou du facteur de croissance insuline-like-1 (IGF-1) ; en plus de l'âge, la synthèse de SHBG est accrue par les corticoïdes, la thyroxine, les acides gras saturés, les xénoestrogènes ; elle est réduite par l'obésité, l'insuline, certains médicaments, un régime riche en protéines et pauvre en hydrate de carbone.

La SHBG intervient également comme médiateur dans un système de signalisation cellulaire membranaire des stéroïdes (*adénoside monophosphate cyclique (AMPc)*), indépendant du récepteur des androgènes et de l'E2.

Modes d'action de la testostérone [18,43,73,123,124,145,146,150,165]

La testostérone agit directement sur les cellules cibles et indirectement après sa conversion intracellulaire par l'intermédiaire de ses métabolites estradiol (E2) et dihydrotestostérone (DHT).

La testostérone a un mode d'action non génomique, par action directe sur la membrane cellulaire, la modulation de l'activité de canaux ioniques et de récepteurs membranaires qui interagissent avec les macromolécules de transmission du signal intracellulaire. Ce mode d'action aboutit à l'activation/inhibition de molécules intracellulaires (phosphorylation/déphosphorylation, méthylation/déméthylation, acétylation/déacétylation) et l'activation de seconds messagers.

La testostérone a un mode d'action génomique, médié par son récepteur nucléaire spécifique, le RA. L'E2 se lie au récepteur des oestrogènes (RE). La testostérone et la DHT (*à action androgène plus forte*) se lient au récepteur des androgènes (RA). Le complexe hormone stéroïde-récepteur spécifique agit comme un facteur transcriptionnel en se liant aux séquences spécifiques de l'ADN génomique, pour sa transcription en ARN messager. Ce mode d'action aboutit à la régulation de l'expression de gènes pour la synthèse de nombreuses enzymes structurelles et de protéines récepteurs (*dont le RA lui-même*). Il contrôle les programmes cellulaires, l'organisation et les réseaux cellulaires. La concentration de RA est influencée par l'âge et le niveau d'androgènes.

Le RA est composé de 3 domaines (*domaine N terminal de transactivation, domaine de liaison à l'ADN, domaine de liaison à l'hormone*). Il présente des polymorphismes de son génome codant pour son domaine N terminal, qui régule l'activité de transcription du RA. Le polymorphisme le mieux connu est celui de la longueur de répétition du triplet nucléotidique CAG (*cytosine-adénine-guanine, dans l'exon 1 du gène du RA localisé sur le chromosome X*). Le trinuécléotide CAG code pour la glutamine du domaine N terminal du RA. Plus la chaîne de répétition du triplet CAG est courte, plus la chaîne polyglutamine serait courte et plus l'activité du RA serait forte, avec possiblement une action androgénique globale plus forte. Une séquence de répétition de 9 à 19 triplets CAG pourrait avoir un effet hypergonadique. Une séquence de 19 à 37 triplets pourrait avoir un effet eugonadique. Une séquence de plus de 38 triplets pourrait avoir un effet hypogonadique (*mais la corrélation longueur de la chaîne de répétition CAG et niveau de testostérone est non uniformément montrée*). La longueur de la chaîne polyglutamine, codée par la chaîne de trinuécléotides CAG, varie normalement de 9 à 38 résidus. Les sujets noirs ont une chaîne de 18 à 20 résidus glutamine ; les sujets blancs ont une chaîne de 21 à 22 résidus glutamine, et les sujets asiatiques ont une chaîne de 22 à 23 résidus glutamine.

IV.1.2.2- Interaction vieillissement, comorbidités, habitudes de vie et DALA

Caractéristiques cliniques de l'hypogonadisme masculin et symptômes communément rapportés au vieillissement masculin	
Hypogonadisme	Vieillessement
Libido basse	Libido diminuée
Dysfonction érectile	Dysfonction érectile
Masse grasse augmentée	Masse grasse augmentée
Perte de force musculaire	Perte de force musculaire
Ostéoporose	Masse osseuse réduite
Fréquence du rasage réduite	Dépression
	Déclin cognitif
	Maladie cardiovasculaire accrue
	Résistance à l'insuline

D'une part, il existe un chevauchement important entre les symptômes de DALA et les symptômes non spécifiques classiquement attribués au vieillissement. D'autre part, en pratique clinique, les hommes qui présentent des symptômes évocateurs de DALA, ont souvent des comorbidités et des concentrations sériques de testostérone normales basses [97]. De nombreuses comorbidités interfèrent directement avec les niveaux sériques d'androgènes et la symptomatologie du déficit en testostérone (*hypertension artérielle, hyperlipidémie, coronaropathie, maladie du tractus urinaire bas ou prostatique, maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie rénale chronique, infection à VIH*). Beaucoup d'études épidémiologiques montrent l'existence d'un lien, dans les deux sens, entre les niveaux d'androgènes chez les hommes et la maladie cardiovasculaire, le syndrome métabolique, le diabète, l'ostéoporose, la fragilité et la maladie d'Alzheimer [15,33]. Le processus de vieillissement en lui-même engendre de nombreuses altérations hormonales. Leurs mécanismes ne sont pas tous complètement compris [84]. Des facteurs se surajoutent au processus de vieillissement, induisant des troubles organiques et psychologiques avec un impact significatif sur le bien-être [31,32,34,148]. Ils sont :

- les maladies chroniques
- les stress physiques et psychiques prolongés et répétés
- les habitudes de vie (*sédentarité, consommation excessive d'alcool, tabagisme, activité sexuelle non maintenue, alimentation*)
- des facteurs génétiques
- des facteurs socio-économiques (*activité sociale diminuée, difficultés professionnelles, évènements familiaux comme le départ des enfants du foyer, statut marital*)
- des facteurs environnementaux (*effets des xénoestrogènes et antiandrogènes non exclus*)

Ces facteurs pourraient prédisposer à la survenue d'un DALA plus précoce et plus marqué.

Une étude longitudinale randomisée portant sur les hommes âgés de 40 à 69 ans de la communauté de Boston, analyse la contribution du vieillissement, de l'état de santé et du mode de vie sur les changements de la testostéronémie et de la SHBG sérique. Elle montre que le déclin des niveaux de testostérone sérique semble être un aspect essentiel du processus de vieillissement. Les changements de composants spécifiques de la santé et du mode de vie semblent avoir un impact tout aussi important voire plus important que les effets du vieillissement à court et moyen terme. Dans l'étude, la survenue d'un diabète, l'instauration d'une polymédication (*plus de 6*), le gain de poids, la perte du conjoint sont associés à une accélération du déclin de la testostérone sérique totale et libre [148].

Impact des facteurs santé et mode de vie sur le déclin androgénique

Travison et al. [148] : Analyse des données de l'étude MMAS*, étude de population longitudinale randomisée des hommes âgés de 40 à 69 ans de la communauté de Boston

Déclin par décennie des niveaux de testostérone dans la cohorte :

-14.5% pour la TT (*IC95%*, -16.3 à -12.6%)

-27% pour la TL c (*IC95%*, -29.1 à -25%)

Déclin par décennie des niveaux de testostérone chez les hommes en bonne santé (sans maladie chronique grave, moins de 6 médicaments, non tabagique, non consommateur excessif d'alcool, non obèse) :

-10.5% pour la TT (*IC95%*, -14 à -7%)

-23% pour la TL c (*IC95%*, -26.9 à -18.7%)

RR de chute de la TT sous le seuil de 10.4 nmol/l en cas de survenue de diabète au cours des 8.9 ans de suivi médian = 2.61

Déclin par kg/m² additionnel d'IMC des niveaux de testostérone, par rapport à l'absence d'augmentation de l'IMC :

-2% pour la TT *p* < 0.001

-0.6% pour la TL c *p* = 0.002

Déclin supplémentaire des niveaux de testostérone en cas :

d'augmentation des médicaments à 6 et plus : -6% pour la TT (*IC95%*, -12.1 à -1%) *p* = 0.03

-8.8% pour la TL c (*IC95%* -15 à -2.6%) *p* = 0.003

de perte de l'épouse : -11% pour la TT (*IC95%*, -17.3 à -4.6%) *p* < 0.001

-9% pour la TL c (*IC95%*, -16.3 à -2.3%) *p* = 0.005

(*) Massachusetts Male Aging Study, menée de 1987 à 2004, suivi médian de 8.9 ans entre T1 et T2, de 6.3 ans entre T2 et T3 ; effectif 1667 à T1, 947 à T2, 584 à T3

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; IMC : indice de masse corporelle ; *p* : degré de signification ; TT : testostérone totale, TL c : testostérone libre calculée ; RR : risque relatif

Ainsi, une distinction peut être faite entre le processus de vieillissement physiologique et le « phénomène para-vieillessement » accessible à des mesures de prévention. Cependant, les études n'établissent pas de lien de causalité : la part du rôle du vieillissement physiologique et des changements liés au phénomène para-vieillessement dans le déclin de production et d'activité de la testostérone reste peu claire et controversée. Il n'est pas clairement défini que le DALA soit un trouble pathologique ou une manifestation normale du vieillissement physiologique. Il n'est pas clairement défini qu'il soit un facteur ou cofacteur de développement de maladies ou une conséquence de maladies [33,35,43,46,98,100,148,158].

Interaction mode de vie, maladies ou facteurs de risque, et testostéronémie
[19,31,32,34,43,98,131,136,147,156,158]

Facteurs génétiques

Les individus d'une même famille présentent des niveaux de testostérone similaires, en comparaison de ceux des individus sans lien familial. Les polymorphismes de la sex hormone-binding globulin (SHBG), de l'aromatase, des gènes du récepteur des androgènes (RA) influencent la variabilité interindividuelle du déclin de la testostérone. Les polymorphismes génomiques du RA affectent aussi les effets de la testostérone médiés par l'activité transcriptionnelle du RA (*activation de l'ARN polymérase*).

Alimentation

Le végétarisme est associé à des niveaux sériques de SHBG et testostérone totale (TT) plus élevés que le non-végétarisme ou un régime alimentaire riche en viande. Mais les niveaux de testostérone libre (TL) ne sont pas significativement différents.

La consommation excessive d'alcool à court ou long terme

Elle est associée à une réduction dose-dépendante des niveaux de testostérone de 19 à 27%, et à une augmentation dose-dépendante de l'estradiol (E2). A l'arrêt de l'intoxication alcoolique, elles sont réversibles vers des niveaux normaux. Mais à long terme les dommages sur les cellules de Leydig et Sertoli peuvent être irréversibles.

Tabagisme

Il est associé à des niveaux de SHBG, TT élevés, à tout âge. La consommation de 10 cigarettes ou plus par jour, augmente TT et SHBG respectivement de 15% et 22%, sans différence des niveaux de TL entre fumeurs et non fumeurs.

Stress physique

Un surentraînement ou exercice physique vigoureux, est associé à une élévation réversible des niveaux de SHBG et TT, sans modification des niveaux de TL.

Stress mental

Il est associé à des niveaux de TT bas, par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire (*réduction de sécrétion hypothalamique de GnRH*). La réduction du stress est associée à une élévation des niveaux de TT.

(suite)

Obésité

Elle est associée à une diminution des niveaux de SHBG, TT et TL, proportionnelle à l'augmentation de l'indice de masse corporel (IMC). Il existe une corrélation entre les niveaux de testostérone bas et l'IMC, la circonférence abdominale, et le ratio abdomen/hanche. 64% des hommes obèses ont une TT et TL basses.

Le jeûne induit une diminution des niveaux de testostérone par inhibition du pulse de gonadotrophin releasing hormone (GnRH).

Maladie aiguë

Elle induit une diminution profonde et généralement passagère des niveaux de TL.

Maladie chronique

Elle présente une fréquence élevée de niveaux de testostérone bas.

Diabète : une corrélation inverse existe entre taux de glycémie et niveau de testostérone. Des concentrations de testostérone basses sont prédictives du développement d'un diabète de type 2. Entre 33% et 50% des hommes avec diabète de type 2 ont un hypogonadisme, le plus souvent secondaire.

Maladie cardiovasculaire : des niveaux de testostérone bas sont associés à une incidence augmentée d'événements cardiovasculaires, à l'hypertension artérielle, à la dyslipidémie. Il existe une corrélation inverse entre les niveaux de testostérone et la concentration de LDL, triglycéride et fibrinogène. Il existe une corrélation positive entre la concentration de TT ou TL et la concentration de HDL.

Syndrome métabolique (*obésité, hypertension, dyslipidémie, régulation du glucose altérée, résistance à l'insuline*) : dans la majorité des études, il est observé une corrélation forte avec l'hypogonadisme.

Insuffisance rénale chronique : elle induit un hypogonadisme hypogonadotrope avec altération de la sécrétion pulsatile de LH. Entre 50 et 70% des hommes affectés par une insuffisance rénale terminale ont un déficit en testostérone.

Hépatopathie chronique : elle est associée à des niveaux de SHBG augmentés et des niveaux de TL diminués. L'hémochromatose est classiquement accompagnée d'un hypogonadisme par lésion hypophysaire secondaire à la surcharge en fer.

Apnée du sommeil : elle est associée à des niveaux de TT et TL bas secondaires à un hypogonadotropisme. L'hypogonadisme est aggravé par une obésité associée.

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine : 80% des hommes infectés ont des niveaux de LH bas ou normaux bas et 20% ont des niveaux élevés. Entre 20% et 50% des patients avec traitements antirétroviraux de forte activité sont hypogonadiques.

Maladie pulmonaire obstructive chronique : 50% des hommes affectés ont un déficit en testostérone.

Ostéoporose : il existe une association entre l'hypogonadisme et l'ostéoporose. L'E2 est plus fortement positivement et uniformément corrélé à la densité minérale osseuse que la testostérone.

Substances agrochimiques et nombreux médicaments

Ils agissent par inhibition de la synthèse, du transport ou de l'action périphérique de la testostérone, et par inhibition de la libération de gonadotrophines, ou par élévation de la prolactinémie.

Corticothérapie au long court : elle induit une diminution des niveaux de SHBG et une suppression marquée, dose-dépendante, des niveaux de TL, par action centrale et testiculaire (*réduction de la biosynthèse testiculaire de testostérone et inhibition de la libération de LH*).

Opiacés de longue durée d'action : ils sont souvent responsables d'un hypogonadisme secondaire (*possible suppression de la sécrétion de GnRH*).

Substances agrochimiques xénoestrogènes et antiandrogènes : ils affectent l'activité du RA, la synthèse testiculaire et le transport des androgènes.

IV.1.3- Données épidémiologiques

IV.1.3.1- Hypogonadisme acquis (biologique)

La vitesse du déclin hormonal et la prévalence du déficit partiel varient en fonction de la fraction de testostérone circulante considérée, des seuils de concentration retenus, des techniques de dosage utilisées et de la nature transversale ou longitudinale des études (*déclin plus prononcé dans les études longitudinales*).

Le déclin longitudinal de la testostéronémie commence entre 30 et 40 ans. Le déficit biologique ou l'hypogonadisme, qui est partiel, apparaît le plus souvent après 50-60 ans [5,62,84,97,100]. L'augmentation graduelle avec l'âge du niveau sérique de la SHBG, approximativement de 1.6% par an, induit une baisse plus marquée des fractions libre et biodisponible par rapport à la baisse de la TT. Le déclin en TL et TB est en moyenne de 30 à 50% entre 25 et 75 ans [145].

La TT diminue de 0.4, 1 à 2% par an à partir de 30-40 ans, ou reste stable jusqu'à l'âge de 50-55 ans, à partir duquel débute son déclin progressif [35,145]. La TL diminue de 1% à 2.8% par an, à partir de 25 ans [86,93,100]. La fraction de testostérone liée à l'albumine diminue de 2.5.% par an [100]. La TB diminue approximativement de 2% par an, vers un déficit en TB chez 50% des hommes de plus de 55 ans [35].

Deux études transversales, allemande⁽¹⁾ et américaine⁽²⁾, portant sur des patients de centres de soins primaires âgés en moyenne de 59-60 ans (*45 à 72⁽¹⁾- 96⁽²⁾ans*), évaluent à 19⁽¹⁾- 39⁽²⁾% la prévalence d'une TT sérique inférieure à 10.4 nmol/l. Celle d'une TL sérique inférieure à 0.180 nmol/l est évaluée à 40⁽²⁾% [104,120].

Une étude transversale randomisée européenne de population et de patients de centres de soins primaires âgés de 40 à 79 ans évalue à 4% et 17% la prévalence d'une TT sérique inférieure respectivement à 8 nmol/l et à 11 nmol/l [163].

Deux études longitudinales de population, française⁽³⁾ et américaine⁽⁴⁾, d'hommes âgés de 50 à 85 ans et plus, évaluent à 9⁽³⁾% et 22⁽⁴⁾% la prévalence d'une TT sérique inférieure

respectivement à de 8.9 nmol/l et à 11 nmol/l. La prévalence d'un index de testostérone libre inférieur à 1.56-1.96 DS sous la moyenne des hommes en bonne santé âgés de 19-21 à 40-45 ans est évaluée à 13⁽³⁾-39⁽⁴⁾% (*ITL, reflet de la TL et TB*) [65,138].

Il ne semble pas exister de différence statistiquement significative des concentrations ajustées de TT, TB calculée, SHBG selon les ethnies. Il paraît exister une petite différence ethnique de l'activité ajustée de la 5 α -réductase stéroïdienne. Les sujets noirs semblent avoir des concentrations sériques de DHT et des niveaux du ratio DHT/TT significativement plus élevés que les sujets blancs et les sujets hispaniques (*respectivement $p = 0.047$ et 0.016 pour les concentrations de DHT*). Aucune différence n'est trouvée entre les sujets blancs et hispaniques. Les sujets asiatiques auraient une activité de la 5 α -réductase stéroïdienne inférieure à celle des sujets blancs et des sujets noirs [87].

La prévalence de l'hypogonadisme acquis paraît augmenter au cours des dernières décennies. L'incidence croissante de l'obésité dans la population, suggérée pour expliquer cette tendance, ne l'explique pas complètement [97,120]. Dans une étude menée de 1981 à 1989, chez les 70 ans et plus, la prévalence de l'hypogonadisme acquis défini par une TT sérique inférieure à 10.4 nmol/l était estimée à 13% (*pour comparaison, approximativement 28% dans les études citées ci-dessus*) [136]. En 1989 et 1995, la prévalence de l'hypogonadisme défini par une TT sérique inférieure ou égale à 12 nmol/l était estimée à 20-21% chez les hommes de 60 à 80 ans et 37-35% chez les hommes de plus de 80 ans [85,92].

IV.1.3.2- Déficit androgénique lié à l'âge (*syndrome*)

L'évaluation épidémiologique du DALA varie en fonction de sa définition clinique et biologique. En cohérence avec plusieurs études antérieures, l'étude d'un échantillon de 5028 hommes vivant dans la province de Liège en Belgique, montre une augmentation significative de la prévalence du DALA de 40% entre 60 ans et 80 ans. Dans cette étude, le DALA est défini par un test ADAM positif, pour la symptomatologie, et une TL calculée (TL c) inférieure à 0.243 nmol/l [142].

Une étude transversale randomisée européenne de population et de patients de centres de soins primaires âgés de 40 à 79 ans évalue la prévalence du DALA à 2%. Dans cette étude, le DALA est défini par la présence d'au moins 3 symptômes sexuels (*fréquence diminuée des érections spontanées matinales, des pensées sexuelles, et dysfonction érectile*) associée à une TT sérique inférieure à 11 nmol/l ou une TL c inférieure à 0.219 nmol/l. La prévalence du DALA par classe d'âge est évaluée à 0.6% chez les 50-59 ans, 3.2% chez les 60-69 ans et 5.1% chez les 70-79 ans [163].

Dans une autre étude transversale randomisée de population d'hommes âgés de 30 à 79 ans vivant dans la région de Boston, la prévalence du DALA est évaluée à 6%. Dans cette étude, le DALA est défini par la présence d'au moins 1 des symptômes les plus spécifiques d'hypogonadisme, ou au moins 2 des symptômes moins spécifiques, associée à une TT sérique inférieure à 10.4 nmol/l ou une TL c inférieure à 0.174 nmol/l [61].

Dans un échantillon randomisé d'hommes vivant dans la communauté de Boston, le taux d'incidence du DALA est évalué à 5.9/1000 personnes-année entre 40 et 49 ans, 11.2/1000 personnes-année entre 50 et 59 ans et 23.3/1000 personnes-année entre 60 et 69 ans. Le DALA est défini par la présence d'au moins 3 signes ou symptômes évocateurs d'hypogonadisme associée à une TT sérique inférieure à 6.9 nmol/l ou une TL sérique inférieure à 0.310 nmol/l [9].

Les hommes avec DALA ne sont pas observés différents en âge des hommes hypogonadiques asymptomatiques. Mais ils ont plus de comorbidités. Ils sont observés statistiquement significativement plus âgés que les hommes eugonadiques [61].

En terme d'évolution, une étude prospective randomisée de 762 hommes âgés de 40 à 70 ans vivant à Boston, observe une prévalence élevée de rémission du DALA au cours des 7.5 ans de suivi (*55% des sujets éligibles à la rémission*). Dans cette étude, 2/3 des cas de rémission sont attribués à l'élévation de la testostéronémie et 1/3 attribués à la diminution de la prévalence des symptômes, bien que la chance de rémission du DALA diminue avec l'avancée

en âge (*odds ratio de rémission diminué de 40% par décennie d'âge*). La TT initialement inférieure à 6.9 nmol/l ou comprise entre 6.9 et 13.8 nmol/l a augmenté au-dessus de 13.8 nmol/l. Le nombre des symptômes évocateurs d'hypogonadisme est passé d'au moins 3 à moins de 3 symptômes, sans élévation des niveaux de testostérone. Ces rémissions pourraient refléter la variation intra-individuelle de la testostéronémie et les différences de seuil de testostéronémie auquel différents symptômes se manifestent [149].

IV.1.4- Déficit androgénique lié à l'âge et ostéoporose

L'ostéoporose se caractérise par une diminution de la DMO et une détérioration de la micro-architecture osseuse [139].

Chez les sujets âgés de 30 à 60 ans, l'ostéoporose masculine est idiopathique dans 40% des cas. A tout âge, elle est secondaire dans près de 50% des cas [41,139]. La prise de corticoïdes, l'alcoolisme, l'hypogonadisme et les maladies hépato digestives en sont les causes les plus fréquentes [41,89,139,153]. Sa survenue après l'âge de 70 ans sans autre cause d'ostéoporose connue définit l'ostéoporose masculine liée à l'âge [115].

La littérature dispose de peu de données sur la physiopathologie et l'épidémiologie de l'ostéoporose masculine, comparativement à l'ostéoporose féminine [115]. La compréhension de la physiologie et physiopathologie du tissu osseux chez l'homme est incomplète [89,115].

La prévalence de l'ostéopénie chez les hommes de plus de 50 ans est estimée à 37%. L'estimation de la prévalence de l'ostéoporose chez les hommes de plus de 50 ans varie entre 6% et 15% selon les auteurs [41,115]. L'incidence de la fracture de la hanche chez les hommes après 65 ans est estimée à 4-5 /1000 personnes-année, versus 8-10 /1000 chez les femmes [115]. La morbidité et la mortalité consécutives à la survenue de fractures ostéoporotiques sont élevées [73,115,153]. La morbidité est plus sévère chez les hommes que chez les femmes, avec une durée d'hospitalisation et une perte d'autonomie plus importantes, et l'institutionnalisation plus fréquente [73,139,153]. La mortalité est significativement supérieure chez les hommes par rapport aux femmes (*2 à 3 fois plus élevée*) [73,115,139].

L'ostéopénie, l'ostéoporose et la survenue de fractures sont décrites comme étant plus fréquentes chez les hommes hypogonadiques que chez les hommes eugonadiques du même âge [156]. 50% des hommes âgés ayant une fracture de la hanche ont un hypogonadisme, et 20% des hommes de tous âges ayant une fracture vertébrale symptomatique ont un hypogonadisme. L'hypogonadisme est considéré comme l'une des principales causes d'ostéoporose secondaire masculine [153]. Il induit, chez l'homme, une accélération de la perte osseuse et un renouvellement osseux élevé [73]. Les niveaux des marqueurs biologiques du métabolisme osseux sont élevés, principalement ceux de la résorption osseuse [138].

Le vieillissement est associé à des modifications du renouvellement osseux, aboutissant à une perte progressive de la masse osseuse et une augmentation de l'incidence des fractures de la hanche et de la colonne vertébrale [73,89,115,139]. Le déclin lié à l'âge de la masse osseuse, chez les hommes, débute après 60 ans [115]. La masse osseuse est un déterminant majeur des fractures ostéoporotiques, bien que leur étiologie soit multifactorielle [36,153]. Le degré de perte osseuse ou la valeur limite de DMO permettant d'évaluer le risque fracturaire ostéoporotique pour les hommes n'est pas établi [89,115,139]. Du fait d'une plus grande résistance de l'os aux fractures, un même degré de perte osseuse est associé à un risque de fracture inférieur chez les hommes par rapport aux femmes [115]. Cependant, l'association entre la diminution d'1 DS de la DMO de la hanche et un risque accru de fracture multiplié par 2 voire 3 serait démontré [41].

L'ostéoporose masculine liée à l'âge est considérée consécutive à l'altération liée à l'âge du fonctionnement de l'axe HHT. Elle est associée au déficit androgénique partiel qui résulte de ce dysfonctionnement [86,89,115]. L'élévation de la résorption osseuse n'est pas couplée à une élévation adéquate de la formation osseuse [138]. Conjointement au déclin des androgènes, il existe un déclin des oestrogènes pouvant aboutir à un déficit oestrogénique partiel. L'E2 est l'hormone majeure de la régulation de la résorption osseuse [153]. Sa synthèse est directe testiculaire pour 10 à 20%, et indirecte périphérique par l'aromatisation de la testostérone pour

80 à 90% (*tissu adipeux, muscle, cerveau, sein, foie, os*). L'E2 biodisponible est un déterminant majeur dans la pathogénèse de l'ostéoporose liée à l'âge. Il est observé significativement corrélé à la perte osseuse, à la DMO, et aux marqueurs biologiques du renouvellement osseux [89,115,139]. La DMO est également directement liée à la TB. Mais le rôle de la testostérone dans le maintien de la formation osseuse est moins important. Son action sur le tissu osseux est directe et indirecte, en partie médiée par son aromatisation en E2 [153]. La part exacte du rôle direct de la testostérone et de ses métabolites (*DHT et E2*) dans la régulation du métabolisme osseux n'est pas établie. L'utilité clinique de l'évaluation de la concentration sérique d'E2, à la recherche d'un déficit oestrogénique partiel, en cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose n'est pas déterminée. Les kits de dosage actuellement disponibles manquent de sensibilité pour les valeurs basses des normes masculines. Il n'existe pas de normes de référence validées pour les hommes âgés. La valeur seuil d'estradiolémie et la valeur seuil de testostéronémie sous laquelle la DMO peut être altérée ne sont pas établies [89,115].

L'altération liée à l'âge du fonctionnement de l'axe HHT contribue également à une détérioration liée à l'âge de la capacité fonctionnelle. La détérioration de la capacité fonctionnelle (*force musculaire, masse musculaire, équilibre statique et dynamique*) induit un risque accru de chutes [153].

Dans une étude transversale de base communautaire française, portant sur 792 hommes âgés de 50 à 85 ans, les niveaux sériques de testostérone (*TL c et ITL, pas TT*) sont observés être des déterminants de la variabilité des marqueurs biologiques de la formation et de la résorption osseuse [138]. Le niveau sérique de l'E2 (*17 β -E2 total*) est observé être un déterminant uniquement de la variabilité des marqueurs biologiques de la résorption osseuse. En plusieurs sites, la baisse de la DMO est légère, mais statistiquement significative, chez les hommes ayant une TL c inférieure à 0.146 nmol/l, par rapport aux hommes ayant une TL c supérieure à 0.146 nmol/l. Une TL c inférieure à 0.146 nmol/l est associée à un risque accru

statistiquement significatif d'altération de la capacité fonctionnelle et de chutes, qui pourrait augmenter le risque de fracture ostéoporotique.

Il est possible que la baisse liée à l'âge des androgènes surrenaliens, de l'hormone de croissance (GH) et de l'insuline-like growth factor 1 (IGF-1) soit également impliquée dans la diminution de la formation osseuse et la perte osseuse liées à l'âge. Il est possible que IMC bas, tabagisme, inactivité physique, altération du métabolisme de la vitamine D, et hyperparathyroïdie secondaire influencent cette perte osseuse [153].

IV.1.5- Les autres déclin hormonaux de l'avancée en âge

Le tableau clinique communément associé au déficit en testostérone partage des similitudes avec le tableau clinique d'autres déclin hormonaux qui accompagnent également l'avancée en âge. La signification clinique des déficits induits n'est pas complètement comprise. Le bénéfice du traitement de beaucoup de ces déficits n'est pas clair [37,54].

Le vieillissement physiologique masculin s'accompagne d'une réduction progressive exponentielle de la production journalière de GH. Elle est associée à une baisse des concentrations de l'IGF-1, qui est impliqué dans l'action périphérique anabolique et lipolytique de la GH. A plus de 70 ans, le niveau d'IGF-1 est 40% inférieur à celui des hommes de 30 ans. Les mécanismes neuroendocrines de ces baisses de production sont incertains. Une réduction âge-dépendante de la production hypothalamique de GH releasing hormone ainsi que le déclin de la testostérone pourraient être impliqués. Les altérations similaires au phénotype du vieillissement observées chez l'adulte jeune déficitaire en GH suggèrent un état déficitaire manifeste chez les sujets âgés [26,32,37]. Le traitement substitutif par GH a prouvé son bénéfice sur la composition corporelle, la force physique et le bien-être chez le sujet jeune. Mais un lien existe entre l'axe GH - IGF-1 et le développement de cancers. Les effets secondaires du traitement par GH ne sont pas négligeables, et son bénéfice chez l'homme âgé n'a pas été prouvé [26,37].

L'avancée en âge s'accompagne d'un déclin de la thyroïd stimulating hormone (TSH), de la

conversion périphérique de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3), de la sécrétion d'insuline et d'une augmentation des résistances périphériques à l'insuline. A plus de 70 ans, le niveau de TSH est 23% inférieur à celui des hommes de 30 ans. Malgré la réduction de sa sécrétion, le niveau sérique de T4 reste dans les limites de la normale du fait d'une diminution liée à l'âge de sa clairance. Les concentrations de T3 décroissent plus nettement [37,54,92]. Le tableau clinique de l'hypothyroïdie (*ici d'origine secondaire*) présente des similitudes avec celui communément associé au DALA (*dont l'asthénie physique, psychique, intellectuelle*). Les mécanismes du déclin du système thyroïdien ne sont pas clairs [37].

Avec le déclin de l'androgène majeur, il peut exister un déclin de l'E2 et de la déhydroépiandrostérone et son sulfate, les précurseurs de la formation de testostérone et d'E2 dans les tissus périphériques (DHEA, DHEAs). A plus de 70 ans, le niveau de DHEAs et de 17 β -estradiol est respectivement 72% et 35% inférieur à celui des hommes de 30 ans [54,92]. Les mécanismes impliqués dans l'adrénopause et sa conséquence clinique ne sont pas clairs. Le traitement substitutif par DHEA chez les sujets âgés ne montre pas de bénéfice clair [37,54]. Inversement à ces déclin, une augmentation du niveau de cortisol est observée. A plus de 70 ans, le niveau de cortisol est 54% supérieur à celui des hommes de 30 ans [54]. Or le cortisol augmente la synthèse de SHBG et pourrait être responsable de l'altération de structures cérébrales impliquées dans le processus de la dépression.

IV.2- LA MALADIE DEPRESSIVE CHEZ LES HOMMES D'AGE MUR ET AGES

La recherche d'un possible lien entre le DALA, ou l'hypogonadisme acquis, et la maladie dépressive chez les hommes d'âge mûr et âgés, requiert de définir les situations cliniques et le cadre diagnostique de la maladie dépressive dans cette population.

IV.2.1- Cadre diagnostique

Chez les sujets d'âge mûr et surtout âgés, la présentation clinique de la dépression est hétérogène. Son pronostic est mauvais du fait de la surmortalité (*indépendante des facteurs de*

risque comportementaux, de suicide et facteurs socio-démographiques) [57,161]. La présentation clinique de la dépression est spécifique à ces classes d'âge, et certains sous-types sont préférentiels au genre masculin, mais les critères diagnostiques ne diffèrent pas de ceux des sujets plus jeunes [57].

La distinction peut être proposée de la façon suivante :

- **Trouble dépressif majeur**

Le TDM répond aux critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-IV (*critères DSM-IV-TR présentés en annexe 5*). Il présente au moins cinq symptômes dépressifs, dont l'un est au moins une humeur dépressive (*présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours*), ou une perte d'intérêt ou de plaisir (*pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée et presque tous les jours*). Ces symptômes ne doivent pas être imputables à une pathologie somatique ni à la mort d'un être cher. Ils doivent être présents pendant au moins deux semaines [21,57]. Aux États-Unis il touche 1 à 4% des personnes âgées (*moins de 3% en Italie*) et 6 à 32% des plus âgées en maisons de retraite [7,21,111]. La distinction entre trouble précoce récurrent et trouble tardif n'est pas toujours de détermination fiable, mais il est estimé que 30% des troubles seraient à début tardif et 40% seraient à début précoce avec épisodes récurrents [111].

- **Trouble dysthymique**

Ce trouble dépressif chronique léger présente, selon les critères DSM-IV, deux symptômes du TDM pendant au moins deux ans. Le tableau est souvent caractérisé par des symptômes anxio-dépressifs [57]. Sa forme à début tardif touche 3 à 10% des hommes d'âge mûr et âgés et serait plus prévalente chez les hommes que chez les femmes. Cette forme tardive serait moins sensible aux médicaments antidépresseurs. Pour certains auteurs les comorbidités somatiques pourraient rendre vulnérable à sa survenue (*exemple maladie coronarienne, hypogonadisme*) [85]. D'autres considèrent sa forme tardive comme état résiduel de TDM, et sa forme précoce comme un état précurseur du TDM [7].

- **Trouble dépressif mineur**

Le Tdm serait la forme la plus fréquente des dépressions des plus de 65 ans (*2 sur 3*). Il est souvent associé à des pathologies somatiques. Il appartient à la catégorie « trouble dépressif non spécifié » du DSM-IV. Il présente moins de cinq, mais au moins deux des symptômes du TDM (*dont 1 des symptômes centraux*), pendant au moins deux semaines. Tdm et TDM feraient partie d'un continuum. [21,57].

- **Dépression subsyndromique ou subnormale ou subclinique**

Comme le Tdm, elle est particulièrement fréquente, voire la plus fréquente, chez les hommes d'âge mûr et âgés [14]. Elle est proposée par certains auteurs pour les situations dans lesquelles les symptômes ne remplissent pas les critères DSM-IV du TDM ni du trouble dysthymique (TD), mais sont cliniquement significatifs [7,14,57,58]. Pour d'autres auteurs, elle se distingue du Tdm par son absence de tristesse et associe une apathie, un retrait et une perte d'énergie (*syndrome de dépression sans tristesse*) [14,21]. D'autres auteurs, encore, lui attribuent la définition DSM-IV du Tdm. Ils la définissent, également, par un score de 16 ou compris entre 11 et 15 à l'échelle de dépression du centre des études épidémiologiques (CES-D) [21]. Elle est à haut risque d'évolution vers un TDM ou un TD, de morbidité somatique et de mortalité [14,57,58]. En cas de dépression subsyndromique, le risque de diagnostic de TDM à un an est 5 fois plus élevé que celui des sujets contrôles non déprimés [7]. Elle est également associée à une augmentation de l'utilisation et du coût des soins médicaux et de santé mentale [14,57,58].

D'après une étude transversale de population visant à caractériser la dépression subsyndromique, elle pourrait recouvrir un groupe hétérogène de troubles d'un point de vue psychopathologique et étiologique. Elle correspondrait à un état dépressif-like avec moins de symptômes ou moins de continuité des symptômes que dans le TDM ou le TD. Les symptômes seraient également qualitativement différents, avec une angoisse psychologique et une lassitude de vivre, mais moins de pensées suicidaires et de sentiments de culpabilité ou de

dévalorisation [58].

- **Dépression double**

Pour certains auteurs, ce trouble associe un TDM et un TD. Le risque de chronicité est élevé [14]. Fréquemment, le TD précède le TDM, puis au cours du temps les deux troubles deviennent croisés [7].

- **Trouble bipolaire**

Il débute rarement après 65ans [57].

IV.2.2- Caractéristiques cliniques

Les plaintes somatiques et hypocondriaques sont fréquentes. Elles remplacent souvent l'expression spontanée de la souffrance morale. Les signes anxieux sont marqués. Apathie ou fatigue, démotivation et troubles subjectifs de la mémoire et du sommeil sont fréquents. Les plaintes physiques se composent de symptômes respiratoires et/ou cardiaques, de douleurs rebelles diffuses abdomino-digestives, articulaires ou ano-génitales, ou d'une constipation. Parfois la dépression est masquée par les plaintes physiques, le tableau clinique simule alors une pathologie organique. Les symptômes psychologiques restent méconnus s'ils ne sont pas recherchés [57,144]. Dans le grand âge, les pathologies somatiques, qui sont fréquentes, interfèrent souvent avec les troubles de l'humeur [144]. Certains auteurs parlent de somatisation du trouble dépressif ou d'accentuation par le trouble dépressif des symptômes de la maladie concomitante, indépendamment des plaintes hypocondriaques [7].

- **Dépression à début tardif**

Situation clinique la plus fréquente, elle débute après l'âge de 55, 60, ou 65 ans suivant les auteurs chez un sujet sans antécédents de dépression. Elle est associée à des facteurs vasculaires. L'examen neuropsychologique et l'imagerie cérébrale montrent souvent des anomalies (*déficits cognitifs et changements structurels dans les lobes frontaux*). Elle répond moins bien au traitement, voire est à risque particulier de résistance au traitement. Elle est de mauvais pronostic. Le risque de rechutes et d'évolution vers un syndrome démentiel est

important [14,57,111,144]. Elle est souvent comorbide à d'autres pathologies somatiques et psychiatriques, en particulier chez les plus âgés [21]. Comparativement, la dépression à début précoce se caractérise par la présence fréquente de traits de personnalité pathologiques, d'antécédents familiaux de maladie psychiatrique et de relations conjugales dysfonctionnelles [21,144].

- **Dépression vasculaire**

Référencée dans le DSM-IV, elle est considérée comme majeure. Elle est un sous-type de dépression tardive fréquent qui pourrait être prévenu. Elle est associée aux pathologies vasculaires et facteurs de risque vasculaire, et présente des anomalies de la substance blanche à l'imagerie par résonance magnétique [7,57]. Ces anomalies pourraient contribuer à l'interruption de circuits neuronaux associés à la dépression [7]. Elle survient chez 1/3 des survivants d'un accident ischémique [138]. Consécutive à la pathologie vasculaire, elle augmente à son tour le risque d'accident vasculaire cérébral [144]. Ses symptômes sont une perte de motivation ou d'intérêt, des troubles de la fonction exécutive et de l'attention [111].

- **Dépression mélancolique**

Elle présente une prostration et un mutisme, ou une agitation [57].

- **Dépression délirante ou psychotique**

Elle présente des idées délirantes variées [57,144].

- **Dépression hostile**

Elle associe agressivité, anxiété, agitation hostile. Liée à une carence en sérotonine, elle impliquerait un circuit sous-cortical orbito-frontal [57,144].

- **Dépression anxieuse**

L'anxiété est au premier plan et associée à une inhibition de l'action ou une agitation jusqu'à une confusion [57].

- **Pseudo-démence**

Les troubles cognitifs sont au premier plan. Elle évolue souvent vers une démence [57].

Dans la littérature, il est souvent reproché à l'approche catégorielle DSM ou ICD (*classification internationale de la maladie mentale*) de ne pas permettre la prise en compte des états subsyndromiques fréquemment rencontrés en soins primaires. Il est suggéré une approche dimensionnelle tenant compte de la variation quantitative et qualitative des états subsyndromiques, de la transition normalité-pathologique et de la transition progressive entre les formes de trouble dépressif. Les sous-types dépressifs sont parfois décrits comme inscrits dans un continuum clinique symptomatologique relativement homogène. Ils constitueraient ainsi un trouble dépressif majeur pléiomorphe (*de la symptomatologie dépressive subsyndromique, au Tdm, au TD, au TDM, et à la dépression double*) [7].

IV.2.3- Dépression et comorbidités

Dépression, maladie cardiovasculaire et dysfonction érectile sont trois états pathologiques dont l'incidence est grandement liée à la population des hommes vieillissants. Au moins en partie, les changements hormonaux pourraient être responsables de leur survenue [130].

« La dépression fait le lit d'autres pathologies associées au vieillissement » et complique le cours de ces pathologies [21,39,130,144]. Dans certains phénotypes de la maladie dépressive, le stress psychologique pourrait induire une accélération du vieillissement cellulaire (*télomères écourtés*) et une diminution des processus protecteurs et restaurateurs cellulaires, par dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Ce processus pourrait contribuer à certains états pathologiques observés au cours de la dépression. Il pourrait affecter le cortex préfrontal, l'hippocampe, les systèmes cardiovasculaire, cérébrovasculaire, neuroendocrine, métabolique et immunitaire. Il pourrait également contribuer à l'état dépressif lui-même [161]. Inversement, la comorbidité somatique est un facteur de risque de dépression. Les comorbidités et les altérations fonctionnelles et cognitives influencent défavorablement le cours de la dépression [21,78]. La prévalence ou le risque de dépression paraissent plus liés à des pathologies somatiques données, plutôt qu'au caractère invalidant ou à la sévérité de la pathologie [78].

IV.2.3.1- Maladie cardiaque

Bien que le mécanisme du lien n'ait pas été établi, les symptômes dépressifs seraient des facteurs de risque de coronaropathie. Ils seraient prédictifs des évènements cardiaques et augmenteraient le risque de mortalité. Les études épidémiologiques américaines observent une dépression sévère à majeure chez 16 à 37% des sujets atteints de coronaropathie ou d'insuffisance cardiaque congestive, une dépression mineure à légère chez 27% des patients en postinfarctus du myocarde (IDM). Le risque de mortalité post-IDM est multiplié par 4 chez les sujets déprimés par rapport aux non déprimés. Une dépression au moment du cathétérisme cardiaque est observée chez 40 à 50% des patients, qui restent déprimés ou rechutent dans les 12 mois. 17% des sujets avec Tdm meurent de maladie cardiovasculaire. Avec ou sans maladie cardiaque initiale le risque de mortalité d'origine cardiaque est accru en présence d'une dépression. Lorsqu'une dépression est associée à une maladie coronarienne, dans 50% des cas, le premier épisode dépressif est antérieur à la maladie coronarienne (*depuis des années voire des décennies*); dans 50% des cas, la maladie coronarienne est antérieure au premier épisode dépressif [21,78,130,144,]. Le mécanisme de ces associations pourrait impliquer une dysfonction neuroendocrine ou dysfonction de l'activité sympathique du système nerveux autonome [78].

IV.2.3.2- Dysfonction érectile

Il a été mis en évidence une forte corrélation entre la dysfonction érectile et la dépression. Il est suggéré que la dépression peut être un cofacteur significatif de survenue d'une dysfonction érectile [130].

IV.2.3.3- Maladie neurologique

Dans ce cadre, il se peut que la dépression soit sur ou sous-diagnostiquée du fait de similitudes de symptômes entre la dépression et des maladies comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les infarctus cérébraux multiples. Il est estimé qu'approximativement 50% des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson ou d'accident

vasculaire cérébral ont des symptômes dépressifs. La prévalence du TDM et du TDm est estimée respectivement à 5-15% et 25% dans la maladie d'Alzheimer, 15-20 % et 25% dans la maladie de Parkinson, 20-25% et 25% dans les multi-infarctus cérébraux. Les hypothèses de ces comorbidités sont la réaction au handicap et la conséquence d'un processus neurodégénératif. La présence d'une dépression a un impact péjoratif important sur les symptômes de ces maladies et sur la qualité de vie [21,144]. Dans le cadre d'une démence et de la maladie de Parkinson, la dépression peut être inaugurale et parfois précéder la maladie de plusieurs années [144].

Il est à noter que la dépression au cours de la maladie de Parkinson est désormais considérée comme un des traits de la maladie. Cependant, elle a son évolution propre, ne répond pas à la lévodopa, mais est sensible aux antidépresseurs sérotoninergiques [144].

IV.2.3.4- Cancer

La première hypothèse proposée concerne les altérations de l'axe HHS. Par rapport aux sujets non déprimés, les sujets déprimés présentent des niveaux moyens de cortisol sur 24 heures élevés et un rythme circadien du cortisol émoussé. La deuxième hypothèse est la diminution de l'immunité à médiation cellulaire, par effets suppresseurs de l'activation chronique de l'axe HHS [78].

IV.2.4- Données épidémiologiques

Les symptômes de troubles dépressifs légers sont décrits comme étant fréquents chez les hommes de plus 50 ans [126]. Aux Etats-Unis, 8 à 27% des patients d'âge mûr et âgés de centres de soins primaires ont des troubles dépressifs subsyndromiques [132]. Avec l'avancée en âge, la fréquence des symptômes dépressifs et l'incidence des formes de dépression non majeure, mais cliniquement importante croissent. A contrario la prévalence du trouble dépressif majeur paraît décroître [7,58,130].

En France, la dépression touche (*femmes et hommes confondus*) 13% de la population des plus de 65 ans, 30% des sujets âgés hospitalisés, et 30 à 50% des sujets âgés en institution. Elle

donne lieu à 34 % de surmortalité dans les 2 à 4 ans, surtout en cas de pathologie chronique ou sévère, et à un risque suicidaire augmenté (*multiplié par 10 après 75 ans*) [24].

Le traitement médicamenteux antidépresseur donne 1/3 de rémission complète, 1/3 de réponse partielle et 1/3 de non-réponse (*échec de 2 traitements antidépresseurs bien conduits*). La persistance de symptômes résiduels constitue un risque de rechute 3 à 6 fois plus important, ainsi qu'un risque augmenté de chronicité, de suicide et de maladies cardiovasculaires [24].

Au cours de la vie, la prévalence de la dépression chez les femmes est supérieure à celle estimée chez les hommes. Cependant, après 65 ans, cette différence tendrait à disparaître [37].

Aux États-Unis, le taux de suicide le plus élevé concerne les hommes de plus de 60-65 ans. Il est 3 à 10 fois supérieur à celui des femmes du même âge. Il continue d'augmenter au delà de 65 ans pour doubler à 85 ans, alors que celui des femmes reste stable après 40-65 ans [31,51,122]. Cette tendance serait également observée dans les autres pays et autres cultures [31].

IV.3- LES PISTES ETIOPATHOGENIQUES DE LA MALADIE DEPRESSIVE CHEZ LES HOMMES D'AGE MUR ET AGES

L'identification des voies étiopathogéniques des phénotypes dépressifs, peut permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pharmacologiques ou non [21,51,127,161]. D'autant plus que la prévalence des troubles non répondeurs et partiellement répondeurs reste conséquente.

IV.3.1- Testostérone et système nerveux central

La testostérone est à la fois un stéroïde sexuel capable d'agir sur l'activité neuronale (*stéroïde neuroactif*), et un neurostéroïde synthétisé dans le système nerveux central (*l'enzyme de conversion de l'androsténone, précurseur, a été identifiée dans la substance blanche sous-corticale du lobe temporal et de l'hippocampe*) [51]. Les stéroïdes neuroactifs (NAS) et neurostéroïdes (NS) interviennent dans la régulation de la fonction neuronale et des processus comportementaux. Certains ont des propriétés neuroprotectrices et des effets sélectifs sur la

neurogénèse. Ils modulent l'expression de gènes par leur action génomique transcriptionnelle, par l'intermédiaire de leur liaison à leur récepteur spécifique, et ils régulent leur propre biosynthèse. Ils modulent l'excitabilité et la plasticité neuronales par une action non génomique médiée par leur liaison aux récepteurs de nombreux neurotransmetteurs et par la modulation des canaux ioniques (*récepteurs de la sérotonine, récepteurs A de l'acide-gamma-aminobutyrique, récepteur sigma 1, canaux ioniques N-méthyl-D-aspartate*). Les NAS et NS précurseurs et leurs métabolites ont des profils pharmacologiques différents. Ils ont des actions agonistes et antagonistes spécifiques de leur structure et divergentes selon leur concentration. D'après les études pré-cliniques, la dérégulation de leur biosynthèse pourrait contribuer aux altérations comportementales et neurochimiques rencontrées dans la dépression. Par exemple, dans l'anxiété et les troubles de l'humeur, certains NS dont des précurseurs de la testostérone joueraient un rôle physiopathologique sur le récepteur GABA_A (*DHEA-DHEAs, progestérone, prégnénolone, 3,5 α -tetrahydroprogestérone sont modulateurs allostériques du récepteur GABA_A*). Les NAS et les neurotransmetteurs amines pourraient être conjointement impliqués dans l'accroissement de la différenciation gliale (*important dans la guérison de la dépression*). De nombreux travaux ont été menés sur la possibilité d'utiliser les niveaux de certains NAS et NS (*dont la DHEA et les stéroïdes α -réduits*) comme indicateurs ou marqueurs neuroendocrines spécifiques de troubles psychiatriques. Par exemple, chez l'animal, le stress social peut diminuer l'expression de la 5 α -réductase, conduisant à une diminution de la biosynthèse cérébrale de modulateurs positifs du récepteur GABA_A (*NS 3,5 α -réduits*). Les NAS et NS paraissent également contribuer aux mécanismes d'action des antidépresseurs et pourraient avoir un potentiel neuropharmacologique dans le traitement des troubles psychiatriques [49,51-53,88,117].

IV.3.1.1- L'hippocampe

L'hippocampe, dont l'implication dans le processus dépressif a été établi, est un des sites cérébraux les plus riches en RA. Le contrôle, en partie par la testostérone, de la plasticité

neuronale de l'hippocampe a été démontré. Les études chez l'animal ont montré des changements des phénotypes neuronaux se traduisant en comportement en fonction des niveaux de l'aromatase cérébrale (*enzyme de conversion de la testostérone en estradiol*). Elles ont montré des effets anxiolytiques et analgésiques de la testostérone dans l'hippocampe médiés par son métabolite 5α -réduit. Elles ont montré l'induction de comportements anxieux-like et dépression-like par l'inhibition du RA ou de la 5α -réductase [49,51].

IV.3.1.2- Le système sérotoninergique

Avec l'avancée en âge, la densité des récepteurs de la sérotonine diminue, sans réduction de la concentration cérébrale en sérotonine [6,24]. Les polymorphismes des gènes du récepteur de la sérotonine réduisent l'influence du stress de la vie sur la dépression. La testostérone paraît influencer les symptômes dépressifs par une action antagoniste sur le récepteur de type 3 de la sérotonine impliqué dans l'anxiété et la cognition (*R5-HT3*). Elle agirait également sur le récepteur de type 2 impliqué dans la dépression et la schizophrénie (*R5-HT2A*), directement et/ou par l'intermédiaire de son aromatisation en E2. La testostérone stimule le métabolisme des récepteurs de la sérotonine et du transporteur de la sérotonine. D'après le modèle animal, l'administration de testostérone produit à court terme un effet anxiolytique et à long terme des effets sur le métabolisme de la sérotonine et ses concentrations dans des régions cérébrales spécifiques. Une augmentation de la densité de R5-HT2A consécutive à la castration de rats mâles, a également été observée [49,51,117,132].

IV.3.1.3- Le système dopaminergique

La dopamine pourrait avoir un rôle de médiateur dans la réponse antidépressive. Il se peut aussi que la densité du transporteur de la dopamine dans le striatum soit associée à l'humeur déprimée. Les études chez l'animal suggèrent une action modulatrice de la testostérone et de ses métabolites sur l'activité dopaminergique (*modulation des concentrations de dopamine, de son stockage et de sa recapture*) [49,51].

IV.3.1.4- Le système noradrénergique

Il est possible que la testostérone ait des effets régulateurs comparables aux effets des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine-oxydase [51].

IV.3.1.5- Vasopressine et ocytocine

Des interactions ont été observées entre la testostérone et ces hormones peptidiques produites par l'hypothalamus. L'ocytocine, aux effets neurocomportementaux sociaux, module l'expression de la 5 α -réductase (*qui convertit la testostérone en DHT, la progestérone en NAS 3alpha-réduits aux possibles effets anxiolytiques et de diminution du stress endogène*). Les études chez l'animal ont montré un dysfonctionnement de l'axe HHS médié par la vasopressine dans le comportement lié à l'anxiété. Il a aussi été montré l'influence de la testostérone sur les changements d'organisation du système vasopressine dans les régions cérébrales à l'origine de certains comportements sociaux [51,52].

IV.3.1.6- L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Les dysfonctionnements de l'axe HHS sont associés au développement et au cours de la dépression. L'élévation des niveaux de cortisol liée à l'âge pourrait induire une atrophie de l'hippocampe et une détérioration cognitive [147]. Des interactions entre les axes HHS et HHT ont été démontrées. Les NAS et NS régulent l'axe HHS et joueraient un rôle dans la réponse au stress. Le modèle animal a montré une action inhibitrice de la testostérone sur l'activité promotrice de la corticotropin-releasing hormone (CRH) [24,49,51,132].

IV.3.1.7- Autres actions nerveuses centrales

La testostérone intervient dans la régulation de la neurotransmission GABAergique impliquée dans de nombreux processus physiologiques tels que la mémorisation, le sommeil, le contrôle de l'anxiété et de l'excitabilité neuronale. Elle agit sur le récepteur GABA α et sur la concentration d'acide-gamma-aminobutyrique [10].

Elle active les récepteurs α -2 du système nerveux central impliqués dans la régulation de l'activité autonome et du comportement émotionnel [10].

Elle augmente le débit sanguin cérébral dans des régions spécifiques du cerveau impliquées dans la cognition [60,132].

IV.3.2- Voies étiopathogéniques des troubles dépressifs précoce récurrent et tardif

Le trouble dépressif à début précoce paraît être en lien avec des éléments génétiques et des éléments de la personnalité. Le trouble dépressif à début tardif paraît plus en lien avec les pathologies acquises. La causalité n'est pas établie, mais des différences de présentation clinique et neuropsychologique sont suggérées entre le TDM tardif et le TDM précoce récurrent. Le trouble précoce récurrent se caractérise par des déficits de la mémoire épisodique, compatibles avec une dysfonction du lobe temporal. Le trouble tardif se caractérise par des déficits de l'attention, de la fonction exécutive, une plus grande probabilité d'anhédonie, un taux plus élevé de facteurs de risque cardiovasculaire et de comorbidité cardiovasculaire, compatibles avec une dysfonction du circuit frontosouscortical. Comparativement, les sujets atteints indifféremment de l'un ou l'autre trouble ont des performances neuropsychologiques altérées par rapport aux sujets contrôles sans dépression en cours, avec ou sans antécédents de dépression. La neuroimagerie soutient les données d'épidémiologie clinique. L'altération de la mémoire épisodique dans le TDM récurrent peut s'expliquer par des anomalies du lobe temporal. De même des épisodes dépressifs récurrents peuvent conduire au dysfonctionnement du lobe temporal par des altérations moléculaires neuronales persistantes dans l'hippocampe [21,144]. L'implication de l'hippocampe dans l'induction et le maintien du processus dépressif a été montrée. La récurrence du trouble dépressif accentue son dysfonctionnement [19]. Une association a été constatée entre la longueur des épisodes dépressifs non traités et des réductions de volume de l'hippocampe. Il existe une corrélation inverse entre son volume et le nombre d'années d'exposition à la dépression [18]. Différemment, la maladie cardiovasculaire (*de petits accidents ischémiques*) paraît être impliquée dans la pathogénie du TDM tardif. Ses données d'imagerie cérébrale sont compatibles avec des changements structurels des lobes frontaux (*développement de*

leucoaraiose sous-corticale, élargissement ventriculaire) [21,144]. De même, le TD tardif semble présenter des caractéristiques distinctes de celles du trouble précoce. Comme précédemment cité, le TD tardif toucherait plus souvent les hommes. Il serait sans TDM ni trouble de la personnalité associé. Il serait moins sensible aux médicaments antidépresseurs. Il pourrait être associé à une vulnérabilité à la survenue de troubles de l'humeur chroniques de bas grade liée aux comorbidités somatiques (*exemple maladie coronarienne, hypogonadisme*) [127].

IV.3.3- Vulnérabilité

La tendance évolutive des symptômes dépressifs au cours de l'avancée en âge suggère que la morbidité somatique et les altérations cérébrales pourraient rendre vulnérable à la survenue de troubles dépressifs subsyndromiques et/ou légers [58]. Il se peut que l'effet de la dépression sur la mortalité non suicidaire varie selon le genre [21,51].

Le modèle psychologique des distorsions cognitives suggère un impact plus négatif des perceptions des événements de la vie chez les sujets au besoin élevé de réassurance et d'approbation dans leurs relations humaines. Selon ce modèle, les événements interpersonnels négatifs perçus, l'interprétation des événements de la vie et des attentes irréalistes sont associés à la dépression [21].

IV.4- LES ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET LE TISSU OSSEUX

IV.4.1- Modèle thérapeutique dominant

Les différentes classes d'antidépresseurs sont d'efficacité identique sur les formes modérées à sévères, et d'autant plus que la forme est sévère [127,144]. Chez les sujets âgés, définis ici comme âgés de plus de 65 ans, l'efficacité des antidépresseurs a été démontrée. Certaines formes de dépression précédemment citées y sont néanmoins partiellement sensibles.

Du fait de leur meilleure tolérance, il est recommandé de prescrire en première intention un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS), ou un produit récent comme la

moclobémide, inhibiteur sélectif réversible de la monoaminoxydase A (*en association à une psychothérapie*) [21,24,39,127]. Cependant, cette classe thérapeutique est aussi l'objet d'interrogations sur son lien possible avec une réduction de la densité minérale osseuse (DMO), une augmentation du risque de fracture et du risque de chute.

Effets indésirables des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [24¹,79²,93³,144⁴]

hyponatrémie parfois sévère¹
 syndrome pyramidal¹
 perception subjective d'éveil diminuée¹
 baisse de la libido, troubles de l'éjaculation, impuissance *possibles*³, anorgasmie *plus rare*³
 anxiété, agitation, akathisie ou agitation psychomotrice, attaque de panique²
 irritabilité, impulsivité, agressivité, "hostilité" : *idées suicidaires, tentative de suicide, hétéro-agressivité*²
 hypomanie, manie²
 apathie chez le sujet âgé *parfois*⁴
 syndrome sérotoninergique *rare mais potentiellement fatal*²

Troubles sexuels efficacement traités par sildénafil [24]

Interactions médicamenteuses des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [24]

anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine, anticoagulants oraux *risque d'hémorragie*
 carbamazépine *concentrations augmentées*

IV.4.2- Plausibilité biologique de l'action des ISRS sur le tissu osseux

IV.4.2.1- Données générales sur la sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur monoaminergique majeur du système nerveux central. Elle est impliquée dans de nombreux processus physiologiques, dont le contrôle/régulation de l'humeur, de la fonction neuroendocrine, des rythmes circadiens et saisonniers, du sommeil/vigilance, des fonctions cognitives, de la nociception, de la prise alimentaire/obésité/digestion. Dans le cerveau, elle est synthétisée dans les neurones sérotoninergiques d'une région du tronc cérébral. En périphérie, elle est synthétisée dans les cellules entérochromaffines du tractus digestif et les plaquettes. Elle est ainsi présente principalement dans le tractus digestif (*95% du total de l'organisme*), les plaquettes, le cerveau. Elle est aussi présente dans la plupart des tissus de l'organisme [90].

Son action est médiée par ses récepteurs. Ils se répartissent en 7 classes (*5-HT₁ à 5-HT₇*) et 14 sous-types qui diffèrent selon des critères structurels, fonctionnels et pharmacologiques. Par

exemple les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} sont impliqués dans la physiopathologie de la dépression, tandis que les récepteurs 5-HT_{3A} et 5-HT_{3B} sont impliqués dans celle de l'anxiété. Le système de signalisation fonctionnelle de la 5-HT se compose du transporteur de la 5-HT et de récepteurs de la 5-HT. Le transporteur neuronal de la 5-HT (5-HTT ou SERT) est une protéine membranaire qui transporte la 5-HT dans les espaces synaptiques et les neurones pré-synaptiques. Le transport de la 5-HT termine l'action de la 5-HT et initie son recyclage. Le polymorphisme fonctionnel d'une région du 5-HTT peut modifier la réponse sérotoninergique au stress, augmentant ainsi le risque de survenue de dépression [90].

Le modèle d'action des médicaments antidépresseurs est soit l'inhibition de la recapture de la 5-HT soit l'inhibition de son catabolisme. Les médicaments antidépresseurs de la famille des ISRS ont pour cible le 5-HTT, inhibant ainsi la recapture de la 5-HT. Les médicaments antidépresseurs inhibiteurs de la monoaminoxidase de type A inhibent l'enzyme impliquée dans l'inactivation de la 5-HT, inhibant ainsi le catabolisme de la 5-HT.

IV.4.2.2- Système sérotoninergique et tissu osseux

Le renouvellement osseux physiologique assure le maintien de la masse osseuse (*résorption osseuse ou lyse de l'os ancien et formation osseuse avec remplacement par une quantité équivalente de matrice pré-osseuse*). Sous l'action hormonale ou l'action des contraintes mécaniques, l'activation des ostéoclastes assure la résorption osseuse, et l'activation des ostéoblastes assure sa formation. Ainsi la résorption osseuse par les ostéoclastes est essentielle au renouvellement et au développement de l'os. La 5-HT pourrait jouer un rôle dans le métabolisme osseux en intervenant dans la régulation de la différenciation/activation des ostéoclastes. Un système de signalisation fonctionnelle de la 5-HT a été localisé dans les ostéoclastes et ostéoblastes en 2001 [114,121,162].

- In-vitro il a été montré que la différenciation des ostéoclastes requérait l'activité de la 5-HT.

A concentrations micromolaires de fluoxétine (*un ISRS*), le blocage du transporteur 5-HTT

réduit la différenciation des ostéoclastes. Inversement, à concentrations nanomolaires la différenciation des ostéoclastes est augmentée [121]. Il a aussi été montré une stimulation de la prolifération de cellules précurseurs des ostéoblastes par la 5-HT [154].

- Les résultats des études chez l'animal sur les effets osseux des ISRS et de la 5-HT sont contradictoires.

Chez la souris, il a été montré une inhibition de la prolifération des ostéoblastes par la sérotonine, indiquant un effet néfaste de la 5-HT sur l'os [121]. L'interruption génétique du gène codant pour le 5-HTT a induit une densité minérale osseuse inférieure à celle des souris sauvages [62].

Contradictoirement, une ostéoporose sévère a été observée chez les souris déficientes en 5-HT [16]. Le modèle de dépression des rongeurs a montré une structure et une masse osseuses (*fémorales distales et vertébrales lombaires*) altérées chez la souris. Le traitement antidépresseur a complètement inhibé la diminution de la formation osseuse et fortement atténué la perte osseuse [121].

Il a été montré une perte osseuse chez les souris traitées par fluoxétine, par rapport aux souris contrôles. L'administration d'un antidépresseur tricyclique n'a pas produit cet effet [16]. L'effet de la fluoxétine sur l'os trabéculaire chez la souris semble être influencé par une prédisposition génétique [121].

Il a été découvert en 2008 un mécanisme nouveau de régulation entéro-endocrine de la masse osseuse. Ce mécanisme implique une action de la LRP-5 sur les cellules osseuses médiée par la 5-HT intestinale. La LRP-5 ou protéine récepteur membranaire apparentée à la famille des récepteurs LDL est impliquée dans la différenciation des ostéoblastes (*LDL receptor-related protein-5*). Elle contrôlerait la formation osseuse par l'inhibition de la synthèse intestinale de la sérotonine [63]. Cependant, les voies et mécanismes de l'action potentielle de la 5-HT sur le métabolisme osseux restent à clarifier. Plus globalement, la compréhension de la régulation osseuse est incomplète [63,121].

V- LES OBJECTIFS DE L'ANALYSE DE LA LITTERATURE

Sur la base des données cliniques disponibles dans la littérature scientifique médicale, les objectifs du présent travail sont de :

- (1) confirmer le caractère cliniquement significatif des symptômes psychologiques du DALA supposé susceptible de réaliser une dépression caractérisée ou établir la preuve de la relation entre l'existence de niveaux de testostérone endogène diminués et la survenue d'une dépression à début tardif caractérisée et/ou confirmer l'existence d'une vulnérabilité à la survenue d'une dépression caractérisée, en lien avec le déclin des niveaux de testostérone endogène
- (2) confirmer l'efficacité curative de l'androgénothérapie substitutive par testostérone sur les troubles dépressifs tardifs, définie par une réduction significative des scores aux échelles de dépression et confirmer son effet préventif sur la détérioration somatique et cognitive évolutive attribuable au DALA, supposée accompagner la dépression tardive, défini par une régression des symptômes somatiques et cognitifs du DALA
- (3) confirmer l'innocuité de l'androgénothérapie substitutive par testostérone
- (4) confirmer la validité et la fiabilité des outils de dépistage et de diagnostic du DALA
- (5) clarifier le risque ostéoporotique et fracturaire ostéoporotique de l'administration des ISRS aux hommes dépressifs affectés par un DALA

METHODE

I- CADRE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche bibliographique a porté sur les publications de la presse médicale, les ouvrages scientifiques et les documents de la littérature grise (*définie en annexe 1*), afin de :

→ recueillir les données de l'analyse préliminaire de la littérature sur :

- la physiopathologie, les caractéristiques cliniques en particulier les symptômes psychologiques, les caractéristiques biologiques, les modalités diagnostiques, et l'épidémiologie du DALA
- les caractéristiques cliniques et l'épidémiologie de la maladie dépressive chez les hommes d'âge mûr et âgés
- les données neurophysiologiques des troubles ou symptômes dépressifs en lien avec les androgènes, en particulier la testostérone
- les données physiopathologiques des ISRS en lien avec le tissu osseux

→ identifier les données de la littérature relatives aux objectifs du présent travail :

- l'analyse de la relation entre le DALA, ou l'hypogonadisme acquis, et les troubles ou les symptômes dépressifs (1)
- l'évaluation des effets de la thérapie substitutive par testostérone sur la dépression tardive, et sur les manifestations sexuelles, somatiques, cognitives attribuables au DALA pouvant accompagner la dépression (2)
- l'évaluation des risques de la thérapie substitutive par testostérone (3)
- l'évaluation de la validité et de la fiabilité des outils de dépistage et de diagnostic du DALA (4)
- l'évaluation du risque osseux lié à l'usage des ISRS chez les hommes dépressifs affectés par un DALA (5)

La recherche bibliographique s'est limitée aux publications, documents, communications des années 2000 à 2010, avec le souci de recueillir des données récentes conformes aux critères de la médecine basée sur la preuve, mais aussi de pouvoir rendre compte des données antérieures et des argumentaires d'auteurs. Les publications et documents suivants ont été recherchés :

- études épidémiologiques et cliniques, en particulier de cohorte, cas-témoins, longitudinales et transversales
- essais cliniques comparatifs, en particulier randomisés contrôlés-placebo
- études d'évaluation d'outils diagnostiques et de dépistage
- revues de synthèse de la littérature, en particulier systématiques et méta-analyses
- recommandations professionnelles, conférences de consensus, productions de sociétés savantes*, éditoriaux et lettres de spécialistes*, documents d'agences et institutions gouvernementales*, résumés pour congrès*

() littérature grise définie en annexe 1*

II- MODALITES DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans un premier temps, une recherche des thèses de médecine sur le thème "andropause et dépression" a été réalisée dans le catalogue du Système Universitaire de Documentation SUDOC ; et une requête simple sur le moteur de recherche internet google a été faite afin d'identifier des sociétés savantes et instituts spécialisés sur le DALA et ses implications (mots clés "andropause dépression ostéoporose" - *consultés en mars 2010*) :

A/ Site de l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)

B/ Site de la Canadian Society for the Study of the Aging Male (CSSAM)

C/ Site de l'Institut de Ressources Médicales en Hypogonadisme Acquis et Andropause (IRMHAA)

D/ Site andropause de la province de Liège – Belgique

E/ Site du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)

Puis les banques de données, banques de recommandations et sites internet spécialisés ou sites internet d'associations professionnelles suivants ont été explorés:

F/ Site PubMed/MEDLINE (*consulté en mars 2010 et mars 2011*)

G/ Bibliothèque numérique scientifique Refdoc de l'INIST-CNRS (*consulté en juin 2010 et mars 2011*)

H/ Outil de recherche en médecine Doc'CISMef du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (*consulté en novembre 2010*)

I/ Bibliothèque Cochrane (*consulté en juin 2010 et mars 2011*)

J/ Site Pascal (*consulté en février 2011*)

K/ Site Psycinfo (*consulté en février 2011*)

L/ Site de la Banque de Données en Santé Publique (*consulté en janvier 2011*)

M/ Site de Diffusion des Recommandations Francophones en Consultation de médecine générale DreFC de la Société Française de Médecine Générale (*consulté en novembre 2010*)

N/ Site de la Haute Autorité de Santé (*consulté en novembre 2010*)

O/ Site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (*consulté en janvier 2011*)

P/ Site de la Société Française d'Endocrinologie (*consulté en janvier 2011*)

Q/ Site Urofrance de l'Association Française d'Urologie (*consulté en mars 2010*)

R/ Site Psydoc-france de la Fédération Française de Psychiatrie (*consulté en janvier 2010*)

S/ Bibliothèque WHOLIS du site de l'OMS (*consulté en novembre 2010*)

La requête a été faite par domaine, thème ou indexation dans les sites spécialisés ci-dessus n° A-B-C-D-M. Elle a associé thèmes proposés et mots clés dans le site ci-dessus n° P. Elle a été faite par mots clés dans les banques de données, banques de recommandations et sites spécialisés ci-dessus n° E-F-G-H-I-J-K-L-M-N-O-P-Q-R-S. Quand cela a été possible,

plusieurs synonymes ont été proposés avec l'opérateur booléen "OR", et l'opérateur booléen "AND" a été utilisé pour allier sensibilité et précision aux requêtes :

- (andropause OR partial androgen deficiency OR testosterone deficiency OR late onset hypogonadism) AND (aging male OR elderly men)
 - (andropause OR partial androgen deficiency OR testosterone deficiency OR late onset hypogonadism) AND (aging male OR elderly men) AND (trial OR survey OR review OR prospective study)
 - (andropause OR partial androgen deficiency OR testosterone deficiency OR late onset hypogonadism) AND (aging male OR elderly men) AND (anxious depressive disorders OR depression OR depressed mood)
 - (andropause OR partial androgen deficiency OR testosterone deficiency OR late onset hypogonadism) AND (aging male OR elderly men) AND testosterone replacement therapy)
 - (depressive disorders OR depression) AND (aging OR elderly men)
 - (neurophysiology) AND (mood disorders) (neurosteroids) AND (depressive disorders)
 - (serotonin (re) uptake inhibitors) AND (osteoporosis) AND (late onset hypogonadism OR andropause OR partial androgen deficiency OR testosterone deficiency)
 - (serotonin (re) uptake inhibitors) AND (osteoporosis) [AND (elderly men)]
- andropause, déficit androgénique partiel, déficit en testostérone, hypogonadisme d'installation tardive, hypogonadisme acquis, déficit androgénique lié à l'âge, climatère masculin, mâle/homme vieillissant, essai, étude, enquête, étude prospective, troubles anxio-dépressifs, dépression, humeur déprimée, androgénothérapie substitutive, troubles de l'humeur, troubles dépressifs, neurophysiologie, neurostéroïdes, stéroïdes neuroactifs, antidépresseurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ostéoporose
- limites : années 2000 à 2010, français - anglais, mâle.

III- CRITERES DE SELECTION DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les lettres d'experts, résumés pour congrès et autres documents ou communications ont été sélectionnés sur la pertinence de leur titre (*en rapport avec les objectifs de la recherche bibliographique*). Ils ont été inclus dans la synthèse des données de la littérature, après analyse, sur la pertinence de leur contenu (*en rapport avec les objectifs de l'analyse de la littérature*) et sur leurs références bibliographiques.

Les articles ont été sélectionnés sur la pertinence de leur titre, puis de leur résumé (*en rapport avec les objectifs de la recherche bibliographique*). Ils ont été inclus dans la synthèse des données de la littérature, après analyse, sur la pertinence de leur contenu (*en rapport avec les objectifs de l'analyse de la littérature*).

Les références bibliographiques pertinentes des documents et articles, obtenus par la recherche bibliographique, n'ont pu être qu'en partie directement analysées. La synthèse rend compte des données de ces références.

N'ont pas été sélectionnés pour analyse:

- les publications et documents rédigés en d'autres langues que le français et l'anglais
- les articles sans résumé disponible en ligne
- les publications et documents édités hors années 2000 à 2010

Les articles et documents sélectionnés inaccessibles ont été exclus de l'analyse ; c'est à dire non téléchargeables gratuitement en ligne et n'ayant pu être obtenus, entre juin 2010 et mars 2011, auprès de la bibliothèque inter-universitaire de médecine et d'odontologie Paris Descartes, soit directement soit par le biais du prêt inter-bibliothèque (*à l'exclusion du prêt entre la National Library of Medecine et la BIUM*).

Plus de 1500 documents et articles ont été **identifiés** par l'interrogation ou consultation des banques de données, banques de recommandations, sites internet des sociétés savantes et des associations professionnelles présentées ci-dessus ; et **près de 1500 résumés/abstracts** ont été **lus**



266 documents et articles, en lien avec les objectifs de la recherche bibliographique, ont été **sélectionnés**



89 documents et articles ont été **exclus de l'analyse** car inaccessibles ou à l'édition épuisée ou exclus après limitation secondaire à :

- 1/- pour l'analyse préliminaire de la littérature sur le DALA
- aux publications les plus récentes ou en langue française
- 2/- pour la synthèse sur les risques de la thérapie substitutive par testostérone
- aux 2 méta-analyses identifiées, publiées en 2010 et 2005, explorant l'ensemble des risques de l'administration de testostérone
- à la revue de synthèse systématique la plus récente identifiée, explorant spécifiquement le risque cancéreux prostatique de la thérapie par testostérone
- aux publications de sociétés savantes les plus récentes identifiées
- aux effets rapportés dans les revues de la littérature et les essais cliniques relatifs à l'efficacité de la thérapie par testostérone sur l'humeur, inclus dans le présent travail
- à l'étude de sécurité de la thérapie par testostérone identifiée, postérieure aux revues de synthèses sélectionnées
- 3/- pour la synthèse sur le bénéfice de la thérapie substitutive par testostérone sur les symptômes sexuels, somatiques, cognitifs attribuables au DALA pouvant accompagner la dépression
- à la publication du consensus conjoint de 5 sociétés savantes* [156]
- aux effets rapportés dans les revues de la littérature et les essais cliniques relatifs à l'efficacité de la thérapie par testostérone sur l'humeur, inclus dans le présent travail
- 4/- pour un aperçu des recommandations des précautions d'emploi et modalités de suivi de la thérapie substitutive par testostérone
- aux publications les plus récentes en particulier de sociétés savantes et associations professionnelles
- aux recommandations faites dans les documents et articles relatifs à l'efficacité et la sécurité de la thérapie par testostérone inclus dans la présente analyse préliminaire de la littérature et la présente synthèse de la littérature



177 documents et articles ont été **analysés** ; leur qualité a été évaluée à l'aide de grilles de lecture adaptées à la nature de l'article et le niveau de preuve scientifique de leurs données a été défini suivant la gradation de l'HAS/Anaes [50]



après exclusion de documents et articles dont les données avaient fait l'objet d'une mise à jour dans une publication plus récente, ou considérés secondairement sortir des limites du sujet, in fine **165 documents et articles** ont été **inclus dans le présent travail** (*l'analyse préliminaire de la littérature du chapitre introduction et la synthèse de la littérature du chapitre résultats*)

(*) International Society of Andrology (ISA), International Society for the Study of Aging Male (ISSAM), European Association of Urology (EAU), European Academy of Andrology (EAA), et American Society of Andrology (ASA) [156]

4 thèses de médecine de langue française sur le thème "andropause", soutenues en 1988, 1991, 2004, 2006 ont été identifiées dans le catalogue SUDOC
d'après le titre, aucune n'est sur le thème "andropause et dépression"
d'après le résumé ou du fait de l'inaccessibilité en ligne du résumé, leurs données n'ont pas été incluses dans le présent travail et aucune n'a été sélectionnée pour comparaison au présent travail

IV- MODALITES DE LA SYNTHESE DES DONNEES

La qualité des articles épidémiologiques, articles de causalité, articles diagnostiques, articles thérapeutiques, revues de la littérature et documents de recommandations, inclus dans la synthèse, a été évaluée à l'aide des grilles de lecture, adaptées à la nature de l'article, publiées sur le site de l'HAS (*présentées en annexe 2*) [50]. Le niveau de preuve scientifique de leurs données a été défini suivant la gradation de l'HAS/Anaes (*présentée en annexe 3*) [50].

La qualité des articles épidémiologiques, de causalité, diagnostiques, thérapeutiques et documents de recommandations a été définie de la manière suivante :

- "bonne" : les items de la grille de lecture, adaptée à la nature de l'article, sont totalement remplis ou précisés ; ou pour les documents de recommandations, les items de la grille de lecture sont totalement à partiellement remplis ou précisés
- "assez bonne" : un item de la grille de lecture est partiellement à non rempli ou précisé, sans invalider totalement les données présentées ; ou pour les documents de recommandations, un item de la grille de lecture n'est pas rempli ou précisé
- "moyenne" : au moins deux items de la grille de lecture sont partiellement à non remplis ou précisés

Les revues de la littérature ont été classées de la manière suivante, à l'aide des items du domaine méthodologie de la grille de lecture des revues de synthèse :

- "revue" : revue dont la méthodologie, procédures de sélection et méthode d'analyse, n'est pas décrite ; ou autre document sans grille de lecture adaptée à sa nature
- "revue de synthèse" : excepté l'item "études non publiées prises en compte", au moins deux items du domaine méthodologie de la grille de lecture ne sont pas décrits
- revue de synthèse systématique et méta-analyse : excepté l'item "études non publiées prises en compte", moins de deux items du domaine méthodologie de la grille de lecture sont partiellement à non décrits

La qualité des revues de synthèse systématiques et méta-analyses a été définie de la manière suivante, l'item "études non publiées prises en compte" inclus :

- "bonne" : les items de la grille de lecture sont totalement à partiellement remplis ou précisés
- "assez bonne" : un item de la grille de lecture n'est pas du tout rempli ou précisé, sans invalider totalement les données présentées
- "moyenne" : au moins deux items de la grille de lecture ne sont pas du tout remplis ou précisés

L'analyse préliminaire de la littérature (*ou introduction*) rend compte des données de tous les articles et documents sélectionnés à cet effet et retenus après analyse sur leur pertinence (*en rapport avec les objectifs de l'analyse de la littérature*).

La synthèse de l'analyse de la littérature (*ou chapitre résultats*) rend compte des données de tous les articles et documents sélectionnés à cet effet et retenus après analyse sur leur pertinence (*en rapport avec les objectifs de l'analyse de la littérature*).

Conformément aux critères de la médecine basée sur la preuve, le niveau de preuve scientifique des données, et la qualité des articles dont ces données sont issues, sont précisés (*en annexe 4 pour les données de l'analyse préliminaire de la littérature, dans le texte et les tableaux pour les données du chapitre résultats*). Les données au niveau de preuve non déterminable, et/ou issues de documents sans grille de lecture adaptée à leur nature, ont été prises en compte sur leur validité. Leur validité a été déterminée en fonction de leur cohérence avec l'ensemble des données des autres articles et documents, et/ou sur l'autorité scientifique des auteurs.

Les conclusions de la synthèse de l'analyse de la littérature sont basées sur le niveau de preuve scientifique des données incluses dans la synthèse, et tiennent compte de la qualité des articles dont ces données sont issues.

RESULTATS

I- LA RELATION ENTRE LE DALA OU L'HYPOGONADISME ACQUIS ET LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS

Données issues de :

- 26 études¹ épidémiologiques et cliniques [3,4,38,45,71,72,74,77,91,96,107,109,118-120,125,126,133-135, 137,150-152,163,166]
- 17 revues de la littérature, dont 12 mentionnent les données de 32 études²

(1) : tableaux 5 à 14 paragraphe I.1.2 ; (2) : tableaux 1 à 4 paragraphe I.1.1, liste des auteurs en annexe 9

Nature des 17 revues de la littérature :

- 4 revues de synthèse¹ [31,51,92,98]
- 13 revues² [5,6,44,49,52,53,73,88,117,122-124,165]

(1) : excepté l'item "études non publiées prises en compte", au moins deux items du domaine méthodologie de la grille de lecture ne sont pas décrits ; (2) : revue dont la méthodologie, procédures de sélection et méthode d'analyse, n'est pas décrite, ou autre document sans grille de lecture adaptée à sa nature

La présente synthèse de la littérature inclut les données de 26 études épidémiologiques et cliniques et de 17 revues de la littérature sur l'association entre le dysfonctionnement de l'axe HHT et les troubles dépressifs masculins ou sur le rôle des NAS et NS dans la dépression. Une des revues de la littérature fait une méta-analyse des effets de la ThT sur la dépression (*exploration indirecte de l'association entre niveau de testostérone et dépression*) [165]. Mais aucune des revues ne fait une méta-analyse des études menées sur cette association. Parmi les 17 revues de la littérature identifiées et analysées, 12 revues mentionnent les résultats de 32 études, dont 20 sont antérieures à l'année 2000 et 12 sont postérieures à l'année 2000 (*chacune citée dans au moins deux revues*). Ces études non directement analysées, mais néanmoins d'intérêt, n'avaient pas été initialement sélectionnées du fait de leur date de publication ou de la particularité de leur population d'étude, ou n'avaient pas été identifiées lors de l'interrogation des banques de données et/ou étaient inaccessibles (*liste des auteurs en annexe 9*).

I.1- LA PREUVE CLINIQUE

I.1.1- Données de 32 études citées dans les revues de la littérature

32 études sont présentées en détail ou sont référencées sans plus de renseignements dans les revues de la littérature [5,6,31,44,51,73,92,98,122-124,165]. Ces études sont de trois types :

- des études épidémiologiques : publiées avant 2000, au nombre de 3 ; elles sont de grande taille et leurs données sont analysées transversalement (*tableau 1*) :

2 études observent une association négative faible, mais statistiquement significative, entre les niveaux de testostérone bas (*TL, TB*) et les symptômes d'une dépression caractérisée (*échelle BDI ou entretien structuré DIS*) ; dépression dont le type nosologique et la sévérité ne sont pas clairement décrits. Dans une des études, les scores de dépression les plus élevés sont observés chez les hommes aux niveaux de testostérone les plus bas (*analyse basée sur les scores de l'échelle BDI et les niveaux de TL et TB*).

1 étude n'observe pas d'association statistiquement significative entre les niveaux de testostérone et la dépression définie par un score susceptible de la caractériser de légère, réactionnelle, mineure ou majeure (*échelle CES-D*).

- des études cliniques neuroendocrines : au nombre de 29 ; elles sont longitudinales ou transversales (*tableaux 2 à 4*) :

→ 17 d'entre elles, publiées avant 2000, analysent le plus souvent le trouble dépressif majeur, et globalement des états psychologiques ou psychiatriques possiblement de nature et de sévérité hétérogènes. Les modalités du diagnostic de la dépression ou de la mesure des symptômes dépressifs ne sont pas toujours précisées. Ces études sont hétérogènes en terme de techniques de dosage de la testostérone, de nombre et horaire des prélèvements, de nature des prélèvements, et de fractions de la testostérone circulante mesurées. Les études longitudinales comparent les niveaux de testostérone pendant et après rémission de la maladie dépressive, avec ou sans groupe contrôle. Les études transversales comparent les niveaux de testostérone entre groupes d'hommes déprimés et groupes d'hommes contrôles dont l'appariement strict

n'est pas toujours renseigné (*tableaux 2 et 3*) :

7 études n'observent pas de différence des niveaux de testostérone (*TT, TL*) entre groupes d'hommes déprimés et groupes contrôles. Elles n'observent pas de différence des niveaux de testostérone (*TT*) pendant la dépression et après rémission. Elles n'observent pas de corrélation entre les niveaux de testostérone (*TT*) et la sévérité de la dépression ou les scores des échelles de dépression (*échelles BDI et HAM-D*), sans précision du niveau des scores.

10 études observent des niveaux de testostérone ajustés à l'âge (*TT, TL*) statistiquement significativement inférieurs chez les hommes déprimés par rapport aux hommes contrôles. Elles observent des niveaux de testostérone après rémission (*TT*) statistiquement non significativement à significativement supérieurs aux niveaux de testostérone pendant la dépression. Certaines observent une corrélation négative statistiquement non significative à significative (*non significative pour la TT, significative pour la TL et la TB*) entre les niveaux de testostérone et la sévérité de la dépression. Dans une des études, les niveaux de testostérone bas sont associés au TD tardif.

→ 12 autres études, publiées après 2000, citées dans les revues de la littérature semblent présenter entre elles la même hétérogénéité des variables analysées que les études précédentes. Les valeurs seuils de concentrations retenues pour définir l'hypogonadisme ne sont pas précisées (*tableau 4*) :

3 études échouent à confirmer l'hypothèse d'une association entre les niveaux de testostérone et la dépression ou n'observent pas d'association conséquente entre les niveaux sériques moyens de *TT* ou de l'index de testostérone libre et la dépression (*définie par la présence de symptômes dépressifs cliniquement significatifs à l'échelle de dépression CES-D*). 9 études observent une fréquence significativement plus importante de symptômes dépressifs quand le niveau de testostérone (*TT*) est bas. Elles observent un risque de survenue d'une dépression 2 à 3 fois plus élevé chez les hommes hypogonadiques par rapport aux hommes eugonadiques. Elles observent une association significative, faible à forte, entre une testostéronémie basse

(TT et/ou TL) et les symptômes dépressifs ou la dépression. L'association est observée chez des hommes au score de dépression correspondant à une dépression sévère (*score BDI de 20*) et chez des hommes ayant des symptômes constitutifs d'une dépression de bas grade (*échelle de dépression non précisée*). Une étude identifie un facteur génétique en lien avec le RA chez les hommes dont le niveau de testostérone est significativement associé à la dépression. Dans aucune de ces 32 études, les niveaux de testostérone endogène des hommes déprimés sont observés supérieurs à ceux des hommes contrôles.

- Le troisième type d'études citées dans les revues de littérature sont les essais cliniques d'efficacité de l'administration de testostérone chez des sujets déprimés et/ou hypogonadiques. Ces essais peuvent apporter une preuve indirecte d'un lien entre le déficit en testostérone et certains phénotypes de la maladie dépressive chez les hommes d'âge mûr et âgés. Ils sont présentés dans le chapitre II.

Tableau 1

Les 3 études épidémiologiques antérieures à l'année 2000 citées dans les revues de la littérature sur le lien entre les niveaux de testostérone endogène et les symptômes ou les troubles dépressifs
<p><u>Echantillon issu de la Massachusetts Male Aging Study (MMAS), étude longitudinale de population de base communautaire portant sur la santé des hommes et du fonctionnement endocrinien, de 1987 à 2004</u> 1709 hommes âgés de 40 à 70 ans statut hormonal défini sur 1 valeur de testostéronémie matinale</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ pas d'association entre les niveaux de testostérone et la dépression, définie par un score à l'échelle CES-D > ou égal à 16 <i>OR de dépression = 0.90 (IC95%, 0.75-1.09)</i>
<p><u>Echantillon issu de la Rancho Bernardo Study, étude longitudinale de population de base communautaire portant sur les facteurs de risque de la maladie cardiaque, 10 ans de suivi</u> 856 hommes âgés de 50 à 89 ans (moyenne d'âge 70 ans) statut hormonal défini sur 1 valeur de testostéronémie matinale</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ une corrélation négative significative entre les niveaux de TL, TB, mais pas de TT, et la dépression définie par un score à l'échelle BDI > ou égal à 13, ou la prise d'un antidépresseur <i>TB moyenne des hommes avec dépression caractérisée 2.83 nmol/l (DS 2.2) versus 3.41 nmol/l (DS 1.1) pour les hommes sans dépression p = 0.005</i> ➤ statistiquement significativement plus de symptômes dépressifs (<i>scores BDI les plus élevés</i>) chez les hommes avec les niveaux de TL et TB les plus bas (<i>17% plus bas</i>), indépendamment de l'âge
<p><u>Echantillon issu de la Veterans' Experience Study, étude de population des vétérans du Vietnam</u> 4393 hommes d'âge moyen de 38 ans statut hormonal défini sur 1 valeur de testostéronémie matinale</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ en première analyse, observation d'une corrélation négative faible entre les niveaux moyens de testostérone et la dépression diagnostiquée par entretien structuré DIS ➤ en deuxième analyse, observation d'une relation curvilinéaire faible entre la valeur seuil de TT de 20.5 nmol/l et la dépression, l'anxiété, la manie, l'obsession : plus grande probabilité de dépression chez les hommes avec niveaux de TT bas, en-dessous de 20.5 nmol/l,

(suite tableau 1)

et plus grande probabilité de dépression chez les hommes avec niveaux de TT élevés, au-dessus de 20.5 nmol/l (*expliqué par un lien entre les niveaux élevés de testostérone et le comportement antisocial, facteur de risque de dépression*)

BDI : échelle de dépression de Beck ; CES-D : center for epidemiologic studies depression scale ; DIS : diagnostic interview schedule ; DS : déviation standard ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; OR : odds ratio ; p : degré de signification ; TB : testostérone biodisponible ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

Tableau 2

Les 10 études cliniques antérieures à l'année 2000 citées dans les revues de la littérature en faveur d'un lien entre les niveaux de testostérone endogène et les troubles dépressifs

études transversales et longitudinales

échantillons de petite taille (6 à 28 sujets)

participants généralement jeunes (moyenne d'âge 39.5 à 52.4 ans)

statut hormonal défini sur 1 à 3 prélèvements sanguins ou salivaires (10 et 70 prélèvements sur 24 heures dans 2 études*)

5 études avec groupe contrôle

- une corrélation négative significative entre niveaux de TL, TB et sévérité de la dépression $p=0.01$
- des niveaux de TT, TL significativement plus bas (*jusqu'à 30% inférieurs*), avant et après ajustement de l'âge, chez les sujets déprimés par rapport aux sujets non déprimés
- des niveaux de TT sur 24 heures significativement plus bas et des niveaux de TT nocturnes à tendance basse chez les sujets déprimés* *respectivement* $p = 0.01$ et 0.05
- des niveaux de TT statistiquement non significativement à significativement plus élevés après rémission $p < 0.05$
- suggestion dans une étude que l'hypercortisolémie liée à la dépression majeure pourrait induire des niveaux de testostérone bas quand la dépression est sévère, du fait d'une TT significativement plus élevée après rémission uniquement chez les sujets déprimés positifs au test freinateur à la dexaméthasone $p < 0.03$

2 études sans groupe contrôle

- une corrélation négative mais non significative entre niveau de TT et sévérité de la dépression à l'échelle HAM-D $p = 0.05$
- des niveaux de TT significativement plus élevés après rémission $p < 0.05$

3 études citées non renseignées

- une association entre niveaux de testostérone bas et dysthymie à début tardif
- des niveaux de testostérone bas chez des sujets déprimés

HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; p : degré de signification ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

Tableau 3

Les 7 études cliniques antérieures à l'année 2000 citées dans les revues de la littérature n'observant pas de lien entre les niveaux de testostérone endogène et les troubles dépressifs

études majoritairement transversales

échantillons de petite taille (7 à 23 sujets)

participants généralement jeunes (moyenne d'âge 31.9 à 52.4 ans, sauf dans une étude 63 ans)

statut hormonal défini en général sur 1 prélèvement sanguin ou salivaire (8 prélèvements dans une étude)

4 études avec groupe contrôle

- pas de différence des niveaux de TT, TL entre sujets déprimés et sujets contrôles
- pas de corrélation entre niveaux de TT et sévérité de la dépression ou scores des échelles de dépression BDI ou HAM-D

2 études sans groupe contrôle

- une tendance à des niveaux de TT plus bas après rémission, sans signification statistique $p < 0.08$
- pas de changement des niveaux de TT avant et après rémission, évalués 5 à 7 jours après la fin du traitement par ETC

(suite du tableau 3)

1 étude citée non renseignée

- pas d'association entre niveaux de testostérone et dépression

BDI : échelle de dépression de Beck ; ETC : sismothérapie ; Ham-D : échelle de dépression de Hamilton ; p : degré de signification ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

Tableau 4

Résultats des 9 études postérieures à l'année 2000 citées dans les revues de la littérature en faveur d'un lien entre les niveaux de testostérone endogène et les symptômes ou les troubles dépressifs

- observation de niveaux sériques de testostérone bas chez les hommes déprimés
- existence d'une association forte entre les niveaux de testostérone et le niveau d'apathie chez les hommes déprimés qui ont un score de dépression de 20 à l'échelle BDI
- existence d'une association entre l'hypogonadisme non traité et la survenue d'une dépression au cours des 2 années de suivi de l'étude ; dans cet échantillon de 1456 hommes âgés en moyenne de 65 ans, les hommes hypogonadiques présentent un risque de survenue de dépression 2 à 3 fois supérieur à celui des hommes eugonadiques
- existence d'une association significative entre les niveaux sériques de testostérone et la dépression, chez les hommes qui présentent une longueur de répétition du trinucéotide CAG du gène du RA plus courte
- une possible implication de l'hypogonadisme dans les états dépressifs légers
- une fréquence significativement plus importante de symptômes dépressifs chez les hommes qui ont les niveaux de TT les plus bas, par rapport aux hommes qui ont des niveaux de TT supérieurs (*pas le cas chez les femmes*) ; dans cette étude, il n'est pas observé d'association entre les niveaux de TL et les symptômes dépressifs chez les hommes (*présente chez les femmes*)
- 52 hommes hypogonadiques et séropositifs au virus de l'immunodéficience humaine présentent des scores de dépression à l'échelle BDI significativement supérieurs à ceux des 10 hommes eugonadiques du groupe contrôle

BDI : échelle de dépression de Beck ; RA : récepteur des androgènes ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

I.1.2- Données des 26 études directement analysées

Les 26 études, identifiées par la recherche bibliographique et directement analysées, sont hétérogènes en terme de variables étudiées et modalités de mesure de ces variables. Leurs résultats sont discordants. L'âge de survenue des symptômes ou troubles dépressifs n'est le plus souvent pas pris en compte.

- Les résultats de 17 études suggèrent ou n'excluent pas une possible relation entre les niveaux de testostérone bas et l'existence ou la survenue de symptômes ou troubles dépressifs [3,4,45,71,74,77,91,96,107,119,120,125,126,134,135,163,166] (tableaux 5. à 10) :

→ Une corrélation négative faible statistiquement significative est observée entre des niveaux de testostérone bas (*TB, TL, non uniformément pour la TT*) et des scores de dépression en

majorité cliniquement significatifs (*échelles BDI, GDS, HAM-D, CES-D*). Le plus souvent, la corrélation persiste après ajustement des cofacteurs de confusion (*dont l'âge, les comorbidités somatiques, les altérations cognitives, l'IMC, le tabagisme*).

→ L'association concerne des scores aux échelles de dépression considérés correspondre à une dépression, de bas grade à sévère, caractérisée (*TDM, TD ou dépression légère, dépression d'intensité moyenne à modérée, et trouble dépressif non spécifié*). Dans trois études, elle concerne des scores de dépression supérieurs à ceux du groupe contrôle, mais considérés non pathologiques ou cliniquement non significatifs (*score de dépression CRS inférieur à 15, score BDI inférieur à 7 ou 12*) [3,45,119] ; l'association est alors renforcée par l'exclusion des sujets aux scores correspondant à une dépression cliniquement significative [45].

→ Les valeurs seuils 3.8 nmol/l pour la TB, 0.140, 0.160, 0.170, 0.208, 0.220, 0.243 nmol/l pour la TL, et 8, 8.7, 9.7, 10.4 nmol/l pour la TT sont observées statistiquement significativement prédictives d'une prévalence et/ou d'une incidence plus élevées de survenue de symptômes ou de troubles dépressifs. Il est observé un temps significativement plus court vers l'apparition d'une dépression par rapport aux hommes eugonadiques (*risque de survenue de presque double à multiplié par 4*).

→ Chez les hommes ayant un TD, indistinctement tardif et précoce, il est mesuré une testostéronémie totale médiane (*10.3 nmol/l*) statistiquement significativement différente de celle des hommes ayant un TDM, indistinctement tardif et précoce, et celle des hommes sans dépression (*respectivement 14.8 et 14.7 nmol/l*) [126]. La baisse progressive au cours des années des niveaux de testostérone est suggérée susceptible d'induire le développement d'une dépression chronique de bas grade [126].

→ Le trait génétique d'une activité transcriptionnelle accrue du gène CAG du RA (*longueur de répétition CAG courte*) est observé significativement prédictif de la survenue de symptômes dépressifs. Ces symptômes réalisent une dépression caractérisée mineure ou

majeure, quand les niveaux de TT sont inférieurs à 20.8 nmol/l [125].

→ Les valeurs seuils de TL et TT de survenue de symptômes à la fois évocateurs d'hypogonadisme et constitutifs de troubles dépressifs sont observées reproductibles pour un même individu [74].

- Les résultats de 9 études n'observent pas de relation entre les niveaux de testostérone et les symptômes ou troubles dépressifs, ou sont équivoques [38,72,109,118,150-152,133,137] (*tableaux 11 à 14*) :

→ Les valeurs seuils de définition de l'hypogonadisme, ou les concentrations moyennes observées chez les sujets ayant des symptômes ou troubles dépressifs, sont 7, 10.4, 11, 12, 13.8, 19.34 nmol/l pour la TT, 3.8, 5.3, 7.24 nmol/l pour la TB, et 0.226, 0.255, 0.313 nmol/l pour la TL. Les analyses portent sur les troubles dépressifs majeurs et troubles dépressifs mineurs confondus (*échelle SDS*), les troubles récurrents et l'épisode unique confondus (*évalués sur critères DSM*), le TDM (*échelle GDS ou questionnaire MINI*), sur des troubles dépressifs non spécifiés (*échelles de dépression BDI, SDS, ou entretien sans précision de l'échelle utilisée*), ou sur les symptômes psychologiques des questionnaires AMS et ADAM.

→ Il n'est pas observé de différence significative de la prévalence des niveaux de testostérone bas entre les sujets ayant une dépression et les sujets sans dépression. Il n'est pas observé de différence significative de l'incidence de nouveaux diagnostics de dépression entre les sujets hypogonadiques, ou à niveaux de testostérone bas, et les sujets eugonadiques, ou à niveaux de testostérone supérieurs. Il n'est pas observé de corrélation statistiquement significative entre les niveaux d'aucune des fractions de la testostérone circulante et différents symptômes psychologiques ; à l'exception d'une étude qui observe une association contradictoire difficile d'interprétation entre niveaux de TT, TB, index de testostérone libre et score BDI (*association négative faible, inconstante selon la technique de dosage, avec la TT, positive faible avec la TB et l'index de testostérone libre, et absente avec la TL*) [38]. Cependant, il est observé une tendance des niveaux de LH et FSH à être supérieurs chez les hommes ayant un trouble

dépressif par rapport aux hommes contrôles [72].

→ La LR-CAG du gène du RA n'est pas observée significativement associée aux niveaux de testostérone (*TL c*) [150].

- Aucune des 26 études n'évalue, sur critères DSM ou score aux échelles de dépression, les symptômes psychologiques ou dépressifs de sujets ayant un diagnostic préalable de DALA (*association du critère clinique et biologique*) :

Une étude non classée parmi les études présentées ci-dessus, évalue les niveaux de dépression, d'anxiété et de stress chez des hommes de 40 à 80 ans, patients d'un centre de consultation de médecine générale, présentant une symptomatologie évocatrice de DALA (*positivité au questionnaire ADAM mais niveaux de testostérone endogène non mesurés*). Les niveaux moyens ajustés de dépression et d'anxiété à l'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) sont observés statistiquement significativement supérieurs chez les hommes présentant une symptomatologie évocatrice de DALA par rapport aux hommes en étant exempts, sans être cliniquement significatifs (*ajustement de l'âge, du nombre de comorbidités systémiques et de l'existence d'un diabète*) [80]. Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Tableau 5

Les études épidémiologiques longitudinales en faveur d'un lien entre l'hypogonadisme et les troubles ou les symptômes dépressifs
<p><u>Echantillon de 278 hommes, âgés de 53 à 72 ans (âge moyen 65.6 ans), issus de la Veterans' Experience Study ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal ; la modalité du diagnostic de dépression n'est pas précisée [135]</u></p> <p>Les résultats suggèrent qu'un niveau de TT inférieur à 6.9 nmol/l est significativement prédictif d'une plus grande fréquence de survenue d'une dépression, avec un temps plus court vers le diagnostic d'une dépression. Le temps plus court vers le diagnostic d'une dépression devient statistiquement significatif, avant et après ajustement des comorbidités, quand la TT est inférieure au niveau seuil de 9.7 nmol/l.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ au cours des 2 années de suivi, un diagnostic de dépression est fait chez 22% des hommes ayant un niveau de TT inférieur à 6.9 nmol/l versus 7% des hommes eugonadiques $p = 0.01$; un diagnostic de dépression est fait chez 29% et 13% des hommes ayant une TT respectivement inférieure à 5.2 et 12.2 nmol/l ➤ HR de diagnostic de dépression = 3.5 (IC95%, 1.3-9.4) $p = 0.01$ ➤ l'association risque de survenue d'une dépression et niveau de testostérone bas persiste après ajustement des comorbidités, elles-mêmes significativement associées à un un temps plus court vers le diagnostic de dépression $HR\ ajusté = 4.2 (IC95\%, 1.5-12) p = 0.008$ <p><u>Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité bonne</u></p>

(suite du tableau 5)

Echantillon de 748 hommes, âgés en moyenne de 58 à 76 ans, issus de l'étude Veterans Affairs Puget Sound Health Care System de Seattle sur données des registres informatisés d'un système de santé ; le statut hormonal est défini sur les valeurs sériques enregistrées en 1995 et 1997, et le statut psychologique défini par un trouble dépressif documenté survenu au cours des 2 années de suivi de l'étude (TDM ou bipolaire, TD ou trouble dépressif non spécifié) [134]

Les résultats suggèrent qu'un niveau de TT inférieur ou égal à 8.7 nmol/l est significativement prédictif d'une plus grande fréquence de survenue d'un trouble dépressif, avec un temps vers la survenue d'une dépression statistiquement significativement plus court, même après ajustement de l'âge et des comorbidités.

- survenue d'un trouble dépressif au cours des 2 années de suivi chez 19% des hommes sans antécédents de dépression ayant un niveau de TT < ou égale à 8.7 nmol/l versus 10% des hommes eugonadiques $p = 0.006$; et chez 44% des 50-65 ans hypogonadiques
- HR, ajusté à l'âge et la morbidité médicale, de survenue d'un trouble dépressif chez les hommes hypogonadiques, par rapport aux hommes eugonadiques = 2.1 (IC95%, 1.3-3.2) $p = 0.002$; risque similaire non statistiquement significatif chez les plus de 65 ans hypogonadiques à score de morbidité médicale élevé, par rapport aux sujets eugonadiques du même âge à score de morbidité médicale élevé ou bas ; risque supérieur et significatif chez les sujets âgés de 50 à 65 ans hypogonadiques à score de morbidité médicale élevé ou bas, par rapport aux sujets eugonadiques du même âge à score de morbidité médicale élevé ou bas $HR = 3.2 p < 0.001$

les hommes au niveau de testostérone bas sont significativement plus âgés que ceux au niveau de testostérone normal, avec significativement moins de sujets de 50 à 65 ans et significativement plus de sujets de plus de 65 ans

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité assez bonne

Echantillon randomisé de 608 hommes en bonne santé, âge médian 75.6 ans, issus de la Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal, et la symptomatologie dépressive mesurée par l'échelle CES-D [71]

Les résultats suggèrent qu'un niveau de TL inférieur à 0.220 nmol/l est un facteur de risque de dépression légère (*score CES-D > ou égal à 16*).

- un niveau de TL inférieur à 0.220 nmol/l est associé à un risque accru significatif presque double de survenue de symptômes dépressifs constitutifs d'une dépression légère, au cours des 3 années de suivi de l'étude $HR = 1.99 (IC95\%, 1.17-3.37) p = 0.011$
- les niveaux de TL inférieurs à 0.140, 0.170 nmol/l sont significativement inversement associés aux scores de dépression légère, l'association persiste après ajustement des facteurs médicaux et du mode de vie
- disparition après ajustement des facteurs médicaux et du mode de vie, de l'association significative entre une TT inférieure à 8 nmol/l et l'existence ou survenue de symptômes

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

CES-D : center for epidemiologic studies depression scale ; HR : hasard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : degré de signification ; TD : trouble dysthymique ; TDM : trouble dépressif majeur ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale.

Tableau 6

Les études épidémiologiques transversales en faveur d'un lien entre l'hypogonadisme et les troubles ou les symptômes dépressifs

Echantillon de 3987 hommes, âgés de 71 à 89 ans, issus d'une étude de population randomisée de base communautaire ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal, et le diagnostic de dépression basé sur le score de l'échelle de dépression GDS [4]

Les résultats suggèrent une corrélation statistiquement significative faible entre les niveaux de TT, TL bas et la présence de symptômes dépressifs cliniquement significatifs (*score GDS-15 supérieur ou égal à 7*) ; pour la TL, l'association est indépendante de l'âge, d'une médication par antidépresseurs en cours ou antérieure, de la santé physique, de l'existence d'altérations cognitives, de l'IMC, des antécédents de tabagisme et du niveau d'éducation.

- corrélation négative significative faible entre le niveau de TL et le score GDS, avant et après

(suite du tableau 6)

- ajustement des variables confondantes *coefficient de corrélation* $rs = -0.10$ $p < 0.001$
- corrélation négative significative faible entre le niveau de TT et le score GDS, avant ajustement des variables confondantes, et persiste après exclusion des hommes ayant des altérations cognitives ($MMS < 24$) $rs = -0.07$ $p < 0.001$
- OR ajusté de dépression chez les hommes ayant une TL inférieure à 0.208 nmol/l, par rapport aux hommes ayant une TL supérieure ou égale à 0.347 nmol/l, = 2.71 (IC95%, 1.49-4.93)
OR ajusté chez les hommes ayant une TT inférieure à 10.7 nmol/l, par rapport aux hommes ayant une TT supérieure ou égale à 19.3 nmol/l, = 1.55 (IC95%, 0.91-2.63)

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 3219 hommes, âgés de 40 à 79 ans (âge moyen 59.7 ans), de l'European Male Aging Study (EMAS), étude de population randomisée de base communautaire et de patients de centres de soins primaires ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement matinal [163]

Les résultats suggèrent que le niveau seuil de TL c sous lequel les symptômes tristesse et fatigue surviennent est 0.160 nmol/l. Aucune association n'est observée entre le niveau de TT et les symptômes psychologiques (*perte d'énergie, tristesse, fatigue*).

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 669 hommes, âgés de 43 à 67 ans, issus de l' Androx Vienna Municipality Study ; le statut hormonal est défini sur 2 prélèvements sanguins réalisés à 20 minutes d'intervalle, le diagnostic de dépression défini par le score de l'échelle de dépression BDI [77]

Les résultats suggèrent une corrélation statistiquement significative linéaire en cas de poids normal, entre le niveau de TB c et le score BDI, et curvilinéaire (*en U*) en cas de sous ou surpoids.

- la diminution de la concentration de TB en-dessous de 3.8 nmol/l, dans un contexte de poids normal, et son augmentation au-dessus de 3.8 nmol/l, dans un contexte de sous ou surpoids, sont associées à un risque accru statistiquement significatif de dépression de 89% (*score BDI supérieur ou égal à 10*) $p = 0.032$
- la corrélation significative faible observée entre le niveau de TT et le score BDI disparaît après ajustement du niveau de TB et de l'IMC *coefficient de corrélation* $rs = -0.08$ $p = 0.037$
- le risque de dépression est aussi statistiquement significativement augmenté par l'élévation de la concentration sérique d'estradiol *OR = 1.033 par pg/ml additionnel* $p = 0.017$

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 153 hommes, âgés de 50 à 70 ans (âge moyen 59.9 ans), participants à la campagne de dépistage de "l'andropause" de la province de Liège en Belgique ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal, et l'évaluation psychologique est basée sur le score de l'échelle de dépression CRS, du general health questionnaire GHQ et world health organisation quality of life questionnaire WHOQOL [45]

Les résultats suggèrent une corrélation statistiquement significative entre l'hypogonadisme ($TL c < 0.243$ nmol/l) et une symptomatologie dépressive mineure non pathologique.

- le score moyen de dépression est statistiquement significativement plus élevé chez les hommes hypogonadiques par rapport aux hommes eugonadiques $p = 0.016$, mais dans les 2 groupes les scores ne sont pas pathologiques
- le niveau de TL c est négativement significativement corrélé au score CRS coefficient de corrélation $r = -0.17$ $p = 0.04$; la corrélation est renforcée par l'exclusion des sujets aux scores correspondant à une dépression probable (*supérieur ou égal à 15*) $r = -0.33$ $p < 0.01$
- pas de différence significative des niveaux de TL c entre les sujets à la symptomatologie dépressive la plus sévère et les sujets sans dépression

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 1000 hommes issus de l'étude MMAS, âgés de 48 à 79 ans (âge moyen 62.6 ans), majoritairement de type caucasien ; le statut hormonal est défini sur 2 prélèvements sanguins matinaux réalisés à 30 minutes d'intervalle, et le diagnostic de dépression défini par un score CES-D supérieur ou égal à 16 [125]

Les résultats suggèrent un risque accru statistiquement significatif de dépression chez les hommes porteurs du trait génétique d'une activité transcriptionnelle accrue du gène du RA

(suite du tableau 6)

(correspondant à une longueur de répétition du trinuéclotide CAG du gène du RA courte), quand la testostéronémie baisse sous un seuil particulier (approximativement 20.8 nmol/l).

- 22% des hommes associant un niveau de TT inférieur ou égal à 11.3 nmol/l et une LR-CAG courte ont un trouble dépressif mineur ou majeur ; 4% des hommes associant un niveau de TT supérieur à 19.7 nmol/l et une LR-CAG courte ont un trouble dépressif mineur ou majeur
- les hommes associant une LR-CAG courte et un niveau de TT bas ont un risque de dépression significativement supérieur à celui des hommes associant une LR-CAG courte et un niveau de TT élevé, et des hommes ayant une LR-CAG moyenne ou longue chez les hommes ayant une LR-CAG courte, le risque de dépression est multiplié par 0.77 par baisse de 3.5 nmol/l du niveau de TT $OR = 0.77$ (IC95%, 0.61 – 0.97)

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 2719 hommes, âgés de 45 à 72 ans (âge moyen 58.7 ans), issu de l'étude Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) Study sur le diabète et l'évaluation du risque cardiovasculaire ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin majoritairement matinal avec ajustement de l'heure du prélèvement, l'évaluation psychologique est basée sur le score du Defense Style Questionnaire DSQ [120]

Les résultats suggèrent un risque supérieur non statistiquement significatif de dépression chez les hommes au niveau de TT inférieur à 10.4 nmol/l.

- OR de dépression ajusté à l'âge et à l'IMC = 1.24 (IC95%, 0.85-1.82)

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

BDI : échelle de dépression de Beck ; CES-D : center for epidemiologic studies depression scale ; CRS : échelle d'évaluation de dépression de Carroll ; DS : déviation standard ; GDS : échelle de dépression gériatrique ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; IMC : indice de masse corporelle ; LR-CAG : longueur de la répétition du trinuéclotide CAG du gène du RA ; MMS : mini mental score ; OR : odds ratio ; p : degré de signification ; RA : récepteur des androgènes ; r : coefficient de corrélation de Pearson ; rs : coefficient de corrélation de Spearman ; TB (c) : testostérone biodisponible (calculée) ; TL (c) : testostérone libre (calculée) ; TT : testostérone totale

Tableau 7

Les études cliniques longitudinales sans groupe contrôle en faveur d'un lien entre l'hypogonadisme et les troubles ou les symptômes dépressifs

Echantillon de 40 hommes avec cancer de la prostate, âgés de 44 à 83 ans (âge moyen de 72.4 ans), ayant reçu un bloqueur du récepteur de la testostérone (flutamide) associé à un agoniste de la LH-RH (leuprolide) pour déprivation androgénique pendant 36 à 54 semaines ; 4 prélèvements sanguins ont été réalisés de la quatrième à la trente sixième semaines de traitement, et l'évaluation psychologique a été faite à l'aide des échelles BDI et BAI [3]

Les résultats suggèrent une association statistiquement significative entre les changements chimio-induits des niveaux de testostérone et les changements des scores de dépression et d'anxiété, mais sans élévation statistiquement significative de l'incidence des scores cliniquement significatifs ; les scores de dépression et d'anxiété tendent à diminuer à l'arrêt du traitement.

- les scores de dépression et d'anxiété augmentent significativement pendant les 24 premières semaines de déprivation androgénique *respectivement* $p = 0.004$ et < 0.001 , puis ont tendance à diminuer à l'arrêt de la déprivation androgénique
- élévation du score BDI et BAI à plus de 12 chez respectivement 7 et 10 patients sur 40

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 52 hommes, âgés de 25.7 à 49.6 ans, patients sous traitement substitutif de testostérone depuis 5 ans ; ils se répartissent en 3 groupes d'hypogonadisme, primaire 50%, secondaire 42% et mixte 8% ; l'étude prospective randomisée porte sur l'intervalle de temps entre deux renouvellements de la testostérone transdermique, lors de la récurrence des symptômes [74]

Les résultats suggèrent une reproductibilité individuelle des niveaux seuils de TT et TL de survenue des symptômes évocateurs d'hypogonadisme similaires aux symptômes de dépression ; la variabilité interindividuelle de ces niveaux seuils est statistiquement significative et de grande amplitude.

(suite du tableau 7)

- pour un même individu, les symptômes rapportés, leur sévérité et les concentrations de TT et TL ne sont pas significativement différents à chaque renouvellement du traitement
le jour de la réimplantation, le niveau moyen de la TT est de 9.2 nmol/l, DS interindividuelle 4.4 nmol/l $p < 0.001$, DS pour un même individu 2 nmol/l $p = 0.49$, et le niveau moyen de la TL est de 0.149 nmol/l, DS interindividuelle 0.091 nmol/l $p < 0.001$, la DS pour un même individu 0.041 nmol/l $p = 0.24$
- prévalence des symptômes le jour de la réimplantation : manque d'énergie 88%, libido diminuée 62%, perte de motivation 56%, humeur irritable 48%, incapacité de concentration 42%

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique assez bonne

BAI : échelle d'anxiété de Beck ; BDI : échelle de dépression de Beck ; DS : déviation standard ; LH-RH : hormone de libération de la lutéinostimuline ; p : degré de signification ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

Tableau 8

L'étude clinique longitudinale avec groupe contrôle en faveur d'un lien entre l'hypogonadisme et les symptômes dépressifs

Essai clinique randomisé contrôlé-placebo croisé en double aveugle d'hypogonadisme pharmaco-induit par inhibition de sécrétion de testostérone (lupron), portant sur un échantillon de 31 hommes âgés de 23 à 46 ans (âge moyen 30.8 ans), en bonne santé, eugonadiques, sans antécédents psychiatriques ; le suivi hormonal est réalisé par prélèvements sanguins toutes les 2 semaines pendant 2 mois, l'évaluation psychologique faite à l'aide de l'échelle de dépression BDI, de 2 échelles d'évaluation de l'humeur (échelle visuelle analogique, daily rating form symptoms) et d'un inventaire de l'état d'anxiété [119]

Les changements brutaux sur une courte durée des niveaux de testostérone sont associés à des changements statistiquement significatifs des scores de dépression, mais sans élévation statistiquement significative de l'incidence des scores cliniquement significatifs.

- les scores BDI des hommes mis 1 mois sous l'association lupron et placebo, après 1 mois de lupron seul, sont significativement supérieurs aux scores des hommes mis 1 mois sous l'association lupron et testostérone, après 1 mois de lupron seul, sans être cliniquement significatifs $p < 0.01$
- survenue de symptômes dépressifs cliniquement significatifs (*scores BDI compris entre 7 et 14*) pendant la phase associant lupron et placebo, chez 3 sujets sur 17 initialement mis 1 mois sous l'association lupron et placebo, après 1 mois de lupron seul
survenue d'un épisode dépressif (*classé majeur selon les critères DSM*) au cours de la phase associant lupron et placebo, chez 1 sujet sur 14 initialement mis 1 mois sous l'association lupron et testostérone, après 1 mois de lupron seul

l'exposition aux scores BDI supérieurs est définie par des niveaux de testostérone endogène très bas

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique assez bonne

BDI : échelle de dépression de Beck ; DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

Tableau 9

Les études cliniques transversales avec groupe contrôle en faveur d'un lien entre l'hypogonadisme et les troubles ou les symptômes dépressifs

Echantillon de 220 hommes, âgés de 65 à 79 ans (âge moyen 70.8 ans), répartis en 32 hommes avec TD (tardif 15/32, précoce 15/32) et 13 hommes avec TDM (tardif 5/13, précoce 8/13), inclus dans un essai clinique sur des antidépresseurs, et 175 hommes issus de l'étude MMAS ; le statut hormonal est défini sur 2 prélèvements sanguins réalisés à 30 minutes d'intervalle pour le groupe contrôle et 2 prélèvements sanguins réalisés aux deuxième et troisième semaines de l'essai clinique pour les hommes avec dépression ; la symptomatologie dépressive du groupe contrôle a été mesurée avec l'échelle de dépression CES-D [126]

Les résultats suggèrent que l'exposition, au cours des années, à la baisse progressive des niveaux de testostérone pourrait induire le développement d'une dépression chronique de bas grade comme le TD.

(suite du tableau 9)

- 65% des hommes ayant un TD ont un niveau de TT inférieur ou égal à 10.4 nmol/l
- le niveau médian de TT des hommes ayant un TD (10.3 nmol/l) est significativement inférieur à celui des hommes ayant un TDM (14.8 nmol/l) et à celui des hommes sans diagnostic de dépression (14.7 nmol/l) $p < 0.01$
- la durée moyenne de dépression chez les hommes ayant un TD est de 15 ans versus moins d'1 an chez les hommes avec TDM

Niveau de preuve scientifique 3 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité bonne

Echantillon de 94 hommes en bonne santé*, âgés de 40 à 65 ans, répartis en 50 sujets sans dépression et 44 sujets avec diagnostic de TDM en cours non traité basé sur les critères DSM, le score HAM-D et le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) ; ils sont patients de centres de soins primaires et d'hôpitaux ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal, et la symptomatologie mesurée à l'aide des échelles HAM-D, BDI et le questionnaire ADAM [96]

Les résultats suggèrent qu'un niveau de TB peut être un facteur de vulnérabilité à la survenue d'un TDM.

- l'âge moyen de survenue du TDM est compris entre 16 et 39 ans
- les niveaux moyens de TB et TT sont significativement plus bas dans le groupe d'hommes ayant un TDM par rapport au groupe d'hommes sans dépression, avant et après exclusion des sujets avec comorbidités *respectivement* $p = 0.008$ à 0.002 et $p < 0.001$
- la proportion d'hommes hypogonadiques (TB inférieure ou égale à 2.4 nmol/l ou TT inférieure ou égale à 12.1 nmol/l) est significativement supérieure dans le groupe d'hommes avec TDM 34% versus 6% pour la TB, 61% versus 14% pour le TT $p < 0.001$
- la proportion d'hommes ayant des comorbidités médicales est significativement supérieure dans le groupe d'hommes avec TDM, par rapport au groupe sans dépression 23% versus 4% $p = 0.011$ la proportion d'hommes hypogonadiques sans comorbidité médicale est significativement supérieure dans le groupe d'hommes avec TDM, par rapport au groupe sans dépression 35% pour TB < 2.4 nmol/l $p = 0.001$, 15% pour TT < 12.1 nmol/l $p = 0.002$

(* sans comorbidité instable, ni maladie thyroïdienne déséquilibrée, ni consommation excessive d'alcool résultats au questionnaire ADAM non précisés)

Niveau de preuve scientifique 3 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité bonne

Echantillon de 434 hommes, âgés de 50 à 86 ans (âge moyen 57.9 ans), patients de consultation spécialisée de la maladie de la reproduction ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement matinal, et la symptomatologie mesurée à l'aide d'un questionnaire testé de 11 items [166]

Les résultats suggèrent une association, ajustée à l'âge, statistiquement significative entre le symptôme "se sentir déprimé" et un niveau de TT inférieur à 8 nmol/l $p < 0.02$; le symptôme est aussi associé à d'autres symptômes dépressifs ou attribuables au déficit androgénique.

- la prévalence du symptôme "se sentir déprimé" est de 69% chez les hommes ayant une TT inférieure à 10 nmol/l, 90% chez les hommes ayant une TT inférieure à 7 nmol/l, 95% chez les hommes ayant une TT inférieure à 4.7 nmol/l
- le symptôme est statistiquement significativement associé au symptôme "sommeil perturbé" $p < 0.0001$, à une consommation excessive d'alcool $p = 0.009$, ainsi qu'aux symptômes "perte de libido", "dysfonction érectile", "manque de vigueur", "manque de concentration", "bouffées de chaleur" $p < 0.0001$ à 0.02

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 78 hommes, âgés de 55 ans et plus, patients ambulatoires successifs sans maladie physique aiguë ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal et le diagnostic de dépression basé sur le score de l'échelle de dépression HAM-D [107]

Les résultats suggèrent une corrélation statistiquement significative entre le niveau de TB et le score de l'échelle HAM-D, dans un sens inattendu.

- coefficient de corrélation r_s entre la TB et le score HAM-D = 0.227 (IC95%, 0.005-0.428) $p < 0.05$, avec une association statistiquement significative entre l'avancée en âge et moins de symptômes dépressifs, moins d'anxiété et un bien-être émotionnel plus important

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique moyenne

(suite de la légende du tableau 9)

MMAS :Massachusetts Male Aging Study ; p : degré de signification ; q ADAM : questionnaire androgen deficiency in aging male ; rs : coefficient de corrélation de Spearman ; TB : testostérone biodisponible ; TD : trouble dysthymique ; TDM : trouble dépressif majeur ; TT : testostérone totale

Tableau 10

<p>L'étude clinique transversale sans groupe contrôle en faveur d'un lien entre l'hypogonadisme et la dépression sévère</p>
<p><u>Echantillon de 155 hommes, âge médian 53.8 ans, patients successifs de consultation spécialisée de la dysfonction érectile ; la symptomatologie dépressive a été mesurée à l'aide de l'échelle CES ; l'horaire et le nombre de prélèvements sanguins ne sont pas renseignés [91]</u></p> <p>Les résultats suggèrent une corrélation, ajustée à l'âge, négative statistiquement significative entre l'hypogonadisme et la dépression sévère (<i>score CES-D > 21</i>) chez les hommes ayant une dysfonction érectile, mais pas avec la dépression légère ou réactionnelle (<i>CES-D compris entre 16 et 21</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ coefficient de corrélation entre un niveau de TT inférieur à 10.4 nmol/l et une symptomatologie de dépression sévère = -1.14 $p = 0.005$ ➤ par rapport aux hommes eugonadiques, les hommes hypogonadiques ont un risque accru de dépression sévère statistiquement significatif $RR = 1.95$ (IC95%, 1.3-3.4) $p = 0.02$ <p><u>Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique moyenne</u></p>

CES-D : center for epidemiologic studies depression scale ; IC95% : indice de confiance de 95% ; p : degré de signification ; RR : risque relatif ; TT : testostérone totale

Tableau 11

<p>Les études épidémiologiques longitudinales n'observant pas de lien entre l'hypogonadisme et les troubles dépressifs</p>
<p><u>Echantillon de 247 hommes, âge moyen 75.8 ans, issus de l'étude de population Vienna Transdanube Aging (VITA) sur les facteurs de risque et prédictifs de la démence d'Alzheimer ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal au début de l'étude, et au cours du suivi au trentième mois et à la cinquième année de l'étude ; le diagnostic de dépression est basé sur les critères DSM par entretien semi-structuré ; 146 hommes achèvent l'étude [109]</u></p> <p>Une testostéronémie totale inférieure à 12 nmol/l n'est pas observée prédictive d'une prévalence ni d'une incidence plus élevées de troubles dépressifs mineurs ou majeurs.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ la concentration moyenne de TT du groupe d'hommes ayant une dépression est de 13.8 nmol/l versus 15 nmol/l chez les hommes sans dépression $p = 0.57$ ➤ la prévalence de la dépression augmente significativement au cours des 5 années de suivi de 7.5% à 23.3% $p < 0.05$; elle n'est pas statistiquement significativement supérieure chez les hommes hypogonadiques 8.6% versus 6.2% chez les hommes eugonadiques $p = 0.57$ ➤ l'incidence de nouveaux diagnostics de dépression n'est pas supérieure chez les hommes hypogonadiques 15.5% versus 15.8% chez les hommes eugonadiques <p><u>Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne</u></p>
<p><u>Echantillon de 44 hommes, âgés de 55 à 86 ans (âge moyen 75.4 ans), hospitalisés en unité de rééducation-réadaptation ; le statut hormonal est défini sur 2 prélèvements sanguins, l'un à l'admission, l'autre après 6 mois de rééducation ; l'évaluation psychologique a été réalisée par entretien en simple aveugle sur le statut hormonal, outil de mesure non précisé [133]</u></p> <p>L'incidence de survenue des troubles dépressifs n'est pas observée majorée par l'hypogonadisme ($TT < 10.4$ nmol/l et $TL < 0.313$ nmol/l).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 28% des hommes hypogonadiques développent des troubles dépressifs pendant les 6 mois d'hospitalisation versus 33% des hommes eugonadiques <p><u>Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne</u></p>
<p><u>Echantillon de 236 hommes en bonne santé, âgés de 70 à 85 ans (âge moyen au début de l'étude 75.3 ans), issus de l'étude de population de base communautaire de Ghent en Belgique et de patients ambulatoires ; une étude d'observation sur la relation entre le statut androgénique et la densité minérale osseuse ;</u></p>

(suite du tableau 11)

le statut hormonal est défini sur 2 prélèvements sanguins matinaux, l'un en 1996, l'autre en 1997 ; l'analyse de la LR-CAG du gène RA a été faite en 1996 ; le diagnostic de dépression est basé sur le score de l'échelle de dépression GDS en 1997 [150]

Les changements des niveaux de testostérone ne sont pas observés prédictifs de la survenue d'une dépression.

- absence d'association statistiquement significative entre les niveaux de TT, TL c et les scores GDS chez les sujets ayant une dépression et les sujets sans dépression $p > 0.05$
- absence d'association statistiquement significative entre la LR-CAG du gène du RA et les niveaux de TL c $p > 0.05$

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique assez bonne

DHEA : déhydroépiandrostérone ; DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; GDS : échelle de dépression gériatrique ; LR-CAG : longueur de répétition du trinucléotide CAG ; p : degré de signification ; RA : récepteur des androgènes ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

Tableau 12

Les études épidémiologiques transversales n'observant pas de lien entre l'hypogonadisme et les troubles ou les symptômes dépressifs

Echantillon de 90 hommes, âgés de 50 à 79 ans (âge médian 56 ans), patients de cliniques spécialisées de la fonction sexuelle : le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal avec un prélèvement de confirmation en cas de diagnostic initial d'hypogonadisme ; l'état psychologique est défini à l'aide de l'échelle de dépression auto-administrée SDS, et les symptômes attribuables au déficit en testostérone évalués avec le questionnaire AMS [152]

Les niveaux de TT, TL c, TB c ne sont pas observés associés au score SDS et sous-score du domaine psychologique du questionnaire AMS qui évalue la sévérité des symptômes attribuables au déficit androgénique.

- l'hypogonadisme a une prévalence de 48% *versus* 52% pour l'eugonadisme $p < 0.0001$ quand il est défini par un niveau de TT inférieur 11 nmol/l ; de 71% *versus* 30% $p < 0.0001$ quand il est défini par un niveau de TL c inférieur à 0.255 nmol/l ; de 18% *versus* 82% $p < 0.0001$ quand il est défini par un niveau de TB inférieur à 3.8 nmol/l
- les score SDS, score total et sous-scores (*dont celui du domaine psychologique*) du questionnaire AMS ne sont pas significativement différents entre les sujets hypogonadiques et eugonadiques, quelle que soit la fraction de la testostérone circulante considérée

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon randomisé de 302 hommes, âgés de 54 à 75 ans (âge moyen 62 ans), aux données issues de registres de centres de soins de santé primaire ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin dont l'heure de réalisation n'est pas précisée ; les symptômes psychologiques sont évalués avec le questionnaire ADAM (*élaboré pour le dépistage du déficit androgénique*) [137]

Les symptômes attribuables au déficit androgénique, similaires aux symptômes de dépression, ne sont pas observés significativement associés aux niveaux de TT et TB.

- 4% des sujets sont utilisateurs d'antidépresseurs, 3% de benzodiazépines, 3% sous castration chimique ; 86% de l'ensemble des participants a un qADAM positif *versus* 51% des hommes en très bonne santé $p = 0.0005$; les niveaux de TB sont significativement inférieurs chez les 60-65 ans (31% de l'effectif) par rapport aux sujets de moins de 59 ans (36% de l'effectif)
- les niveaux de TT et TB ne sont pas significativement différents entre sujets qADAM positif et sujets qADAM négatif, dans l'ensemble de l'échantillon
chez les 60-65 ans, le niveau moyen de TB est significativement inférieur dans le groupe qADAM positif 7.24 nmol/l *versus* 8.92 nmol/l dans le groupe qADAM négatif $p = 0.032$
- aucun des symptômes psychologiques du qADAM n'est significativement associé aux niveaux de TT et TB
prévalence significativement plus grande des symptômes "manque d'énergie" et "libido diminuée" chez les plus de 60 ans par rapport aux moins de 59 ans *respectivement* 75% *versus* 59% $p < 0.05$ et 54% *versus* 34% $p < 0.01$;

(suite du tableau 12)

prévalence des symptômes "joie de vivre diminuée" et "tristesse/ton maussade" non différente chez les plus de 60 ans et les moins de 59 ans

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 51 hommes, âgés de 55 à 70 ans, résidents de la communauté ou patients de cliniques d'urologie ; il a été élaboré pour l'étude comparative de méthodes de dosage de la testostérone ; le statut hormonal est défini sur 2 prélèvements sanguins matinaux répartis sur 2 jours distincts et analysés par 2 laboratoires différents ; le diagnostic de dépression est établi sur le score de l'échelle BDI, et le bien-être évalué à partir du niveau de l'humeur générale et de satisfaction de la vie par le questionnaire Dalbert [38]

Les différentes fractions de la testostérone circulante sont observées non associées ou associées de manière contradictoire aux scores de l'échelle de dépression BDI et du questionnaire Dalbert.

- score BDI faiblement négativement significativement à non corrélé aux niveaux de TT selon la technique de dosage utilisée *coefficient de corrélation* $r = -0.09$ à -0.16 $p < 0.05$
- score BDI non corrélé à la TL, mais faiblement positivement corrélé à la TB et à l'index d'androgène libre $r = 0.14$ à 0.22
- questionnaire Dalbert non corrélé à la TT ni à la TB, et non à faiblement négativement corrélé à la TL et à l'index de testostérone libre $r = -0.03$ à -0.18 $p < 0.05$

valeurs des fractions de testostérone non précisées

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Echantillon de 161 hommes, âgés de 75 à 89 ans (âge moyen 79 ans), résidents de la communauté et patients ambulatoires ; le statut hormonal a été défini sur la base de 2 prélèvements matinaux, l'un en 1996 et l'autre en 2000 ; les symptômes psychologiques ont été analysés avec le questionnaire AMS (*version flamande, traduction non pré-testée*) [151]

Les symptômes des domaines psychologique, sexuel et somatique du questionnaire AMS, évaluant les symptômes attribuables au déficit androgénique dont certains sont similaires aux symptômes de la dépression, ne sont pas observés statistiquement significativement corrélés aux niveaux de TT, TL, TB. *Seuils de définition de l'hypogonadisme en nmol/l : 11 pour la TT, 0.226 pour la TL et 5.3 pour la TB*

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique assez bonne

BDI : échelle de dépression de Beck ; p : degré de signification ; qADAM : questionnaire androgen deficiency in aging male ; qAMS : questionnaire aging males' symptoms scale ; r : coefficient de corrélation de Pearson ; SDS : self rating depression scale ; TB : testostérone biodisponible ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

Tableau 13

L'étude clinique transversale avec groupe contrôle n'observant pas de lien entre l'hypogonadisme et les troubles dépressifs

Echantillon de 22 hommes de 50 ans et plus (âge moyen 61 ans), patients de consultations externes, répartis en 11 sujets avec troubles dépressifs récurrents (5) et épisode dépressif unique (6) sur critères DSM, et 11 sujets contrôles appariés ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin matinal, et l'évaluation psychiatrique réalisée à l'aide de l'échelle de dépression auto-administrée SDS [72]

Les niveaux de TT ne sont pas observés significativement différents entre les hommes ayant une dépression et les hommes sans dépression.

- le niveau moyen de TT est compris entre 14.3 et 24.4 nmol/l dans le groupe d'hommes avec dépression versus compris entre 10.9 et 25 nmol/l dans le groupe d'hommes sans dépression
- tendance du niveau moyen de LH et FSH à être supérieur le groupe d'hommes avec dépression

Niveau de preuve scientifique 3 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité bonne

DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; LH : hormone lutéinisante ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; SDS : self rating depression scale ; TT : testostérone totale

Tableau 14

<p>L'étude clinique transversale sans groupe contrôle n'observant pas de lien entre l'hypogonadisme et le TDM</p>
<p><u>Echantillon de 200 hommes âgés de 30 à 70 ans, patients successifs de consultation spécialisée de DALA ; le statut hormonal est défini sur 1 prélèvement sanguin non matinal (13 à 15 heures), et le diagnostic de dépression posé sur le score du questionnaire Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) [118]</u></p> <p>Les niveaux de TT ne sont pas observés associés au TDM.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 94% des sujets ayant un TDM sont eugonadiques (<i>TT comprise entre 7 et 26 nmol/l</i>) et 6% hypogonadiques (<i>TT < 7 nmol/l</i>) 93% des sujets sans TDM sont eugonadiques et 7% hypogonadiques <p><u>Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique assez bonne</u></p>

DALA : déficit androgénique lié à l'âge ; TDM : trouble dépressif majeur ; TT : testostérone totale

I.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS D'AUTEURS

L'association entre niveaux de testostérone endogène et humeur ou dépression est plausible, mais les données actuelles sur les hommes âgés ayant un DALA et une dépression sont insuffisantes [6]. Les résultats des études sur l'association dans la population des hommes vieillissants sont contradictoires [5,98].

Pour l'heure, la signification clinique réelle de la baisse de la testostéronémie au cours de l'avancée en âge n'est pas définie [51]. Les symptômes dépressifs et comportementaux au cours du DALA ont une variabilité interindividuelle importante. En plus des changements biologiques et psychosociaux, le DALA résulte aussi de la capacité individuelle d'adaptation aux changements qui accompagnent le vieillissement masculin [5].

Pour certains auteurs, les données cliniques montrent des effets relativement modestes de la testostérone endogène sur l'humeur, le sommeil et le comportement sexuel [5] ; le lien de causalité entre les niveaux de testostérone bas et la dépression est incertain [6]. Dans des études les hommes âgés avec TDM sévère ont une sécrétion de testostérone émoussée par rapport aux sujets contrôles et semblant se normaliser après rémission du TDM [6] ; mais la preuve d'un dysfonctionnement significatif de l'axe HHT dans la survenue du TDM est limitée, voire la preuve n'est pas en faveur d'un lien entre niveaux de testostérone bas et TDM [6,31,51,124]. La relation entre le DALA et les symptômes psychologiques n'est pas

démontrée. Il se peut que les symptômes de dépression, mineurs non pathologiques et semblant non spécifiques du DALA attribués au DALA, aient une origine multifactorielle [44]. Néanmoins pour d'autres auteurs, les données tendent à suggérer un rôle étiologique de l'hypofonctionnement de l'axe HHT dans les troubles de l'humeur légers à début tardif tels que le TD et le Tdm [31,123]. Du moins, bien que la relation de causalité entre l'hypoandrogénie des hommes vieillissants et les symptômes d'hypogonadisme masculin adulte soit difficile à établir, l'insuffisance d'imprégnation cérébrale en testostérone et ses dérivés peut se traduire par une tendance dépressive, une asthénie physique et psychique [86]. Les hommes, même moins âgés, ayant une dépression réfractaire, présenteraient des taux de prévalence d'hypogonadisme élevés. Et dans un contexte d'hypogonadisme, les polymorphismes du RA paraissent jouer un rôle important dans le risque de survenue de la dépression [31]. De plus, la dépression est une des complications observées au cours du traitement du cancer de la prostate par déprivation androgénique (*par analogues de GnRH*) [69]. Les différences liées au genre de la prévalence de la maladie dépressive suggèrent un rôle protecteur des androgènes dans sa pathogénèse [71]. Une différence de genre est observée dans la réponse à l'administration de finastéride, inhibiteur de la 5alpha-réductase (*inhibition de la formation de DHT métabolite de la testostérone*). Les femmes traitées par finastéride pour hirsutisme présentent une bonne tolérance psychologique à son administration, alors qu'il est rapporté une vulnérabilité au développement de troubles dépressifs-like chez certains hommes traités par finastéride pour hypertrophie bénigne de la prostate ; l'apparition d'une humeur déprimée et d'une anxiété, réversibles après 10 jours d'arrêt du traitement, a été observée chez 19 sur 23 patients traités par finastéride [49]. Bien qu'il existe des résultats divergents, les données cliniques de l'étude des NAS et NS, en cohérence avec les données pré-cliniques, tendent à suggérer qu'ils ont une action modulatrice endogène de la dépression et du comportement lié à l'anxiété. Cependant, la possibilité d'utiliser les NAS comme biomarqueurs des troubles psychiatriques n'est pas établie [49,52,88,117] :

→ Les données de neuroscience fondamentale et les classifications nosologiques psychiatriques actuelles ne sont pas compatibles. Des altérations des concentrations sériques et céphalorachidiennes de certains NAS et NS sont observées chez les sujets présentant des troubles dépressifs. Mais cette dérégulation (*des concentrations et de la biosynthèse enzymatique*) paraît plus liée aux dysfonctions psychologiques (*dépression en tant que symptôme*) plutôt qu'aux troubles nosologiquement définis (*dépression en tant que syndrome*). NAS et NS semblent réguler des symptômes importants de la maladie dépressive (*humeur, anxiété, sommeil, mémoire, fonction sexuelle*). Mais ils ne sont pas exclusivement associés à la maladie dépressive et sont également présents dans d'autres troubles psychiatriques [49,88,117]. Des associations fortes sont observées entre les niveaux de testostérone et des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie avec carence chronique de sommeil, qui est associée à des niveaux de testostérone bas, et le stress post-traumatique, qui est associé à des niveaux de testostérone élevés [165].

→ Des concentrations sériques et céphalorachidiennes basses de NAS 3alpha-réduits sont observées chez les sujets avec TDM, alors que chez ces mêmes sujets des concentrations élevées d'autres NAS sont observées (*possiblement antagonistes fonctionnels de NAS agonistes GABAA*) [52].

→ Les résultats des nombreux travaux menés suggèrent que les variations de concentrations de certains NAS (*NAS 3alpha-réduits*) observées chez les sujets avec TDM, pendant et après traitements antidépresseurs pharmacologiques, seraient plus un reflet des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs que le reflet de leur action antidépressive. Les travaux suggèrent également que les changements des concentrations sériques des NAS ne sont pas nécessaires à la guérison. Contrairement aux changements observés pendant et après traitements antidépresseurs pharmacologiques, les traitements non-pharmacologiques de court terme de sujets avec TDM n'induisent pas de modification des niveaux de certains NAS, même lorsqu'un net bénéfice clinique est obtenu (*en comparant répondeurs ou*

"rémissionneurs" et non répondeurs, ou répondeurs avant et après déprivation de sommeil, sismothérapie, stimulation magnétique transcrânienne pendant 4 semaines) [49,52,53,88].

→ Les concentrations sériques des NAS pourraient être un reflet de leurs concentrations cérébrales, mais des altérations locales des concentrations cérébrales non détectées par les mesures sériques ne sont pas exclues [52].

Les divergences de résultats des études cliniques et épidémiologiques sur l'association entre les niveaux de testostérone et les symptômes ou troubles dépressifs chez les hommes d'âge mûr et âgés peuvent s'expliquer par [6,49,51,52,88,117,122-124] :

→ l'hétérogénéité des populations étudiées en terme d'âge, de comorbidité somatique, et autres possibles facteurs de confusion dont des facteurs génétiques, environnementaux et autres facteurs individuels (*à la fois liés aux changements des niveaux de testostérone et à la dépression, comme l'obésité qui, par sa composante vasculaire, est possiblement en lien avec certains cas de dépression tardive*)

→ l'hétérogénéité des techniques de dosage utilisées, des fractions de testostérone prises en compte, et des horaires de réalisation des prélèvements

→ la variabilité diurne, situationnelle et liée à l'âge, des niveaux de testostérone endogène, ainsi qu'une régulation à la fois positive et négative du RA

→ les différences et imprécisions de définition du déficit androgénique

→ l'hétérogénéité des symptômes dépressifs, des troubles dépressifs (*en terme de sévérité et chronicité*), des modalités d'évaluation diagnostique de la dépression incluant des échelles différentes ainsi que des questionnaires d'évaluation du bien-être général ; peu d'études utilisent des critères diagnostiques psychiatriques rigoureux, et portent le plus souvent sur la dépression majeure

La possibilité d'un abaissement des niveaux de testostérone consécutif à la maladie dépressive, compte tenu de l'interaction complexe entre les hormones et l'affect, reste non infirmée par les études, en particulier du fait de leur nature en majorité transversale

(*hypothèse d'un émoussement de l'axe HHT induit par la dépression chronique*) [31,110]. Le rôle exact de la testostérone et de l'hypogonadisme est à clarifier par l'investigation des sous-types dépressifs (*hypogonadisme cause de troubles dépressifs ou facteur de vulnérabilité au stress ou inducteur d'une résistance aux traitements courants ?*) [31]. Le rôle neurologique central possible de l'hypofonctionnement lié à l'âge de l'axe HHT dans les troubles mineurs de l'humeur (*comme le TD*) et dans la dysfonction sexuelle devrait être approfondi [124].

II- L'EFFICACITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE PAR TESTOSTERONE SUR LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS

Données issues de :

- 12 essais cliniques d'efficacité¹, dont 8 essais randomisés contrôlés-placebo en double aveugle [60,64,70,75,83,106,108,110,127,128,132,157]
- 1 étude clinique sur la compliance/acceptabilité de la thérapie¹[113]
- 17 revues de la littérature, dont 2 mentionnent les données de 21 essais²

(1) : tableaux 16 à 19 paragraphe II.1.2 ; (2) : tableau 15 paragraphe II.1.1, liste des auteurs en annexe 10

Les 17 revues de la littérature se répartissent en :

- 1 méta-analyse¹ [165]
- 1 revue de synthèse systématique² [131]
- 1 publication du consensus conjoint de 5 sociétés savantes ou associations professionnelles³ [18,156]
- 4 revues de synthèse⁴ [31,51,92,98]
- 10 revues⁵ [6,12,15,19,44,73,97,122-124]

(1) : niveau de preuve 2 – qualité sur critères de la grille de lecture des revues de synthèse bonne ; (2) : qualité sur critères de la grille de lecture des revues de synthèse bonne ; (3) : qualité sur critères de la grille de lecture d'un document de recommandations bonne ; (4) : excepté l'item "études non publiées prises en compte", au moins deux items du domaine méthodologie de la grille de lecture ne sont pas décrits ; (5) : revue dont la méthodologie, procédures de sélection et méthode d'analyse, n'est pas décrite, ou autre document sans grille de lecture adaptée à sa nature

La présente synthèse de la littérature inclut les données de 12 essais cliniques d'efficacité de la ThT sur les troubles ou les symptômes dépressifs, dont 8 sont randomisés contrôlés-placebo en double aveugle, de 17 revues de la littérature sur son efficacité antidépressive, dont une méta-analyse et une revue de synthèse systématique, et de 1 étude clinique d'acceptabilité /compliance. La méta-analyse et la revue de synthèse systématique incluent les données de 21 essais cliniques. Parmi ces essais, 9 essais antérieurs et 8 essais postérieurs à l'année 2000, non directement analysés mais néanmoins d'intérêt, n'avaient pas été initialement sélectionnés du fait de leur date de publication ou de la particularité de leur population d'étude, ou

n'avaient pas été identifiés lors de l'interrogation des banques de données et/ou étaient inaccessibles (*tableau 15, liste des auteurs en annexe 10*).

Les revues de la littérature datent les débuts de la ThT au dix-huitième siècle par l'utilisation d'extraits d'organes reproductifs d'animaux, pour accroître la capacité d'entrain au travail, l'activité sexuelle et traiter nombre d'affections. Elles font observer que l'efficacité de la ThT sur l'humeur a été testée chez des hommes euthymiques eugonadiques, des hommes euthymiques hypogonadiques, des hommes déprimés hypogonadiques, et chez des hommes hypogonadiques avec dépression réfractaire. Elles constatent que de nombreux essais cliniques analysent ou commentent les effets de la ThT sur l'humeur ou le bien-être général sans avoir été conçus pour l'analyse des effets de la ThT sur les troubles de l'humeur. Certaines revues mentionnent des rapports de la littérature psychiatrique, publiés entre 1935-1960 et au-delà, qui suggèrent un effet adjuvant de l'administration de testostérone sur l'efficacité du traitement antidépresseur. Ils observent un effet immédiat de l'administration de testostérone chez un grand nombre d'hommes déprimés avec rechute à son arrêt, et des cas de rémission de TDM chez des hommes hypogonadiques. Mais ces résultats, qualifiés d'anecdotiques, sont d'interprétation limitée du fait de l'absence de diagnostic psychiatrique standardisé, de l'absence d'évaluation initiale des niveaux de testostérone endogène, et de l'absence de groupe contrôle [122,124].

II.1- LA PREUVE CLINIQUE

II.1.1- Données de 2 revues de synthèse systématiques de la littérature dont 1 méta-analyse

Une méta-analyse de Zarrouf et al., publiée en 2009, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la ThT sur la maladie dépressive, analyse les résultats de 7 essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle [165]. La recherche bibliographique porte sur la période 1966 à février 2008. Elle identifie 1255 essais. Les critères d'inclusion des essais dans la méta-analyse sont :

- un essai randomisé contrôlé-placebo
- diagnostic du trouble dépressif établi sur critères DSM, et sévérité de la dépression évaluée avec l'échelle HAM-D
- évaluation de la réponse à la thérapie par testostérone, définie par une réduction du score HAM-D d'au moins 50% par rapport au score initial

L'ensemble des 7 essais cliniques, d'une durée de 6 à 12 semaines, inclut 355 sujets âgés de 18 à 70 ans et dont le genre n'est pas précisé dans 2 essais. Sur 355 participants 252 ont des niveaux de testostérone initiaux bas (*soit dans 5 essais sur 7*), et 248 sont séropositifs au VIH (*soit dans 3 essais sur 7*). Les taux d'achèvement vont de 88 à 95% des participants. Les préparations testées sont :

- testostérone injectable en intramusculaire (IM) 200 à 400 mg /semaine dans 4 essais
- testostérone en gel 75 à 100 mg /jour dans 2 essais
- DHEA orale 100 à 400 mg /jour dans 1 essai

La méta-analyse de ces 7 essais cliniques montre que (*tableau 15*) :

→ L'androgénothérapie a un effet antidépresseur chez les sujets déprimés âgés de 18 à 70 ans, avec un effet positif statistiquement significatif sur la réponse à l'échelle HAM-D par rapport au placebo. Sur 186 sujets sous traitement actif, 100 sont répondeurs, versus 55 répondeurs sur 169 sujets sous placebo (*test z de l'effet global = 4.04 p < 0.0001 - incohérence I² = 0%*).

→ Les sujets particulièrement répondeurs ont un hypogonadisme biologique ou sont séropositifs au VIH. La prise en compte du statut hormonal initial montre un effet statistiquement significatif de l'androgénothérapie sur la réponse à l'échelle HAM-D des sujets déprimés hypogonadiques (*z = 3.84 p = 0.0001*) ; son effet sur la réponse à l'échelle HAM-D des sujets déprimés eugonadiques n'est pas statistiquement significatif (*z = 1.49 p = 0.14*). La prise en compte du statut sérologique pour le VIH montre un effet statistiquement significatif de l'androgénothérapie sur la réponse à l'échelle HAM-D des sujets déprimés séropositifs au VIH (*z = 3.33 p = 0.0009*) ; son effet, statistiquement significatif, sur la réponse à l'échelle

HAM-D des sujets déprimés non séropositifs au VIH est plus faible ($z = 2.29$ $p = 0.02$).

→ La réponse à la ThT pourrait être influencée par sa voie d'administration. L'effet de la ThT sur la réponse à l'échelle HAM-D des sujets traités par testostérone en gel est statistiquement significatif ($z = 2.32$ $p = 0.02$), alors que son effet sur la réponse à l'échelle HAM-D des sujets traités par testostérone IM n'est pas statistiquement significatif ($z = 1.88$ $p = 0.06$). Pour les auteurs, la voie percutanée pourrait être d'une plus grande efficacité que la voie injectable IM ; ou l'effet positif de la voie IM pourrait être différé par un renforcement des sentiments de désespoir, d'impuissance et de stade avancé de la maladie, inspirés par cette voie d'administration.

Tableau 15

Les 7 essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle inclus dans la méta-analyse de ZARROUF et al. [165]
<p>Les niveaux seuils et fractions de testostérone définissant l'état d'hypogonadisme ne sont pas précisés Le type nosologique du trouble dépressif analysé n'est pas toujours précisé</p>
<p>Rabkin et al. (2000) L'essai teste l'administration bihebdomadaire de testostérone IM pendant 6 semaines (<i>dose non précisée</i>), chez 26 hommes âgés de 30.7 à 45.3 ans, hypogonadiques, séropositifs au VIH, ayant une dépression.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ le score HAM-D diminue d'au moins 50% chez 55% (11/19) des sujets sous traitement actif versus 14% (1/7) des sujets sous placebo ; différence significative entre les 2 groupes
<p>Pope et al. (2003) [110] tableau 17 paragraphe II.1.2</p>
<p>Rabkin et al. (2006) L'essai teste l'administration de DHEA orale 100 à 400 mg/jour pendant 8 semaines, chez 145 sujets âgés de 18 à 70 ans, hypogonadiques, séropositifs au VIH, ayant une dépression (<i>genre des participants non précisé</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ le score HAM-D diminue d'au moins 50% chez 56% (43/77) des sujets sous traitement actif versus 31% (21/68) des sujets sous placebo ; différence significative entre les 2 groupes
<p>Shores et al. [132] tableau 17 paragraphe II.1.2 présenté à la rencontre 2007 de l'association américaine de psychiatrie gériatrique et publié en 2009</p>
<p>Rabkin et al. (2004) L'essai teste l'administration de testostérone IM jusqu'à 400 mg/semaine pendant 8 semaines, chez 77 sujets âgés de 18 à 70 ans, eugonadiques, séropositifs au VIH, ayant une dépression (<i>genre des participants non précisé</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ le score HAM-D diminue d'au moins 50% chez 61% (23/38) des sujets sous traitement actif versus 51% (20/39) des sujets sous placebo ; différence non significative entre les 2 groupes
<p>Seidman et al. (2005) L'essai teste l'administration de testostérone IM 200 à 600 mg/semaine pendant 6 semaines, chez 26 hommes âgés en moyenne de 35 à 57 ans, eugonadiques, ayant une dépression.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ le score HAM-D diminue d'au moins 50% chez 54% (7/13) des sujets sous traitement actif versus 23% (3/13) des sujets sous placebo ; différence non significative entre les 2 groupes
<p>Seidman et Roose (2006) possible relecture de l'étude [128] tableau 16 paragraphe II.1.2</p>

(suite du tableau 15)

L'essai teste l'administration de testostérone IM 200 mg/semaine pendant 6 semaines, chez 30 hommes âgés de 44 à 60 ans, hypogonadiques, ayant une dépression.

- le score HAM-D diminue d'au moins 50% chez 39% (5/13) des sujets sous traitement actif versus 41% (7/17) des sujets sous placebo

DHEA : déhydroépiandrostérone ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; DS : déviation standard ; IM : injections intramusculaires ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Une revue de synthèse systématique de Shamlan et Cole, publiée en 2006, ayant pour objectif de déterminer la faisabilité et l'efficacité de l'androgénothérapie sur les symptômes dépressifs des hommes âgés, analyse les résultats de 17 essais cliniques. 12 essais sont randomisés contrôlés, 8 sont ouverts, avec des essais aux 2 méthodes ayant fait l'objet de plusieurs rapports (*auteurs présentés en annexe*) [131]. L'ensemble des 17 essais inclut 856 sujets, généralement des hommes (*présence de femmes dans l'effectif de 3 essais*), et le plus souvent âgés en moyenne de 40 ans (*60 ans d'âge moyen dans uniquement 2 essais*). L'analyse des essais porte sur :

- le TD, le TDM ou la dépression subsyndromique
- chez des hommes en bonne santé ou séropositifs au VIH ou atteints de la maladie de Parkinson
- et eugonadiques ou hypogonadiques ou normaux bas

Leur durée est de 3 à 14 semaines dans la majorité des essais, 5 et 6 mois dans 2 essais. Les taux d'achèvement vont de 73 à 100% des participants. Les préparations testées sont :

- testostérone en gel de 50 à 100 mg /jour
- testostérone IM de 100 mg /semaine à 400 mg /15 jours
- mestérolone, androgène de synthèse dérivé de la DHT, de 50 à 450 mg /jour dans 4 essais
- DHEA de 30 à 450 mg /jour dans 3 essais

Shamlan et Cole concluent à la faisabilité de l'androgénothérapie de court terme chez les hommes de moins de 60 ans (*3 à 14 semaines*). Ils rapportent que [131]:

→ Peu de données sont en faveur d'une efficacité de l'androgénothérapie sur les symptômes

dépressifs des hommes de 60 ans et plus. Les résultats des 2 seuls essais (*essais ouverts*), portant sur des sujets de plus de 60 ans d'âge moyen sont contradictoires (*résultats positifs dans l'un et négatifs dans l'autre*).

→ La preuve de l'efficacité de l'androgénothérapie, administrée seule, sur les symptômes dépressifs de sujets plus jeunes (*40 ans d'âge moyen*) est aussi peu consistante. 6 des 8 essais ouverts (*267 sujets*) ont des résultats positifs avec réduction des symptômes dépressifs. 2 des 3 essais randomisés contrôlés de qualité méthodologique optimale ont des résultats négatifs et le troisième essai a des résultats équivoques.

Sur les 12 essais randomisés contrôlés, 4 essais ont des résultats positifs, 1 essai a des résultats équivoques et 7 essais ont des résultats négatifs.

→ Chez les hommes hypogonadiques ayant des symptômes dépressifs, l'administration de testostérone en adjuvant au médicament antidépresseur pourrait être plus bénéfique que son administration en traitement de première ligne. Dans 3 des 5 essais randomisés contrôlés aux résultats positifs, les symptômes dépressifs sont réduits par l'administration de testostérone combinée au médicament antidépresseur.

→ Les sujets ayant un TDM ont moins de chance de répondre à la ThT que les sujets ayant des symptômes dépressifs subsyndromiques. Elle n'est pas efficace chez les sujets hypogonadiques avec TDM quand elle n'est pas combinée à un antidépresseur.

→ Chez les sujets répondeurs à l'androgénothérapie, les changements notables des symptômes dépressifs semblent apparaître rapidement en 2 à 6 semaines.

II.1.2- Données des 13 essais/étude cliniques directement analysés

Les essais/étude cliniques identifiés par la recherche bibliographique et directement analysés, se répartissent en 8 essais randomisés contrôlés-placebo en double aveugle [64,75,83,106,110,127,128,132], 4 essais randomisés contrôlés versus un autre dosage ou une autre préparation de testostérone [60,70,108,157], et 1 étude clinique non randomisée rétrospective sur série de cas consécutifs sur la compliance/acceptabilité de la thérapie [113]. *tableaux 16 à 19*)

5 essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle ne sont pas en faveur d'un effet sur l'humeur ou d'un potentiel antidépresseur statistiquement significatif de la ThST, par rapport aux scores de départ et/ou au placebo [64,75,83,106,128]. Ils sont composés de 11 à 322 hommes âgés de 35-50 ans à 71-87 ans. Leur durée est de 6 semaines à 12 mois. Les taux d'achèvement vont de 66.7 à 100% des participants. Les critères d'inclusion des essais sont :

- un contexte de DALA ou d'hypogonadisme
- et, pour 3 des essais, la présence d'un TDM ou d'une dépression réfractaire, au caractère précoce non exclu, ou d'une altération cognitive précoce légère à modérée

Le DALA est défini par un questionnaire ADAM positif associé à une TT comprise entre 8 et 12 nmol/l et une TL c inférieure à 0.260 nmol/l ; ou il est défini par la présence d'au moins 2 symptômes du questionnaire ADAM associés à un niveau de testostérone normal bas défini par une TT supérieure à 8 nmol/l avec un index de testostérone libre compris entre 0.300 et 0.500 nmol/l. L'hypogonadisme est défini par une TT inférieure à 12 nmol/l ou une TB inférieure à 4.45 nmol/l. Le statut hormonal gonadique (*pour l'éligibilité*) est généralement établi sur un seul prélèvement sanguin matinal, avec des techniques de dosages différentes d'un essai à l'autre (*nature, horaire, nombre de prélèvements non précisés dans 2 essais ; technique de dosage non précisée dans 1 essai*). Les préparations de testostérone exogène testées sont :

- undécanoate de testostérone (TU) orale 80, 160 ou 240 mg /jour dans 2 essais
- énanthate de testostérone (TE) injectable en IM 200 mg /semaine ou /3 semaines dans 2 essais
- testostérone naturelle en gel (TG) percutanée 50 mg /jour dans 1 essai

D'un essai à l'autre, les paramètres utilisés pour mesurer l'efficacité du traitement sont :

- une amélioration significative du score AMS, HAM-D ou GDS
- ou une réduction du score HAM-D de 50% et plus

Ces essais montrent que (tableau 16) :

→ L'administration de TU orale *80, 160 ou 240 mg /jour* pendant 6 et 12 mois n'améliore pas significativement les symptômes psychologiques et somatiques d'intensité légère à modérée du questionnaire AMS, associés à des niveaux de testostérone limites bas. Son effet n'est pas statistiquement supérieur à celui du placebo [83]. L'humeur des sujets hypogonadiques avec scores de dépression initiaux bas n'est pas améliorée par l'administration de TE IM *200 mg /3 semaines* pendant 10 semaines (*échelle GDS*) [75]. L'humeur des sujets au statut gonadique normal bas avec scores de dépression initiaux bas n'est pas améliorée par l'administration de TU orale *160 mg /jour* pendant 12 mois (*score GDS*) [64].

→ Dans un contexte de TDM, le taux de réponse à l'administration de TE IM *200 mg /semaine* pendant 6 semaines n'est pas supérieur au placebo. La réponse est définie par une réduction du score de dépression HAM-D de 50% et plus [128].

→ Dans un contexte de dépression réfractaire, le score HAM-D est significativement amélioré par l'administration pendant 12 semaines de TG percutanée *50 mg /jour* en adjuvant au médicament antidépresseur. Mais l'amélioration ne diffère pas statistiquement de l'association placebo-antidépresseur. La dépression réfractaire est définie par un score HAM-D supérieur ou égal à 12 malgré un traitement antidépresseur à dose appropriée depuis au moins 6 semaines [106].

→ L'activité sexuelle est modestement mais statistiquement significativement améliorée par l'administration de TE IM *200 mg /semaine* pendant 6 semaines, indépendamment de l'effet antidépresseur [128]. De même, l'administration de TU orale *80 et 160 mg /jour* pendant 12 mois améliore significativement les symptômes sexuels, avec un effet significativement supérieur au placebo uniquement à la dose de 160 mg /jour [83].

→ L'état général de santé n'est pas significativement amélioré par l'administration de TU orale *80, 160 et 240 mg /jour* pendant 12 mois [83].

→ Les capacités cognitives et d'activités physiques quotidiennes ne sont pas changées par l'administration de TE IM *200 mg /3 semaines* pendant 10 semaines [75]. Chez des hommes

au statut gonadique normal bas et sans déficit cognitif initial (*MMSE*), l'administration de TU orale *160 mg /jour* pendant 12 mois n'améliore pas la cognition visuospatiale [64].

→ L'effet sur la qualité et la satisfaction de la vie de l'administration de TG percutanée *50 mg/jour* pendant 12 semaines, en adjuvant à l'antidépresseur, ne diffère pas de l'effet de l'antidépresseur seul, ni de l'association placebo–antidépresseur [106]. Chez des hommes au statut gonadique normal bas avec symptômes évocateurs de déficit androgénique, l'administration de TU orale *160 mg /jour* pendant 12 mois n'améliore pas les échelles de qualité de vie [64].

3 essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle sont en faveur d'un potentiel antidépresseur statistiquement significatif de la ThST, par rapport au placebo [110,132,127]. Leur effectif est composé de 22 à 33 hommes âgés de 39-50 ans à 59 ans et plus. Leur durée est de 6 à 24 semaines. Les critères d'inclusion des essais sont :

- la présence concomitante d'un TD à début tardif (*après 40 ans*) ou d'une dépression réfractaire, au possible caractère précoce, et d'un niveau de testostérone bas ou normal bas défini par une TT inférieure à 12 nmol/l ou comprise entre 3.47 et 12 nmol/l
- la présence concomitante d'une dépression subsyndromique définie par une dysthymie ou une dépression mineure selon les critères DSM et d'un hypogonadisme défini par une TT inférieure ou égale à 9.7 nmol/l

Le statut hormonal est établi sur 1 prélèvement sanguin matinal ou sur les données biologiques de registres médicaux (*dans 1 étude*). Les techniques de dosage, susceptibles de différer entre les essais, ne sont pas précisées dans 2 essais. Les préparations de testostérone exogène testées sont :

- TG percutanée 75 ou 100 mg /jour dans 2 essais
- testostérone cypionate (TC) IM 200 mg /10 jours dans 1 essai

Les paramètres utilisés pour mesurer l'efficacité du traitement sont :

- une réponse au traitement définie par une impression clinique globale très fortement

à fortement améliorée ou une réduction des scores HAM-D, CGI et BDI significativement supérieure au placebo

- une rémission définie par l'obtention d'un score HAM-D inférieur ou égal à 7

Ces essais montrent que (*tableau 17*) :

→ La réduction des scores HAM-D et le taux de rémission de la dysthymie et de la dépression mineure sont significativement plus importants sous administration de TG percutanée 75 mg /jour pendant 12 semaines que sous placebo ; alors qu'aucune différence significative des scores de dépression auto-évaluée n'est observée entre les deux groupes (*scores de l'échelle de dépression SCL, Hopkins symptom checklist*). Il est suggéré une plus grande efficacité de la ThST sur les troubles dépressifs légers ou les troubles partiellement répondeurs au traitement antidépresseur. L'effet bénéfique de la ThST persiste pendant les 12 semaines d'extension de l'essai clinique, sans différence des mesures de qualité de vie entre le groupe sous traitement actif et le groupe placebo [132].

→ Les taux de rémission et de réponse du TD à début tardif sous TC IM 200 mg /10 jours administrée pendant 6 semaines sont significativement supérieurs au placebo. L'ensemble des domaines de la fonction sexuelle sont également améliorés par le traitement (*désir sexuel, fonction érectile, fonction orgasmique, satisfaction globale et pendant le rapport*) [127].

→ Dans un contexte de dépression réfractaire, l'administration, en adjuvant à l'antidépresseur en cours, de TG percutanée 10 mg /jour pendant 8 semaines induit une réduction des scores HAM-D et des scores CGI significativement supérieure au placebo, sans réduction significative des scores BDI par rapport au placebo (*réduction des scores HAM-D de 36 à plus de 50%, réduction des scores CGI de 2 points ou plus*). La dépression réfractaire est définie par la persistance de symptômes répondant aux critères DSM du TDM malgré un traitement antidépresseur à dose appropriée depuis au moins 4 semaines[110].

La masse maigre et la masse grasse ne sont pas significativement changées par rapport au placebo [110].

3 essais cliniques randomisés contrôlés versus un autre dosage ou une autre préparation de testostérone d'une durée allant de 6 à 30 semaines et à l'effectif composé de 15 à 227 hommes âgés de 18-53 ans à 65-69 ans, sont en faveur d'un potentiel antidépresseur statistiquement significatif de la ThST, par rapport aux scores de départ [70,108,157]. Ces essais analysent les effets de la thérapie sur les paramètres de l'humeur positive et négative ou sur le TDM précoce et tardif (*début après 45 ans*). Les préparations de testostérone exogènes testées sont :

- testostérone percutanée (*gel et patch*)
- testostérone IM (*TC, TE et TU*)

Les paramètres utilisés pour mesurer l'efficacité du traitement sont :

- l'évolution des paramètres de l'humeur positive et négative, ou l'évolution des scores de questionnaires standardisés sur l'humeur générale et le bien-être général
- un changement significatif, défini par un changement de 5 points, du score de l'échelle HAM-D
- une réponse au traitement définie par une réduction du score HAM-D de 50% ou plus
- une rémission définie par l'obtention d'un score HAM-D inférieur ou égal à 7

Le statut hormonal initial est généralement établi sur un seul prélèvement sanguin matinal, quand précisé, et le plus souvent par la même technique de dosage, quand précisé. L'hypogonadisme est défini par une TT inférieure ou égale à 10.4 nmol/l toutes origines d'hypogonadisme confondues (*primaire, secondaire, liée à l'âge*), ou inférieure à 5 nmol/l ; ou il est défini par une TL sous la limite inférieure de la normale pour l'âge, correspondant à une TL inférieure à 2.5-7.99 nmol/l (IC95%) entre 40 et 59 ans, et inférieure à 1.94-6.60 nmol/l (IC95%) après 59 ans (*seuil de la TL basé sur les valeurs pour l'âge de 472 hommes en bonne santé sans suspicion de maladie gonadique*).

Ces essais suggèrent que (*tableau 18*) :

→ L'amélioration de l'humeur par la testostérone percutanée (*gel ou patch*) est significative par rapport aux scores de départ. Elle apparaît au trentième jour de traitement, lorsqu'un

niveau seuil de testostéronémie semble atteint. Elle se maintient avec la poursuite du traitement [157].

→ Les résultats cliniques sont assez similaires entre deux préparations de testostérone injectable IM (*TE et TU*), mais dans des délais significativement différents. TE et TU augmentent modestement mais significativement la bonne humeur en 6 à 9 semaines. Elles améliorent de manière optimale la confiance en soi, diminuent la fatigue après respectivement 3 à 6 semaines et 9 à 12 semaines de traitement. Une amélioration légère mais significative de l'apathie et de l'anxiété n'est observée que sous administration de TE [70].

→ En cas de TDM tardif, la réponse au traitement par testostérone injectable IM (*TC*), des hommes de plus de 50 ans eugonadiques pour leur âge, est supérieure à celle en cas de TDM précoce. Le taux de réponse du TDM tardif est significativement supérieur à celui du TDM précoce (*60% versus 0%*). Le taux de rémission du TDM tardif tend à être supérieur à celui du TDM précoce (*50% versus 0%*, *chi-carré et p à la limite de la non signification statistique*). L'effet antidépresseur sur le TDM à début tardif, chez des hommes eugonadiques pour leur âge, est obtenu avec une dose minime de TC (*100 mg /semaine*). Une dose supérieure de TC (*200 mg /semaine*) ne modifie pas le taux de réponse. Les concentrations sériques de TT et TL initiales basses ne sont pas prédictives de la réponse au traitement [108].

→ L'amélioration de la libido et des érections matinales après 3 semaines de traitement par testostérone injectable IM (*TU ou TE*) est significative. L'amélioration de la satisfaction sexuelle survient après 12 semaines de traitement [70]. La testostérone percutanée (*gel ou patch*) améliore également significativement la fonction sexuelle au trentième jour de traitement, lorsqu'un niveau seuil de testostéronémie semble atteint. L'amélioration se maintient avec la poursuite du traitement [157].

→ La composition corporelle est significativement améliorée par l'administration de testostérone percutanée (*testostérone en gel à 1% ou patch*) [157].

Le quatrième essai, d'une durée de 20 semaines, porte sur 60 hommes en bonne santé, âgés de

60 à 75 ans, au niveau moyen de TT et TL respectivement compris entre 11.4-12.3 nmol/l et 0.118-0.128 nmol/l (*après déprivation androgénique préalable*) [60]. Dans cet essai, il n'est pas observé d'effet dose statistiquement significatif de l'administration de testostérone injectable IM (*TE*) sur les changements de l'humeur (*score HAM-D*) ; alors qu'un effet dose significatif sur les changements de la fonction sexuelle globale est observé (*tableau 18*).

L'étude clinique non randomisée rétrospective sur série de cas consécutifs d'hommes âgés de 31 à 77 ans, avec diagnostic de DALA, analyse la compliance ou l'acceptabilité de 12 mois de thérapie par testostérone injectable IM (*TC ou TE*) ou percutanée (*gel ou patch*) [113]. Le DALA est défini par des symptômes associés à une TT inférieure à 10.4 nmol/l et une TL inférieure à 0.052 nmol/l. L'étude observe qu'en pratique clinique sur 127 hommes suspectés d'avoir un DALA, 27% (34/127) interrompent la ThST avant son terme et 63% (80/127) achèvent les 12 mois de traitement avec un bénéfice symptomatique subjectif. L'abandon du traitement est motivé par l'absence de bénéfice symptomatique à 3 mois pour 65% (22/34), un degré de bénéfice symptomatique à 3 mois insuffisant pour mériter de poursuivre le traitement pour 32% (11/34), et le développement d'une gynécomastie pour 3% (1/34). La probabilité d'achever les 12 mois de traitement est suggérée influencée par la sévérité du déficit en testostérone et par l'expérimentation de l'amélioration d'une dysfonction érectile isolée ou d'une dysfonction érectile accompagnée d'une libido réduite. La poursuite du traitement malgré l'absence d'amélioration des symptômes sexuels est suggérée influencée par une amélioration de l'énergie et de l'humeur. Parmi les hommes ayant poursuivi le traitement jusqu'à son terme, 65% (52/80) rapportent une amélioration de l'énergie et 30% (24/80) rapportent une amélioration de l'humeur ou du sentiment de bien-être, alors qu'ils n'avaient pas de plainte initiale d'une baisse d'énergie, d'une humeur déprimée ou d'un sentiment de bien-être diminué. Le bénéfice symptomatique subjectif chez les répondeurs est généralement constaté à 3 mois de traitement (*tableau 19*).

Tableau 16

Les essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle négatifs
<p><u>Essai ayant pour objectif de tester l'hypothèse de l'existence d'un TDM hypogonado-induit réversible par ThST injectable en IM (éнанthate de testostérone) [128]</u> 32 hommes, âge moyen 51.9 ans (35 à 71 ans) ; hypogonadisme défini par une TT inférieure à 12 nmol/l sur 1 prélèvement sanguin d'horaire non précisé ; TDM défini sur critères DSM-IV ; 1 groupe placebo et 1 groupe sous TE 200 mg/semaine pendant 6 semaines ; taux d'achèvement de l'essai 90.6% ; paramètre d'efficacité, réduction du score HAM-D de 50% et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ le taux de réponse n'est pas supérieur à celui du groupe placebo 38.5% versus 41.2% dans les 2 groupes, la réduction des scores HAM-D et BDI n'est pas statistiquement significativement associée au changement des niveaux de testostérone ou aux niveaux de testostérone initiaux ➤ le score DSPTS-M (<i>auto-évaluation de l'activité, de la fonction et de la satisfaction sexuelles</i>) et surtout le sous-score mesurant l'activité sexuelle sont significativement améliorés par le traitement actif, indépendamment du statut de la réponse psychiatrique au traitement ➤ l'amélioration de la satisfaction, du plaisir et de la qualité de vie (<i>score Q-LES-Q</i>) est moins liée à la nature du traitement (<i>actif ou placebo</i>) qu'au statut de de la réponse au traitement <p>Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne</p>
<p><u>Essai ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la ThST percutanée (TG) sur les symptômes dépressifs et la qualité de vie chez les hommes hypogonadiques avec dépression réfractaire [106]</u> 18 hommes, âge moyen 63 ans (52 à 80 ans) ; hypogonadisme défini par une TT inférieure à 12 nmol/l, nombre de prélèvements, nature et horaire non précisés ; dépression réfractaire définie par la présence de symptômes dépressifs significatifs (<i>score HAM-D supérieur ou égal à 12</i>) malgré un traitement antidépresseur au dosage approprié pendant au moins 6 semaines ; 1 groupe sous placebo pendant 12 semaines puis TG 50 mg/jour pendant 12 semaines et 1 groupe sous TG 50 mg/jour pendant 12 semaines puis placebo pendant 12 semaines ; taux d'achèvement de l'essai 66.7% ; paramètre d'efficacité, amélioration du score HAM-D</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ à 12 semaines, l'amélioration du score HAM-D est statistiquement significative dans le groupe traitement actif, sans être statistiquement différente de celle sous placebo ➤ les scores de qualité et satisfaction de la vie (<i>Q-LES-Q</i>) ne sont pas significativement différents sous antidépresseur seul, administration concomitante de TG, et administration concomitante du placebo ➤ il n'est pas observé d'effet ordre de l'administration du traitement par TG <p>forte proportion d'hommes avec probable dépression à début précoce Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne</p> <p style="text-align: center;">-----</p>
<p><u>Essai ayant pour objectif d'évaluer les effets de la ThST orale (TU) sur les scores de dépression, de qualité de vie et de cognition visuospatiale des hommes de 60 ans et plus en bonne santé avec statut gonadique normal bas et symptômes évocateurs de déficit androgénique [64]</u> 76 hommes, âge moyen 68.5 ans (60 à 86 ans) ; statut gonadique normal bas défini par une TT supérieure à 8 nmol/l et un index de testostérone libre compris entre 0.300 et 0.500 nmol/l sur 1 prélèvement sanguin matinal ; symptomatologie définie par au moins 2 symptômes du questionnaire ADAM ; 1 groupe placebo et 1 groupe sous TU 160 mg/jour pendant 12 mois ; taux d'achèvement de l'essai 76.3% ; paramètre d'efficacité, changement du score GDS et des tests de qualité de vie et cognitifs</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ à 6 et 12 mois, le score GDS n'est pas statistiquement significativement changé dans le groupe traitement actif ; la réduction du score est significativement supérieure dans le groupe placebo $p = 0.01$ ➤ les scores de qualité de vie (<i>échelle de Likert et visuelle analogique</i>) ne sont pas significativement changés dans le groupe traitement actif ➤ les changements des tests cognitifs ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes <p>scores GDS initiaux bas et pas de déficit cognitif initial au MMSE Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne</p>
<p><u>Essai multicentrique mené dans 14 centres européens de novembre 2001 à juillet 2004, ayant pour objectif l'évaluation des effets cliniques de différents dosages de testostérone orale (<i>undécanoate de testostérone</i>)</u></p>

(suite du tableau 16)

chez les hommes avec DALA [83]

322 hommes, âge moyen 58.7 ans (50 ans et plus) ; DALA défini par un questionnaire ADAM positif associé à une TLc inférieure à 0.260 nmol/l et une TT comprise entre 8 à 12 nmol/l sur 1 prélèvement sanguin matinal ; 1 groupe placebo et 3 groupes sous TU 80 mg/jour, 160 mg/jour et 240 mg/jour pendant 12 mois ; taux d'achèvement de l'essai 75.5% ; paramètre d'efficacité, amélioration du score AMS à 6 mois

- à 6 et 12 mois, pas d'amélioration statistiquement significativement supérieure au placebo des symptômes des domaines psychologique et somatique du qAMS (*sous-scores AMS*), et du score total AMS (*initialement de sévérité légère à modérée*) dans les trois groupes traitement actif ; les symptômes psychologiques et somatiques ne sont pas statistiquement significativement améliorés dans les trois groupes traitement actif
- pas d'amélioration significative du score de l'échelle d'évaluation de la santé générale *SF-36* dans aucun des groupes
- amélioration modeste significative par 160 mg/jour de TU uniquement des symptômes sexuels (*sous-score du domaine sexuel du qAMS et score de l'échelle d'évaluation de la fonction sexuelle DISF-SR*) $p = 0.022$ à 9 mois et 0.012 à 12 mois, surtout chez les individus les plus jeunes (*moins de 60 ans*)

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne

Essai ayant pour objectif d'évaluer les effets de la ThST injectable en IM (TE) sur la dépression, le comportement, les fonctions cognitive et physique [75]

11 hommes, âge moyen 80 ans (73 à 87 ans) ; hypogonadisme défini par une TB inférieure à 4.45 nmol/l, nombre de prélèvements sanguins et horaire non précisés ; altération cognitive précoce légère à modérée (*score MMSE entre 14 et 28 sur 30, confirmation secondaire par un score DRS inférieur à 124 sur 144*) ; 1 groupe placebo et 1 groupe sous TE 200 mg toutes les 3 semaines pendant 12 semaines ; taux d'achèvement de l'essai 100% ; paramètre d'efficacité, évolution des questionnaires d'évaluation du comportement, des activités quotidiennes, des paramètres cognitifs et de l'humeur (GDS)

- l'humeur, le comportement, les capacités cognitives, et les activités quotidiennes sont inchangés à 10 semaines de traitement

inclusion non faite sur l'existence d'une dépression, et scores GDS initiaux bas ; fonction cognitive initiale (*MMSE, DRS*) significativement supérieure dans le groupe sous traitement actif

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne

DALA : déficit androgénique lié à l'âge ; DISF-SR : derogatis interview for sexual functioning-self-report ; DRS : dementia rating scale ; DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; DSPS-M : derogatis sexual performance scale-male version ; GDS : geriatric depression scale ; IM : intramusculaire ; MMSE : mini-mental state examination ; p : degré de signification ; Q-LES-Q : questionnaire quality of life enjoyment and satisfaction ; qADAM : questionnaire androgen deficiency in aging male ; qAMS : questionnaire aging males' symptoms scale ; SF-36 : medical outcomes study 36-items short-form health survey ; TB : testostérone biodisponible ; TDM : trouble dépressif majeur ; TE : énanthate de testostérone ; TG : testostérone naturelle en gel à 1% (*50 mg de testostérone pour 5 gr de gel*) ; ThST : thérapie substitutive par testostérone ; TL c : testostérone libre calculée ; TU : undécanoate de testostérone ; TT : testostérone totale

Tableau 17

Les essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle positifs

Essai ayant pour objectifs principaux d'évaluer l'efficacité de la ThST percutanée (TG) à réduire la dépression réfractaire des hommes avec niveau de testostérone bas ou normal bas, et fournir une estimation de l'amplitude des changements des mesures dans chaque groupe (*traitement actif et placebo*) [110]

22 hommes, âge moyen 46.9 ans (30 à 65 ans) ; niveau de testostérone bas ou normal bas défini par une TT comprise entre 3.47 et 12 nmol/l sur 1 prélèvement sanguin matinal ; dépression réfractaire définie par la présence de symptômes dépressifs rencontrant toujours les critères DSM du TDM malgré la prise à dose appropriée d'un antidépresseur depuis au moins 4 semaines ; 1 groupe placebo et 1 groupe sous TG 100 mg/jour pendant 8 semaines ; taux d'achèvement de l'essai 86.4% ; paramètres d'efficacité, réduction des scores HAM-D, CGI et BDI

- à 1 semaine, le taux de réduction des scores HAM-D et CGI est statistiquement significativement supérieur dans le groupe traitement actif par rapport au groupe placebo ;

(suite du tableau 17)

les symptômes affectifs et végétatifs de l'échelle HAM-D sont améliorés (*items humeur déprimée, culpabilité, anxiété, sommeil, appétit, libido et symptômes somatiques*)

les scores BDI ne sont pas significativement améliorés dans le groupe traitement actif par rapport au groupe placebo ; la différence de résultats entre les échelles HAM-D et BDI est attribuée à une grande variabilité des scores BDI (*amélioration importante du score BDI chez 2 sujets sous placebo sans amélioration du score HAM-D*)

- à 8 semaines, 37.5% (3/8) des sujets sous TG ont des scores HAM-D réduits de plus de 50% et 37.5% (3/8) ont des scores réduits de 36 à 43% ; la réduction des scores HAM-D est restée inférieure ou égale à 30% dans le groupe placebo
- 50% (4/8) des sujets sous TG ont une amélioration du score CGI de 2 points ou plus versus aucune amélioration du score CGI dans le groupe placebo
- le changement du pourcentage de masses grasse et maigre n'est pas significativement différent entre les 2 groupes, à 8 semaines

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne (taille de l'effectif choisie a priori mais calcul non renseigné)

Essai ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de la ThST injectable en IM (TC) dans le traitement du TD à début tardif des hommes avec niveau de testostérone bas ou normal-bas [127]

23 hommes, âge moyen 50.6 ans (40 à 65 ans) ; niveau de testostérone bas ou normal bas défini par une TT inférieure à 12 nmol/l sur 1 prélèvement sanguin matinal ; TD à début tardif défini sur critères DSM, de durée médiane de 3.6 ans ($DS = 2.3$) ; 1 groupe placebo et 1 groupe sous TC 200 mg/10 jours pendant 6 semaines ; taux d'achèvement de l'essai 100% ; paramètres d'efficacité, rémission définie par un score HAM-D inférieur ou égal à 7 et réponse au traitement définie par un score de 1 ou 2 à l'échelle CGI d'amélioration (*très fortement ou fortement amélioré*)

- à 6 semaines, les taux de réponse et de rémission sont statistiquement significativement supérieurs dans le groupe traitement actif par rapport au groupe placebo *respectivement 69% versus 10% $p = 0.005$ et 54% versus 10% $p = 0.029$*
- tous les domaines de la fonction sexuelle sont significativement améliorés par l'administration de TC

caractère tardif défini par un âge de début après 40 ans sans épisode dépressif majeur au cours de l'année précédente

3 participants sous ISRS à doses stables depuis plus de 6 mois avant l'essai, sans précision sur leur répartition ; aucun participant sous psychothérapie pendant l'essai, ni l'année qui a précédé l'essai

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne

Essai ayant pour objectif d'évaluer les effets de la ThST percutanée (TG) sur les symptômes dépressifs et la qualité de vie des hommes vieillissants hypogonadiques avec dépression subnormale [132]

33 hommes, âgés de 50 ans et plus (51 à 68 ans) ; hypogonadisme défini par une TT inférieure ou égale à 9.7 nmol/l sur données de registres médicaux ; dépression subnormale définie par une dysthymie ou une dépression mineure selon critères DSM ; 1 groupe placebo et 1 groupe sous TG 75 mg/jour pendant 12 semaines, suivie d'une phase d'extension ouverte de 12 semaines ; taux d'achèvement de l'essai 81.8% ; paramètre d'efficacité, rémission définie par un score HAM-D inférieur ou égal à 7

- à 12 semaines, dysthymie et dépression mineure confondues, la réduction des scores HAM-D est statistiquement significative dans le groupe traitement actif $p = 0.001$
- les mesures de dépression auto-évaluée et de qualité de vie (*SCL, Q-LES-Q, SF-36 physique et mental*) ne sont pas significativement changées
- la réduction des scores HAM-D et le taux de rémission sont statistiquement significativement supérieurs à ceux du groupe placebo p de la différence de réduction des scores = 0.024, taux de rémission 53% versus 19% $p = 0.041$
- les résultats sont similaires lorsqu'une distinction est faite entre dysthymie et dépression mineure
- à 24 semaines (*après 12 semaines de TG administrée à tous les sujets*), la réduction des scores HAM-D, par rapport aux scores de début d'essai, est significative dans les deux groupes (initialement sous TG ou placebo)
- les scores de dépression, de qualité de vie, les taux de rémission, et les niveaux de testostérone ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes *taux de rémission dans le groupe initialement sous TG 59% versus 69% dans le groupe initialement sous placebo $p = 0.554$*
- le taux de rémission est plus élevé chez les sujets aux scores HAM-D initiaux les plus bas *coefficient de corrélation $r = -0.470$ $p = 0.006$*

(suite du tableau 17)

6 sujets sous antidépresseur, à doses stables depuis 3 mois, répartis à part égale entre les 2 groupes
 Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne

BDI : échelle de dépression de Beck ; CGI : clinical global impression ; DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; p : degré de signification ; Q-LES-Q : questionnaire quality of life enjoyment and satisfaction ; r : coefficient de corrélation de Spearman ; SCL : Hopkins symptom checklist depression scale ; SF-36 : medical outcomes study 36 items short-form health survey ; TC : testostérone cypionate ; TD : trouble dysthymique ; TDM : trouble dépressif majeur ; Tdm : trouble dépressif mineur ; TG : testostérone naturelle en gel à 1% ; ThST : thérapie substitutive par testostérone ; TT : testostérone totale

Tableau 18

Les essais cliniques randomisés contrôlés versus autre dosage ou autre préparation

Essai randomisé prospectif comparatif de 6 semaines ; son objectif étant d'évaluer la sécurité et l'efficacité de 2 dosages de testostérone injectable en IM (TC à doses physiologique 100 mg/semaine et supraphysiologique 200 mg/semaine) chez 15 hommes, âgés de 53 à 69 ans, eugonadiques avec TDM (précoce chez 5/15 et tardif chez 10/15) [108]

- tous dosages de TC confondus, les scores HAM-D sont réduits de 53% chez les hommes avec TDM tardif versus une réduction des scores de 18% chez les hommes avec TDM précoce le taux de réponse à l'administration de TC (*score HAM-D final réduit de 50% et plus*) est significativement supérieur chez les hommes avec TDM tardif par rapport aux hommes avec TDM précoce *respectivement 60% (6/10) versus 0% (0/5) p = 0.025* le taux de rémission (*score HAM-D final inférieur ou égal à 7*) n'est pas statistiquement significativement différent entre les hommes avec TDM tardif et les hommes avec TDM précoce *respectivement 50% (5/10) versus 0% (0/5) p = 0.053*
- le changement des scores HAM-D ne sont pas corrélés aux concentrations initiales de TT et TL
- toutes formes de TDM confondues, les réductions des scores sous doses physiologique et supraphysiologique de TC sont similaires

profils hormonaux initiaux (TT, TL, LH, FSH) non différents entre les hommes avec TDM tardif et les hommes avec TDM précoce, ainsi qu'entre les hommes du groupe sous dose physiologique de TC et les hommes du groupe sous dose supraphysiologique de TC

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique bonne

Essai comparatif débutant par une phase randomisée en double aveugle de 3 mois, suivie d'une phase ouverte de 3 mois aux doses de testostérone exogènes attribuées selon le niveau de testostérone à 60 jours; son objectif étant de montrer la sécurité et l'efficacité de 2 dosages de testostérone percutanée (TG) par rapport à la testostérone en patch, chez 227 hommes hypogonadiques âgés de 19 à 68 ans [157]

par rapport aux scores initiaux :

- toutes préparations et doses confondues, les paramètres auto-évalués de l'humeur positive et négative sont significativement améliorés au trentième jour de substitution *p = 0.0001* ; l'amélioration est maintenue avec la poursuite du traitement ; elle est d'autant plus importante que le niveau de testostéronémie initial est bas
- toutes préparations et doses confondues, la motivation sexuelle et la performance sexuelle sont significativement améliorées *p = 0.0001* ; l'amélioration est maximale au trentième jour de traitement et maintenue avec la poursuite du traitement
- la force musculaire, la masse maigre et grasse sont progressivement significativement améliorés, au cours des 6 mois d'administration de testostérone en gel

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique assez bonne

Essai randomisé prospectif comparatif de 20 semaines précédé d'une phase de suppression de la production endogène de testostérone par un agoniste de la GnRH ; son objectif étant d'analyser les effets sur l'humeur, la fonction sexuelle et la cognition visuospatiale de doses progressives de testostérone injectable en IM (TE 25, 50, 125, 300 et 600 mg/semaine) chez 60 hommes âgés de 60 à 75 ans, en bonne santé [60]

(suite du tableau 18)

- les effets sur l'humeur à l'échelle HAM-D ne sont pas significativement différents entre les doses de TE $p = 0.359$
- les changements des scores de la fonction sexuelle globale diffèrent significativement selon les doses de TE *entre les doses de 25, 50 mg/semaine et les autres doses* $p < 0.05$
- les changements des scores du test de cognition visuospatiale diffèrent significativement entre les hommes sous 600 mg de TE/semaine et ceux sous 25 mg/semaine, uniquement pour un des deux paramètres du test (*différence du nombre de niveaux atteints avant la fin du test du damier informatique [correspondant à la réaction ou la vitesse du traitement de l'information]*) $p = 0.042$, mais pas de différence du nombre de carrés correctement marqués [*correspondant à l'exactitude spatiale*] $p = 0.159$)

Niveau de preuve scientifique faible – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique moyenne

Essai randomisé prospectif comparatif de 30 semaines ; son objectif étant de réaliser un échancier des effets sur l'humeur et la fonction sexuelle de l'administration de 2 préparations de testostérone injectable en IM (TU de longue durée d'action 1000 mg et TE 250 mg) chez 40 hommes hypogonadiques âgés de 18 à 65 ans [70]

- après 6 à 9 semaines de traitement, les scores de dépression, de la confiance en soi et de la fatigue sont statistiquement significativement améliorés $p < 0.05$; la bonne humeur est modestement significativement augmentée ; l'amélioration de la confiance en soi débute avant la troisième semaine de traitement, pour atteindre un plateau après 3 à 6 semaines de traitement ; l'amélioration de la fatigue atteint un plateau après 9 à 12 semaines de traitement la légère amélioration de l'apathie et de l'anxiété n'est significative que sous TE
- les aspects libidineux du comportement sexuel (*pensées/fantasmes sexuels et désir/intérêt sexuel*) et les érections spontanées matinales s'améliorent après 3 semaines de traitement ; l'amélioration du nombre total des érections est plus lente, pour atteindre un effet optimum après 9 semaines de traitement ; l'activité éjaculatoire et la satisfaction sexuelle s'améliorent après 12 semaines de traitement $p < .0.05$
- les différences statistiques entre les deux préparations de testostérone IM sont mineures, bien qu'elles soient pharmacocinétiquement différentes ; les résultats cliniques sont assez similaires mais dans des délais significativement différents

Niveau de preuve scientifique faible – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique moyenne

Gn RH : gonadotrophin releasing hormone ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; p : degré de signification ; TC : testostérone cypionate ; TDM : trouble dépressif majeur ; TE : énanthate de testostérone ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale ; TU : undécanoate de testostérone

Tableau 19

L'étude clinique non randomisée rétrospective sur séries de cas consécutifs

Étude ayant pour objectif de déterminer, en pratique clinique, les taux de réponses symptomatiques à la ThST injectable en IM (TC ou TE) et percutanée (gel à 1% ou patch), de déterminer le pourcentage d'hommes achevant 12 mois de traitement et déterminer les caractéristiques cliniques de ces hommes : l'effectif est composé de 127 hommes âgés de 31 à 77 ans (âge moyen 58.4 ans) avec diagnostic de déficit androgénique défini par la présence de symptômes sexuels chez presque tous, d'une énergie réduite chez 20% et d'une altération de l'humeur ou altération du sentiment de bien-être chez 17%, associée à la présence d'une TT < 10.4 nmol/l et d'une TL < 0.052 nmol/l [113]

- 27% (34/127) de non répondeurs (*n'achèvent pas les 12 mois de thérapie*) ; 63% (80/127) de répondeurs (*achèvent les 12 mois de thérapie*), dont 70% (56/80) rapportent des bénéfices à 3 mois de thérapie
- parmi les répondeurs, 86% (44/51) des hommes avec dysfonction érectile et libido réduite rapportent une amélioration, 88% (14/16) des hommes avec dysfonction érectile isolée rapportent une amélioration, 45% (5/11) des hommes avec libido réduite isolée rapportent une amélioration
- 30% des répondeurs (24/80), sans plainte initiale d'humeur déprimée, rapporte une amélioration de l'humeur ; 65% des répondeurs (52/80), sans plainte initiale d'énergie diminuée, rapporte une amélioration de l'énergie

(suite du tableau 19)

- les concentrations initiales de TT et TL des répondeurs sont significativement inférieures à celles des non répondeurs $p = 0.007$ pour la TT et 0.0001 pour la TL ; les concentrations finales de TT et TL ne sont pas significativement différentes entre répondeurs et non répondeurs, rendant peu probable l'absence ou le manque de bénéfice symptomatique chez les non répondeurs du fait d'un dosage inadéquat de la testostérone substitutive, selon les auteurs
- chez les répondeurs, distribution initiale des voies d'administration : 47/80 IM et 33/80 percutanée, et distribution finale des voies d'administration : 41/80 IM et 39/80 percutanée

10% de perdus de vue (13/127)

différence de distribution du traitement IM et percutané entre répondeurs et non répondeurs non significative $p = 0.3$

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article thérapeutique bonne

IM : intramusculaire ; p : degré de signification ; TC : testostérone cypionate ; TE : énanthate de testostérone ; ThST : thérapie substitutive par testostérone ; TL : testostérone libre ; TT : testostérone totale

II.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS DES AUTEURS

L'efficacité de différentes préparations de testostérone, pour la prise en charge des signes et symptômes associés au DALA, a été testée par nombre d'essais cliniques (*non contrôlés, ou contrôlés versus placebo ou versus des médicaments antidépresseurs dont les ISRS*).

La qualité de ces essais est inconstante, et leurs résultats sont équivoques ou contradictoires [12,44,51,124]. Ces essais sont limités par leur courte durée, la petite taille des effectifs, l'hétérogénéité de l'âge des participants et du statut hormonal gonadique initial. Ils sont aussi limités par l'imprécision ou absence d'uniformité de définition du DALA, la variabilité en terme de sévérité et de chronicité des troubles dépressifs analysés, l'absence de critère d'efficacité préalablement clairement défini ou une mauvaise définition des critères d'efficacité, et pour la plupart l'absence d'analyse de la relation dose-réponse [28,51,73,83 92]. De plus de grandes différences de résultats existent entre les évaluations d'efficacité par questionnaires auto-administrés et questionnaires hétéro-administrés [132].

Les besoins physiologiques en androgènes des hommes âgés ne sont, pour l'heure, pas précisément définis [51,97,73]. L'administration de testostérone chez un homme âgé ayant des niveaux de testostérone modérément bas ou normaux bas, visant à établir une testostéronémie dans les valeurs basses ou les valeurs médianes de la fourchette de référence pour les hommes jeunes, peut rétablir une situation physiologique, mais peut aussi instaurer une situation supraphysiologique (*thérapie substitutive par opposition à thérapie pharmacologique ou à*

dose supraphysiologique) [73,97].

II.2.1- Effets de l'administration de testostérone sur les troubles dépressifs et symptômes sexuels

Au regard des données actuelles, la preuve en faveur d'un effet antidépresseur et/ou adjuvant au médicament antidépresseur de l'androgénothérapie substitutive chez les hommes de 50 ans et plus est faible et limitée. L'énergie et le sentiment de bien-être des hommes hypogonadiques et/ou avec maladies chroniques sont améliorés de manière inconstante par la ThST [12]. L'amélioration de l'humeur peut être consécutive au traitement substitutif, mais aussi à l'amélioration générale du bien-être de sujets souffrant de DALA (*amélioration de la force musculaire, des fonctions sexuelle et cognitive*), ou à l'effet placebo [6,12,122]. Néanmoins des données sont en faveur d'un potentiel antidépresseur et d'un potentiel adjuvant au médicament antidépresseur de la ThST sur l'humeur des hommes d'âge mûr et âgés hypogonadiques déprimés avec symptômes dépressifs chroniques légers ou dépression réfractaire (*notamment aux ISRS*). Des données sont aussi en faveur d'un effet sur l'humeur des hommes fragiles (*VIH positifs avec dépression modérée*) [5,6,12,15,51,92,98,127,128,134,165]. Chez les hommes hypogonadiques séropositifs au VIH, son effet bénéfique sur l'humeur et l'énergie est démontré, bien que l'amélioration de l'humeur observée chez les sujets séropositifs au VIH puisse être liée à l'effet significatif de la testostérone sur la fatigue [123,165]. Une augmentation de la perfusion cérébrale de régions du cerveau impliquées dans la vigilance et l'émotion a été observée chez des hommes âgés hypogonadiques traités par testostérone [51]. La survenue d'un état maniaque après l'administration de doses supraphysiologiques de testostérone chez 10 à 20% des hommes traités, et l'apparition de symptômes dépressifs à l'arrêt du traitement, est en faveur d'un effet psychotrope de la testostérone [12,51,127] ; bien que dans la plupart des essais cliniques contrôlés, l'administration de testostérone à doses physiologiques et/ou supraphysiologiques n'ait pas d'effet significatif sur l'humeur des hommes eugonadiques non déprimés [12,92,

122,124]. Le polymorphisme génétique du RA (*facteur présumé de vulnérabilité à la survenue d'une dépression en cas de décroissance des niveaux de testostérone sous une valeur seuil*) peut expliquer les divergences de résultat des effets de la ThST sur l'humeur [12]. De plus, selon son mode d'administration, ses effets sur la dépression ont une grande variabilité [165].

Dans certains essais cliniques, le placebo a des effets sur l'humeur plus importants que la testostérone exogène, avec des taux de réponse élevés de 41 à 52%. Cette observation peut s'expliquer par [51,128,132] :

- un manque de puissance dû à la petite taille des effectifs
- les différences de critères d'inclusion, dont l'âge (*inclusion d'hommes jeunes*)
- la voie d'administration du traitement (*injection IM*)
- l'administration de doses de testostérone inadéquates
- l'utilisation d'échelles d'évaluation des symptômes dépressifs différentes ; à la différence de l'échelle BDI, c'est avec les échelles HAM-D et d'impression clinique globale de sévérité que les améliorations de scores sont significativement plus importantes que sous placebo

Chez les hommes hypogonadiques et/ou en bonne santé, la ThST tend à accroître la libido et la fonction sexuelle (*érections spontanées*) en 3 à 6 mois d'administration (*grade A, niveau I-b suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM en annexe 3*) [156,165]. Mais la fréquence des rapports et la satisfaction sexuelle globale restent inchangées [18,165]. Chez les hommes hypogonadiques séropositifs au VIH, le traitement améliore la libido [123].

II.2.2- Effets généraux de l'administration de testostérone

Les données des essais contrôlés actuellement disponibles sur la ThST chez les hommes de 50-60 ans et plus sont limitées. Les données générales sont en faveur d'améliorations faibles et pouvant ne pas avoir de conséquence clinique [122]. La ThST améliore la composition corporelle en 3 à 6 mois, en augmentant la masse maigre et en diminuant la masse grasse (*grade A, niveau I-b*) [156]. La force et la fonction musculaires, la dysfonction

cardiovasculaire, la dysfonction métabolique, et l'hématopoïèse semblent améliorées [156,123]. Il est également rapporté que la qualité de vie liée à la santé est améliorée chez les hommes avançant en âge, quand la thérapie est accompagnée d'un programme d'activités physiques [165]. Cependant, les bénéfices secondaires aux changements de la composition corporelle, pour l'heure non prouvés, doivent d'être confirmés (*bénéfices sur la fonction cardiovasculaire, le diabète de type II et/ou le syndrome métabolique, la force et la fonction musculaires*) [12,19,156].

Dans un délai d'administration plus long que 3 à 6 mois, la ThST augmente, à tout âge, la densité osseuse du rachis et de la hanche chez les hommes hypogonadiques (*grade A, niveau I-b*) ; selon d'autres auteurs, l'effet sur la hanche serait quasi nul [15,18,19,156]. Plusieurs études montrent une augmentation de la densité osseuse trabéculaire de 5 à 13% après 18 mois de traitement [158] ; mais les données cliniques actuelles sur l'association entre le risque fracturaire et l'administration de testostérone exogène ou le niveau de testostérone endogène sont contradictoires [98]. Des investigations sur les bénéfices osseux à long terme, dont fracturaires ostéoporotiques sont nécessaires [12,18,19,156].

La fonction cognitive, pour l'heure plausiblement associée aux niveaux de testostérone endogène, est améliorée ou inchangée par la ThST [18,158,165].

Des investigations supplémentaires sont nécessaires sur les bénéfices de la ThST sur l'humeur, la fonction cognitive, la composition corporelle, les fractures osseuses ostéoporotiques, la fonction cardiovasculaire, les dyslipidémies et autres facteurs de risque cardiovasculaire. Ce devrait être des essais cliniques randomisés contrôlés-placebo en double aveugle de grande taille et longue durée, et des méta-analyses [6,15,51,86,123]. Il est aussi nécessaire de mieux définir les modalités de mesure des bénéfices de la ThST [97]. L'analyse de son effet antidépresseur nécessite de définir les phénotypes et le génotype des populations d'étude, et d'établir des critères standardisés de rémission et de réponse au traitement. Elle devrait porter sur les populations spécifiques de sujets hypogonadiques ou non et/ou avec maladie physique

chronique, dont le trouble dépressif est chronique léger comme le TD, la dépression mineure, ou dont le trouble est réfractaire à partiellement répondre au traitement antidépresseur [6,51,122].

Pour l'heure, l'usage en pratique clinique de la ThT dans le traitement de la dépression des hommes âgés avec ou sans testostéronémie basse, ne peut être recommandé ; elle est même non pertinente, selon la société américaine d'endocrinologie [6,12,51,122]. L'utilisation de la ThT comme mesure générale de prévention de la fragilité, de l'altération de la qualité de vie et de la cognition n'est pas indiquée [97]. Cependant, certains auteurs considèrent qu'elle peut être envisagée en cas de dépression associée à un hypogonadisme caractérisé, quand la réponse aux thérapies antidépresseives établies est insuffisante [5,48,51].

III- LA SECURITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE

Données issues de :

- 2 méta-analyses [30¹,55²]
 - 1 revue de synthèse systématique [129³]
 - 1 étude de sécurité, randomisée contrôlée-placebo en double aveugle⁴ [11]
 - 3 publications de sociétés savantes ou associations professionnelles [18⁵,86⁶,156⁵]
 - 12 revues[2⁶,6⁶,12⁶,13⁶,31⁷,43⁶,73⁶,92⁷,98⁷,131⁷,158⁶,165⁷]
- les effets indésirables rapportés dans 11 des 13 essais cliniques d'efficacité analysés paragraphe II.1.2, chapitre résultats [64,75,83,106,108,110,113,127,128,132,157]

(1):niveau de preuve scientifique 2 - qualité sur critères de la grille de lecture des revues de synthèse moyenne ; (2) : niveau de preuve scientifique 2 - qualité sur critères de la grille de lecture des revues de synthèse assez bonne ; (3) : qualité sur critères de la grille de lecture des revues de synthèse bonne ; (4) : niveau de preuve scientifique 2 - qualité sur critères de la grille de lecture des revues de synthèse assez bonne ; (5) : Qualité sur critères de la grille de lecture d'un document de recommandations bonne ; (6) : revue dont la méthodologie, procédures de sélection et méthode d'analyse, n'est pas décrite, ou autre document sans grille de lecture adaptée à sa nature ; (7) : revues de synthèse des paragraphes précédents

La présente synthèse de la littérature inclut les données directement analysées de 3 revues de synthèse systématiques sur la sécurité de la ThST, dont 2 méta-analyses, d'1 étude de sécurité postérieure aux revues de synthèse, et de 3 publications de sociétés savantes ou associations professionnelles. Elle inclut les données sur la sécurité de la ThST de 10 revues ou éditoriaux, des revues de synthèse systématiques (2) et des essais cliniques d'efficacité de la ThST du paragraphe précédent. Elle inclut également les données d'1 méta-analyse, non directement analysée, citée dans plusieurs revues de la littérature.

Peu de données sur les effets secondaires de la ThST sont issues d'essais cliniques spécifiquement élaborés pour l'analyse de sa sécurité. Elles sont en majorité issues d'essais cliniques d'efficacité [55]. Ces essais, généralement de petite taille et courte durée, ne permettent pas l'évaluation de ses effets secondaires potentiels à long terme [12,18,19,55]. La plupart des essais rapporte un petit nombre d'effets secondaires, voire ne spécifie pas les effets secondaires survenus [55,131].

III.1- LA PREUVE CLINIQUE

III.1.1- Données de 3 revues de synthèse systématiques de la littérature dont 2 méta-analyses

Une méta-analyse de Fernandez-Balsells et al., publiée en 2010, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité de la ThT sur la prostate, les indices de masse des globules rouges, les événements cardiovasculaires et les facteurs de risque cardiovasculaire, analyse les résultats de 51 essais cliniques randomisés contrôlés testant différents effets de la ThST [55]. Sur 984 essais identifiés par une recherche bibliographique portant sur la période 1966 à août 2008, 51 essais disposant de suffisamment de données ont rencontré les critères d'inclusion dans la méta-analyse. Ces critères d'inclusion sont :

- l'étude comparative à un groupe contrôle non traité par testostérone de l'administration randomisée ou non de toute préparation de testostérone exogène
- une durée d'administration d'au moins 3 mois
- statut gonadique des participants bas à normal bas
- résultats mesurés en rapport avec les objectifs de la méta-analyse

Ces essais cliniques (*publiés de 1986 à 2008*) ont une qualité méthodologique globale basse à moyenne. Le nombre de perdus de vue est généralement important, non équivalent entre les deux bras de l'essai dans 5 essais et supérieur à 20% dans 10 essais. Dans plusieurs essais les stratégies de prévention des biais ne sont pas clairement décrites, voire absentes. Le bras actif des essais est composé de 10 à 406 sujets globalement d'âge mur et âgés (*au total plus de*

2700 sujets traités). Le statut hormonal gonadique et le contexte clinique diffèrent d'un essai à l'autre (*bon état de santé ou infectés par le VIH ou avec DALA ou altération cognitive ou angor stable ou cirrhose alcoolique*). La durée des essais varie de 3 mois à 3 ans. Ils testent différentes préparations de testostérone percutanées, orales et IM, à des dosages différents. La méta-analyse des 51 essais montre :

→ Les sujets traités présentent une importante augmentation des niveaux de l'hémoglobine et de l'hématocrite par rapport aux sujets contrôles. Le risque de développer une polyglobulie est statistiquement significativement supérieur. L'augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite est d'autant plus importante que le déficit initial en testostérone est bas.

RR de polyglobulie = 3.15 (IC95%, 1.56-6.35) ou 3.15 fois plus de risque de polyglobulie - Incohérence I^2 ou pourcentage d'hétérogénéité de l'effet du traitement, non due au hasard, entre 11 essais = 6.35%

Différence moyenne pondérée de l'hématocrite (DMP) = 3.18% (IC95%, 1.35-5.01) - I^2 entre 11 essais = 91.4% ; DMP de l'hémoglobine = 0.80 g/dl (IC95%, 0.45-1.14) - I^2 entre 9 essais = 95%

→ Les taux de mortalité ne diffèrent pas statistiquement significativement entre les groupes traitement actif et les groupes contrôles.

RR = 1.12 (IC95%, 0.70-1.81) d'après comparaison indirecte de 36 cas/261 sujets traités et 23 cas/215 sujets contrôles issus de 5 essais - I^2 faible ou incalculable du fait du petit nombre d'essais inclus dans l'analyse

→ Les taux d'infarctus du myocarde, de pontage aorto-coronarien et d'arythmie cardiaque ne diffèrent pas statistiquement significativement entre les groupes traitement actif et les groupes contrôles.

RR d'arythmie = 3 (IC95%, 0.32-27.94) d'après comparaison indirecte de 3 cas/54 sujets traités et 1 cas/54 sujets contrôles issus de 1 essai

RR de pontage = 1.35 (IC95%, 0.26-6.96) d'après comparaison indirecte de 3 cas/79 sujets

traités et 2 cas/79 sujets contrôles issus de 2 essais

RR d'IDM = 0.31 (IC95%, 0.29-2.82) d'après comparaison indirecte de 5 cas/657 sujets traités et 4 cas/396 sujets contrôles issus de 7 essais

I² faible ou incalculable du fait du petit nombre d'essais inclus dans l'analyse

→ L'incidence du diagnostic d'un diabète, les changements des concentrations sériques de LDL, triglycérides, de la glycémie capillaire, de la pression artérielle systolique et diastolique ne diffèrent pas statistiquement significativement entre groupes traitement actif et groupes contrôles. Les concentrations sériques de HDL sont statistiquement significativement inférieures dans les groupes traitement actif par rapport aux groupes contrôles.

DMP du taux de HDL = -0.0049 g/l (IC95%, -0.0085 à -0.0013) - I² = 69.7%

RR du diagnostic d'un diabète = 0.67 (IC95%, 0.12-3.67) d'après comparaison indirecte de 3 cas/78 sujets traités et 4 cas/74 sujets contrôles issus de 3 essais - I² > 50%

I² significativement élevée pour l'ensemble des autres effets

→ L'incidence du cancer de la prostate ou la nécessité de réalisation d'une biopsie prostatique, l'élévation significative du taux sanguin du PSA, le score de l'échelle des symptômes du tractus urinaire bas ne sont pas statistiquement significativement changés dans les groupes traitement actif par rapport aux groupes contrôles.

RR de cancer prostatique = 0.79 (IC95%, 0.28-2.28) d'après comparaison indirecte de 7 cas/519 sujets traités et 7 cas/306 sujets contrôles issus de 5 essais - I² non disponible

RR de nécessité de biopsie prostatique = 3.82 (IC95%, 0.97-15) d'après comparaison indirecte de 9 cas/102 sujets traités et 2 cas/102 sujets contrôles issus de 3 essais - I² non disponible

RR d'augmentation significative du PSA de plus de 1 à plus de 1.5 ng/ml = 1.56 (IC95%, 0.87-2.80) - I² entre 6 essais = 0%

RR de taux du PSA > 4 ng/ml = 1.22 (IC95%, 0.67-2.80) - I² entre 9 essais = 0%

RR de débit urinaire altéré = 0.86 (IC95%, 0.13-5.53) - I² entre 2 essais non disponible

→ La voie d'administration intramusculaire est associée à des augmentations plus importantes de la pression artérielle systolique et diastolique, du taux du PSA, de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

→ L'administration de fortes doses de testostérone exogène est associée à des augmentations plus importantes de la pression artérielle systolique et diastolique, du taux du PSA, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du taux sérique de cholestérol total et de LDL.

Les revues de la littérature mentionnent les résultats de deux méta-analyses d'essais cliniques généralement randomisés contrôlés. Les essais sont de courte durée, de plus petite taille que ceux inclus dans la méta-analyse de Fernandez-Balsells et al. Leurs taux de perdus de vue sont élevés [55]. La méta-analyse de Haddad et al., publiée en 2007, porte sur le risque cardiovasculaire associé à la ThST. Elle ne montre pas d'association statistiquement significative entre la thérapie et la survenue d'évènements cardiovasculaires ; mais elle montre une tendance à l'augmentation des évènements cardiovasculaires, sans modification de la pression artérielle, de la glycémie et des lipidiques (*OR combiné d'évènements cardiovasculaires = 1.82 (IC95%, 0.78-4.23)*) [13,43,55]. La méta-analyse de Calof et al., publiée en 2005, porte sur l'ensemble des risques associés à la ThST [30]. 19 essais cliniques, identifiés par une recherche bibliographique portant sur la période 1966 à avril 2004, sont inclus dans cette méta-analyse. Les critères d'inclusion sont :

→ un essai randomisé contrôlé en double aveugle de l'administration de testostérone ou d'esters de testostérone à doses substitutives

→ une durée d'administration de 3 mois ou plus

→ des participants de 45 ans et plus, sans maladie aiguë, avec niveaux de testostérone bas ou normaux bas

Les participants des 19 essais se répartissent en 651 sujets traités par des préparations de testostérone différentes à différents dosages pendant 3 mois à 3 ans, et 433 sujets contrôles, sous placebo dans 17 essais. Le taux d'abandons est de 14% dans les deux groupes. Le niveau

de testostéronémie initial ne diffère pas significativement entre les deux groupes ; il est de 11.8 nmol/l (DS=3.6) dans le groupe traitement actif, et atteint 18.6 nmol/l (DS=6) sous testostérone exogène. La méta-analyse des 19 essais montre :

→ Le développement d'une hématoците supérieure à 50% est l'effet secondaire le plus fréquent. Son risque est statistiquement significativement multiplié par 3.7.

$OR = 3.67$ (IC95%, 1.82-7.51)

→ L'élévation moyenne pondérée du niveau sanguin du PSA dans le groupe traitement actif est de 0.3 ng/ml. Le risque combiné d'évènements prostatiques est 1.8 fois plus élevé dans le groupe traitement actif (*cancer prostatique, biopsies prostatiques, élévation du PSA de 1.5 ng/ml ou PSA supérieur à 4 ng/ml, augmentation du score international des symptômes prostatiques, rétention urinaire aigüe*). Ce risque combiné d'évènements prostatiques est attribué à un taux de biopsies prostatiques supérieur dans le groupe traitement actif.

OR de biopsies = 1.87 (IC95%, 0.84-4.15), OR de cancer prostatique = 1.09 (IC95%, 0.48-2.49), OR d'augmentation du score IPSS = 1.08 (IC95%, 0.46-2.52)

→ Les niveaux sériques de HDL sont statistiquement significativement diminués dans 4 essais sur 11, versus pas de changement significatif des niveaux dans 7 essais sur 11. Les niveaux de LDL et de cholestérol total sont statistiquement significativement diminués dans respectivement 2 essais sur 11 et 4 essais sur 11.

→ Le taux d'évènements cardiovasculaires dans le groupe traitement actif n'est pas statistiquement significativement différent entre les deux groupes (*arythmie, IDM, angor, pontage aortocoronarien, accident cérébrovasculaire, mort subite*).

→ La fréquence de nouveau diagnostic d'apnée du sommeil n'est pas statistiquement significativement différente entre les deux groupes.

Une revue de synthèse systématique de Shabsigh et al., publiée en 2009, analyse dans 44 études l'incidence du cancer de la prostate sous ThT, chez des hommes avec signes et symptômes d'hypogonadisme ou niveaux de testostérone endogène normaux bas à très bas

[129]. 40 sont des études d'efficacité et/ou de sécurité, dont 11 essais cliniques randomisés contrôlés-placebo et 29 études non contrôlés-placebo, enrôlant des participants sans antécédent de cancer de la prostate. 4 sont des études de séries de cas prospectives ou rétrospectives non contrôlées-placebo enrôlant des participants antérieurement traités pour cancer de la prostate. Les 11 essais cliniques randomisés contrôlés-placebo inclut 542 sujets traités et 333 sujets contrôles âgés de 18 à 86 ans. Leur durée varie de 2 mois à 3 ans. Les préparations de testostérone testées sont la TG 50 à 100 mg/jour, la TU en patch 5 mg/jour, la TU orale 80 mg/jour, la TC IM 200 mg/2 semaines, la TE IM 150 à 200 mg/2 semaines ou 100 mg/semaine. L'analyse de ces 11 essais suggère l'absence d'augmentation du taux d'incidence du cancer de la prostate sous ThT :

→ Un cancer de la prostate est diagnostiqué chez 1.3% (7/542) de l'ensemble des sujets traités versus 1.5% (5/333) des sujets contrôles. Dans 7 des 11 essais, aucun diagnostic de cancer n'est fait chez les 136 sujets traités et les 133 sujets contrôles (*administration de TU orale, TE IM, TC IM ou TU patch pendant 2 mois à 1 an*). Dans 1 des 11 essais, un cancer est diagnostiqué chez 9.5% (2/21) des sujets traités versus 21% (4/19) des sujets contrôles (*administration de TE IM 150 mg/jour pendant 6 mois*).

→ Le grade des cancers diagnostiqués chez les sujets traités ne paraît pas supérieur au grade des cancers diagnostiqués chez les sujets contrôles (*scores de Gleason*).

Les 4 études non contrôlées-placebo sur l'administration de testostérone incluent 53 patients hypogonadiques de 50 ans et plus. Ils ont été antérieurement traités pour un cancer de la prostate débutant à avancé. La ThT est débutée 6 mois à 4 ans^{1/2} après le traitement du cancer (*non précisé dans 2 études*) ; l'un des patients a une marge chirurgicale de prostatectomie radicale curative positive :

→ Aucune récurrence ni progression du cancer n'est observée au cours des 6 mois à 12 ans de ThT (*TG percutanée 5 mg/jour ou TE IM 250 mg/3 semaines dans 2 études ; TC IM, TG percutanée ou TU patch aux doses non précisées dans les 2 autres*). Dans 2 études de 2 ans^{1/2}

à 12 ans de suivi, le taux sérique du PSA reste indétectable chez les 17 patients avec antécédent de prostatectomie, dont le patient ayant une marge chirurgicale positive (*PSA inférieur à 0.1 ng/ml*). Dans 2 études, le PSA des 31 patients avec antécédent de cancer débutant reste inférieur à 1 ng/ml pendant les 8 ans^{1/2} de ThT ; il n'augmente significativement que chez 1 des 5 patients avec antécédent de cancer traité pendant 2 ans^{1/2} (*plus de 10 ng/ml*).

Dans les études non contrôlées-placebo, la néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade n'évolue pas en carcinome prostatique franc chez les hommes hypogonadiques traités par testostérone. Le grade des cancers de la prostate diagnostiqués au cours de la thérapie ne paraît pas supérieur au grade des cancers diagnostiqués chez les hommes non traités par testostérone (*scores de Gleason*).

III.1.2- Données de l'étude de sécurité directement analysée

La recherche bibliographique a identifié une étude de sécurité de la ThST, postérieure aux méta-analyses et revue de synthèse systématique présentées ci-dessus [11]. Il s'agit d'une étude des effets secondaires rapportés pour 209 des 252 participants d'un essai clinique multisite randomisé contrôlé-placebo non en double aveugle. L'essai teste l'efficacité sur la performance physique de l'administration pendant 6 mois de TG percutanée 5 à 15 mg/jour chez des hommes hypogonadiques de 65 ans et plus avec maladies chroniques et mobilité réduite (*TT comprise entre 3.4 et 12 nmol/l sur un prélèvement sanguin matinal*). Le taux d'achèvement de l'essai est de 51% (129/252) et l'adhésion est supérieure à 90% (*basée sur le nombre de tubes de TG non utilisés par les participants*). Les hommes inclus dans l'étude de sécurité sont âgés en moyenne de 74 ans et présentent une prévalence élevée de maladies chroniques (*maladie cardiovasculaire dont hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie, obésité*). Le niveau moyen de testostéronémie atteint chez les sujets traités est de 19.9 nmol/l (DS = 14) versus 10.1 nmol/l (DS = 5.6) dans le groupe placebo (*19.9 nmol/l : valeur située au milieu de la fourchette normale pour les hommes jeunes*). L'analyse des effets secondaires

montre :

→ L'élévation de l'hémoglobine et de l'hématocrite est statistiquement significative dans le groupe traitement actif par rapport au groupe placebo. 1 des 106 sujets du groupe traitement actif développe une hématocrite supérieure à 54%.

→ La diminution des concentrations sériques de HDL et LDL est statistiquement significative dans le groupe traitement actif par rapport au groupe placebo (*sachant l'absence de différence significative de la prévalence de la dyslipidémie entre les deux groupes 63% versus 50% ; significativement plus de sujets sous statine dans le groupe traitement actif 62% versus 47% $p = 0.03$*)

→ Les changements de la pression artérielle ne sont pas statistiquement significativement différents entre les deux groupes (*sachant une prévalence de traitement antihypertenseur significativement supérieure dans le groupe traitement actif 85% versus 73% $p = 0.04$*)

→ Significativement plus de troubles cardiovasculaires d'évaluation non structurée, de troubles respiratoires et de troubles dermatologiques sont observés dans le groupe traitement actif (*oedème périphérique, exacerbation d'insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, anomalies électrocardiographiques, arythmie, tachycardie, syncope, syndrome coronarien aigu, IDM, pontage artériel, angioplastie, 1 décès possiblement par IDM ; troubles respiratoires et dermatologiques non détaillés*). Le risque d'évènements cardiovasculaires est élevé chez les hommes dont le niveau de testostéronémie est situé dans le percentile le plus élevé au cours des 6 mois d'administration de testostérone (*HR = 2.4 $p = 0.05$*). Des évènements cardiovasculaires sont rapportés chez 29% (4/14) des sujets traités par testostérone dont la TT s'est élevée à plus de 34.7 nmol/l, chez 24% (5/21) des sujets dont la TT s'est élevée entre 17.4 et 34.7 nmol/l, et chez 15% (7/46) des sujets dont la TT est restée inférieure à 17.4 nmol/l.

→ Le nombre d'évènements graves et d'évènements potentiellement mortels est supérieur dans le groupe traitement actif, mais non statistiquement significativement.

Un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez 1 des 106 sujets du groupe traitement actif versus aucun chez les 103 sujets sous placebo.

III.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS D'AUTEURS

III.2.1- Effets secondaires de l'administration de testostérone

Shamlan et Cole, Zarrouf et al., respectivement dans leur revue de synthèse systématique et leur méta-analyse d'efficacité (*présentées paragraphe II.1.1*), ainsi que les auteurs des essais cliniques d'efficacité analysés paragraphe II.1.2, constatent une bonne tolérance générale à court terme de la ThST dans la plupart des essais ; le profil de sécurité est comparable au placebo (*tableau 20*) [64,75,83,106,108,110,127,128,131,132,157,165]. Mais pour Shamlan et Cole, la ThST semble avoir des effets secondaires sérieux à long terme. Dans 5 des 17 essais cliniques qu'ils ont analysés, les effets secondaires ont nécessité le retrait des participants [131].

Les effets secondaires documentés survenus au cours des essais analysés par Zarrouf et al., et Shamlan et Cole sont : une acné [131,165], des anomalies biologiques [131] telles qu'une élévation de la bilirubinémie totale, une hypercalcémie, une élévation de la gamma-glutamyl transférase (gamma-GT), une élévation de l'hématocrite, une hyperlipidémie, une diminution de la kaliémie et de la concentration sérique de HDL, une somnolence [165], une apnée du sommeil [131], une gynécomastie [131,165], une insuffisance cardiaque [131], un œdème périphérique [131], et l'aggravation d'une nycturie [131,165]. Aucun changement significatif des taux sanguins du PSA, et des enzymes hépatiques n'est rapporté [165]. Plus généralement, dans les revues de la littérature, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont [6,12,31,48,92,158] :

→ une acné, généralement observée chez les sujets séropositifs au VIH ou à doses supraphysiologiques

→ l'exacerbation ou l'apparition d'une apnée du sommeil

Son apparition ou aggravation paraît concerner les sujets obèses, les fumeurs, et les sujets

atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique [73].

→ des troubles du rythme cardiaque [31]

D'autres auteurs constatent que les données disponibles montrent des effets contradictoires de la ThT sur la fonction cardiaque et le risque cardiovasculaire. Mais l'incidence des évènements cardiaques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires n'est pas augmentée dans les essais cliniques contrôlés. Il n'est pas observé d'effet inquiétant sur les facteurs de risque cardiovasculaire tels que les taux sériques des lipides. L'effet de la ThT sur la maladie cardiovasculaire est soit neutre soit favorable dans la plupart des essais cliniques [12,73]. Des auteurs précisent qu'une élévation du taux de LDL et une diminution du taux de HDL sont observées quand la testostérone est administrée à dose supraphysiologique. A dose physiologique, les taux de LDL, HDL, apolipoprotéine, cholestérol total et triglycérides sont soit non significativement différents des taux sous placebo ; soit les taux de LDL et cholestérol total diminuent, et les taux de HDL et apolipoprotéines tendent à diminuer. Cependant, ces données sont issues d'essais non conçus pour la détection d'évènements cardiovasculaires cliniquement significatifs, dont les durées d'observation sont courtes et les effectifs d'hommes âgés petits [6,12,73,92]. Certains auteurs concluent que les résultats contradictoires observés peuvent être expliqués en partie par les effets confondants que sont le régime alimentaire, l'activité physique, la variabilité de la sensibilité aux androgènes génétiquement déterminée, et la différence de degré de sensibilité à l'insuline [6].

→ un œdème, présentant un risque de décompensation d'une maladie cardiaque, rénale, ou hépatique préexistante [12]

D'autres auteurs précisent que le développement d'une rétention hydrosodée cliniquement significative ainsi que d'une hypertension artérielle est rare sous testostérone administrée à doses modérées [73].

→ une altération de la fertilité avec oligospermie à azoospermie en 10 semaines de traitement, avec retour au niveau de fertilité initial 6 à 18 mois après l'arrêt du traitement [13]

→ une gynécomastie et/ou une mastodynie, surtout sous TE et TC [12]

La gynécomastie pourrait être transitoire [92] ou réversible après ajustement des doses [13].

→ une polyglobulie dès les trois premiers mois de traitement, plus fréquente sous préparations injectables que sous préparations topiques (*plus de 44% versus 3 à 18%*) [12,43]

Cette élévation de la viscosité sanguine peut aggraver ou induire une maladie cardiaque, un accident cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique [12,92]. Dans la plupart des essais, la ThT s'accompagne d'une élévation de la valeur initiale de l'hématocrite de 2 à 5%, et une hématocrite supérieure à 50% se développe chez 6 à 25% des sujets [6,73,92]. Dans deux des essais cliniques d'efficacité analysés paragraphe II.1.2, l'élévation dose-dépendante de l'hématocrite, avec un risque accru de polyglobulie (*hématocrite supérieure à 54%*), est observée quand la testostérone est administrée à fortes doses[83,113].

→ une élévation du taux sanguin du PSA inférieure à 0.5 ng/ml par an est attendue [98]

Les essais cliniques d'efficacité analysés paragraphe II.1.2 suggèrent une innocuité à cours terme de l'administration de testostérone sur le taux du PSA et sur les symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) (*TE IM 200 mg/semaine à toutes les 3 semaines pendant 3 mois, TC IM 200 mg/10 jours pendant 6 semaines, ou de TG percutanée 50 mg/jour pendant 3 mois*) [64,75,83,106,127,128].

Pour les auteurs de revues de la littérature, dont du consensus conjoint de l'ISSAM, les données actuelles ne permettent pas de déterminer un éventuel risque prostatique de la ThST [156]. Dans la plupart des essais cliniques, bien qu'une augmentation du volume prostatique soit observée les 6 premiers mois de traitement, la preuve d'une augmentation du risque d'HBP ou d'exacerbation significative des symptômes d'HBP n'est pas établie (*grade C niveau III, suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM en annexe 3*). La rétention urinaire, les symptômes mictionnels, les anomalies du flux urinaire et du volume résiduel ne sont pas plus fréquents que chez les sujets contrôles [12,13,31,73,156]. Le taux sanguin de PSA légèrement augmenté reste dans la normale, dans la plupart des essais cliniques [12,31,73,98].

Pour certains auteurs, les niveaux bas de testostérone (*TL*) pourraient être corrélés au risque de cancer de la prostate [2]. Les concentrations sériques de TT des hommes avec cancer prostatique non limité à la prostate sont observées inférieures à celles des hommes avec cancer prostatique limité à la prostate [98]. Des niveaux de testostérone ou de DHT diminués, pourraient être associés à des formes de cancer prostatique plus agressives [2,98]. Plusieurs études ont montré l'absence d'effet direct de la testostérone ou de la DHT sur la prolifération de cellules épithéliales prostatiques isolées (*rôle régulateur de la croissance et de la différenciation cellulaire prostatique, sans effet mitogène direct*) [2]. D'autres études ont montré un effet stimulant de la DHT à faible dose sur la prolifération de cellules malignes prostatiques, et un effet inhibiteur à forte dose [93]. Des cas de cancer prostatique non androgénodépendant sont observés au cours de la déprivation androgénique du traitement du cancer de la prostate (*par analogues de GnRH*) [69]. Des niveaux bas de testostérone pourraient induire des dérégulations cellulaires consécutives à l'accumulation pendant des années de changements moléculaires dans les cellules intraépithéliales prostatiques, à l'origine du processus tumoral ; ainsi, le maintien de niveaux physiologiques d'androgènes pourrait prévenir la survenue du cancer [2].

La preuve d'un effet initiateur du développement d'un cancer prostatique n'est pas établie, bien qu'il y ait peu de données sur la ThT pendant au moins un an et pas de données sur ses effets à plus long terme [2,43,73,92,156]. Le risque de stimuler la croissance d'un cancer localement avancé est certain (*grade A, niveau II a*), mais il n'y a pas de preuve que la testostérone exogène transforme un cancer infraclinique en cancer cliniquement détectable (*grade C, niveau IV*) [12,43,92,156]. Le risque de cancer chez les hommes avec néoplasie intraépithéliale initiale n'est pas supérieur à celui des hommes sans néoplasie initiale [12,43,92].

Pour d'autres auteurs, la thérapie pourrait stimuler l'évolution d'un cancer prostatique préexistant cliniquement et biologiquement occulte, présent chez une majorité des hommes de

plus de 60 ans et amené à n'évoluer en cancer clinique que chez une faible proportion [31,73,93]. Un adénocarcinome de la prostate est histologiquement diagnostiqué chez 14% des hommes hypogonadiques avec taux du PSA et toucher rectal normaux. En cas d'hypogonadisme, la baisse de la sensibilité du dosage sanguin du taux du PSA à dépister le cancer prostatique, justifierait de pratiquer une échographie prostatique transrectale et/ou une biopsie prostatique avant l'instauration de la ThST [31]. Cette stratégie invasive, coûteuse, n'est pas recommandée par la plupart des experts.

Dans le contexte d'un cancer de la prostate antérieurement traité, la ThST pour hypogonadisme pendant une durée médiane de 19 mois ne paraît pas induire d'élévation du taux du PSA [12].

→ des réactions cutanées locales

Prurit et érythème aux sites d'application des préparations percutanées sont plus habituels avec les patchs qu'avec le gel. Douleur, tuméfaction, érythème, nodules et furoncles sont observés aux sites d'injection des préparations intramusculaires d'esters de testostérone [12,73].

→ une contamination de l'entourage se traduisant par une hyperandrogénie est possible avec la testostérone en gel [12,73]

→ une fluctuation de l'humeur ou de la libido est observée avec les préparations injectables IM, ainsi que des épisodes de toux immédiatement après l'injection [18]

→ une toxicité hépatique

Elle est limitée à l'administration des dérivés alkylés oraux qui ont également des effets délétères sur les taux sériques de HDL et LDL [12,31,73]. Les préparations orales, à l'exception de la TU, ont un métabolisme hépatique qui peut également induire une péliose hépatique, et des tumeurs hépatiques bénignes et malignes [12].

→ une altération du goût et une irritation sont observées avec les préparations buccales [18]

→ infection et expulsion des gélules sont possibles avec les implants [8]

Tableau 20

Effets secondaires rapportés dans les essais cliniques d'efficacité présentés paragraphe II.1.2

Etude non CPB n° 113 (tableau 19) Administration pendant 1 an de TE ou TC intramusculaire *maximum 400 mg/semaine*, ou de testostérone percutanée TG ou patch *maximum 100 mg/jour*, à 127 hommes de 31 à 77 ans (*âge moyen 58.4 ans*)

- élévation globale significative de l'hématocrite de 3% au cours des 12 mois de traitement $p < 0.0001$; développement d'une hématocrite supérieure à 54% chez 5 sujets (4% des participants ; 4 sous injections et 1 sous gel) réversible après réduction de la dose ou cessation temporaire du traitement
- élévation moyenne non significative du taux sanguin du PSA de 16% au cours des 12 mois de traitement $p = 0.29$
 élévation de 1 ng/ml ou plus du PSA, ou altération du TR, conduisant à la réalisation d'une biopsie prostatique chez 11 sujets
 - 1 cas de cancer prostatique diagnostiqué à l'issue des 12 mois de traitement (PSA à 5.5 ng/ml et biopsie prostatique négative avant traitement ; PSA à 8.2 ng/ml lors du diagnostic)
 - 2 cas de cancer prostatique survenus 7 et 9 mois près la fin du traitement chez des sujets n'ayant pas poursuivi le traitement jusqu'à son terme
- chez 1 sujet, développement pendant le traitement d'une rétention urinaire nécessitant la réalisation d'une RTU
- développement chez 1 sujet d'une gynécomastie

13 perdus de vue (10%)

Essai non CPB n° 108 (tableau 18) Administration pendant 6 semaines de TC 100 ou 200 mg/semaine à 15 hommes de 53 à 69 ans (*âge moyen 61.1 ans*)

- élévation non dose-dépendante de l'hématocrite chez 27% des sujets (40.7-43.6% à 46.1-48.4%) $p < 0.01$
- élévation statistiquement significative légère du taux sanguin du PSA à 6 semaines de traitement (0.4-0.5 à 1.6-1.9 ng/ml) $p < 0.02$, sans passage du PSA au-dessus de 3 ng/ml
 - pas de changement significatif du volume prostatique
- absence de changement significatif global ni dose-dépendant du bilan lipidique (CH, LDL, HDL, triglycérides), du bilan hépatique (transaminases, gamma-GT, LDH), de la fréquence cardiaque, de la PAS et PAD
 - diminution, par rapport aux valeurs initiales, de la phosphatase alcaline $p < 0.0005$
- développement d'un œdème et d'une agitation chez 1 sujet, conduisant à son exclusion de l'essai

Essai R-CPB n° 83 (tableau 16) Administration pendant 1 an de TU orale 80 mg, 160 mg ou 240 mg/jour ou d'un placebo à 322 hommes de 50 ans et plus (*âge moyen 58.7 ans*)

- tolérance et sécurité globales identiques dans tous les groupes traitement actif et le groupe placebo (*nombre similaire d'effets secondaires et de perdus de vue*) ; avec 39 abandons de l'essai clinique dus aux effets indésirables (*groupes traitement actif et placebo*)
- élévation dose-dépendante de l'hématocrite dans tous les groupes traitement actif (*élévation moyenne de 1% sous 80 mg/jour, de 2% sous 160 mg/jour et de 5% sous 240 mg/jour*)
- élévation moyenne du taux sanguin du PSA de 4 à 13% dans les groupes traitement actif, de 17% dans le groupe placebo ; avec incidence des élévations cliniquement pertinentes non significativement différente entre les groupes
 - 1 cas de cancer prostatique diagnostiqué à 10 mois de traitement par TU 80 mg/jour jugé possiblement en lien avec la thérapie par testostérone
- incidence des symptômes prostatiques cliniquement importants (*définis par un score IPSS supérieur à 14*) non significativement différente entre les groupes
- survenue de rachialgies significativement plus fréquente dans les groupes de traitement actif par rapport au groupe placebo $p = 0.014$
- 1 décès par arrêt cardiaque survenu 3 mois après la fin de l'essai, jugé en lien avec la thérapie par testostérone (*sous 240 mg/jour*)

34 abandons (11%) : 22 pour rétraction du consentement, 12 pour autres raisons non précisées

Essai R-CPB n° 128 (tableau 16) Administration pendant 6 semaines de TE intramusculaire 200 mg/semaine ou d'un placebo à 32 hommes de 35 à 71 ans (*âge moyen 51.9 ans*)

(suite du tableau 20)

- aucun effet indésirable n'est rapporté (*questionnaire TESS*)

2 perdus de vue dès la première semaine et qui ont été annulés administrativement de l'essai

1 abandon ou perdu de vue ultérieur non renseigné

Essai R-CPB n° 75 (tableau 16) Administration pendant 12 semaines de TE intramusculaire 200 mg/3 semaines ou d'un placebo à 11 hommes de 73 à 87 ans (*âge moyen 80 ans*)

- pas de changement des scores de symptômes d'HBP, ni des niveaux du PSA

Essai R-CPB n° 106 (tableau 16) Administration croisée pendant 12 semaines de TG percutanée 50 mg/jour et d'un placebo à 18 hommes de 52 à 80 ans (*âge moyen 63 ans*)

- pas de changement cliniquement significatif de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du PSA

6 abandons : 2 pour aggravations de situations médicales antérieures, 3 pour difficultés de transport, 1 pour déménagement dans un autre état

Essai R-CPB n° 64 (tableau 16) Administration pendant 12 mois de TU orale 160 mg/jour ou d'un placebo à 76 hommes de 60 à 86 ans (*âge moyen 68.5 ans*)

- changements, à 6 et 12 mois, non significativement différents entre groupe traitement actif et groupe placebo des niveaux sanguins de PSA, CH, LDL, triglycérides, des valeurs de la PAS, de la PAD, et du score IPSS
- niveaux de HDL et de l'hématocrite significativement supérieurs dans le groupe traitement actif à 12 mois de traitement *p respectivement égal à 0.03 et 0.026*
- survenue d'effets indésirables chez 34 sujets sous traitement actif versus 31 sous placebo, dont des effets indésirables en lien avec le traitement chez 11 sujets sous traitement actif versus 8 sous placebo *différences non statistiquement significatives*

18 abandons dont 6 dans le groupe traitement actif : 3 par absence de bénéfices perçus, 1 pour violation du protocole, 2 pour effets indésirables

Essai R-CPB n° 132 (tableau 17) Administration pendant 12 semaines de TG percutanée 75 mg/jour ou d'un placebo à 33 hommes de 51 à 68 ans

- aucun effet indésirable dit majeur n'est observé

1 perdu de vue et 5 abandons dont 4 dans le groupe traitement actif : 1 pour abus d'alcool nié à l'inclusion dans l'essai, 1 pour instabilité psychiatrique après le décès d'un proche, 1 n'aimant pas l'odeur du gel, 1 pour irritation cutanée due au gel

Essai R-CPB n° 110 (tableau 17) Administration pendant 8 semaines de TG percutanée 10 mg/jour ou d'un placebo à 22 hommes de 39 à 59 ans (*âge moyen 46.9 ans*)

- pas de différence significative des changements du niveau moyen du PSA entre groupe traitement actif et groupe placebo
- survenue d'une dysurie avec aggravation d'une nycturie à 4 semaines de traitement, réversibles dans les 3 semaines suivant l'arrêt de l'administration de testostérone

2 abandons sous traitement actif : 1 pour "problèmes de calendrier", 1 pour aggravation de nycturie et absence d'amélioration de la dépression

Essai R-CPB n° 127 (tableau 17) Administration pendant 6 semaines de TC intramusculaire 200 mg/10 jours ou d'un placebo à 23 hommes de 40 à 65 ans (*âge moyen 50.6 ans*)

- aucun effet indésirable dit sérieux n'est observé

Essai R-CPB uniquement les 3 premiers mois n° 157 (tableau 18) Administration pendant 3 à 6 mois de testostérone percutanée patch 10 mg/jour ou gel à 1% 50 à 100 mg/jour ou d'un placebo à 227 hommes de 19 à 68 ans

- à J30, J90, et J180, réduction significative par rapport à Jo de la cholestérolémie (*p = 0.0001*) mais absence de changement significatif du profil lipidique chez 70 à 95% des sujets
 - le CH initialement élevé est observé diminué dans la norme laboratoire à J180 chez 17% des sujets sous patch, 20% des sujets sous gel 50 mg/jour et 12% des sujets sous gel 100 mg/jour
 - le HDL initialement normal est observé diminué sous la norme laboratoire à J180 chez 10% des sujets sous patch, 4% des sujets sous gel 50 mg/jour, 9% des sujets sous gel 75 mg/jour et 12.5% des sujets sous gel 100 mg/jour
- élévation significative de l'hématocrite et de l'hémoglobine (*p = 0.0001*), avec des valeurs restant dans la norme laboratoire chez 70 à 80% des sujets

(suite du tableau 20)

l'élévation de l'hématocrite est observée dose-dépendante et préparation percutanée dépendante (*gel 50 mg/jour et patch 10 mg/jour versus gel 100 mg/jour*)

- élévation de l'hématocrite à 57.4% et de l'hémoglobine à 18.4 mg/dl chez 1 sujet sous patch

- absence de changement cliniquement significatif des fonctions rénales et hépatiques
- chez un sujet aux antécédents d'épisodes dépressifs non signalés à l'inclusion, survenue d'un épisode de dépression sévère sous TG 50 mg/jour
plainte d'un trouble mnésique et d'une tristesse chez un sujet sous TG 100 mg/jour
- développement d'une gynécomastie chez 4 sujets, 1 sous TG 50 mg/jour et 3 sous TG 100 mg/jour
- observation d'effets inhabituels (*survenant généralement chez moins de 2% des sujets*) : anomalies électrolytiques et enzymatiques hépatiques transitoires, anxiété, nervosité, asthme, céphalée, hypertension artérielle, vertiges

CH : cholestérol total ; CPB : contrôlé-placebo ; gamma-GT : gamma-glutamyl transférase ; HBP : hypertrophie bénigne de la prostate ; HDL : high density lipoproteins ; IPSS : international prostate symptom score ; LDH : lactate déshydrogénase ; LDL : low density lipoproteins ; p : degré de signification ; PSA : antigène prostatique spécifique ; R-CPB : randomisé contrôlé-placebo ; RTU : résection transurétrale de prostate ; PAS/PAD : pression artérielle systolique/diastolique ; TC : testostérone cypionate ; TE : énanthate de testostérone ; TESS : treatment emergent symptom scale ; TG : testostérone naturelle en gel à 1% (*50 mg de testostérone pour 5 gr de gel*) ; TR : toucher rectal ; TU : undécanoate de testostérone

Des essais cliniques contrôlés à plus grande échelle et de durée plus longue, ainsi que des méta-analyses supplémentaires sont nécessaires pour une analyse optimale de la sécurité de la ThST, en particulier sur la prostate et la morbidité cardiovasculaire [12,15,30,55,83,86,92,98,158,165]. Pour pouvoir évaluer un risque cancéreux prostatique modéré de la ThT, il faudrait un essai prospectif de 5000 hommes d'une durée de plus de 3 à 5 ans [43,86,98].

III.2.2- Aperçu des recommandations de précautions d'emploi et de suivi de la thérapie substitutive par testostérone

Le niveau de testostéronémie à l'efficacité et à la sécurité optimales sous substitution hormonale n'est pas défini [156]. Pour l'heure, l'objectif biologique de la ThST est de restaurer un niveau de testostéronémie dans la moitié basse de la fourchette normale pour les adultes jeunes [13,18,43,156]. La fourchette de la TT communément admise pour les adultes jeunes est comprise entre 10.4 et 34.7 nmol/l. Selon l'American Association of Clinical Endocrinologists, elle devrait être comprise entre 9.7 à 27.8 nmol/l [43]. L'American Association of Clinical Endocrinologists et le consensus conjoint de l'International Society for the Study of Ageing Male considèrent que le traitement est généralement bénéfique quand la

TT de départ est respectivement inférieure à 6.9 nmol/l et 8 nmol/l [43,156].

Résumé des données identifiées dans les articles et documents sélectionnés

Préparations de testostérone exogène [13,29,86,156]

En traitement initial, préférer les préparations de courte durée d'action permettant un arrêt rapide du traitement en cas d'effet secondaire (*grade C, niveau IV suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM en annexe 3*) [156]

x Testostérone orale

Ne permet pas l'adaptation de la dose en fonction du niveau de testostéronémie du fait de ses fluctuations au cours de la journée, liées à l'alimentation. Un pic de la testostéronémie survient en moyenne 5 heures après l'absorption orale.

- Undécanoate de testostérone* (Pantestone® cap. 40 mg), 2 prises par jour pendant le repas
- Préparations mucoadhésive buccale à libération prolongée et sublinguales
- Dérivés alkylés, déconseillés du fait de leur toxicité hépatique (*grade A, niveau II b*) [156]

x Testostérone injectable IM

Induit une fluctuation de la testostéronémie avec un pic supraphysiologique la semaine qui suit l'injection, et retour progressif vers une hypoandrogénie la dernière semaine de la durée d'action.

- Enanthate de testostérone* (Androtardyl® amp. 250mg), 1 injection toutes les 3 à 4 semaines
- Undécanoate de testostérone* (Nebido® amp. 1000 mg), 1 injection tous les 3 mois NR
- Testostérone cypionate, courte durée d'action

x Testostérone percutanée

La stabilité des taux obtenus permet l'adaptation de la dose en fonction du dosage de la testostérone circulante. L'équilibre est atteint au deuxième jour de traitement.

- Testostérone naturelle en gel à 1%* (Androge® sac. 25 à 50 mg), 1 application par jour NR
- Testostérone naturelle en patch* (Testopatch® 1.2 à 2.4 mg/24h), 1 application par 24 à 48h NR
- Préparation d'application nasale, système de libération transdermique, implant sous-dermique

En cours de développement, les modulateurs sélectifs du récepteur des androgènes ou SARM sont supposés sans risque prostatique ni cardiovasculaire ; ils ont une action agoniste de la testostérone dans le muscle, l'os et la prostate, sans avoir les effets de la testostérone médiés par sa 5 α -réduction en DHT ni par son aromatisation en E2 [19].

DHT : dihydrotestostérone ; E2 : estradiol ; IM : intramusculaire ; NR : non remboursé par la sécurité sociale ; SARM : selective androgen receptor modulator

Les patchs sont d'application scrotale et non scrotale ; le patch scrotal produit des niveaux circulants de DHT élevés du fait de la haute activité enzymatique 5 α -réductase de la peau scrotale

(*) disponibles en France

Contre-indications de la thérapie par testostérone

x **Contre-indications absolues**

- **Cancer de la prostate confirmé ou supposé** soit induration ou nodule prostatiques non diagnostiqués, élévation inexpliquée du taux sanguin du PSA (*grade A, niveau III*) [12,18,86,156]
- Antécédent de cancer prostatique, pour certains auteurs [28] ; pour d'autres auteurs, un cancer prostatique antérieurement traité ne contre-indique pas la ThT à condition de respecter un intervalle de temps « prudent » et en l'absence de preuve clinique ou paraclinique de cancer résiduel (*TR, taux de PSA, histologie*) [12,156]
- **Cancer du sein** (*grade A, niveau III*) [18,156]

x **Contre-indications relatives**

- HBP dysuriant ou score IPSS supérieur à 21, sauf après traitement efficace (*grade C, niveau IV*) [12,18,156]
- Syndrome d'apnée du sommeil obstructive non traitée (*grade B, niveau III*) [12,18,86,156]

- Insuffisance cardiaque congestive instable classe III ou IV (*grade B, niveau III*) [12,18,156]
- Hématocrite supérieure à 52% (*grade A, niveau III*) ou 50% selon les auteurs [6,12,18,86,156]
- Hyperprolactinémie [86]
- Désir de fertilité [18]
- Compagne enceinte, pour la testostérone en gel [86]

HBP : hypertrophie bénigne de la prostate ; IPSS : international prostate symptoms score ; PSA : antigène prostatique spécifique ; ThT : thérapie par testostérone ; TR : toucher rectal

Modalités de prise en charge et de suivi

Avant traitement

- ✗ Eliminer une cause relevant d'un traitement spécifique [86].
- ✗ Certains auteurs recommandent d'éliminer un TDM à l'aide d'une bonne échelle de dépression telle que l'Ham-D [13,56].
- ✗ Evaluer la prostate par un TR, un dosage du PSA, en prenant en compte l'âge, les antécédents familiaux et l'ethnie [29,86,156]. Certains auteurs recommandent d'évaluer le risque de cancer des candidats au traitement à l'aide du calculateur du risque cancéreux prostatique [18] ; certains préconisent une échographie prostatique systématique d'emblée [28] ; d'autres recommandent l'échographie et les biopsies prostatiques uniquement en cas de risque élevé de cancer (*grade B, niveau II a*) [156]. Pour certains, une vélocité du niveau du PSA supérieure à 0.4 ng/ml, observée sur une période supérieure à deux ans, devrait conduire à une évaluation urologique et une surveillance ultérieure plus rigoureuses [18].
- ✗ Rechercher une gynécomastie, un syndrome d'apnée du sommeil [86].
- ✗ Faire un bilan lipidique, mesurer le taux d'hématocrite, rechercher une hyperprolactinémie en cas de LH basse ou normale [29,86].

Suivi

- ✗ Il est recommandé de surveiller la réponse au traitement, la compliance et les effets secondaires tous les 6 mois la première ou les deux premières années, puis une fois par an : poids, apparition ou aggravation d'une apnée du sommeil, d'une gynécomastie, recherche d'une dysurie sévère par HBP, mesure des paramètres lipidiques, de l'hématocrite et de la testostéronémie [18,29,86].
- ✗ Il n'y a actuellement pas de consensus sur la fréquence de surveillance optimale ni sur l'écart de l'élévation du PSA devant conduire à des investigations complémentaires avec biopsies prostatiques [43,98] :
Un contrôle par TR et dosage du PSA est recommandé tous les 3 à 6 mois la première année, puis une fois par an (*grade C, niveau III*), ou 3 mois après le début du traitement et tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an [28,29,86,156].
L'arrêt de la thérapie et une consultation spécialisée en urologie sont recommandés en cas de [13,18,43,93,98] :
 - anomalie au TR
 - score IPSS supérieur à 19
 - PSA sanguin supérieur à 2.5 ng/ml avant 60 ans et supérieur à 4 ng/ml après 60 ans en l'absence de risque élevé de cancer prostatique, ou supérieur à 3 ng/ml en cas de risque cancéreux élevé
 - élévation du PSA de plus de 0.75 ng/ml ou 1.4 ng/ml en 3 à 6 mois ou en un an ou élévation de plus de 0.4 à 1 ng/ml les 6 premiers mois de traitement puis de plus de 0.4 ng/ml par an
 L'interprétation d'une élévation du PSA doit tenir compte de son caractère possiblement transitoire (*variabilité du dosage, HBP, prostatite, infections urinaires, traumatisme prostatique*) [18].
- ✗ Le développement de signes et symptômes d'une apnée du sommeil nécessite une étude du sommeil, et si besoin l'instauration d'un traitement par CPAP, la réduction ou l'arrêt de la ThT [28].
- ✗ En cas d'élévation de l'hématocrite à plus de 54%, l'arrêt du traitement jusqu'à décroissance « dans des valeurs plus sûres » est recommandé [18].
- ✗ Certains auteurs recommandent une évaluation systématique de la DMO (*rachis lombaire, col fémoral et hanche*) en cas d'hypogonadisme acquis sévère, puis 1 à 2 ans après l'instauration du traitement en cas d'ostéoporose ou d'antécédent de fracture non traumatique [18] ;

d'autres recommandent pour tout homme hypogonadique, une évaluation systématique d'emblée des niveaux de 25-(OH) vitamine D et une évaluation systématique de la DMO tous les 2 ans [13,156].

Durée du traitement

Elle ne fait l'objet d'aucun consensus. Selon certains auteurs, quand les objectifs thérapeutiques sont atteints, elle peut être poursuivie sauf survenue de situations la contre-indiquant [29].

CPAP : pression positive continue des voies aériennes ; DMO : densité minérale osseuse ; HBP : hypertrophie bénigne de la prostate ; IPSS : international prostate symptoms score ; PSA : antigène prostatique spécifique ; TDM : trouble dépressif majeur ; ThT : thérapie par testostérone ; TR : toucher rectal

IV- LA VALIDITE ET LA FIABILITE DES OUTILS DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU DALA

Données issues de :

pour la mesure du paramètre clinique

- 15 études d'évaluation de questionnaires et articles descriptifs des caractéristiques de questionnaires [22,66-68,82,94,99,101,102,105,112,141,143,160,164]
- 9 études incluses dans la synthèse sur le DALA ou sur la relation causale entre DALA ou hypogonadisme acquis et troubles ou symptômes dépressifs [9,17,76,80,118,137,151,152,160]
- 2 publications de sociétés savantes ou associations professionnelles¹ [18,156]
- 6 revues² [32,35,56,73,97,123]

pour la mesure du paramètre biologique

- 4 études d'évaluation des dosages hormonaux [42,95,103,142]
- 1 étude comparative de méthodes de dosage hormonal incluse dans la synthèse sur la relation causale entre DALA ou hypogonadisme acquis et troubles ou symptômes dépressifs [38]
- 2 publications de sociétés savantes ou associations professionnelles¹ [18,156]
- 13 revues² [13,32-35,46,47,73,85,116,145,146,159]

1 étude d'évaluation de l'essai thérapeutique comme alternative aux difficultés diagnostiques [20]

(1) : qualité sur critères de la grille de lecture d'un document de recommandations bonne ; (2) : revue dont la méthodologie, procédures de sélection et méthode d'analyse, n'est pas décrite, ou autre document sans grille de lecture adaptée à sa nature

Parmi les 16 revues incluses dans la présente synthèse, 6 portent exclusivement sur les outils de dépistage et de diagnostic du DALA.

IV.1- LES OUTILS DE MESURE DU PARAMETRE CLINIQUE DU DALA

Parmi les outils de mesure de la symptomatologie du DALA identifiés, les plus largement utilisés dans les études et en pratique clinique sont les questionnaires ADAM et AMS. Ils explorent la sexualité (*activité et fonction sexuelles*), l'humeur et la qualité de vie (*présentés en annexes 6 et 7*).

IV.1.1- Caractéristiques des questionnaires et échelles identifiés

IV.1.1.1- Questionnaire ADAM

Le questionnaire du déficit androgénique du vieillissement masculin a été développé par Morley et al. (2000) pour identifier les hommes d'âge mûr et âgés affectés par un hypogonadisme acquis. Questionnaire auto-administré de 10 items, il prend moins de 6 minutes à en moyenne moins de 10 minutes à compléter. Les items sont répartis en 3 domaines de plaintes : relatives à l'énergie, à l'humeur et à la fonction sexuelle [101]. Il a une sensibilité de 88% et une spécificité de 60% pour identifier les sujets ayant un niveau de TL c inférieur à 0.243 nmol/l (0.07 ng/ml) dans un groupe de 316 médecins canadiens de 40 à 82 ans (*âge moyen 52 ans*), choisis aléatoirement [73,123,143].

L'étude de validation de sa version française (Legros et Delhez (2002)) porte sur un échantillon de 754 hommes résidents de la province de Liège en Belgique, âgés de 50 à 70 ans (*âge moyen 59.6 ans*), participant à un dépistage de masse du cancer de la prostate et volontaires pour une évaluation additionnelle du DALA [82] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique assez bonne. La sensibilité du questionnaire pour identifier les sujets ayant un niveau de TL c inférieur à 0.243 nmol/l est estimée à 80%, et la spécificité est estimée à 33%. 25% des faux positifs au questionnaire ont possiblement un trouble dépressif (*score anormal à l'échelle de dépression de Carroll qui est positivement corrélée au questionnaire ADAM et corrélée aux échelles HAM-D et BDI*). Parmi la TT, TL c, LH et FSH, seule la TL c est observée statistiquement significativement plus basse chez les sujets positifs au questionnaire ($p < 0.005$). L'établissement du seuil de la TL c à 0.243 nmol/l permet une sensibilité optimale du questionnaire pour une détection optimale de l'hypogonadisme (*l'élévation du seuil améliore la spécificité mais diminue la sensibilité, son abaissement n'améliore pas la sensibilité et diminue la spécificité*). Dans un échantillon plus large de la même population, une autre étude évalue le questionnaire ADAM et lui compare une version quantitative du questionnaire (*1 réponse positive = 1 point, score total de 0 à 10 points*) ; parmi les 5028

participants volontaires (*âge moyen 60 ans (DS = 5.8 ans)*), 79% ont un questionnaire ADAM positif et 38.6% sont hypogonadiques (*TL c inférieure à 0.243 nmol/l*) [143] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique bonne. Le résultat au questionnaire classe correctement le statut hormonal gonadique de 44.5% des participants. Chez les hommes au questionnaire ADAM positif, seul le niveau sérique de la FSH est observé significativement différent de celui des hommes au questionnaire ADAM négatif (*supérieure chez les ADAM positifs $p < 0.04$*) ; les niveaux de TT, TL c et LH ne sont pas significativement différents entre les deux groupes [143]. Dans une autre analyse, les items relatifs à la baisse de la libido, réduction de la taille, diminution de la joie de vivre et réduction de la capacité de travail sont statistiquement significativement et le plus fortement corrélés à une TL c inférieure à 0.243 nmol/l. La réponse est positive à au moins 1 item de chacune des dimensions du questionnaire (*énergie, humeur, fonction sexuelle*) quand la TL c est inférieure à 0.243 nmol/l (*analyse par régression*) [141] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique bonne. L'analyse des critères de validité de la version française du questionnaire ADAM, dans ce large échantillon, confirme la bonne sensibilité du questionnaire à identifier les hommes d'âge mûr et âgés hypogonadiques définis par une TL c inférieure à 0.243 nmol/l. Elle confirme l'inaptitude du questionnaire à identifier dans une bonne proportion les hommes non hypogonadiques (*tableau 21*) [143]. Le bénéfice apporté par la quantification du score du questionnaire pour identifier les hommes hypogonadiques est faible [143]. L'évaluation de versions plus courtes du questionnaire, en vue d'améliorer sa valeur diagnostique, montre qu'une version réduite à 5 items améliore sa spécificité (*ne retenant que les items relatifs à la libido, taille, joie de vivre, endormissement, capacité de travail*). L'amélioration de l'efficacité diagnostique est plus faible (*tableau 21*) [141].

La version originale du questionnaire ADAM et ses versions traduites dans différentes langues ont été évaluées dans les populations de différents pays (*tableau 22*). Les études d'évaluation identifiées, des versions chilienne, espagnole et d'une version quantitative du

questionnaire original, observent une faible association entre le résultat au questionnaire et le niveau de testostérone circulante (*TL c et TB c, pas la TT*) [94]. La sensibilité des versions traduites du questionnaire est de 83-84% et la spécificité de 20-37% [22,94]. Le diabète, facteur étiologique de dysfonction érectile et facteur étiologique d'hypogonadisme, est observé significativement positivement associé au résultat du questionnaire. Une version quantitative du questionnaire, en langue anglaise, est observée fortement positivement significativement corrélée à la TT sérique, à la version originale du questionnaire ADAM et à d'autres questionnaires validés d'évaluation de la fonction sexuelle et hormonale [99].

Tableau 21

Validité de la version française du questionnaire ADAM pour une TL inférieure à 0.243 nmol/l, dans un échantillon de base communautaire de 5028 hommes volontaires [143]		
[validité de son modèle réduit à 5 items pour une TL inférieure à 0.243 nmol/l] [141]		
Sensibilité (Se)	81%	[53%]
Spécificité (Sp)	21.6%	[56%]
Valeur prédictive positive (VPP)	39.3%	[43%]
Valeur prédictive négative (VPN)	64.4%	[65.5%]
Efficacité diagnostique (ED)	44.5%	[54.8%]

Se : proportion d'hommes hypogonadiques identifiés comme tels par le questionnaire ; Sp : proportion d'hommes non hypogonadiques identifiés comme tels par le questionnaire ; VPP : probabilité que le sujet soit réellement hypogonadique quand le questionnaire est positif ; VPN : probabilité que le sujet soit réellement eugonadique quand le questionnaire est négatif ; ED : proportion d'hommes correctement classés en hypogonadiques et eugonadiques

Tableau 22

Etudes d'évaluation du questionnaire ADAM dans différents pays
<p><u>Etude chilienne : échantillon, représentatif par groupe d'âge de la population, de 96 patients de consultation de médecine préventive, âgés de 40 à 85 ans (<i>âge moyen 55 ans</i>) [22]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prévalence de qADAM positif 81% , de l'hypogonadisme (<i>TB c < 6.8 nmol/l</i>) 31%, de DALA 28% • Se 83%, Sp 20% • absence de différence statistiquement significative des niveaux de TT, TB et SHBG entre sujets à qADAM positif et négatif ; TB significativement inférieure chez les hommes à la réponse positive aux items relatifs à la dysfonction sexuelle, suggérant une efficacité de diagnostic de ces items supérieure à celle du questionnaire entier <p><u>Niveau de preuve scientifique 4 - Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique bonne</u></p>
<p><u>Etude espagnole : 230 patients de consultation d'urologie et de soins primaires, en relative bonne santé générale, âgés de plus de 50 ans (<i>âge moyen 66.3 ans</i>) [94]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • après exclusion des sujets positifs à l'échelle GDS (24/230), prévalence de qADAM positif 68%, de l'hypogonadisme (<i>TL c < 0.228 nmol/l</i>) 25%, de DALA 18% • Se 84%, Sp 37%, VPP 30%, VPN 88% • association positive statistiquement significative entre l'existence d'un diabète et un qADAM positif, indépendamment du niveau de testostérone sérique et de l'âge ; absence de différence significative des niveaux de TT, SHBG, LH, FSH entre le groupe qADAM positif et le groupe qADAM négatif ;

(suite du tableau 22)

TL et DHEA significativement inférieures chez les hommes au qADAM positif, indépendamment de l'âge

Niveau de preuve scientifique 4 - Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique bonne

Etude américaine : 57 patients antérieurement traités par prostatectomie radicale sans hormonothérapie adjuvante pour cancer prostatique, âgés de plus de 50 ans (âge moyen 62 ans) [99]

- prévalence de l'hypogonadisme 32% ($TT < 10.4 \text{ nmol/l}$)
- version du qADAM quantifiée selon l'échelle de Likert fortement significativement positivement corrélée à la TT, aux résultats de la version originale du qADAM et aux résultats aux questionnaires EPIC et SHIM, questionnaires d'évaluation de la fonction sexuelle et hormonale validés

échelle de Likert : absence du symptôme = 5 points, symptôme maximum = 1 point, score total 10 à 50 points

Niveau de preuve scientifique 4 - Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique assez bonne

DALA : déficit androgénique lié à l'âge (associant les critères cliniques et biologiques) ; DHEA : déhydroépiandrostéone ; EPIC : expanded prostate cancer index composite ; FSH : hormone folliculo-stimulante ; GDS : échelle de dépression gériatrique ; LH : hormone lutéinisante ; qADAM : questionnaire androgen deficiency in aging male ; Se : sensibilité ; SHBG : sex hormone-binding globulin ; SHIM : sexual health inventory for men ; Sp : spécificité ; TB c : testostérone biodisponible calculée ; TT : testostérone totale ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

IV.1.1.2- Questionnaire AMS

Le questionnaire des symptômes des hommes vieillissants est une échelle de mesure de la qualité de vie liée à la santé, développée par Heinemann et al. (1999), pour évaluer la qualité de vie liée à la santé, la sévérité des symptômes attribués au vieillissement, leurs changements dans le temps, et l'effet de la ThST sur les symptômes (*considérant la qualité de vie associée à l'imprégnation androgénique indépendamment de l'âge*) [66,68]. Echelle auto-administrée de 17 items, elle prend moins de 2 minutes à en moyenne moins de 10 minutes à compléter. Les items sont répartis en 3 domaines de symptômes : psychologiques, somatiques et de la dysfonction sexuelle [101]. La fiabilité test-retest du score de l'échelle est bonne (*stabilité des résultats, coefficient de corrélation de Pearson $r = 0.8$ à 0.9*). Dans les différents pays où l'échelle a été testée, la cohérence interne du score total et des sous-scores est très acceptable (*homogénéité des items dans ce qu'ils mesurent, coefficient α de Cronbach = 0.8 à 0.9*) [66]. La capacité de l'échelle à mesurer le même phénomène dans des populations de différents pays est validée. Selon ses concepteurs, sa capacité à détecter à tout âge les changements dans le temps induits par la thérapie sur la sévérité de la symptomatologie serait aussi validée. La corrélation entre les mesures de l'échelle AMS et celles d'autres échelles de la qualité de vie

liée à la santé validées est également établie (*comme l'échelle SF-36 ou medical outcomes study short-form health survey-questionnaire en 36 items*) [66-68]. Bien qu'elle n'ait pas été développée pour le dépistage du déficit androgénique des hommes avançant en âge, l'échelle AMS pourrait avoir la capacité à le dépister. Une étude de base communautaire portant sur 145 hommes, âgés en moyenne de 54.6 ans, évalue la capacité de la version originale de l'échelle AMS à prédire le résultat aux questionnaires ADAM et MMAS traduits littéralement en allemand (*développés pour être des outils de dépistage de l'hypogonadisme*) [68] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique assez bonne. L'étude suggère que l'échelle AMS mesure un phénomène similaire à celui mesuré par les questionnaires ADAM et MMAS. Elle suggère une capacité acceptable de l'échelle AMS à prédire le résultat aux questionnaires ADAM et MMAS, avec une VPP de l'échelle AMS pour le questionnaire ADAM de 92% (*probabilité d'avoir un questionnaire ADAM positif quand le score de l'échelle AMS est supérieur à 26 points, correspondant à une symptomatologie de sévérité légère à sévère*) ; la VPN de l'échelle AMS pour le questionnaire ADAM est de 50% (*probabilité d'avoir un questionnaire ADAM négatif quand le score AMS est inférieur à 26 points, correspondant à pas ou peu de symptômes*). La VPP et une VPN de l'échelle AMS pour le questionnaire MMAS sont respectivement de 65% et 49%.

Une étude compare les scores de la version française du questionnaire AMS et les niveaux hormonaux circulants, dans et entre trois populations d'hommes [112] :

- une population de base communautaire représentative de la population française des hommes de 15 à 90 ans, sans plainte spontanée
- une population de patients de structures de santé âgés de 20 à 78 ans, sans plaintes spontanées
- une population de patients de structures de santé âgés de 50 à 83 ans, avec plaintes spontanées (*fatigue, force musculaire réduite, troubles du sommeil*)

Dans l'étude, seuls le score du domaine sexuel et le niveau de TB changent significativement

avec l'âge. Le score du domaine sexuel de l'échelle AMS n'est pas observé corrélé aux niveaux de la TT et de la TB (*relation analysée que pour ce domaine de l'échelle*). Quelle que soit la valeur du score, le niveau moyen de TB chez les hommes avec plaintes spontanées est supérieur à celui des hommes sans plaintes spontanées [112] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique assez bonne.

Dans un échantillon de 963 hommes de 15 à 90 ans, représentatif de la population française, la version française de l'AMS fait des mesures similaires à celles de versions validées utilisées dans d'autres pays européens. Le score total et les sous-scores de l'échelle sont également statistiquement significativement corrélés au résultat du questionnaire ADAM (*version française*) et au score des échelles validées de qualité de vie liée à la santé et de dépression, SF-12 et HAD (*medical outcomes study short-form health survey-questionnaire en 12 items, hospital anxiety and depression scale*) [105] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique assez bonne.

Une étude japonaise multisite, portant sur 83 hommes âgés de 40 à 70 ans, patients successifs de consultations spécialisées du DALA et d'urologie, analyse la capacité de l'échelle AMS à distinguer le DALA et le TDM. Le diagnostic de TDM est établi sur les critères de la version japonaise validée du module A du MINI. Les scores de la traduction japonaise de l'échelle AMS des sujets affectés par un TDM et des sujets non affectés par un TDM sont comparés aux scores respectifs de la version japonaise validée de l'échelle de dépression BDI des deux groupes [164]. Les sous-scores et score total AMS sont observés statistiquement significativement supérieurs chez les patients souffrant de TDM ; ils sont significativement corrélés au score BDI. Seule l'intensité des symptômes relatifs aux douleurs articulaires, à la sudation et à la pousse de la barbe n'est pas significativement supérieure chez les patients avec TDM par rapport aux patients sans TDM. Le lien entre ces trois items et les niveaux de testostérone endogène n'est pas analysé. Les auteurs suggèrent que seuls ces trois items de l'échelle AMS devraient être utilisés pour l'évaluation des signes et symptômes du DALA en cas de TDM concomitant ; ou, l'évaluation des signes et symptômes du DALA à l'aide de

l'échelle AMS ne devrait être faite qu'après avoir écarté le diagnostic de TDM [164] Niveau de preuve scientifique 4- Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique assez bonne.

Plusieurs des études incluses dans la synthèse sur le DALA et sur la relation causale mesurent les symptômes de dépression à l'aide des questionnaires ADAM et/ou AMS (*chapitre introduction, chapitre résultats dont tableaux 12 et 14*) [8,9,17,76,80,118,137,151,152]. Dans la plupart de ces études de population de base communautaire et/ou de patients ambulatoires de consultations spécialisées ou de soins primaires, les scores totaux et sous-scores des questionnaires ADAM et AMS ne sont pas statistiquement significativement associés à la testostéronémie (*TL, TB et TT ; concentrations établies sur un à deux prélèvements matinaux*)

Niveau de preuve scientifique 4 – qualité sur critères d'un article épidémiologique bonne à assez bonne. Certaines études observent une corrélation forte entre les scores aux échelles de dépression et les résultats aux questionnaires ADAM et AMS. Dans une étude, seuls les items du questionnaire ADAM relatifs à la capacité de travail, à la force musculaire et l'endurance à l'effort sont associés à des niveaux de TT et TB c significativement inférieurs [137] Niveau de preuve scientifique 4 – qualité sur critères d'un article épidémiologique bonne. Dans une autre, les scores des domaines psychologique et somatique de l'échelle AMS sont observés significativement prédictifs des concentrations sériques de TT et/ou TB c, mais pas ceux du domaine sexuel (*concentrations établies sur deux à trois prélèvements matinaux*) [76]. Le risque d'avoir un sous-score AMS témoignant de la présence de symptômes psychologiques légers à sévères est augmenté de 15% quand le niveau sérique de la TT s'abaisse de 3.47 nmol/l. Il est suggéré que le dépistage des sujets susceptibles de présenter un déficit en testostérone à l'examen biologique devrait prendre en compte à la fois l'âge (*plus de 50 ans*), l'IMC (*supérieur à 27*) et le score à l'échelle AMS ; les hommes de plus de 50 ans avec IMC supérieur à 27 et sous-scores AMS psychologique et somatique respectivement supérieurs à 8 points ont 3.4 fois plus de probabilité d'avoir une TB inférieure à 3.4 nmol/l par rapport aux hommes de 50 ans et moins avec IMC inférieur ou égal à 27 et sous-scores AMS psychologique et somatique

respectivement inférieurs à 8 points. Chez les hommes hypogonadiques de plus de 55 ans avec IMC supérieur ou égal à 28, la sensibilité de l'échelle AMS ou fréquence de sous-scores témoignant de l'existence d'une symptomatologie psychologique et somatique est de 75%. Elle est de 67% chez les hommes de 50 ans et moins avec IMC inférieur ou égal à 27. Chez les hommes non hypogonadiques de 55 ans et plus avec IMC supérieur ou égal à 28, la spécificité de l'échelle AMS ou fréquence de sous-scores témoignant de l'absence de symptomatologie psychologique et somatique est de 71%. Elle est de 63% chez les hommes de 50 ans et moins avec IMC inférieur ou égal à 27 [76] Niveau de preuve scientifique 4 – qualité sur critères d'un article épidémiologique assez bonne.

IV.1.1.3- Questionnaire MMAS

Smith et al. (2000) ont développé, dans l'étude Massachusetts Male Aging Study, un questionnaire auto-administré de dépistage du déficit androgénique lié à l'âge. Il est composé de 8 items. Il tient compte de l'absence ou de la présence des facteurs de risque et des maladies chroniques prédisposant au déficit (*dont âge, excès pondéral, asthme traité, diabète*). Sa sensibilité serait de l'ordre de 75%, sa spécificité de 49%, sa valeur prédictive positive de 28 à 52% [68,73]. Il déterminerait plus le risque de survenue du déficit androgénique que la présence de sa symptomatologie [102].

Une des études d'évaluation identifiées compare la capacité des questionnaires ADAM, AMS et MMAS (*versions en anglais*) à dépister les sujets hypogonadiques parmi 148 hommes âgés de 23 à 80 ans (*âge moyen 53.3ans*) [102] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique moyenne. L'hypogonadisme est défini par une TB inférieure ou égale à 2.4 nmol/l. La positivité aux questionnaires est définie par un score de 9 ou plus pour le MMAS, de 17 ou plus pour l'AMS, et pour l'ADAM une réponse positive à l'item 1 ou 7, ou à trois des autres items. Les questionnaires ADAM et AMS sont suggérés supérieurs au MMAS pour identifier les sujets hypogonadiques, avec respectivement une sensibilité de 97%, 93% et 60%. Leur spécificité est respectivement de 30%, 39% et 59%. Les niveaux de TB et TL c (*pas de TT*) sont observés

statistiquement significativement corrélés au score AMS total et sont associés au résultat à l'ADAM (*nombre de prélèvements et horaire du prélèvement pour l'établissement des niveaux hormonaux non précisés*). Les niveaux de TB et TL c (*pas de TT*) sont également significativement corrélés à des items similaires des deux questionnaires (*relatifs à la libido, la fonction érectile, la force musculaire, le sommeil, l'énergie*).

IV.1.1.4- Questionnaire HRS

Le questionnaire hypogonadism related symptom scale est une échelle développée par Wiltink et al. (2009) pour le dépistage du déficit androgénique lié à l'âge (*défini par une TT inférieure à 11 nmol/l et une TL c inférieure 0.225 nmol/l sur un prélèvement sanguin matinal*). Elle a été élaborée à partir des items corrélés au niveau de la TT, identifiés dans un large pool d'items décrivant les différentes plaintes physiques et psychiques de 263 hommes de 40 à 84 ans, patients consécutifs de départements d'andrologie ambulatoire (*âge moyen 56.2 ans*) [160]. C'est une échelle auto-administrée de 19 items. Elle se compose de 5 sous-échelles évaluant l'activité réduite, l'insatisfaction de la fonction sexuelle, l'idée générale de l'aptitude physique négative, le désir sexuel réduit et la présence de bouffées de chaleur. Sous réserve d'évaluation et validation supplémentaires nécessaires, les corrélations testées dans l'échantillon suggèrent une bonne fiabilité de l'HRS ; la cohérence interne de l'échelle totale est bonne (α de Cronbach = 0.87), la cohérence interne des 5 sous-échelles est acceptable à bonne (α de Cronbach = 0.78 à 0.88). Les corrélations suggèrent aussi une bonne validité de contenu convergente et discriminante des 5 sous-échelles et échelle totale [160] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique assez bonne.

IV.1.1.5- Questionnaire CSSAM

Le questionnaire de la canadian society for the study of the aging male a été développé pour le dépistage et le diagnostic du déficit androgénique lié à l'âge. Il se compose d'une section auto-administrée de 7 domaines de questions et d'une section hétéro-administrée de 1 domaine de questions. L'évaluation de sa validité porte sur 30 hommes avec tableau clinique

d'hypogonadisme, âgés de 47 à 69 ans, et 29 hommes contrôles [101] Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article diagnostique assez bonne. Ses résultats suggèrent une incohérence interne, un manque de sensibilité et de spécificité de plusieurs domaines du questionnaire (*tableau clinique d'hypogonadisme défini par un questionnaire ADAM positif et TT inférieure à 34.7 nmol/l ; nombre de prélèvement et horaire du prélèvement pour l'établissement des niveaux hormonaux non précisés*).

IV.1.2- Observations et conclusions d'auteurs

Seulement 1 à 7% des hommes présentant des scores élevés aux questionnaires ou échelles de déficit androgénique s'avèrent avoir un hypogonadisme [32]. Les signes et symptômes, non spécifiques, évocateurs de déficit androgénique peuvent être en rapport avec les comorbidités, les traitements en cours, et le vieillissement indépendamment du déclin des androgènes [97,102]. Ces signes et symptômes sont associés à des seuils de testostéronémie différents, sous lesquels ils surviennent, et ont une variabilité interindividuelle importante [32]. Pour de nombreux auteurs, la dépression est un facteur de confusion dans le dépistage du déficit ; beaucoup des faux positifs au questionnaire ADAM ont une dépression [73,93,102,123].

Certains auteurs remarquent que les informations sur la performance des outils de dépistage auto-administrés, que sont les questionnaires ADAM, AMS et MMAS, sont limitées. Le bénéfice de l'utilisation des questionnaires sur les dosages hormonaux, en terme de coût-efficacité, n'est pas connu. Aucune étude n'évalue la stratégie de détection du déficit androgénique à l'aide de ces questionnaires, chez les patients atteints de maladies chroniques [18]. Pour d'autres auteurs, les questionnaires ADAM et AMS peuvent être des marqueurs sensibles de l'état d'hypogonadisme des hommes avançant en âge. Mais leur faible spécificité ne leur permettant pas de prédire le niveau de testostéronémie, leur utilisation pour le diagnostic du DALA n'est pas recommandée (*grade B, niveau III suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM en annexe 3*) [13,56,73,156]. Certains ne recommandent pas l'utilisation des questionnaires, actuellement disponibles, pour un dépistage de masse ou

systématique non motivé par des plaintes, en vue d'une évaluation biologique [13,18,73]. D'autres considèrent que le questionnaire ADAM peut être un outil de dépistage psychoendocrinien de masse ; il explore à la fois le déficit androgénique dont les troubles de l'humeur sont un symptôme, et la dépression indépendante de l'imprégnation androgénique qui interfère sur le test. Ils recommandent le recours à l'évaluation biologique (*TL ou TB*) uniquement en cas de positivité au questionnaire ADAM, et une orientation en consultation de psychiatrie en cas de positivité au questionnaire et de niveau de testostérone endogène normal à l'évaluation biologique [82].

IV.2- LES OUTILS DE MESURE DU PARAMETRE BIOLOGIQUE DU DALA

Le diagnostic biologique de l'hypogonadisme est actuellement basé sur le dosage de la testostérone circulante. Elle peut être mesurée par dosage radioimmunologique manuel (*RIA*) avec extraction, par kits de dosage immunologique direct et automates d'immunoanalyse directe avec marqueurs non radioactifs ou radioactifs, ou par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (*GC-MS*) ou chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (*LC-MS/MS*). Comme il est mentionné dans l'analyse préliminaire de la littérature, l'amplitude de la variation circadienne du niveau de la testostérone circulante est émoussée chez les hommes âgés (*passé d'environ 35-43% à 15-20%*). Néanmoins, cette variation pouvant être maintenue chez certains hommes âgés, le dosage de la testostéronémie sur un prélèvement réalisé le matin entre 7 heures et 11 heures reste recommandé (*concentrations les plus élevées aux premières heures de la journée*) [18,34,47,48,116,142,146,156,159]. Le prélèvement à jeun est souhaitable afin d'éviter toute fausse réduction des niveaux de testostérone et toute interférence avec les stéroïdes liés à la SHBG (*glucose et acides gras*) [34,146]. Comme mentionné dans l'analyse préliminaire de la littérature et constaté dans la synthèse sur la relation causale, les niveaux des fractions de la testostérone circulante directement bioactives (*TB, TL*) sont généralement mieux corrélés aux symptômes d'hypogonadisme et à la réponse au traitement que ne le sont les niveaux de la

testostéronémie totale (*TT*). La validité et la fiabilité de la mesure des niveaux des fractions de la testostérone circulante est un élément clé pour le diagnostic et la prise en charge du DALA, du fait de leur très faible corrélation avec les symptômes caractéristiques ou évocateurs d'hypogonadisme [32].

IV.2.1- Données d'études sur la fiabilité des dosages hormonaux

IV.2.1.1- Variations circadienne et circannuelle

Parmi les études d'évaluation des dosages hormonaux identifiées, une étude transversale compare les niveaux de la *TT* de volontaires répartis en quatre groupes selon l'heure de réalisation, non randomisée, du prélèvement sanguin : groupes des prélèvements faits entre 6 et 10 heures, entre 10 et 12 heures, entre 12 et 14 heures, et entre 14 et 16 heures [42]. Elle porte sur 3006 hommes d'âge mûr et âgés (*âge moyen 60.3 ans (DS=9.9 ans)*) participant à un programme de dépistage du cancer de la prostate, de base communautaire multisite. La *TT* est mesurée par immunodosage direct avec électrochimiluminescence sur plateforme automatisée. Des premières heures de la journée au début de l'après-midi, les niveaux de la *TT* sont observés stables, sans différence statistiquement significative entre les trois groupes d'hommes prélevés entre 6 et 14 heures. Après 14 heures, les niveaux de la *TT* sont statistiquement significativement diminués de 13%. Cependant, la proportion d'hommes hypogonadiques ne change pas statistiquement significativement au cours de la journée, entre 6 et 16 heures, suggérant l'absence de variation diurne significative de la testostéronémie totale chez les hommes d'âges mûr et âgés hypogonadiques (*définis par une $TT < 10.4$ nmol/l*). De même et contrairement aux sujets obèses, le niveau diurne de la testostéronémie totale ne change pas significativement chez les hommes d'âges mûr et âgés diabétiques (*niveaux de TT non significativement inférieurs en fin d'après-midi chez les hommes diabétiques*) [42] Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères d'un article épidémiologique bonne.

Une autre étude analyse les variations mensuelles de la testostéronémie chez les hommes d'âge mûr et âgés, afin de déterminer un possible rythme circannuel ou saisonnier [142].

L'analyse porte sur le prélèvement sanguin matinal de 5028 hommes de 50 à 70 ans participant à une campagne de détection de "l'andropause" dans la province de Liège en Belgique, recrutés sur une période de 24 mois (*prélèvement entre 9 et 11h30 quelle que soit la saison*). La TL est calculée suivant la formule de Vermeulen à partir des concentrations de TT et de SHBG mesurées par immunodosage avec électrochimiluminescence sur plateforme automatisée. En cohérence avec plusieurs études qui observent d'importantes variations mensuelles de la testostéronémie (*TT, TB ou TL*), les niveaux de la TL c observés dans l'étude varient statistiquement significativement selon le mois de l'année, avec un écart de 15% (*valeurs les plus hautes en avril et les plus basses en octobre $p < 0.0001$*). La prévalence de l'hypogonadisme varie également statistiquement significativement selon le mois de l'année (*défini par une TL c < 0.243 nmol/l ; 46% en octobre versus 30% en avril $p < 0.0001$*). Mais la prévalence du DALA ne varie pas significativement selon le mois de l'année (*défini par un questionnaire ADAM positif et une TL c < 0.243 nmol/l*) [142]. Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères d'un article épidémiologique assez bonne. Par rapport à plusieurs autres études et entre ces différentes études, les pics et nadirs observés surviennent à des périodes différentes de l'année ; aucun rythme circannuel ou saisonnier des niveaux de testostérone endogène chez les hommes d'âge mûr et âgés n'est mis en évidence [34,142,159].

IV.2.1.2- Mesure de la testostérone circulante

Une étude de base communautaire, incluse dans la synthèse sur la relation causale (*présentée tableau 12*), compare différentes méthodes d'évaluation de la testostéronémie (*TT, TB et TL*) chez 51 hommes de plus de 55 ans en bonne santé [38]. Elle observe une corrélation forte statistiquement significative intralaboratoire et entre deux laboratoires des dosages de la TT réalisés par trois automates d'immunoanalyse différents (*deux systèmes Elecsys du laboratoire Roche et un système Centaur du laboratoire Bayer*). Les dosages de la TT sont statistiquement significativement corrélés aux valeurs de la TL c, mais leur corrélation avec les dosages de la TB par la méthode de référence n'est pas statistiquement significative. Les valeurs de la TL c

sont faiblement corrélées à celles de la TL mesurée par dosage radioimmunologique direct et à celles de l'index de testostérone libre. La variation intra-individuelle des niveaux de TT matinaux à jeun deux jours différents est importante (14.8%, *intervalle 0.1-79%*). La précision des dosages diminue quand les niveaux de la TT sont bas (*coefficient de variation de 7.4%, 2.2% et 1.7% quand la valeur de la TT est respectivement de 0.85, 9.55 et 24.3 nmol/l*). Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères d'un article épidémiologique bonne

IV.2.1.3- Mesure de la testostérone salivaire

Parmi les études d'évaluation des dosages hormonaux identifiées, une étude analyse le potentiel du dosage de la testostérone salivaire comme outil de mesure de la testostérone endogène bioactive [103]. Une évaluation des symptômes d'hypogonadisme à l'aide des questionnaires ADAM et AMS et un prélèvement sanguin pour mesurer les fractions de la testostérone circulante sont réalisés en même temps que le prélèvement salivaire. Le prélèvement salivaire est effectué tôt le matin à jeun, avant brossage des dents et après mastication de gomme arabique pour stimuler la salivation. La testostérone salivaire est mesurée à l'aide d'un kit modifié d'immunodosage direct de la TT sérique. Comme la testostérone circulante, et en cohérence avec d'autres études, il est observé un déclin de 47% des niveaux de la testostérone salivaire entre les sujets âgés de 20 ans et ceux de 89 ans (*dans un premier échantillon de 1454 hommes*). Le niveau de la testostérone salivaire est observé statistiquement significativement corrélé aux fractions de la testostérone circulante et aux scores des questionnaires ADAM et AMS (*coefficient de corrélation de Pearson avec la TB = 0.66 $p < 0.000001$, avec l'index de TL $c = 0.42$ $p < 0.00001$, avec la TT = 0.32 $p < 0.002$, dans un deuxième échantillon distinct de 127 hommes âgés de 23 à 80 ans*). Niveau de preuve scientifique 4 - Qualité sur critères d'un article diagnostique moyenne

Une autre étude évalue le dosage couplé de la testostérone et du cortisol salivaires par spectrométrie de masse (LC-MS/MS), pour le diagnostic du DALA et son diagnostic différentiel avec les troubles dépressifs et le stress [95]. Chez les 22 hommes volontaires en

bonne santé âgés de 25 à 65 ans, les concentrations salivaires des deux hormones présentent des variations diurnes marquées (*écart de 20%*). Elles sont observées stables le matin (*sur 4 jours*). Les résultats suggèrent que la testostérone et le cortisol salivaires sont un bon reflet des niveaux de leurs formes sériques actives. Leur dosage est observé fiable et précis. Niveau de preuve scientifique 4 - Qualité sur critères d'un article diagnostique assez bonne

IV.2.1.4- Alternative aux difficultés diagnostiques

A défaut de disposer de mesure des niveaux d'androgènes tissulaires et en l'absence de mesure des niveaux d'androgènes circulants fiable, une étude identifiée par la recherche bibliographique évalue l'option de l'administration de testostérone substitutive en essai thérapeutique de trois mois. La durée de trois mois est supposée contourner l'effet placebo avec un minimum de risque d'effet secondaire [20]. Les 45 participants de cette étude ouverte sont des patients, âgés de 35 à 82 ans (*âge moyen 59.2 ans*), adressés en consultation spécialisée par leur médecin traitant pour suspicion clinique de DALA. Ils présentent tous au moins deux signes ou symptômes évocateurs, majoritairement une dysfonction sexuelle, un manque d'énergie et/ou une dépression (*prévalence de dysfonction sexuelle 90%, baisse de la libido 82%, fatigue ou manque d'énergie 71%, dépression ou irritabilité 50%*). Leurs niveaux sériques de TT et TB sont abaissés ou normaux bas (*niveaux moyens respectivement 11 nmol/l et 2.5 nmol/l ; nombre de prélèvements et horaire non précisés*). Sur 45 sujets, 38 achèvent les 3 mois d'essai thérapeutique à l'issue duquel la réponse clinique est évaluée par domaines de plainte ou de symptômes (*sexuel, humeur, énergie*). Les résultats suggèrent que les niveaux sériques initiaux de la TT et de la TB ne sont pas prédictifs de la réponse à l'essai thérapeutique. Ils montrent, à la fin de l'essai thérapeutique, des niveaux de TB significativement corrélés à la réponse à l'essai thérapeutique. Il n'est pas observé de changement statistiquement significatif des niveaux de TT et du PSA au cours des trois mois d'essai thérapeutique. Niveau de preuve scientifique 4 – qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

IV.2.2- Observations et conclusions d'auteurs

Du prélèvement à l'analyse de l'échantillon, de nombreux facteurs conditionnent la fiabilité de la mesure de la testostérone et l'interprétation des résultats [34]. La présence d'un anticoagulant dans le prélèvement (*sérum ou plasma*), sans conséquence sur les méthodes de dosage de la testostérone avec extraction, n'est pas indifféremment adaptée aux méthodes par dosage direct de la testostérone et de la SHBG ; l'EDTA et le plasma citraté sont inadaptés aux dosages directs (*variation et imprécision des résultats*) [34,159]. Le surfactant des tubes d'échantillonnage peut biaiser l'estimation des niveaux des hormones stéroïdes et des gonadotrophines (*certaines tubes vacutainer[®] sont à proscrire pour le dosage des hormones stéroïdes*) [34]. La température et la durée de stockage des échantillons influencent les résultats du dosage des fractions de testostérone circulante [34,159]. La méthode de dosage utilisée, l'heure de réalisation du prélèvement au cours de la journée, la variabilité intra-individuelle, et l'âge du patient influencent également la fiabilité de la mesure de la testostérone et l'interprétation des résultats [47].

D'autres hormones stéroïdes de structure similaire peuvent fausser le dosage de la TT circulante [34] ; la prise de DHEA en complément alimentaire devrait être interrompue avant l'évaluation de la testostéronémie [159].

Les méthodes de dosage manuel avec extraction, délaissées au profit des dosages directs automatisés (*commerciaux*) ont néanmoins une précision supérieure (*0.1 nmol/l versus 1 nmol/l*). Les dosages directs automatisés ont une imprécision intratest de 3.3-5.5% chez les hommes (*8.9-21.3% chez les femmes*). Le coefficient de variation intralaboratoire des mesures de la testostéronémie et de SHBG peut atteindre respectivement 16% et 10%, ce qui peut altérer la précision du calcul des fractions libre et biodisponible de la testostérone circulante [34].

Pour de nombreux auteurs, les techniques de choix pour le dosage de la testostérone circulante sont celles basées sur la spectrométrie de masse avec chromatographie couplée (*GC-MS et*

LC-MS/MS), précédée d'une dilution isotopique. Ils considèrent ces méthodes accessibles aux laboratoires de ville, plus exactes et précises que les méthodes immunologiques directes ou indirectes (*grade A, niveau II b suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM en annexe 3*) [34,47,156,159]. Pour d'autres auteurs, les performances des techniques basées sur la spectrométrie de masse ne sont pas supérieures à celles des techniques immunologiques ; pour une concentration de testostérone de 8.59 nmol/l il a été observé une imprécision de la spectrométrie de masse de 5.6% [47].

En alternative au prélèvement sanguin, le prélèvement salivaire est facile, non invasif, et de procédure peu coûteuse, bien que devant être nécessairement indemne de toute contamination sanguine [34,47,95]. La spectrométrie de masse (*en particulier la LC-MS/MS*) est considérée supérieure aux méthodes immunologiques (*radioimmunologique et enzymoimmunologique*) pour doser la testostérone salivaire [47,95]. Sa mesure est un substitut fiable de la mesure de la TL sérique (*diffusion générale homogène de la TL dont les niveaux sont identiques dans tous les liquides corporels*). Sa méthodologie nécessitant d'être standardisée, son utilisation en pratique courante n'est actuellement pas recommandée (*grade B, niveau III*) [47,48,156].

→ Mesure de la TT sérique et de la SHBG

Le dosage de la TT sérique et de la SHBG, facile, est réalisable par les laboratoires de ville [18,47,146,159]. La méthode de dosage de la SHBG n'est pas standardisée. Le dosage de la TT peut être fait suivant la méthode radioimmunologique traditionnelle, fiable et rigoureusement validée (*RIA avec purification préalable par extraction et chromatographie*) ; ou peut être fait à l'aide de kits de dosage immunologique direct et/ou d'immunoanalyseurs automatisés, plus largement utilisés, mais à la précision moins rigoureusement validée [116]. Kits et automates sont néanmoins généralement assez précis pour différencier l'état d'eugonadisme de l'état d'hypogonadisme ; ils manquent de précision et de fiabilité pour les niveaux de TT très bas (*inférieures à 3.47 nmol/l*) et certains ne distinguent pas toujours l'hypogonadisme modéré [18,25,47,116]. Les kits disponibles en France mesurent les niveaux

sériques de TT et de SHBG de manière relativement fiable [46].

→ Mesure de la TB sérique

La méthode de dosage de référence pour la TB sérique est longue et nécessite un équipement spécialisé. Le dosage est précédé d'une précipitation au sulfate d'ammonium de la testostérone liée à la SHBG, suivi de l'extraction dans le surnageant de la TL, de la testostérone liée à l'albumine et à la corticosteroid-binding globulin, puis de la séparation chromatographique des stéroïdes. Cette méthode de choix, unanimement reconnue comme donnant une évaluation fiable de la testostérone non liée à la SHBG, n'est pas accessible en laboratoire de ville. Elle est réalisable dans les laboratoires de référence [18,47,48,85,116,146,159].

→ Mesure de la TL sérique

Le dosage radioimmunologique manuel de la TL sérique, précédé idéalement d'une dialyse à l'équilibre (*la méthode de référence*) ou une ultrafiltration par centrifugation, est complexe et long [47,116,146,156]. Ces méthodes de choix ne sont accessibles qu'aux laboratoires très spécialisés ou de recherche [18,47,48,85,116,146]. Le dosage par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, avec dilution isotopique après ultrafiltration, a une corrélation satisfaisante avec la dialyse à l'équilibre [34]. Le dosage de la TL par kits d'immunodosage direct ou automates d'immunoanalyse avec analogue de testostérone marqué, plus facile et plus rapide, donnent une mesure inexacte de la TL. Ils sont trop sensibles aux concentrations de la SHBG. Leur utilisation pour la mesure de la TL est déconseillée (*tendance à sous-estimer les niveaux de TL et surestimer les niveaux de TB*) [18,47,85,116,146,156,159].

→ Calcul des fractions libre et biodisponible

L'alternative aux méthodes de choix pour le dosage de la TL et de la TB sériques, considérées comme permettant d'établir avec le plus de fiabilité l'état d'hypogonadisme, est le calcul de leurs niveaux à partir des concentrations de TT, SHBG et albumine (*certaines formules tiennent également compte de la corticosteroid-binding globulin*). Les valeurs de la TL et de

la TB calculées sont bien corrélées aux mesures des méthodes de dosage de référence. Elles sont préférables aux méthodes de dosage largement disponibles dans les laboratoires de ville (*grade A, niveau II b*) [18,85,116,146,156,159]. Plusieurs algorithmes ou équations de calcul existent (*les équations les plus fréquemment utilisées dans les études étant celle de Vermeulen et celle de Sodergard*). Un calcul instantané de la TL et de la TB est accessible sur le site internet de l'ISSAM <http://www.issam.ch/freetesto.htm> ; la valeur calculée obtenue peut présenter un écart, possiblement lié à l'âge, avec la valeur mesurée (*valeur calculée supérieure à la valeur mesurée en cas de déclin lié à l'âge des androgènes*) [47] ; de plus il n'est pas indiqué de norme de référence à laquelle comparer la valeur calculée [97]. Du fait de grandes différences des valeurs calculées selon l'équation utilisée, il est suggéré que chaque laboratoire revalide l'équation qu'il utilise pour ne pas surestimer ou sous-estimer les fractions libre et biodisponible calculées [47,159].

L'index d'androgène libre ou index de testostérone libre, comme estimation de la TL, est négativement corrélé au nombre de sites de liaison libres de la SHBG et ne tient pas compte de la concentration d'albumine ($FAI = TT \times 100 / SHBG$). Son usage est déconseillé [47,116,146,159]. Non fiable pour les hommes, il est fortement à faiblement corrélé à la TL mesurée par la méthode de référence avec dialyse à l'équilibre [34,159].

En conclusion, les outils de mesure disponibles pour déterminer les niveaux des fractions de la testostérone circulante permettent de rendre compte du statut androgénique (*force du signal hormonal*). Mais ils ne permettent pas d'évaluer l'action tissulaire des androgènes et de rendre compte des modifications intratissulaires (*transformation du signal hormonal en action biologique*) [33,34,46,73,85,146]. De plus, il existe une différence des besoins en androgènes selon le tissu considéré. La variabilité interindividuelle des niveaux de TB et TL est importante ; et les besoins en androgènes des hommes âgés ne sont pas définis (*besoins similaires ou inférieurs ou supérieurs à ceux des hommes jeunes?*) [33,34,47,73,85,159]. Il est

possible que les seuils de testostéronémie actuellement retenus, établis sur des bases statistiques à partir d'une population d'hommes jeunes en bonne santé indemnes de symptômes d'hypogonadisme, soient trop élevés [85,100,142,159]. Les dosages de la testostérone chez les hommes sont jugés de sensibilité convenable et d'utilité clinique acceptable par la société américaine d'endocrinologie. Mais pour beaucoup d'auteurs le diagnostic d'hypogonadisme par la mesure de la testostérone circulante n'est pas fiable, ou la manière dont les dosages de la TT et surtout de la TL sont actuellement le plus souvent réalisés est insatisfaisante [20,33-35,47,73,85,112,116,146,159]. Elle est une assistance au diagnostic d'hypogonadisme chez les hommes, mais ne permet pas toujours de l'exclure [34]. Les techniques de dosage disponibles dans les laboratoires d'une même ville diffèrent ; entre les laboratoires, les mesures des concentrations sériques de la TT, TL, TB et de la SHBG peuvent varier, jusqu'à 20 à 25% pour la TT, 10% pour la SHBG. Les normes de référence, dont l'élaboration est sous la responsabilité de chaque laboratoire, diffèrent d'un laboratoire à l'autre (*hétérogénéité des méthodologies*) [20,34,35,73,112,146,159]. Les laboratoires devraient, suivant une méthodologie identique, définir leurs propres normes, indépendamment de celles des fabricants qui sont basées sur un modèle statistique inapproprié et variable d'un fabricant à l'autre (*établissement par chaque laboratoire d'une norme de référence propre, idéalement sur un échantillon de 120 sujets*) [34,47,146,159]. Pour une concentration de testostérone circulante donnée, les biais des mesures laboratoires sont de 15% et les variations des mesures de 7-10% à 15-16% [34,56,146]. Le dosage des hormones hypophysaires, en particulier la LH et la prolactine, est également sujet à des variations interlaboratoires parfois importantes [146].

Les importantes fluctuations intra-individuelles de la testostéronémie d'une semaine à l'autre et d'un jour à l'autre à la même heure sont susceptibles de classer un même individu comme étant alternativement eugonadique et hypogonadique (*amplitude de variation de 10 à 20%*) [47,116,159]. Ces variations rendent l'évaluation de la testostéronémie d'autant plus difficile

quand la testostéronémie est proche des valeurs limites basses des normes de référence [20,35,112,146] ; pour des concentrations inférieures à 1.7 nmol/l, la reproductibilité du dosage par les techniques immunologiques actuelles est incertaine [47]. Ainsi, le dosage hormonal doit être répété, avec au moins deux mesures réalisées des jours différents de la semaine dans le même laboratoire [35,47,116,159]. L'interprétation des résultats de l'évaluation biologique doit tenir compte de l'imprécision et de l'inexactitude des méthodes accessibles en pratique de routine [159]. Un auteur suggère de réaliser une détermination de référence du niveau de testostérone endogène avant l'âge de 30 ans, en vue d'aider à l'interprétation des résultats en cas de suspicion ultérieure de DALA [48].

Le dépistage de masse du DALA par le dosage hormonal n'est pas recommandé. Le diagnostic de DALA ne devrait être fait que chez les hommes présentant une réduction certaine du niveau de testostérone endogène, associée à une symptomatologie consistante évocatrice de déficit en testostérone [18,35,73,145]. En cas de testostéronémie totale initiale inférieure à la norme de référence, un dosage de confirmation est nécessaire (*accompagné du dosage de la LH pour caractériser l'hypogonadisme*). En cas de testostéronémie totale initiale normale basse ou équivoque, le dosage nécessite d'être répété (si TT comprise entre 6.9-7 et 12.5-14 nmol/l : *renouveler le dosage en l'accompagnant de celui de la SHBG, pour déterminer la TL c ou la TB c, et de celui de la LH*) [13,18,47,156,158,159].

Pour certains auteurs, les controverses autour du DALA sont incompatibles avec l'établissement de recommandations consensuelles. L'existence du DALA en tant que syndrome ou entité clinique, et devant bénéficier d'un traitement, manque de preuve consistante. La preuve de l'utilité des outils de dépistage disponibles et des valeurs seuils pertinentes de définition de l'hypogonadisme acquis n'est pas établie. La preuve consistante des bénéfices de la ThST n'est pas apportée, et les données sur les risques à long terme de la ThST sont absentes [18,159].

V- LE RISQUE OSSEUX LIE A L'USAGE DES ISRS CHEZ LES HOMMES DEPRESSIFS AYANT UN DALA

Données issues de :
- 7 études ¹ épidémiologiques [23,36,62,114,154,155,162]
- 2 revues de la littérature mentionnant les données de 40 études ²

(1) : tableaux 23 et 24, paragraphe V.1.2 ; (2) : paragraphe V.1.1, références en annexe

Les 2 revues de la littérature se répartissent en :
- 1 revue de synthèse ¹ [121]
- 1 revue ² [63]

(1) : excepté l'item "études non publiées prises en compte", au moins deux items du domaine méthodologie de la grille de lecture ne sont pas décrits ; (2) : revue dont la méthodologie, procédures de sélection et méthode d'analyse, n'est pas décrite

Il n'a pas été identifié d'études relatives au risque ostéoporotique et fracturaire ostéoporotique lié à l'usage des ISRS chez les hommes avec diagnostic de DALA, ou d'hypogonadisme acquis, affectés par une dépression.

Les études identifiées par la recherche bibliographique analysent de manière plus générale la relation entre l'usage des ISRS à doses antidépressives et la fragilité osseuse, ainsi que l'impact potentiel de la maladie dépressive elle-même sur le tissu osseux.

V.1- LA PREUVE CLINIQUE

V.1.1- Données de 40 études citées dans les revues de la littérature

40 études sont présentées en détail ou référencées sans plus de renseignements dans les 2 revues de la littérature identifiées et analysées (*ces revues citent 6 autres études également directement identifiées par la recherche bibliographique, elles sont présentées paragraphe V.1.2*) [63,121]. Ces études se répartissent en 14 études épidémiologiques et 1 méta-analyse examinant la relation entre l'usage des ISRS et la DMO, le risque de fracture et/ou le risque de chute, et en 25 études épidémiologiques analysant la relation entre la maladie dépressive et la DMO et/ou la relation entre la maladie dépressive et le risque de fracture et/ou le risque de chute.

V.1.1.1- **Fragilité osseuse, risque de chute et antidépresseurs ISRS**

Les 14 études et la méta-analyse évaluant la relation entre ISRS et DMO, risque de fracture

et/ou risque de chute sont longitudinales (*au moins 8 études*) ou transversales (*au moins 2 études*). Le type des études n'est pas toujours précisé et les populations d'études ne sont pas toujours décrites ; 5 sont présentées comme étant des études de cohorte prospectives et 4 comme étant des études cas-témoins. Les effectifs sont majoritairement de grande taille (*8 études de 2428 à plus de 93000 participants, 3 études de 368 à 612 participants*). Ils se composent d'hommes et de femmes (*3 études*) ou uniquement de femmes (*5 études*), âgés de 17-40 à 65 ans et plus (*genre non précisé pour les autres études*). La définition de l'exposition aux ISRS n'est pas toujours renseignée. 1 étude analyse simultanément le risque de fracture et les changements de la DMO.

2 études sur 4 n'observent pas de différence statistiquement significative de la DMO entre usagers d'ISRS et non-usagers d'antidépresseurs (*hommes et femmes confondus âgés de 17 ans et plus*). 2 études sont en faveur d'une association entre l'usage des ISRS et une DMO diminuée en certains sites, indépendante de la maladie dépressive (*effectifs exclusivement féminins*).

2 études sur 6 n'observent pas de risque accru de fracture lié à l'usage des ISRS. 4 études et 1 méta-analyse sont en faveur d'une association entre l'usage des ISRS et un risque accru de fractures, parfois conséquent, pour certaines sur des sites classiques d'ostéoporose mais pas tous (*hommes et femmes confondus ; 3 études cas-témoins, 2 études de cohorte prospectives, et méta-analyse de 4 études*) :

→ Dans la méta-analyse, le RR combiné de fracture chez les usagers d'ISRS est 33% supérieur à celui des usagers d'antidépresseurs non ISRS [121].

→ Le risque ajusté de fracture de la hanche est observé 1.42 à 2.4 fois plus élevé chez les usagers d'ISRS par rapport aux sujets contrôles non usagers.

→ Le risque de fracture n'est pas majoré par l'augmentation de la dose journalière des ISRS. Il n'est pas majoré par l'augmentation de la durée du traitement par ISRS.

→ 3 études observent également un risque accru de fracture de la hanche chez les usagers de

tricycliques (*importance du risque non renseignée*).

1 étude sur 4 n'observe pas de risque accru de chute lié à l'usage des ISRS. 3 études sont en faveur d'une association entre l'usage d'ISRS et un risque accru de chute. Le risque est observé jusqu'à 2.04 fois supérieur à celui des non usagers de traitement antidépresseur, et similaire à celui des usagers de tricycliques.

V.1.1.2- Fragilité osseuse, risque de chute et maladie dépressive

Les 25 études évaluant la relation entre maladie dépressive et DMO, risque de fracture et/ou risque de chute sont majoritairement transversales ; 3 sont prospectives. Le type des études n'est pas toujours précisé. Elles sont de base communautaire, ou portent sur des patients hospitalisés ou de consultations. Les effectifs sont de taille variable (*au moins 10 études de 11 à 515 participants, 4 études de 1566 à 93676 participants*). Ils se composent d'hommes et de femmes (*4 études*), ou uniquement d'hommes (*2 études*) ou de femmes (*10 études*), âgés de 20 à 39 ans ou 40, 50, 65 ans et plus (*genre non précisé pour les autres études*). Les modalités diagnostiques des troubles dépressifs analysés ne sont pas précisées. Dans plusieurs études, les participants sont sous ou possiblement sous traitement antidépresseur. 5 études analysent simultanément le risque de fracture et les changements de la DMO.

7 études sur 25 n'observent pas de lien entre la dépression et une DMO diminuée (*dont 2 études de cohorte et 1 étude cas-témoins*) ; la DMO moyenne des sujets affectés par des symptômes dépressifs ou par une dépression est similaire ou non statistiquement significativement différente de celle des sujets sans dépression (*hommes et femmes confondus*). 5 études ont des résultats équivoques. 13 études sont en faveur d'un rôle de la dépression dans le développement d'une DMO basse :

→ Chez les sujets affectés par un TDM ou une dépression non étiquetée, la DMO ajustée est, transversalement, 15 à 16% inférieure à celle des sujets sans dépression (*hommes et femmes confondus de plus de 40-65 ans*). Chez les sujets avec TDM, la DMO est significativement inférieure à la norme pour l'âge et le sexe. Chez les hommes avec TDM, elle est

significativement inférieure à celle des hommes en bonne santé et des hommes ayant un trouble de la personnalité borderline sans dépression.

→ Sur 24 mois et plus, la perte osseuse chez les sujets affectés par un TDM est 10 à 15% supérieure à celle des sujets sans dépression (*hommes et femmes confondus âgés de plus de 40 ans*).

→ Dans une étude, la relation entre la DMO et la dépression est montrée influencée par le genre ; l'association entre DMO diminuée et symptomatologie de dépression est observée uniquement chez les hommes, pas chez les femmes (*effectif âgé de 20 à 39 ans*) [121].

→ Les niveaux des marqueurs biologiques du remodelage osseux et de la cortisolémie sont observés plus élevés chez les hommes affectés par un TDM ou par un trouble de la personnalité borderline sans dépression que chez les hommes en bonne santé. Ils sont plus élevés chez les sujets affectés par un premier épisode dépressif non traité que chez les sujets contrôles (*genre de l'effectif imprécis*). Chez des sujets hospitalisés pour troubles mentaux, la cortisolémie et la DMO sont corrélées négativement uniquement chez les sujets affectés par un TDM (*hommes et femmes confondus*).

La prévalence des chutes, des fractures vertébrales et non vertébrales est plus élevée chez les sujets affectés par une dépression que chez les sujets sans dépression (*effectifs exclusivement féminins*) [63].

V.1.2- Données des 7 études directement analysées

Les études identifiées par la recherche bibliographique et directement analysées sont des études épidémiologiques de base communautaire de grande ampleur (*tableaux 23 et 24*).

L'une est une étude de cohorte prospective d'une durée d'observation de 5 ans [114]. Trois sont des études cas-témoins rétrospectives d'une durée d'observation de 12 mois à 11 ans, dont les sujets témoins sont appariés, aléatoirement ou non, par l'année de naissance, le genre, l'appartenance ethnique, les comorbidités, la région géographique [23,154,155]. Trois sont des études transversales [36,62,162]. Les effectifs des études se composent de femmes et

d'hommes (52 à 73% de femmes, dans 4 études) ou uniquement d'hommes (dans 3 études), âgés de 16-67 ans à 71-92 ans (âge moyen de 43 à 75 ans). La définition de l'exposition aux ISRS et la définition du non usage d'antidépresseur sont hétérogènes d'une étude à l'autre. Les facteurs de confusion pertinents de la fragilité osseuse ne sont pas toujours tous pris en compte. 1 étude sur 4 analyse simultanément le risque de fracture et la DMO.

6 études sur 6 sont en faveur d'une association entre l'usage des ISRS et une DMO diminuée de 4 à 6% à la hanche, la colonne lombaire et au col fémoral [36,62,114] ; et/ou elles sont en faveur d'une association entre l'usage des ISRS et un risque accru, multiplié par 1.45 à 2, de fracture de fragilité ou de fracture en tous sites et particulièrement sur les sites classiques de fractures ostéoporotiques [23,114,154,155]. L'étude sur la maladie dépressive et la fragilité osseuse est en faveur d'une association entre la maladie dépressive et une DMO moyenne diminuée de 2%, un risque accru statistiquement significatif de chute, mais pas un risque accru de fracture [162] :

→ L'association entre l'usage des ISRS et une DMO diminuée est suggérée indépendante de celle observée entre la maladie dépressive et une DMO diminuée [162].

→ Le risque accru de fracture observé associé à l'usage des ISRS est également suggéré incomplètement expliqué par le risque accru de chute associé à leur usage, et indépendant de la prévalence accrue de chute chez les sujets déprimés [114,162]. Une relation dose-réponse ou dose-effet, de non statistiquement significative à statistiquement significative, est observée entre la dose journalière d'ISRS et le risque de fracture de fragilité et de chute. La relation dose-réponse implique la dose journalière d'antidépresseur. Il n'est pas observé d'effet dose de la dose cumulée d'antidépresseur sur le risque de fracture [23,114,154,155].

→ Le risque de fracture de la hanche ou du fémur lié à l'usage d'ISRS pourrait être influencé par le genre et l'âge ; il est multiplié par 2.50 chez les femmes versus 1.72 chez les hommes, par 2.39 chez les sujets âgés de 70 ans et plus versus 2 chez les sujets âgés de 18 à 69 ans [154].

→ Comparativement, il n'est pas observé d'association entre l'usage de tricycliques et une DMO diminuée [36,62]. La DMO ajustée de la hanche, de la colonne lombaire, du col fémoral et du grand trochanter des usagers d'ISRS est observée inférieure à celle des usagers de glucocorticoïdes [62]. Le risque de fracture de fragilité sous ISRS est similaire à celui sous glucocorticoïdes [114]. La relation dose-réponse observée entre le risque de fracture de fragilité et l'usage de tricycliques, d'autres antidépresseurs monoaminergiques, l'usage d'antipsychotiques, et de benzodiazépines (BZD) est inconstante (*relation absente ou non statistiquement significative à statistiquement significative*) [23,154,155].

→ Le risque de fracture de la hanche ou du fémur tend à être le plus élevé au cours des premiers mois d'utilisation des ISRS, avant de s'infléchir [154]. Un risque accru de fracture persiste avec le maintien de l'usage des ISRS, bien que de manière inconstante d'une étude à l'autre [23,154]. Il décroît en environ six mois après l'arrêt de leur usage. Comparativement, le maintien de l'usage de tricycliques s'accompagne d'une réduction plus importante du risque de fracture [154].

→ Chez les hommes et les femmes de tous âges, et toutes classes d'antidépresseurs confondues, le risque de fracture de la hanche ou du fémur a tendance à augmenter avec le degré d'inhibition du 5-HTT exercée par l'antidépresseur. Comparativement, le risque de fracture sous antidépresseurs à haut risque d'hypotension orthostatique n'est pas supérieur au risque de fracture sous antidépresseurs plus faiblement inducteurs d'hypotension orthostatique [154].

Tous âges et genre confondus, l'usage d'ISRS est associé à un risque ajusté plus élevé de fracture de fragilité et de fracture en tous sites que celui lié à l'usage d'autres antidépresseurs, de BZD et d'antipsychotiques [23,154,155] ; le risque de fracture de la hanche sous ISRS est statistiquement significativement supérieur à celui sous tricycliques et autres antidépresseurs (*tétracycliques, IMAO, IRSNA*) ; le risque de fracture du poignet et de la colonne vertébrale sous ISRS tend à être supérieur à celui sous tricycliques et autres antidépresseurs [23,155].

Aucun risque accru de fracture de fragilité n'est associé à l'usage de lithium, et l'association observée avec l'usage d'antipsychotiques n'est pas statistiquement significative [23].

Le risque de fracture associé à l'usage des antidépresseurs, en particulier des ISRS, pourrait être consécutif à l'effet combiné d'une action potentielle sur la micro-architecture de l'os et de l'action sur la stabilité posturale [154,155]. Le risque de fracture associé à l'usage d'anxiolytiques/sédatifs ou BZD, d'antipsychotiques pourrait être principalement consécutif à l'augmentation du risque de chute [155].

→ La DMO moyenne et la DMO de la hanche sont statistiquement significativement plus basses chez les sujets souffrant de dépression que chez les sujets sans dépression. Après ajustement des variables confondantes, les hommes de 65 ans et plus déprimés ont 1.4 fois plus de risque d'avoir un T score de DMO inférieur ou égal à -1 [162].

→ La prévalence d'antécédents de chute est également statistiquement significativement supérieure chez les sujets souffrant de dépression [162].

→ l'association entre l'existence d'une dépression ou de symptômes dépressifs et un risque accru de fracture de fragilité ou de fracture sur les sites classiques de fractures ostéoporotiques est inconstante (*association absente dans 3 études, à statistiquement significative dans 1 étude*) [23,114,155,162].

Tableau 23

Les 6 études sur la relation entre l'usage des ISRS et la fragilité osseuse (DMO diminuée, fractures dont de fragilité)
<p><u>Etude de cohorte prospective analysant la relation entre l'usage des ISRS et la DMO, la survenue de chutes et de fracture au cours de 5 années de suivi, en prenant en compte les facteurs de confusion âge, sexe, poids, taille, consommation de tabac et d'alcool, activité physique, régime alimentaire, supplémentation en calcium et vitamine D, autres médicaments et comorbidité : l'échantillon randomisé de 5008 sujets est composé de femmes (71%) et d'hommes (29%) âgés de 56 à 74 ans (âge moyen 65 ans), issus de l'étude de population de base communautaire multisite canadienne sur l'ostéoporose (CaMos) : l'exposition aux ISRS est définie par le nombre d'unité par jour d'ISRS utilisé au début de l'étude (1 unité = dosage d'1 cp)</u> [114]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 12% (609/5008) des sujets ont des symptômes dépressifs, 3% utilisent un ISRS (137 usagers de citalopram, fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine, ou sertaline /5008) la prévalence de l'usage de BZD de longue durée d'action, anticonvulsivants, corticoïdes oraux et IM, tricycliques est plus élevée chez les usagers d'ISRS que chez les non-usagers d'ISRS ➤ la perte de DMO ajustée de la hanche chez les usagers d'ISRS, par rapport aux non-usagers d'ISRS, est de 4% (IC95%, 1.4% à 6.6%), de la colonne lombaire de 2.4% (IC95%, 0.9% à 5.5%)

(suite du tableau 23)

- la survie sans fracture chez les usagers d'ISRS est réduite par rapport aux non-usagers, avec un HR ajusté de fracture de fragilité de 2 (IC95%, 1.3-3.1), localisée pour 40% à l'avant-bras, 21% pied et cheville, 13% hanche, 13% côtes, 9% fémur, 4% rachis,
- une relation dose-réponse est observée entre la prise journalière d'ISRS et l'incidence des fractures de fragilité
- le risque de fracture de fragilité lié à l'usage des ISRS pendant 5 ans et le risque lié à l'usage journalier des ISRS sont similaires
- le risque de fracture de fragilité lié à l'usage des ISRS est supérieur à celui lié à l'usage de tricycliques $HR = 1.2$ (IC95%, 0.7-2.2) et similaire au risque associé à l'usage de corticoïdes
- OR ajusté de chute au cours du mois précédent l'entretien de début d'étude chez les usagers d'ISRS, par rapport aux non-usagers d'ISRS, de 2.2 (IC95%, 1.4-3.5) avec un effet dose de la prise journalière d'ISRS sur le risque de chute
- les symptômes dépressifs ne sont pas associés à un risque accru de fracture de fragilité

Niveau de preuve scientifique 2 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité bonne

Etude cas-témoins rétrospective danoise analysant la relation entre le risque de fracture et l'usage d'anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs et neuroleptiques ; l'échantillon se compose de femmes (52%) et d'hommes (48%) âgés de 16 à 71 ans (âge moyen 43.4 ans), identifiés à partir de registres de santé ; ils se répartissent en 124655 cas, sujets exposés ayant fait l'objet d'un diagnostic radiologique hospitalier de fracture pendant les 12 mois d'observation de l'étude, et 373962 sujets témoins, à risque de diagnostic de fracture à la même période, aléatoirement appariés par l'année de naissance et le genre ; l'exposition aux antidépresseurs est définie en dose définie journalière, sur la base du système Defined Daily Dose de l'OMS, à partir de la dose d'antidépresseurs achetée pendant la période d'observation et prenant en compte le nombre de prescriptions, le nombre de cp prescrit, et le dosage du cp dans sa prescription actuelle, depuis la date de première prescription à la date du diagnostic analysé [155]

- 15% (18511/124655) des cas étaient usagers d'antidépresseurs avant le diagnostic de fracture, dont 81% (14958/18511) d'ISRS ; 9% (34521/373962) des témoins étaient usagers d'antidépresseurs $p < 0.01$, dont 78% (26793/373962) d'ISRS ; 30% des usagers d'antidépresseurs avaient également pris des neuroleptiques et 76% des anxiolytiques et sédatifs
- RR ajusté* de fracture sous ISRS à la DDD :
 - de 7.5 cp et plus par 10 jours égal à 2 (IC95%, 1.9-2.2) pour la hanche, 1.6 (IC95%, 1.5-1.8) le poignet, 1.6 (IC95%, 1.3-1.9) la colonne vertébrale
 - de 1.5 à 7.4 cp par 10 jours égal à 1.9 (IC95%, 1.8-2) pour la hanche, 1.3 (IC95%, 1.2-1.5) le poignet, 1.5 (IC95%, 1.3-1.9) la colonne vertébrale
 signification statistique non atteinte dans tous les cas (DDD et âges), mais $p < 0.05$ pour les 60 ans et plus à toutes les DDD
 RR ajusté* de fracture sous tricycliques à la DDD :
 - de 7.5 cp et plus par 10 jours égal à 1.4 (IC95%, 1-1.8) pour la hanche, 1.3 (IC95%, 1-2) le poignet, 2 (IC95%, 1.2-3.2) la colonne vertébrale
 - de 1.5 à 7.4 cp par 10 jours égal à 1.4 (IC95%, 1.2-1.6) pour la hanche, 1.1 (IC95%, 1-1.3) le poignet, 1.5 (IC95%, 1.1-2) la colonne vertébrale
 RR ajusté* de fracture sous autres antidépresseurs (*tétracycliques, IMAO, IRSNA*) à la DDD :
 - de 7.5 cp et plus par 10 jours égal à 1.1 (IC95%, 1-1.3) pour la hanche, 1.2 (IC95%, 1-1.5) le poignet, 1.5 (IC95%, 1-2.1) la colonne vertébrale
 - de 1.5 à 7.4 cp par 10 jours égal à 1 (IC95%, 0.8-1.1) pour la hanche, 0.9 (IC95%, 0.7-1) le poignet, 1.3 (IC95%, 1-1.8) la colonne vertébrale
- le risque ajusté de fracture de la hanche sous ISRS est statistiquement significativement plus élevé que sous tricycliques et autres antidépresseurs ; il a tendance à être plus élevé pour les autres sites
- un effet dose est observé entre l'usage d'antidépresseurs et le risque de fracture ; il implique la dose journalière d'antidépresseurs et pas la dose cumulée
- le risque de fracture en tous sites et sites classiques de fractures ostéoporotiques est faiblement augmenté par l'usage d'anxiolytiques, sédatifs et neuroleptiques, bien qu'il soit observé dès l'usage de faibles doses ; il impliquerait principalement l'augmentation du risque de chute aucune relation dose-réponse n'est observée entre leur usage et le risque de fracture

(suite du tableau 23)

- sauf le poignet, le risque accru de fracture aux sites classiques d'ostéoporose associé à l'usage de psychotropes, en particulier des antidépresseurs, est plus élevé chez les sujets de 60 ans et plus
- il n'est pas observé d'association entre les maladies psychiatriques majeures et le risque de fracture (*état maniacal-dépressif, schizophrénie et autres psychoses*)

facteurs de confusion pris en compte dans le calcul du risque* : comorbidités somatiques, consommation d'alcool, usage de corticoïdes, antiépileptiques, lithium, anxiolytiques, sédatifs, neuroleptiques, en activité professionnelle, états maniacal-dépressifs, schizophrénie, autres psychoses, troubles alimentaires

Niveau de preuve scientifique 3 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité assez bonne

Etude cas-témoins rétrospective hollandaise analysant la relation entre le risque de fracture de la hanche ou du fémur, l'action inhibitrice de différents antidépresseurs sur le transporteur de la sérotonine, et la durée de leur usage, en prenant en compte divers facteurs de confusion* ; l'échantillon non randomisé se compose de femmes (73%) et d'hommes (27%) âgés de 18 ans et plus (âge moyen 75 ans), identifiés à partir de registres de santé ; ils se répartissent en 6763 cas, sujets exposés ayant fait l'objet d'un diagnostic hospitalier de première fracture de la hanche ou du fémur pendant les 11 années d'observation de l'étude, et 26341 sujets témoins appariés par l'année de naissance, le genre et la région géographique, sans preuve formelle qu'ils soient indemnes d'antécédents de fracture ; l'exposition aux antidépresseurs est définie par la prescription d'un antidépresseur au cours des 30 jours, 30 à 90 jours, et plus de 90 jours avant la date d'hospitalisation pour fracture, et en dose journalière moyenne ; le non-usage est défini par l'absence de prise au cours de sa vie [154]

- les ISRS prescrits sont la paroxétine (50%) et la fluoxétine (23%) à degré élevé d'inhibition du 5-HTT, la fluvoxamine (20%) à degré intermédiaire d'inhibition ; les tricycliques prescrits sont l'amitriptyline (47%) à degré intermédiaire d'inhibition, la clomipramine (23%) à degré élevé d'inhibition
OR brut des cas, par rapport aux témoins, d'avoir été usagers d'ISRS et de tricycliques au cours des 6 mois précédents la fracture respectivement de 2.2 (IC95%, 1.9-2.5) et 1.75 (IC95%, 1.5-2) ; OR brut d'avoir été usagers, au cours des 3 à 6 mois précédents la fracture, d'opiacés de 2.2, d'anticonvulsivants de 2.2, d'antiparkinsoniens de 1.9, d'antipsychotiques de 1.8, de benzodiazépines de 1.4 et de corticoïdes oraux de 1.6
- OR ajusté* de fracture de la hanche ou du fémur chez les usagers en cours d'ISRS, par rapport aux non-usagers d'ISRS, de 2.4 (IC95%, 1.9-2.8)
OR ajusté de fracture de la hanche ou du fémur chez les usagers en cours de tricycliques, par rapport aux non-usagers de tricycliques, de 1.8 (IC95%, 1.5-2.2)
signification statistique de la différence entre les OR non renseignée
- un effet dose non statistiquement significatif est observé entre l'usage d'ISRS et le risque de fracture ; aucune relation dose-réponse n'est observée entre l'usage de tricycliques et le risque de fracture
- OR ajusté* de fracture de la hanche ou du fémur chez les usagers depuis moins de 30 jours de 2.4 versus 1.5 pour les non-usagers et 1.2 pour les usagers depuis 30 à 90 jours et les usagers depuis plus de 90 jours *signification statistique des différences entre les OR non renseignée*
un risque accru de fracture persiste avec le maintien du traitement et décroît en six mois après l'arrêt du traitement
- OR ajusté* de fracture de la hanche ou du fémur chez les utilisatrices d'ISRS, par rapport aux non-utilisatrices, de 2.5 versus 1.7 pour les hommes
OR ajusté* de fracture de la hanche ou du fémur chez les usagers d'ISRS de 70 ans et plus, par rapport aux non-usagers, de 2.4 versus 2 pour les 18 à 69 ans
signification statistique des différences entre les OR non renseignée
- toutes classes d'antidépresseurs confondues, OR ajusté* de fracture de la hanche ou du fémur des antidépresseurs à degré élevé d'inhibition du 5-HTT de 2.3 (IC95%, 1.9-2.8) versus 1.9 (IC95%, 1.5-2.4) pour les antidépresseurs à degré intermédiaire d'inhibition et 1.6 (IC95%, 1.1-2.4) pour les antidépresseurs à degré bas d'inhibition
différence entre les OR non statistiquement significative
les usagers d'antidépresseurs à risque élevé d'hypotension orthostatique ont un risque de fracture non supérieur à celui des usagers d'antidépresseurs à plus faible risque d'hypotension orthostatique

(suite du tableau 23)

facteurs de confusion pris en compte dans le calcul du risque* : usage en cours d'un antidépresseur autre que celui analysé, usage de BZD au cours des trois derniers mois, d'antipsychotiques, bêta-bloquants, opiacés, anticonvulsivants, antidiabétiques, plus de deux prescriptions de métoprolol, AINS, antirhumatismal, glucocorticoïdes oraux au cours des six derniers mois, traitement hormonal substitutif, antécédent de néoplasie maligne, broncho-pneumopathie obstructive chronique, maladie inflammatoire intestinale, maladie cérébrovasculaire, trouble mental

Niveau de preuve scientifique 3 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité assez bonne

Etude cas-témoins rétrospective canadienne analysant l'amplitude du risque de fracture ostéoporotique lié à l'usage d'ISRS, autres antidépresseurs monoaminergiques, lithium, BZD, antipsychotiques, et cherchant à déterminer l'existence d'une relation dose-effet entre ces psychotropes et le risque de fracture, en prenant en compte divers facteurs de confusion* ; l'échantillon se compose de femmes (70%) et d'hommes (30%) âgés de 50 ans et plus, identifiés à partir des données administratives de santé des résidents de la province de Manitoba ; ils se répartissent en 15792 cas, sujets ayant fait l'objet d'un diagnostic de fracture ostéoporotique vertébrale, de la hanche ou du poignet au cours des 8 années d'observation de l'étude, et 47289 sujets témoins aléatoirement appariés par l'année de naissance, le genre, l'appartenance ethnique et les comorbidités ; l'exposition aux psychotropes est définie par au moins une prescription au cours des 120 jours et 121 à 365 jours avant la date référence de survenue de la fracture, ainsi qu'en doses définies journalières totales ; le non-usage d'antidépresseurs est défini par l'absence de prescription au cours des 365 jours avant la date référence [23]

- le poignet est le site de fracture dont la prévalence est la plus élevée (52%); la proportion d'usagers des psychotropes testés est plus élevée dans le groupe cas, sauf pour l'usage de lithium; épilepsie, abus de substance, schizophrénie, démence, dépression, arthrite, bronchopneumopathie obstructive chronique et diabète ancien sont les affections les plus prévalentes dans le groupe cas
- OR ajusté* de fracture ostéoporotique chez les usagers d'ISRS, par rapport aux non-usagers d'ISRS, de 1.5 (IC95%, 1.3-1.6) $p < 0.01$ versus 1.2 $p < 0.05$ pour les autres antidépresseurs monoaminergiques (amitriptyline, moclobémide, phénelzine, néfazodone), 1.1 $p < 0.05$ pour les BZD - association avec les antipsychotiques non statistiquement significative, pas d'association avec le lithium *signification statistique des différences entre les OR non renseignée*
- seul l'usage des ISRS et l'usage de BZD ont un effet dose statistiquement significatif sur le risque de fracture ostéoporotique *p respectivement < 0.05 et < 0.001*
- l'usage des psychotropes depuis 121 à 365 jours avant la date référence n'est pas associé à un risque accru de fracture ostéoporotique
- OR de fracture ostéoporotique lié à l'abus de substance de 1.7 $p < 0.01$, lié à la schizophrénie de 1.6 $p < 0.01$, lié à la démence de 1.4 $p < 0.05$, lié à la dépression de 1.1 $p < 0.05$

facteurs de confusion pris en compte dans le calcul du risque* : maladies somatiques, troubles mentaux (dépression, schizophrénie, démence, abus de substance avec et sans dépendance), médicaments dont autres psychotropes, usage de soins à domicile (pour état de fragilité)

Niveau de preuve scientifique 3 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article de causalité assez bonne

Etude transversale analysant les facteurs associés à la DMO ; l'échantillon non randomisé se compose de 5362 hommes âgés de 67 à 79 ans (âge moyen 73.7 ans), majoritairement caucasiens, issus de l'étude prospective de population de base communautaire multisite américaine sur les fractures ostéoporotiques Mr Os ; l'exposition aux antidépresseurs est définie par l'usage en cours d'antidépresseurs [36]

- la DMO, ajustée à l'âge et au poids, de la hanche et de la colonne lombaire reste 4 à 5% inférieure chez les usagers d'ISRS $p < 0.05$
- absence d'association entre l'usage de tricycliques et la DMO

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

Etude transversale analysant la relation entre l'usage des ISRS et la DMO, en prenant en compte les facteurs de confusion majeurs potentiels* et en comparant la relation à celle d'autres antidépresseurs afin de distinguer la contribution des effets du traitement antidépresseur et des effets de la maladie dépressive ; l'échantillon non randomisé se compose de 5995 hommes âgés de 67 à 79 ans (âge moyen 73.7 ans), majoritairement caucasiens, issus de l'étude prospective de population de base communautaire multisite américaine sur les fractures ostéoporotiques Mr Os ; l'exposition aux antidépresseurs est définie par l'usage en cours d'antidépresseurs ; le statut psychologique est défini à partir des questions relatives à l'humeur du questionnaire SF-12 et du score résumé mental MCS du SF-12 (*distinction fiable entre l'absence de dépression, l'existence de symptômes dépressifs et l'existence d'un TDM*) [62]

(suite du tableau 23)

- 2.7% des sujets (160/5995) sont usagers d'ISRS, 1.6% (99/5995) de tricycliques et 0.9% (52/5995) de trazadone chlorhydrate ; 94.8% (5684/5995) ne sont pas usagers d'antidépresseurs la proportion de sujets ayant consommé 5 à plus de 5 verres d'alcool par jour à un moment de leur vie est significativement supérieure chez les usagers d'ISRS
tous les usagers d'antidépresseurs ont des scores d'activité physique significativement inférieurs aux scores des non usagers d'antidépresseurs $p < 0.001$
- chez les usagers d'ISRS, par rapport aux non usagers d'antidépresseurs, la perte de DMO à la colonne lombaire, ajustée à l'âge, au poids, au site clinique et à l'ethnie, est égale à 5.9% (1.01 versus 1.07 g/cm^2 $p < 0.001$), du col fémoral est égale à 4.7% (0.75 versus 0.79 g/cm^2 $p < 0.001$), à la hanche est égale à 3.9% (0.92 versus 0.96 g/cm^2 $p = 0.002$), au grand trochanter est égale à 3.6% (0.74 versus 0.77 g/cm^2 $p < 0.01$)
la DMO ajustée à l'âge, au poids, au site clinique et à l'ethnie chez les usagers de tricycliques et usagers de trazadone chlorhydrate n'est pas significativement différente de la DMO chez les non usagers d'antidépresseur
les associations entre l'usage des ISRS et la DMO n'est pas significativement modifiée par la prise en compte de l'ensemble des facteurs confondants*
- la perte de DMO ajustée chez les usagers de glucocorticoïdes est égale à la 3.9% à la colonne lombaire, 1.7% au col fémoral, 2.4% à hanche, 2.4% au grand trochanter *signification statistique des différences avec les usagers d'ISRS non renseignée*

facteurs de confusion pris en compte* : site clinique, ethnie, âge, statut marital, niveau d'éducation, BMI, changement de poids et de taille depuis l'âge de 25 ans, masse grasse ou maigre, tabagisme, consommation d'alcool, activité physique, performance physique, prise de calcium et vitamine D, maladies somatiques, médicaments (BZD, statines, diurétiques, inhibiteurs de la Cox2, glucocorticoïdes, biphosphonates), antécédents familiaux et personnels de fracture
Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique assez bonne

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; BZD : benzodiazépines ; cp : comprimé ; 5-HTT : transporteur de la sérotonine ; DMO : densité minérale osseuse ; HR : hasard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; IM : intramusculaire ; IMAO : inhibiteurs de la monoaminoxydase de type A ; IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; MCS : mental component summary ; OMS : organisation mondiale de la santé ; OR : odds ratio ; SF-12 : 12-Item Short-Form Health Survey ; TDM : trouble dépressif majeur

Tableau 24

L'étude sur la relation entre la maladie dépressive et la fragilité osseuse (DMO diminuée, fractures de fragilité)

Etude transversale de base communautaire analysant la relation entre la dépression et la DMO ; l'échantillon stratifié par groupes d'âge se compose de 1999 hommes de 65 ans à 92 ans (âge moyen 72 ans), issus de l'étude de cohorte hongkongaise sur l'ostéoporose Mr Os ; la dépression est définie par un score GDS de 8 et plus [162]

- 8.5% (169/1999) des participants ont une dépression, aucun d'entre eux n'est ou n'a été usager d'ISRS ; la prévalence de l'usage d'antidépresseurs autres que les ISRS, du tabagisme, des maladies cardiovasculaire et pulmonaire chronique obstructive est statistiquement significativement supérieure chez les sujets avec dépression ; la proportion d'usagers de corticoïdes oraux ou inhalés, bisphosphonates, diurétiques thiazydiques, la consommation d'alcool, le poids, l'âge ne sont pas statistiquement significativement différents entre sujets avec dépression et sujets sans dépression ; la supplémentation calcique et le score d'activité physique à l'échelle PASE sont statistiquement significativement supérieurs chez les sujets sans dépression
- la DMO moyenne chez les sujets avec dépression est 2% (40 mg/cm^2) inférieure à celle des sujets sans dépression, avec un RR ajusté d'avoir un T score de -1 ou moins égal 1.4 (IC95%, 1-2.1)
la DMO de la hanche totale chez les sujets avec dépression est significativement inférieure à celle des sujets sans dépression (0.7 à 0.96 mg/cm^2 versus 0.74 à 1 mg/cm^2 , $p < 0.01$)
la DMO de la colonne lombaire n'est pas significativement différente entre sujets avec dépression et sujets sans dépression
- la proportion de sujets ayant des antécédents de chute au cours des 12 derniers mois est significativement supérieure chez les sujets avec dépression 21% versus 15%, $p < 0.05$

(suite du tableau 24)

- la proportion de sujets ayant des antécédents de fracture n'est pas significativement supérieure chez les sujets avec dépression par rapport aux sujets sans dépression

Niveau de preuve scientifique 4 – Qualité sur critères de la grille de lecture d'un article épidémiologique bonne

DMO : densité minérale osseuse ; GDS : échelle de dépression gériatrique ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; PASE : physical activity scale for elderly questionnaire ; RR : risque relatif

V.2- OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS D'AUTEURS

Les résultats de la plupart des études, en particulier transversales, sont en faveur d'une association entre l'usage des ISRS et une DMO diminuée. Ceux des études longitudinales sont plus contrastés [63,121]. Les résultats de plusieurs études, en particulier longitudinales de cohorte et cas-témoins, sont en faveur d'une association entre l'usage des ISRS et un risque accru de fracture [23,63,121]. L'association entre l'usage des ISRS et un risque accru de chute est également supportée par les résultats de plusieurs études, mais pas de toutes [63,121]. Les résultats des études sur la relation entre la maladie dépressive et l'ostéoporose, le risque de chute, le risque de fracture sont contradictoires [62,63,121,162].

L'interprétation des résultats est rendue difficile du fait des limitations méthodologiques des études, en particulier des limitations inhérentes aux études épidémiologiques [63,121] :

→ La perte de densité osseuse, les fractures, les chutes peuvent potentiellement être associées à la fois à la maladie dépressive et aux antidépresseurs ISRS [63]. L'association entre les ISRS et la DMO pourrait s'expliquer par l'existence d'une association entre la DMO et la maladie dépressive elle-même, ou ses conséquences, et/ou les comorbidités l'accompagnant (*changement du métabolisme du cortisol, tabagisme, abus d'alcool, changement du poids, activité physique réduite*) [62,63,121]. Chez les usagers d'ISRS pour maladie non dépressive et les sujets en rémission de symptômes dépressifs après traitement, le risque osseux est observé inférieur au risque osseux chez les sujets en cours de traitement par ISRS pour symptômes dépressifs persistants[63].

Dans les études, les facteurs de confusion sont insuffisamment pris en compte. L'analyse des

différentes associations nécessite de contrôler les facteurs de confusion potentiels des variables analysées, de contrôler les conséquences de la dépression ou les comorbidités l'accompagnant. Les contextes de survenue de la dépression tels que les maladies somatiques pouvant induire une dépression et prédisposant elles-mêmes à une perte de densité osseuse doivent être prises en compte (*diabète, bronchopneumopathie obstructive chronique, maladies hépatiques*) [23,63,114,121]. La difficulté de contrôler les nombreux facteurs de confusion peut expliquer la divergence des résultats [121].

→ Dans les études, la dépression est diversement mesurée, ce qui peut être source de biais (*critères DSM IV, ou échelles de dépression CES ou BDI ou GDS, ou questions relatives à l'humeur de questionnaire de santé*) [63,121].

→ L'analyse de certaines études portent sur des données auto-rapportées par les participants, ce qui est source de biais [23].

→ Les résultats de l'analyse de la relation dose-effet entre les ISRS et le risque de fracture ostéoporotique sont contradictoires [23,63]. Dans certaines études, la chronologie entre l'exposition aux ISRS et la survenue d'une fracture n'est pas claire [121]. Plusieurs études montrent un risque de fracture tôt au cours du traitement plus important que le risque de fracture observé à moyen ou long terme. Un risque accru de chute tôt dans le cours du traitement, puis une action directe des ISRS sur l'os, plus tardivement dans le cours du traitement, peut expliquer la différence d'amplitude du risque de fracture [63]. Pour d'autres auteurs, cette différence d'amplitude peut ne pas être liée à une altération à long terme de la DMO, mais uniquement à un risque accru de chute[121].

→ Aucune association entre l'usage de tricycliques et la DMO n'est observée dans les différentes études portant sur la relation entre la DMO et l'usage d'antidépresseurs [154]. Cependant chez les sujets âgés, la comparaison des effets des ISRS sur le tissu osseux à ceux d'autres antidépresseurs, dont les tricycliques, peut porter sur des doses de tricycliques inférieures aux doses antidépressives de référence, du fait de leurs effets secondaires et des

interactions médicamenteuses potentielles lors de la prescription [63].

Pour certains auteurs, il ne peut être affirmé que l'association entre les ISRS et la DMO soit relative à un effet délétère des ISRS sur le tissu osseux ; il ne peut être affirmé que l'association entre les ISRS et un risque accru de fracture reflète l'association entre l'usage des ISRS et une DMO diminuée [121]. Pour d'autres, l'association entre l'usage des ISRS et la DMO est une association plausible ; elle paraît indépendante des covariables ou des facteurs de confusion majeurs, et cliniquement importante au vue de la différence de DMO observée entre usagers d'ISRS et non usagers d'antidépresseurs ou usagers d'autres antidépresseurs [62,63]. Des études prospectives et des essais cliniques randomisés de grande taille et de long terme sont nécessaires pour préciser la contribution à la perte osseuse, au risque accru de fracture et au risque accru de chute, du traitement antidépresseur, de la maladie dépressive, et des associations médicamenteuses chez les usagers d'antidépresseurs, en particulier d'ISRS [23,62,63,121,154]. Des mesures rigoureuses de la dépression et des symptômes dépressifs sont nécessaires pour l'analyse [63]. Des investigations sur le système de signalisation fonctionnel de la sérotonine dans le tissu osseux sont nécessaires. Des investigations sur les mécanismes impliqués dans la relation entre l'usage des ISRS et la DMO, en particulier chez les hommes âgés, sont nécessaires [36,62,63]. Des études d'évaluation des bénéfices d'un dépistage ostéodensitométrique et d'évaluation de l'instauration de mesures de prévention de l'ostéoporose chez les usagers d'ISRS sont également nécessaires [63]. Il est prématuré de considérer l'usage des ISRS à risque élevé de perte osseuse et de fracture, et de préconiser une ostéodensitométrie systématique à tous les usagers d'ISRS. Mais certains auteurs estiment la preuve suffisante pour recommander de pratiquer un examen ostéodensitométrique aux usagers d'ISRS, en fonction de la sévérité et de la durée des symptômes dépressifs, de la durée du traitement antidépresseur, de l'âge, des facteurs de risque additionnels d'ostéoporose et de fracture. Ils recommandent une évaluation systématique de la 25 (OH) vitamine D, de la calcémie, et si besoin une supplémentation médicamenteuse [63].

DISCUSSION

I- LA RELATION ENTRE LE DALA OU L'HYPOGONADISME ACQUIS ET LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS

I.1- LES DONNEES IDENTIFIEES

La revue des données de la littérature scientifique médicale des années 2000 à 2010 a identifié de nombreuses études sur la relation entre l'hypogonadisme acquis ou pharmaco-induit et la maladie dépressive, les symptômes psychologiques ou dépressifs, ou l'humeur chez les hommes de tous âges. Les données sur la relation plus spécifique entre le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) ou entre l'hypogonadisme acquis et la maladie dépressive à début tardif font défaut.

Les 58 études détaillées ou mentionnées dans la synthèse des données de la littérature sont d'une grande hétérogénéité méthodologique (*paragraphe I.1, chapitre résultats pages 64-80*). Elles sont hétérogènes en terme de type d'étude, de critères d'inclusion cliniques et biologiques, de définition de ces critères, et de mode de détermination ou d'évaluation de ces critères. Entre certaines études, les différences de définition de l'état d'hypogonadisme et/ou du caractère majeur/mineur, sévère/léger des troubles dépressifs analysés sont importantes. Le niveau de preuve scientifique global des 32 études citées dans les revues de la littérature et incluses dans la synthèse paraît faible (*suivant la gradation de l'HAS/Anaes en annexe 3*). Le niveau de preuve scientifique estimé des 26 études directement analysées est globalement faible (*20 études estimées de niveau de preuve 4, 3 de niveau 3, 3 de niveau 2*).

Les résultats des 58 études sont discordants. Du fait de l'hétérogénéité méthodologique des études, leurs résultats sont parfois difficilement comparables. Il peut cependant être considéré que les résultats de 34% des 58 études ne sont pas en faveur de l'existence d'une association entre les niveaux de testostérone endogène et les symptômes ou les troubles dépressifs. A l'inverse, les résultats de 66% des 58 études suggèrent ou n'excluent pas l'hypothèse d'une

relation causale entre des niveaux de testostérone endogène bas et l'existence ou la survenue de symptômes ou de troubles dépressifs. En particulier parmi ces études, les résultats de 35% des 26 études directement analysées suggèrent l'absence de différence de la prévalence ou de l'incidence des symptômes ou des troubles dépressifs entre les hommes hypogonadiques et les hommes eugonadiques ; ou ils suggèrent l'absence de différence des niveaux de testostérone circulante entre les hommes exempts de symptômes ou de troubles dépressifs et les hommes ayant des symptômes dépressifs, ou un trouble dépressif caractérisé dont le trouble dépressif majeur. A l'inverse, les résultats de 65% des 26 études directement analysées suggèrent ou n'excluent pas une association entre l'hypogonadisme acquis ou pharmaco-induit et l'existence ou la survenue de symptômes dépressifs cliniquement significatifs, de troubles dépressifs caractérisés pour certains de bas grade ou sévères, ou d'un trouble dépressif non pathologique. La discordance des résultats pourrait être expliquée par l'hétérogénéité méthodologique de l'ensemble des études, le manque de sélectivité des critères d'inclusion cliniques et biologiques, l'absence de distinction des phénotypes dépressifs à l'évaluation de la relation causale en terme d'âge de début et de présentation clinique. Ces éléments pourraient expliquer le fait qu'aucune méta-analyse n'ait été identifiée. Dans certaines études "négatives" directement analysées, les seuils de définition de l'hypogonadisme sont globalement supérieurs à ceux des études "positives", et certains sont supérieurs aux valeurs limites communément acceptées. Dans certaines études le statut androgénique est établi sur la seule valeur de la testostéronémie totale, marqueur imparfait de la baisse d'imprégnation tissulaire en androgènes et non représentative du niveau de testostérone biologiquement disponible ou directement bioactive. Ainsi chez des hommes de 50 ans et plus affectés par une dépression caractérisée, l'observation de niveaux de LH tendant à être supérieurs à ceux des hommes contrôles, alors que les niveaux de testostéronémie totale ne diffèrent pas entre les deux groupes, n'exclut pas totalement l'hypothèse d'un lien entre le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire et la dépression (*tableau 13*) [72].

I.2- LES OBJECTIFS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Les études incluses dans la synthèse des données de la littérature sur la relation entre le DALA ou l'hypogonadisme acquis et les troubles ou les symptômes dépressifs ne permettent pas de vérifier formellement les objectifs de l'analyse de la littérature. Le **caractère cliniquement significatif des symptômes psychologiques constitutifs du DALA, supposé susceptible de réaliser un trouble dépressif caractérisé**, ne peut pas être formellement vérifié. L'hypothèse d'une **relation entre la baisse de l'imprégnation en androgènes chez les hommes d'âge mûr et âgés et le développement d'un trouble dépressif tardif caractérisé** ne peut pas être formellement évaluée :

Il n'a pas été trouvé d'évaluation, sur critères DSM ou scores aux échelles de dépression, des symptômes dépressifs de sujets ayant un diagnostic préalable de DALA. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que l'existence du DALA, en tant que syndrome ou entité clinique dont la symptomatologie traduit le déclin lié à l'âge des niveaux d'androgènes, reste controversée. Alors que d'après les données de l'analyse préliminaire de la littérature, le caractère tardif du début de la maladie dépressive fait de ce sous-type de la maladie une conséquence plausible du déclin lié à l'âge des niveaux d'androgènes, du point de vue épidémiologique, clinique et biologique, seule une étude analyse la dépression tardive. Elle est observée associée aux niveaux de testostérone endogène bas. La méthodologie établie pour la présente synthèse des données de la littérature n'a pas permis d'évaluer le niveau de preuve scientifique de cette étude, ni la qualité de l'article (*étude sur le trouble dysthymique tardif citée dans les revues de la littérature mais non directement analysée, tableau 2*). Alors que la dépression tardive est décrite comme ayant tendance à une moins bonne réponse, voire à un risque de résistance au traitement pharmacologique antidépresseur, la réponse au traitement des troubles dépressifs analysés n'est pas prise en compte dans ces études. L'absence de définition standardisée de la dépression tardive pourrait expliquer le manque d'études sur sa relation potentielle avec la baisse liée à l'âge de l'imprégnation en androgènes.

Trois études analysent l'influence du polymorphisme génétique du récepteur des androgènes dans la relation entre les niveaux de testostérone endogène et la dépression (*tableau 4, tableaux 6 et 11*) [125,150]. Leurs résultats, d'un niveau de preuve scientifique faible, supportent l'hypothèse d'une **vulnérabilité au développement d'un trouble dépressif caractérisé, liée au déclin des niveaux de testostérone** :

Il est possible que les hommes porteurs du trait génétique d'une activité transcriptionnelle accrue du gène CAG du récepteur des androgènes soient à risque accru de dépression, quand le niveau de testostérone circulante s'abaisse sous un seuil donné.

Les études incluses dans la synthèse des données de la littérature, sur la relation entre le DALA ou l'hypogonadisme acquis et les troubles ou les symptômes dépressifs, ne portent pas spécifiquement sur la dépression tardive, et leurs résultats sont discordants. Cependant, certains résultats n'excluent pas une possible relation entre le déclin des androgènes et le développement de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés. Des données, dont certaines sont issues d'essai randomisé contrôlé, d'études de cohorte et d'études cas-témoins présentés dans des articles de bonne et assez bonne qualité, constituent des **éléments de présomption scientifique de relation causale entre l'hypogonadisme acquis, ou pharmaco-induit, et la survenue de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés**. La présomption est de faible consistance, car les éléments de présomption causale sont présents dans peu d'études. Ces éléments sont cohérents avec les données pré-cliniques en faveur d'une implication de la dérégulation de la biosynthèse des stéroïdes neuroactifs et des neurostéroïdes, dont la testostérone, dans la genèse de symptômes majeurs de la dépression. Un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire consécutif à une dépression, également biologiquement plausible, n'est cependant pas exclu.

Ces éléments de présomption causale sont :

→ une relative cohérence des résultats de l'analyse de la relation

Toutes les études ne sont pas "positives", mais le lien est suggéré dans plusieurs études de

types et de contextes différents (*essai randomisé contrôlé, études de cohorte, études cas-témoins, études de cas, études descriptives longitudinales ou transversales*).

→ un risque de dépression en cas d'hypogonadisme acquis pouvant être observé conséquent

Dans certaines études il est observé, en cas d'hypogonadisme, un risque accru significatif de survenue d'une dépression caractérisée ou de symptômes dépressifs cliniquement significatifs, de 2.1 à 3.5 (*tableau 5*) [134,135].

→ une chronologie entre la baisse des niveaux de testostérone endogène et la survenue de symptômes de dépression, avec une possible réversibilité des symptômes dépressifs quand le niveau de testostérone endogène recouvre un certain seuil

Il est suggéré que l'exposition, au cours des années, à la baisse de l'imprégnation en androgènes pourrait induire le développement d'une dépression chronique de bas grade, comme le trouble dysthymique (*tableau 9*) [126]. Il est observé, par rapport aux scores initiaux ou aux scores du groupe placebo, une augmentation significative des scores de dépression consécutivement à une déprivation androgénique de courte et moyenne durée, avec une tendance des scores à diminuer à l'arrêt de la déprivation. Les scores de dépression restent cliniquement non significatifs chez un grand nombre des participants. La non signification clinique des scores pourrait s'expliquer par la brièveté de la déprivation androgénique, l'évaluation des symptômes à l'aide d'une échelle auto-administrée dont les résultats paraissent différer de ceux des échelles hétéro-administrées, la définition de seuils de signification clinique des scores de dépression trop élevés (*considérés cliniquement significatifs par d'autres auteurs*), et par un manque de puissance statistique (*tableaux 7 et 8*) [3,119]. De plus, les symptômes dépressifs sont suggérés spécifiques de niveaux de testostéronémie sous lesquels ils surviennent (*tableau 6*) [163]. Les niveaux de testostéronémie sous lesquels surviennent les symptômes évocateurs de DALA, dont des symptômes dépressifs, sont suggérés reproductibles pour un même individu (*tableau 7*) [74].

→ une possible relation dose-réponse entre les niveaux de testostérone endogène et les

symptômes psychologiques ou dépressifs

Dans une étude, la proportion d'hommes affectés par le symptôme "se sentir déprimé" augmente avec l'augmentation du déclin du niveau de testostérone circulante. Le symptôme est significativement associé à d'autres symptômes évocateurs d'hypogonadisme et de dépression (*sommeil perturbé, manque de concentration, perte de libido, dysfonction érectile, bouffées de chaleur*) (tableau 9) [166].

Les résultats de la méta-analyse et des essais cliniques randomisés contrôlés-placebo présentés dans la synthèse des données de la littérature sur l'efficacité antidépressive de la thérapie substitutive par testostérone n'apportent pas de **preuve indirecte d'une relation entre le déclin des androgènes et le développement de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés** (paragraphe II.1, chapitre résultats pages 84-101). Certaines données apportent cependant la présomption scientifique de l'amélioration de certains troubles dépressifs, dont les troubles tardifs, par l'administration de testostérone chez les sujets dépressifs hypogonadiques ou normaux bas (tableaux 15 et 17) [127,132,165]. Les phénotypes dépressifs concernés pourraient être les troubles de bas grade comme le trouble dysthymique, le trouble dépressif mineur, la dépression subsyndromique. La présomption est de faible consistance, car elle est issue d'un petit nombre d'essais.

Dans l'association parfois observée entre l'hypogonadisme et le trouble dépressif majeur, il se pourrait que l'hypogonadisme soit consécutif au trouble dépressif majeur (*sur critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)*). Les résultats d'une étude, citée dans les revues de la littérature, suggèrent que l'hypercortisolémie liée à la dépression majeure pourrait induire un hypogonadisme quand la dépression est sévère (tableau 2). Dans une étude cas-témoins, les niveaux de testostérone endogène chez les hommes ayant un trouble dépressif majeur d'une durée moyenne inférieure à 1 an, indistinctement tardif ou précoce, ne diffèrent pas des niveaux de testostérone observés chez les hommes sans dépression (tableau 9) [126]. Dans une autre étude cas-témoins, les hommes ayant un trouble

dépressif majeur depuis 6 ans et plus présentent des niveaux de testostérone endogène significativement inférieurs à ceux des hommes sans dépression (*tableau 9*) [96]. Ce sens de l'association est cohérent avec les conclusions de la revue de synthèse systématique sur l'efficacité de la thérapie par testostérone incluse dans la synthèse des données de la littérature sur l'efficacité antidépressive de la thérapie substitutive par testostérone (*page 88*) [131]. Il pourrait en partie expliquer les discordances de résultats des études incluant dans leur analyse le trouble dépressif majeur.

En synthèse, les études analysant la relation entre les niveaux de testostérone endogène et les troubles ou les symptômes dépressifs sont méthodologiquement très hétérogènes, d'un niveau de preuve scientifique globalement faible, et leurs résultats sont discordants. Elles ne permettent pas de vérifier formellement le caractère cliniquement significatif des symptômes psychologiques constitutifs du DALA supposé susceptible de réaliser un trouble dépressif caractérisé. Elles ne permettent pas d'évaluer formellement l'hypothèse d'une relation entre la baisse de l'imprégnation en androgènes chez les hommes d'âge mûr et âgés et le développement d'un trouble dépressif tardif caractérisé. L'existence d'une relation entre le déclin des androgènes et le développement de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés n'est pas exclue. Il existe des éléments de présomption scientifique, de faible consistance, de relation causale entre l'hypogonadisme acquis, ou pharmaco-induit, et la survenue de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés. Il est possible qu'un trait génétique du récepteur des androgènes rende certains hommes vulnérables au développement d'un trouble dépressif caractérisé, quand l'imprégnation androgénique s'abaisse. Les essais cliniques d'efficacité de la thérapie par testostérone n'apportent pas de preuve indirecte d'une relation entre le déclin des androgènes et le développement de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés. Mais ils apportent indirectement la présomption scientifique d'une relation entre l'existence d'un statut gonadique bas ou normal bas et le développement de certains troubles dépressifs, dont les troubles à début tardif. Ces présomptions sont de faible

consistance, car elles sont issues de données peu nombreuses.

II- L'EFFICACITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE PAR TESTOSTERONE SUR LES TROUBLES OU LES SYMPTOMES DEPRESSIFS

II.1- LES DONNEES IDENTIFIEES

La revue des données de la littérature scientifique médicale des années 2000 à 2010 a identifié de nombreux essais cliniques d'efficacité de la thérapie par testostérone (ThT) sur la maladie dépressive, les symptômes psychologiques ou dépressifs, ou l'humeur sans diagnostic de dépression, chez les hommes de tous âges au statut gonadique bas, normal bas, ou normal. Il manque d'essais cliniques d'efficacité de la thérapie sur la maladie dépressive tardive chez les hommes hypogonadiques. L'objectif biologique de la substitution hormonale, défini par un niveau de testostéronémie à l'efficacité et à la sécurité optimales, n'est pas établi. Pour l'heure, il est de restaurer un niveau de testostéronémie dans la moitié basse de la norme établie pour les adultes jeunes.

Les 29 essais cliniques d'efficacité de la ThT détaillés ou mentionnés dans la synthèse des données de la littérature sont méthodologiquement hétérogènes (*paragraphe II.1, chapitre résultats pages 84-101*). Ils sont hétérogènes en terme de critères d'inclusion cliniques et biologiques, de définition de ces critères, de mode de détermination de ces critères, de préparations et dosages de la testostérone exogène testés, et de définition de l'efficacité ou de mesure des bénéfices. Ils sont globalement de petite taille et de courte durée. Les taux d'abandons et de perdus de vue sont parfois importants, avec des taux d'achèvement allant de 64%, 73% à 100%. Les essais sont pour la plupart randomisés comparatifs, mais pas toujours à un placebo. Parmi les essais évaluant l'efficacité de la ThT spécifiquement chez les hommes avec diagnostic de dépression, seuls 9 essais ont pu être identifiés comme randomisés contrôlés versus placebo (*5 essais directement analysés et 4 essais issus de la méta-analyse incluse dans la synthèse*). Le niveau de preuve de ces 9 essais relève de la présomption scientifique du fait de leur faible puissance.

Ces 29 essais, 13 directement analysés et 16 inclus dans deux revues de synthèse systématique dont une avec méta-analyse, ont des résultats discordants. Les résultats de 4 des 9 essais certifiés randomisés contrôlés-placebo ne sont pas en faveur d'un effet antidépresseur de la ThT sur la dépression, dont la dépression majeure, chez des hommes définis comme hypogonadiques à eugonadiques (*tableaux 15 et 16*) [128,165]. L'effet antidépresseur est défini par le taux de réponse par rapport au placebo (*réduction du score de dépression HAM d'au moins 50% par rapport au score initial*). Les résultats de 3 des 9 essais sont en faveur d'un effet antidépresseur de la ThT substitutive (ThST) sur la dépression, dont la dépression mineure, dysthymique, et la dépression partiellement répondeuse au traitement antidépresseur, chez des hommes définis comme hypogonadiques à normaux bas (*tableaux 15 et 17*) [127,132,165]. L'effet antidépresseur est défini par le taux de rémission, le taux de réponse, ou la réduction significativement supérieure au placebo des scores de dépression et d'impression clinique globale (*rémission : score HAM-D inférieur ou égal à 7 ; réponse : réduction du score HAM-D d'au moins 50% par rapport au score initial, ou impression clinique globale très fortement à fortement améliorée*). Dans 2 essais, l'effet mesuré est possiblement en partie le reflet d'une action adjuvante de la ThST, certains des participants étant sous médicament antidépresseur (*tableau 17*) [127,132]. 2 des 9 essais analysent l'efficacité adjuvante au médicament antidépresseur de la ThST sur la dépression réfractaire, dont majeure, chez des hommes définis comme hypogonadiques à normaux bas. L'efficacité est définie par la réduction ou l'amélioration supérieure au placebo de scores d'échelles de dépression et d'impression clinique globale. Dans ces deux essais, la dépression est indistinctement potentiellement précoce et tardive, et la définition de son caractère réfractaire diffère entre les essais. Leurs résultats sont divergents. Un manque de puissance statistique et l'hétérogénéité des phénotypes dépressifs analysés pourraient expliquer leur divergence de résultats (*tableaux 16, 17*) [106,110]. Les résultats de la méta-analyse de 7 essais randomisés contrôlés-placebo, incluse dans la synthèse des données de la littérature, sont en faveur d'un effet significatif de

la ThST sur la dépression chez les sujets hypogonadiques fragiles, en terme de taux de réponse par rapport au groupe placebo (*réduction du score HAM-D d'au moins 50% par rapport au score initial*). L'efficacité de l'administration de testostérone par voie percutanée est constatée, objectivement ou subjectivement, supérieure à la voie IM (*page 85 et tableau 15*) [165]. La seconde revue de synthèse systématique d'efficacité de la ThT, incluse dans la synthèse des données de la littérature, porte sur un plus grand nombre d'essais cliniques méthodologiquement hétérogènes. Ils incluent indistinctement des sujets hypogonadiques à eugonadiques. Leurs résultats sur l'efficacité de la ThT, administrée seule, sur la dépression dysthymique, subsyndromique, ou majeure, sont contradictoires. L'usage de la ThT en adjuvant au médicament antidépresseur est suggérée plus bénéfique en cas d'hypogonadisme. La dépression majeure est suggérée non répondeuse à la ThT seule. Elle est suggérée moins répondeuse que le trouble subsyndromique à son administration en adjuvant (*page 88*) [131].

Les discordances de résultats des essais d'efficacité antidépressive et adjuvante de la ThT pourraient être expliquées par : → l'inclusion sans distinction dans certaines analyses de troubles dépressifs possiblement à début précoce, non potentiellement imputables à la baisse d'imprégnation androgénique liée à l'âge → l'inclusion sans distinction dans certaines analyses de sujets vierges de tout traitement pharmacologique antidépresseur, de sujets en cours de traitement et de sujets antérieurement traités, source de confusion entre deux actions potentielles de la ThT, adjuvante et antidépressive → l'hétérogénéité des échelles utilisées pour l'évaluation de la dépression et des symptômes dépressifs → l'hétérogénéité inter-essai du statut gonadique éligible → l'hétérogénéité inter et intra-essai des statuts gonadiques du fait d'une détermination possiblement erronée basée sur un prélèvement unique et sur la seule valeur de la testostéronémie totale, et/ou sur un seuil de définition de l'hypogonadisme trop élevé → l'administration de doses de testostérone parfois insuffisantes → la trop courte durée de certains essais, compte tenu de possibles différences significatives de délais d'action entre

les voies d'administration et les préparations de testostérone [165], bien que l'effet antidépresseur de la thérapie soit suggéré apparaître rapidement en 2 à 6 semaines chez les sujets répondeurs [131] → le manque de puissance des essais → une plausible influence du polymorphisme génétique du récepteur des androgènes sur la réponse à la ThST, non prise en compte dans les essais → l'inclusion de femmes dans certains essais.

En l'absence d'un diagnostic de dépression, l'usage de la ThST à visée psychostimulante n'est pas pertinent. Dans les essais d'efficacité randomisés contrôlés-placebo directement analysés, la ThST n'a aucun effet significatif sur l'humeur chez les hommes sans diagnostic de dépression, au statut gonadique bas ou normal bas, avec ou sans symptômes évocateurs d'hypogonadisme (*tableau 16*) [64,75,83]. Dans les essais randomisés comparatifs sans placebo, l'amélioration de l'humeur observée chez les sujets hypogonadiques sans diagnostic de dépression peut refléter un effet placebo (*tableau 18*) [70,157]. Malgré les limites de l'essai, il n'est pas observé d'effet dose de la ThST sur l'humeur chez les hommes avec hypogonadisme pharmaco-induit sans diagnostic de dépression (*tableau 18*) [60].

L'acceptabilité en pratique clinique d'une ThT percutanée ou IM de 12 mois, ou la probabilité de l'achever, est suggérée relativement correcte, de 63%. Elle pourrait être influencée par la sévérité du déficit androgénique initial et par le bénéfice symptomatique subjectif constaté en général à 3 mois. Ce bénéfice est suggéré défini par une amélioration de la dysfonction érectile isolée ou une amélioration de la dysfonction érectile combinée à la baisse de la libido initiale. La poursuite du traitement pourrait également être incitée par le bénéfice sur l'énergie et sur l'humeur, malgré l'absence d'amélioration des symptômes sexuels initiaux (*tableau 19*) [113].

II.2- LES OBJECTIFS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Parmi les essais cliniques inclus dans la synthèse des données de la littérature sur l'efficacité antidépressive de la ThST, seuls 2 essais ont pour critère d'inclusion le trouble dépressif tardif ou comparent le trouble tardif et le trouble précoce (*tableaux 17 et 18*) [108,127]. La

définition du caractère tardif du trouble dépressif analysé diffère entre les deux essais, et diffère de celle établie dans l'analyse préliminaire de la littérature (*chapitre introduction page 40*). Leur définition du trouble tardif ne paraît pas pouvoir exclure un possible trouble dépressif précoce récurrent (*âge de début après 40 ans sans épisode dépressif majeur au cours de l'année précédente [127] ; âge de début après 45 ans [108]*). Leurs résultats peuvent cependant constituer des éléments de présomption scientifique de faible consistance d'un **effet antidépresseur de la ThST sur les troubles dépressifs tardifs** de bas grade. Dans l'essai randomisé contrôlé-placebo, il est montré un effet antidépresseur de la ThST sur le trouble dysthymique tardif, chez des hommes considérés hypogonadiques ou normaux bas (*dysthymie sur critères DSM ; tableau 17*) [127]. L'effet mesuré peut impliquer, pour une part, une action adjuvante de la ThST (*3 participants sur 23 sous ISRS*). L'effet est défini par des taux de rémission et de réponse significativement supérieurs au placebo (*score HAM-D inférieur ou égal à 7, et score CGI = 1 ou 2*). Dans l'essai randomisé contrôlé versus un autre dosage de la même préparation de testostérone exogène, l'efficacité antidépressive de la ThT est suggérée supérieure sur le trouble dépressif majeur tardif, par rapport au trouble dépressif majeur précoce (*sur critère DSM et score HAM-D supérieur à 18*). Le taux de réponse du trouble tardif est significativement supérieur, et son taux de rémission est supérieur sans atteindre la signification statistique (*respectivement score HAM-D réduit de 50% et plus et score HAM-D inférieur ou égal à 7 ; tableau 18*) [108].

La méta-analyse et la revue de synthèse systématique d'efficacité de la ThT incluent très probablement indistinctement des troubles dépressifs précoces et des troubles dépressifs tardifs. Leurs résultats ne sont pas contradictoires. Ils soutiennent la nécessité d'investigations supplémentaires sur l'efficacité antidépressive et adjuvante de la ThST sur les troubles dépressifs tardifs des hommes hypogonadiques et normaux bas. L'effectif de la méta-analyse, composé de sujets âgés de 18 à 70 ans, dont 70% sont séropositifs au VIH, n'est pas représentatif de la population des hommes d'âge mûr et âgés. Elle n'établit pas la preuve de

l'efficacité antidépressive de la ThST chez les hommes d'âge mûr et âgés hypogonadiques à normaux bas. Mais elle apporte une présomption scientifique d'un effet significatif de la ThST sur les troubles dépressifs, en particulier chez les hommes fragiles, en terme de réduction des scores de dépression et non de rémission. Il n'est cependant pas exclu que cette réduction des scores de dépression reflète une amélioration de la fatigue ou de l'énergie.

Les résultats de la synthèse des données de la littérature ne supportent pas **l'hypothèse d'un effet préventif global de la ThST sur la détérioration somatique et cognitive évolutive, attribuable au DALA, supposée accompagner la dépression tardive**. D'après les données identifiées, notamment de la revue de recommandations du consensus conjoint de l'International Society for the Study of Aging Male et des essais cliniques d'efficacité inclus dans la synthèse, seules la libido et la fonction sexuelle sont statistiquement significativement améliorées avec constance par la ThST (*grade A niveau Ib suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM annexe 3*) [156]. Mais l'activité sexuelle et la satisfaction globale sont diversement modifiées par la ThST, selon les données. Elles sont observées sans lien avec la réponse à la ThST du trouble dépressif. La densité osseuse trabéculaire serait statistiquement significativement améliorée par la ThST (*grade A, niveau I-b suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM*). Mais le bénéfice osseux à long terme de la thérapie, en particulier fracturaire ostéoporotique, reste à clarifier. La force musculaire, la composition corporelle (*masses maigre et grasse*), les capacités cognitives, la qualité, joie et satisfaction de la vie sont diversement modifiées par la ThST, selon les données (*niveau de preuve 2 suivant la gradation de l'HAS/Anaes annexe 3*). L'amélioration de la qualité, joie, et satisfaction de la vie est observée plus en lien avec la réponse du trouble dépressif au traitement, qu'au type de traitement. L'amélioration par la ThST de la fonction cardiovasculaire et de la dysfonction métabolique reste à confirmer. Les scores d'évaluation de l'état de santé général, de la qualité de vie liée à la santé et des activités quotidiennes ne sont pas significativement améliorés par la ThST (*niveau de preuve 2 suivant la gradation de l'HAS/Anaes*). L'ensemble de ces

résultats pourrait être expliqué par l'hétérogénéité des critères d'inclusion et de définition du statut gonadique des participants, voire de leur statut gonadique réel, l'influence possible du polymorphisme génétique du récepteur des androgènes sur la réponse à la ThST, l'hétérogénéité des modalités de mesure des bénéfices de la ThST, la faible puissance des essais et leur courte durée.

En synthèse, les essais cliniques d'efficacité antidépressive de la ThT sont méthodologiquement hétérogènes, de petite taille, de courte durée, avec des taux de perdus de vue et d'abandons parfois importants. Les résultats sur l'efficacité antidépressive de la ThT administrée seule ou en adjuvant au médicament antidépresseur, en terme de rémission et de réponse, sont discordants. Certaines données peuvent cependant constituer des éléments de présomption scientifique d'un effet antidépresseur de la ThST administrée seule sur les troubles dépressifs tardifs de bas grade chez les hommes hypogonadiques à normaux bas. Certaines données peuvent constituer des éléments de présomption scientifique d'un effet antidépresseur de la ThST administrée en adjuvant sur les troubles dépressifs de bas grade et les troubles dépressifs réfractaires, ou partiellement répondeurs, chez les hommes hypogonadiques à normaux bas. La présomption est de faible consistance, car issue d'un petit nombre d'essais. L'acceptabilité en pratique clinique d'une ThT de 12 mois est suggérée relativement correcte, de 63%. L'objectif biologique de la ThT défini par un niveau de testostéronémie à l'efficacité et à la sécurité optimales n'est pas établi. Pour l'heure, il est de restaurer un niveau de testostéronémie dans la moitié basse de la norme établie pour les adultes jeunes. Les données ne supportent pas l'hypothèse d'un effet préventif de la ThST sur la détérioration somatique et cognitive, attribuable au DALA, supposée accompagner la dépression tardive. Les effets somatiques et cognitifs de la ThST sont disparates, de significativement améliorés avec constance, diversement améliorés selon les données, à non améliorés.

III- LA SECURITE DE LA THERAPIE SUBSTITUTIVE

La revue des données de la littérature scientifique médicale des années 2000 à 2010 met en évidence un manque d'essais cliniques dédiés à l'évaluation de la sécurité de la ThST. Elle conduit au constat que la preuve de la sécurité de la ThST n'est pas établie, et que la question de la sécurité de la ThST reste controversée, notamment concernant le risque cancéreux prostatique.

Les essais cliniques sont en majorité des essais d'efficacité de la ThST. Leur durée généralement courte ne permet pas d'évaluer la sécurité à long terme de la ThST. Les taux de perdus de vue et d'abandons parfois importants et diversement répartis entre sujets traités et sujets contrôles, et l'absence de renseignement systématique sur l'adhésion ou la compliance peuvent induire des biais de mesure des effets de la thérapie. Ces biais limitent l'évaluation de la sécurité de la ThST par une possible sous-estimation de ses effets secondaires. L'hétérogénéité des critères cliniques et biologiques d'inclusion dans les essais limitent l'évaluation de la sécurité de la ThST par une possible surestimation de ses effets secondaires. Les 4 revues de synthèse systématiques dont 3 avec méta-analyse, détaillées ou mentionnées dans la synthèse des données de la littérature évaluent l'ensemble des risques de la ThT, ou exclusivement son risque cardiovasculaire ou son risque cancéreux prostatique (*paragraphe III.1, chapitre résultats pages 106-122*). Elles incluent majoritairement ou exclusivement des essais cliniques comparatifs, randomisés ou non, d'une durée allant de 3 mois à 3 ans, ou des essais contrôlés-placebo et des séries de cas prospectives ou rétrospectives, d'une durée allant respectivement de 2 mois à 3 ans et de 6 mois à 4 ans^{1/2}. Les participants sont des hommes au statut gonadique bas à normal bas, en majorité d'âge mûr et âgés, au contexte clinique pouvant différer entre les essais. Les préparations de testostérone exogène testées, les voies d'administration et les dosages diffèrent entre les essais. Seule une méta-analyse renseigne sur l'incohérence entre les essais des effets analysés (I^2) [55]. La synthèse des données de la littérature sur la sécurité de la ThST inclut également : les données d'une étude de sécurité

contrôlée-placebo postérieure aux revues de synthèse citées ci-dessus [11], les données de publications de sociétés savantes ou associations professionnelles [18,86,156], et les effets secondaires rapportés dans les essais d'efficacité antidépressive de la ThST et dans les revues sur l'efficacité antidépressive de la ThST inclus dans la synthèse des données de la littérature (*références page 106*).

→ Les données de la synthèse de la littérature sur la sécurité de la ThST, sont concordantes sur une élévation statistiquement significative fréquente de l'hématocrite et de l'hémoglobine au cours de la ThST. L'élévation de l'hématocrite et de l'hémoglobine pourrait être dose-dépendante et d'autant plus importante que le niveau de testostérone endogène initial est bas [55,83,157]. Le risque de développement d'une hématocrite supérieure à 50% est statistiquement significativement multiplié par 3.7 [30]. Le risque de développement d'une polyglobulie est statistiquement significativement multiplié par 3.15 (I^2 entre 11 essais = 6.35%) [55].

Ces données constituent une présomption scientifique forte de l'augmentation de la viscosité sanguine par la ThST.

→ Les données sur la sécurité cardiaque, cardiovasculaire et cérébrovasculaire de la ThST sont discordantes. Dans les trois méta-analyses, la différence d'évènements cardiaques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires n'est pas significative entre les sujets traités et les sujets contrôles (*dont IDM, pontages aorto-coronariens, arythmie cardiaque I^2 entre 1 à 7 essais faible ou incalculable*) [30,55]. Dans l'étude de sécurité directement analysée les évènements cardiovasculaires sont significativement plus fréquents et sont dépendants du niveau de testostéronémie atteint [11]. Dans les essais randomisés contrôlés-placebo d'efficacité de la ThST, évaluant ou rapportant les évènements cardiovasculaires survenus chez les sujets traités, les observations sont discordantes (*fréquence cardiaque, pression artérielle, ou hypertension artérielle, oedème, décès ; tableau 20*) [64,83,108,157]. Dans les revues sur l'efficacité de la ThST, la ThST est considérée susceptible d'induire des troubles du

rythme cardiaque, ou est considérée favorable ou neutre sur la maladie cardiovasculaire. Le développement d'une rétention hydrosodée cliniquement significative et d'une hypertension artérielle est considéré rare à doses modérées de testostérone exogène. Les données sur les effets de la ThST sur les facteurs de risque cardiovasculaire sont discordantes. Dans une méta-analyse, les changements des concentrations sériques de LDL, triglycérides, de la glycémie, et de la pression artérielle ne sont pas significatifs entre les sujets traités et les sujets contrôles (I^2 entre 3 essais élevée pour l'ensemble des effets) [55]. Dans une autre méta-analyse, les concentrations de LDL et cholestérol total sont significativement diminuées [30]. Les concentrations de HDL sont significativement diminuées ou non significativement changées d'une méta-analyse à l'autre [30,55]. Dans l'étude de sécurité et les essais d'efficacité de la ThST mesurant les changements du bilan lipidique sous ThST, les effets de la ThST sur le bilan lipidique sont discordants [11,64,108,157]. Dans les revues sur l'efficacité de la ThST, la diminution de la concentration de HDL et l'augmentation de la concentration de LDL sont considérées secondaires à l'administration de testostérone à dose supraphysiologique ; l'administration de testostérone à dose physiologique est considérée sans effet significatif sur le bilan lipidique, ou est considérée susceptible d'un effet réducteur des concentrations de LDL et cholestérol total, accompagné d'une diminution non significative des concentrations de HDL et apolipoprotéines.

Ces données constituent une présomption scientifique faible d'effets cardiaques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires non significatifs de la ThST à dose physiologique. Elles constituent une présomption scientifique faible d'un effet neutre à favorable de la ThST sur certains facteurs de risque cardiovasculaire, mais avec un effet indécis sur le HDL.

→ D'après les résultats de deux méta-analyses et de la revue de synthèse systématique sur le risque cancéreux prostatique de la ThST, le risque d'élévation du PSA sanguin de plus de 1 à plus de 1.5 ng/ml ou à plus de 4 ng/ml est non statistiquement significatif et non conséquent (I^2 entre 6 et 9 essais = 0%) [55]. Son élévation moyenne pondérée est estimée à 0.3 ng/ml.

Le risque de développement ou d'aggravation de symptômes prostatiques est non statistiquement significatif et non conséquent [30]. Le risque de cancer de la prostate est non statistiquement significatif, voire il est suggéré que la ThST pourrait avoir un effet protecteur (I^2 entre 5 essais non disponible) [30,55,129]. Le grade des cancers de la prostate diagnostiqués chez les sujets traités ne paraît pas supérieur [129]. La ThST ne paraît pas induire de progression ou de récurrence du cancer chez les sujets antérieurement traités pour cancer débutant à avancé. Elle ne paraît pas favoriser l'évolution d'une néoplasie intraépithéliale de haut grade en un carcinome franc [129]. Dans les essais cliniques d'efficacité de la ThST mesurant les changements du PSA sanguin et évaluant les symptômes d'HBP sous ThST, les mesures et évaluations sont assez cohérentes avec les résultats présentés ci-dessus [64,75,83,106,108,110]. Dans les revues sur l'efficacité de la ThST, les données sur l'évolution du PSA sanguin et des symptômes d'HBP sous ThST concordent avec les résultats présentés ci-dessus. En cohérence avec ces résultats, d'après les données de la revue de recommandations du consensus conjoint de l'ISSAM, il n'existe pas de preuve concluante d'un risque accru d'HBP sous ThST (*grade C, niveau III suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM*) [156].

Les données sur le risque cancéreux prostatique dans les revues sur l'efficacité de la ThST et dans la revue de recommandations du consensus conjoint de l'ISSAM concordent, pour une partie, avec les résultats présentés ci-dessus. Il est estimé qu'aucune preuve concluante d'un risque accru de cancer de la prostate sous ThST n'est établie ou que la preuve d'un effet initiateur de la ThST sur le développement d'un cancer n'est pas établie [2,43,73,92,156]. Le risque de stimuler la croissance d'un cancer localement avancé et d'un cancer métastatique est estimé certain (*grade A, niveau II a*). Mais il est estimé qu'aucune preuve n'est établie que la ThST puisse transformer un cancer prostatique subclinique en un cancer cliniquement détectable (*grade C, niveau IV*) [156]. Pour certains auteurs, le maintien de l'imprégnation androgénique à des niveaux physiologiques pourrait même avoir un effet protecteur [2,93,98].

Toutefois pour d'autres auteurs, la croissance d'un cancer infraclinique biologiquement occulte, présent chez une majorité d'hommes de plus de 60 ans et n'évoluant en cancer clinique que chez une faible proportion d'hommes, pourrait être stimulée par la ThST [31,73,93]. De plus, la sensibilité du dosage sanguin du taux du PSA à dépister le cancer prostatique en cas d'hypogonadisme est décrite abaissée [31].

Ces données constituent une présomption scientifique forte de l'absence d'élévation significative du PSA sanguin et de l'absence de risque significatif de développement ou d'aggravation des symptômes d'hypertrophie prostatique sous ThST. La présomption de l'absence de risque accru de cancer de la prostate, en l'absence de diagnostic pré-thérapeutique de néoplasie prostatique, est faible.

En synthèse, l'évaluation de la sécurité de la ThST chez les hommes d'âge mûr et âgés au statut gonadique bas ou normal bas dispose de peu d'essais cliniques dédiés à l'évaluation de la sécurité de la thérapie. L'évaluation de la sécurité de la ThST est limitée par de possibles biais de mesure, et se limite au court et moyen terme. L'analyse des données de la littérature sur la sécurité de la ThST conduit à la présomption scientifique forte de l'augmentation, possiblement dose-dépendante, de la viscosité sanguine. Elle conduit à la présomption scientifique forte de l'absence d'élévation significative du PSA sanguin et de l'absence de risque significatif de développement ou d'aggravation de symptômes d'hypertrophie prostatique. Elle conduit à la présomption scientifique faible de l'absence de risque accru de cancer de la prostate, en l'absence de diagnostic pré-thérapeutique de néoplasie prostatique. Elle conduit à la présomption scientifique faible d'effets cardiaques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires non significatifs de la ThST à dose physiologique, et de l'effet neutre à favorable de la ThST sur certains facteurs de risque cardiovasculaire ; à l'exception de son effet sur le HDL qui reste indécis.

IV- LA VALIDITE ET LA FIABILITE DES OUTILS DE DEPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU DALA

IV.1- LE PARAMETRE CLINIQUE DU DALA

La revue des données de la littérature scientifique médicale des années 2000 à 2010 a identifié 5 questionnaires et échelles de mesure de la symptomatologie du DALA (*paragraphe IV.1, chapitre résultats pages 125-136*). Deux d'entre eux ont une version française validée. Les données des études d'évaluation identifiées ne permettent pas la détermination complète des propriétés psychométriques et/ou de la validité diagnostique/prédictive de ces questionnaires et échelles. Ces questionnaires ou échelles ne disposent pas de l'efficacité diagnostique suffisante pour le diagnostic clinique du DALA ou de l'hypogonadisme acquis.

→ L'aptitude du **questionnaire ADAM** à dépister le déficit androgénique en tant que facteur causal présumé d'un trouble dépressif, en vue du dosage hormonal, paraît limitée. Il peut cependant être une aide dans la recherche des situations cliniques favorisantes et évocatrices de DALA. Les similitudes ou le chevauchement des symptomatologies entre la dépression et le DALA pourraient expliquer la corrélation forte parfois observée entre les scores aux échelles de dépression et les résultats au questionnaires ADAM.

Une version française du questionnaire ADAM réduit à 5 items pourrait être plus adaptée que le questionnaire original pour dépister le déficit androgénique en tant que facteur causal présumé d'un trouble dépressif, en vue du dosage hormonal, bien que dans cette version réduite, un des items ait une dimension psychologique. La spécificité de cette version réduite est supérieure à celle du questionnaire original (56%). Quatre items de cette version sont, parmi les 10 items du questionnaire original, les items les plus fortement corrélés à la fraction libre de la testostérone circulante (*la fraction directement bioactive*). Mais la sensibilité de cette version réduite est insuffisante (53%) [141,143]. Des études proposent des versions quantitatives du questionnaire original, dont une française [99,143]. Elles pourraient être un outil d'évaluation de l'efficacité clinique de la ThST. La validité diagnostique de ces versions

quantitatives restent à établir.

La version française du questionnaire ADAM original, en cohérence avec les caractéristiques diagnostiques du questionnaire original, montre une bonne aptitude à dépister un déficit androgénique, avec une sensibilité de 81% et une VPN de 64%. Mais sa capacité discriminante, en particulier de la symptomatologie dépressive, est faible. Sa spécificité est de 22%, sa VPP de 39%, et son résultat est corrélé aux scores des échelles de dépression [82,143]. De plus, alors que la testostéronémie totale est recommandée en première intention pour le diagnostic biologique du DALA ou de l'hypogonadisme acquis, dans les études d'évaluation des différentes versions du questionnaire ADAM identifiées, le résultat au questionnaire n'est pas observé corrélé à la testostéronémie totale. Le résultat au questionnaire est observé faiblement corrélé aux fractions libre et biodisponible de la testostérone circulante (*tableau 22*) [22,82,94,143]. En cohérence avec ces résultats, dans la plupart des études épidémiologiques et cliniques identifiées sur le DALA, les scores totaux et les sous-scores des questionnaires ADAM et AMS ne sont pas observés associés aux niveaux de testostéronémie (*totale, fractions libre et biodisponible*). Il en est de même dans la plupart des études sur la relation entre le DALA, ou l'hypogonadisme acquis, et la dépression utilisant ces questionnaires pour mesurer les symptômes de dépression. Ces résultats pourraient être expliqués par le manque de spécificité de la symptomatologie du DALA, ou évocatrice d'hypogonadisme acquis, l'hétérogénéité des méthodes d'évaluation biologique du niveau hormonal, l'imperfection de certaines des méthodes d'évaluation biologique du niveau hormonal, et la présence dans les questionnaires d'items non statistiquement associés à la testostéronémie. Dans une étude, les seuls items du questionnaire ADAM associés à une testostéronémie significativement diminuée sont ceux relatifs à la force musculaire, ou l'endurance à l'effort, et à la capacité de travail (*tableau 12*) [137].

Pour les sujets ayant un diagnostic de dépression, il pourrait être pertinent d'évaluer l'éligibilité au dosage hormonal définie par la positivité au questionnaire ADAM associée à

une réponse positive à plusieurs des items les plus fortement corrélés à une TL basse.

→ L'**échelle AMS** paraît inapte à l'identification du déficit androgénique en tant que facteur causal présumé d'un trouble dépressif, en vue du dosage hormonal. L'échelle peut cependant être utilisée comme outil d'évaluation de l'efficacité clinique de la ThST sur la qualité de vie. Comme pour le questionnaire ADAM, les similitudes ou le chevauchement des symptomatologies entre la dépression et le DALA pourraient expliquer la corrélation forte parfois observée entre les scores aux échelles de dépression et les résultats à l'échelle. Le manque de capacité de l'échelle AMS à distinguer une symptomatologie de dépression d'une possible symptomatologie de déficit androgénique est suggérée dans une étude d'évaluation de la version japonaise de l'échelle, chez des patients de consultations spécialisées du DALA et d'urologie ; bien que cette version japonaise de l'échelle ne soit pas validée, et qu'un hypogonadisme consécutif à la dépression chez les sujets dépressifs ne soit pas exclu (*trouble dépressif majeur sévère chez 25%*) [164].

Les propriétés psychométriques de l'échelle AMS originale sont décrites comme bonnes. Sa capacité à mesurer un phénomène similaire à celui mesuré par le questionnaire ADAM, et à prédire les résultats au questionnaire ADAM, pourrait refléter sa capacité à dépister un déficit androgénique. Cependant, dans l'étude évaluant cette capacité à dépister un déficit androgénique, la version traduite du questionnaire ADAM à laquelle l'échelle est comparée n'est pas validée [68]. Cette aptitude de l'échelle AMS originale à dépister un déficit androgénique reste à établir. La validité interne des mesures de la version française de l'échelle, évaluée dans une des études identifiées, paraît bonne. Ses mesures sont similaires à celles de versions validées d'autres pays européens. Elles sont corrélées aux résultats du questionnaire ADAM. Mais les mesures faites par l'échelle AMS sont également corrélées aux scores de dépression et d'anxiété. De plus les résultats d'une autre étude d'évaluation de la version française de l'échelle AMS, suggèrent l'absence de corrélation entre l'échelle et la testostéronémie (*totale et fraction biodisponible*) [105,112]. Dans une des études identifiées

sur le DALA, les sous-scores des domaines psychologiques et somatiques de l'échelle AMS, mais pas le score du domaine sexuel, sont observés prédictifs de la testostéronémie totale et des concentrations de la fraction biodisponible, alors que les symptômes communément admis comme les plus évocateurs de DALA sont sexuels (*version en anglais*) [76]. Il est suggéré dans l'étude, que la prise en compte conjointe du score AMS, de l'âge (*plus de 50 ans*) et de l'IMC (*plus de 27*) pourrait conférer à l'échelle une bonne validité diagnostique, avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 71% chez les sujets de plus de 55 ans avec un IMC supérieur ou égal à 28 (*chapitre introduction page 18*) [76]. Ce résultat suggère une utilité restreinte de l'échelle AMS pour l'identification du déficit androgénique, en terme d'éligibilité des candidats à une évaluation à l'aide de l'échelle.

Pour les sujets ayant un diagnostic de dépression, il pourrait être pertinent d'évaluer l'éligibilité au dosage hormonal définie par "la positivité" du score AMS et "la positivité" de plusieurs des trois items potentiellement plus spécifiques de DALA (*items sur les symptômes relatifs aux douleurs articulaires, la sudation et la pousse de la barbe*).

→ L'**échelle HRS** a été élaborée à partir des items observés corrélés à la testostéronémie totale [160]. Sans domaine de symptômes psychologiques, elle pourrait être un bon outil pour l'identification du déficit androgénique en tant que facteur causal présumé d'un trouble dépressif, en pratique clinique. Elle reste à valider.

Dans les études d'évaluation identifiées, l'aptitude des **questionnaires MMAS et CSSAM** à détecter les hommes hypogonadiques est observée insuffisante. Le seuil de définition de l'hypogonadisme élevé dans l'étude d'évaluation du questionnaire CSSAM pourrait en partie expliquer ce résultat [101,102].

IV.2- LE PARAMETRE BIOLOGIQUE DU DALA

Le diagnostic de DALA ou d'hypogonadisme acquis repose sur l'évaluation biologique du niveau de testostérone endogène, du fait du manque de spécificité de la symptomatologie et du manque de spécificité des outils d'évaluation clinique du déclin hormonal. Les outils de

l'évaluation biologique actuellement disponibles sont basés sur la détermination du niveau de testostérone circulante. Elle rend imparfaitement compte de la baisse de l'imprégnation tissulaire en androgènes.

Peu d'études d'évaluation du dosage hormonal ont été identifiées. Leur niveau de preuve scientifique est faible. Leurs résultats sont concordants avec les données des revues de la littérature identifiées. Les données sur la fiabilité du dosage de la testostérone circulante suggèrent l'absence de variations circadiennes significatives de la testostéronémie totale chez les hommes d'âge mûr et âgés hypogonadiques [42]. Elles suggèrent l'existence de variations hebdomadaires et mensuelles significatives de la testostéronémie totale et de sa fraction libre [38,142]. Cependant le possible maintien des variations circadiennes chez certains hommes d'âge mûr et âgés restant communément admis, la restriction d'horaire du prélèvement sanguin chez les hommes présumés hypogonadiques reste recommandée [18,156]. Les variations d'un jour à l'autre de la testostéronémie imposent de répéter le dosage hormonal. La fiabilité et la précision de la mesure des fractions de la testostérone circulante sont décrites comme hétérogènes selon les méthodes de dosage utilisées. Les données sur la fiabilité et la précision des méthodes de dosage soutiennent la pratique du dosage de la testostéronémie totale en première intention, bien que sa mesure ne reflète pas le niveau de testostérone directement bioactive [18,38,156]. La mesure par les méthodes de référence des niveaux sériques de testostérone libre et biodisponible est inaccessible en laboratoire de ville, et leur mesure par les méthodes les plus utilisées en laboratoires de ville est unanimement déconseillée [18,47,85,116,46,156,159]. Cependant, les méthodes de dosage de la testostéronémie totale décrites comme les plus utilisées en pratique de routine, sont observées et décrites dans la littérature comme manquant de précision pour les niveaux de testostérone totale très bas et normaux bas (*kits de dosage immunologique direct et plateformes d'immunoanalyse automatisées, par opposition au dosage immunologique manuel avec extraction*) [18,25,38,47,116]. Une évaluation de la fraction libre de la testostérone circulante est

recommandée en cas de testostéronémie totale limite basse. Le calcul de son niveau présenterait de grandes différences selon l'équation utilisée, et pourrait être surestimé en cas de DALA [47]. Mais l'estimation du niveau sanguin de la testostérone libre par son calcul, à partir des concentrations mesurées de la testostérone totale et de la SHBG, est estimée préférable au dosage par les méthodes actuellement courantes en laboratoire de ville (*grade A, niveau II b suivant la gradation du consensus conjoint de l'ISSAM annexe 3*) [18,85,146,156,159].

Le dosage de la testostérone salivaire pourrait permettre une évaluation de l'imprégnation en androgènes un peu moins imparfaite que ne l'est l'évaluation de la testostéronémie totale. Le dosage de la testostérone salivaire est décrit dans la littérature comme un substitut fiable du dosage de la testostérone libre sérique. Mais son usage n'est pour l'heure pas recommandé (*grade B, niveau III*) [47,48,156]. Les résultats des études d'évaluation du dosage de la testostérone salivaire identifiées sont concordants avec ces données. Le dosage couplé de la testostérone et du cortisol par spectrométrie de masse est suggéré fiable et précis [95,103]. Ce dosage couplé pourrait permettre le diagnostic différentiel et/ou étiologique présumé entre un trouble dépressif et un DALA, ou une symptomatologie évocatrice d'hypogonadisme.

Une étude suggère l'essai thérapeutique comme alternative à l'absence de mesure des niveaux de testostérone tissulaire et au manque de précision du dosage de la testostéronémie [20]. Il ne paraît pas pertinent pour le dépistage du déficit androgénique en tant que facteur causal présumé d'un trouble dépressif, en pratique clinique.

Les seuils de testostéronémie communément admis, établis à partir d'une population d'hommes jeunes en bonne santé, sont possiblement inappropriés pour les hommes d'âge mûr et âgés. Des normes de référence pour les hommes d'âge mûr et âgés pourraient être établies à partir des études de corrélation entre les niveaux de testostérone endogène et la symptomatologie évocatrice d'hypogonadisme, dans cette population.

V- LE RISQUE OSSEUX LIÉ A L'USAGE DES ISRS CHEZ LES HOMMES DEPRESSIFS AYANT UN DALA

Dans une étude de population américaine, le déclin de la testostéronémie totale et de sa fraction libre chez les hommes âgés de 40 à 69 ans est estimé respectivement à 14.5 et 27% par décennie (*page 27*) [148]. Dans des études de population et/ou de patients de centres de soins primaires européennes, la prévalence d'une testostéronémie totale inférieure à 10.4 et 11 nmol/l chez les hommes âgés de 40, 45 ans à 72, 79 ans est estimée à 19 et 17% (*page 30*) [120,163]. Alors que le déficit androgénique lié à l'âge est associé à l'ostéoporose masculine liée à l'âge, à un risque accru de chute, et possiblement à un risque accru de fracture ostéoporotique, la revue des données de la littérature scientifique médicale des années 2000 à 2010 n'a pas identifié d'étude évaluant le risque osseux lié à l'usage des ISRS chez les hommes dépressifs avec diagnostic de DALA ou d'hypogonadisme acquis. Les études identifiées dans la littérature, nombreuses, analysent de manière plus générale la relation entre l'usage des ISRS et la fragilité osseuse, et l'impact de la maladie dépressive elle-même sur la fragilité osseuse, chez des sujets jeunes, d'âge mûr, et plus âgés (*21 études sur la relation entre usage des ISRS et fragilité osseuse, 26 études sur la relation entre maladie dépressive et fragilité osseuse ; paragraphe V.1, chapitre résultats pages 147-158*).

Ces études, au niveau de preuve scientifique hétérogène, sont composées d'effectifs souvent de grande taille, le plus souvent mixtes avec une majorité de femmes, et plus rarement exclusivement masculins. Leurs résultats sont discordants, mais ils n'excluent pas un rôle délétère, biologiquement plausible, des ISRS sur le tissu osseux. L'interprétation des résultats est limitée par : → le fait qu'une faible proportion des études analyse simultanément les changements de la densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture, pouvant contribuer à établir le risque fracturaire consécutif aux changements de la DMO (*7 études sur 46*) → la mixité des effectifs avec une influence possible du genre sur la relation entre usage des ISRS et risque de fracture, et entre dépression et DMO, → de possibles biais de mesure

relatifs à l'exposition au traitement antidépresseur, au diagnostic de la dépression, à la non prise en compte de tous les facteurs de confusion ou facteurs de risque de fragilité osseuse pertinents. Ces biais peuvent en grande partie expliquer les discordances de résultats. Néanmoins, parmi les études directement analysées, des études de causalité (*de cohorte et cas-témoins*), dans des articles de bonne et assez bonne qualité, observent un risque statistiquement significatif jusqu'à 2 fois plus élevé de fracture de fragilité lié à l'usage des ISRS [23,114,154,155]. Comparativement, ce risque est observé similaire à celui des glucocorticoïdes [114]. Le risque de fracture augmente avec le degré d'inhibition de la recapture de la sérotonine exercée par l'antidépresseur [154]. Une relation dose-réponse significative est observée entre la prise journalière d'ISRS et l'incidence de fractures de fragilité ou de fractures en différents sites, dont des sites classiques d'ostéoporose. Il est observé une chronologie entre l'usage des ISRS et le risque de fracture de la hanche ou du fémur, avec une réversibilité progressive à l'arrêt de l'exposition. Comparativement, la relation dose-réponse est inconstante pour les autres psychotropes, dont les tricycliques (*tableau 23*) [23,114,154,155]. Dans des études de niveau de preuve moindre, la DMO ajustée à la hanche, à la colonne lombaire, et au col fémoral est estimée diminuée de 4 à 6% chez les usagers des ISRS. Elle est observée inférieure à celle des usagers de glucocorticoïdes [36,62,114]. Parmi les études citées dans les revues de la littérature identifiées, une méta-analyse de 4 études estime le risque relatif combiné de fracture 33% supérieur chez les usagers d'ISRS, par rapport aux usagers d'antidépresseurs non ISRS [121]. Dans d'autres études, le risque de fracture de la hanche est observé 1.42 à 2.4 fois plus élevé chez les usagers d'ISRS, par rapport aux sujets contrôles [63,121].

Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour clarifier l'implication de la sérotonine dans la régulation du tissu osseux, la relation entre l'usage des ISRS et la fragilité osseuse, et entre la maladie dépressive et la fragilité osseuse. L'adoption de mesures de prévention de l'ostéoporose chez les hommes d'âge mûr et âgés dépressifs, à l'instauration et

au suivi du traitement par ISRS, paraît cependant raisonnable, d'autant plus s'ils présentent un hypogonadisme acquis. Elles devraient consister en une évaluation des concentrations sanguines du calcium et de la vitamine D, une supplémentation calcique et vitaminique si nécessaire, une évaluation de la DMO si indiquée, et la lutte contre les facteurs de risque d'ostéoporose.

VI- LES PROPOSITIONS POUR L'AVENIR

Des investigations supplémentaires sur la relation causale entre le DALA ou l'hypogonadisme acquis et la dépression, sur l'efficacité antidépressive de la ThST, administrée seule et en adjuvant, et sur la sécurité de la ThST sont nécessaires. Elles devraient être sous forme d'études longitudinales de cohorte et cas-témoins, d'essais cliniques randomisés contrôlés de grande taille et longue durée, et sous forme de méta-analyses.

L'analyse de la relation causale et de l'efficacité antidépressive de la ThST devrait plus précisément porter sur la dépression tardive. Il est essentiel qu'une définition standardisée de la dépression tardive et de la dépression réfractaire soit établie. Dans les deux essais cliniques d'efficacité de la ThST portant sur la dépression tardive, l'âge de début de la dépression est fixé à après 40 ans pour l'une et 45 ans pour l'autre. D'après l'analyse préliminaire de la littérature, la dépression est définie comme survenant après 55, 60, ou 65 ans chez un sujet sans antécédents de dépression. Dans l'analyse préliminaire de la littérature, l'âge de début du déclin androgénique est établi à 30-40 ans, avec un déclin de la fraction libre de la testostérone circulante de 1 à 2.8% par an. Le déficit androgénique est décrit et suggéré comme apparaissant le plus souvent après 50-60 ans, et la prévalence du DALA est décrite et suggérée augmenter significativement après 60 ans. Nous proposons ainsi de définir la dépression tardive comme débutant après l'âge de 55 ans chez un sujet sans antécédents de dépression.

L'analyse de la relation causale, de l'efficacité de la ThT et de sa sécurité devrait porter chez les hommes au statut gonadique bas à normal bas. D'après les résultats des études sur la

relation causale directement analysées, les seuils de définition de l'état d'hypogonadisme acquis paraissant plus adéquats sont une testostéronémie totale inférieure à 7 nmol/l, ou comprise entre 7 et 10.4 nmol/l et associée à une concentration de sa fraction libre inférieure à 0.225 nmol/l, une concentration de sa fraction biodisponible inférieure à 3.8 nmol/l. D'après les données sur la sécurité de la ThST, en particulier sur la viscosité sanguine, le système cardiovasculaire et les facteurs de risque cardiovasculaire, nous proposons d'établir le niveau maximum de restauration de la testostéronémie totale par la thérapie substitutive à 17.4 – 18.7 nmol/l. Les modalités de prise en charge et de suivi de la ThST restent à définir de manière consensuelle.

L'analyse de la relation causale et de l'efficacité antidépressive de la ThST devrait distinguer la dépression mineure, dysthymique et subsyndromique, de la dépression majeure (*sur critères DSM*). Elle devrait distinguer la ThST administrée seule de la ThST administrée en adjuvant. La durée moyenne de la dépression devrait être prise en compte. Les critères de définition des phénotypes dépressifs, de définition du syndrome de DALA, les seuils de définition de l'hypogonadisme, et les modalités de détermination du niveau de testostérone endogène incluant une confirmation du résultat du dosage de la testostérone, devraient être standardisés. Il serait pertinent que le polymorphisme des gènes du récepteur des androgènes et la sensibilité de la dépression au traitement pharmacologique antidépresseur puissent être pris en compte. L'efficacité de la thérapie sur la dépression devrait être définie et mesurée de manière standardisée. Les échelles hétéro-administrées paraissent préférables aux échelles auto-administrées pour l'évaluation de la dépression.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de :

→ confirmer les éléments de présomption de relation causale, ou clarifier la force et le sens de la relation entre la baisse d'imprégnation androgénique liée à l'âge et la maladie dépressive tardive, et préciser les phénotypes dépressifs concernés

→ confirmer la présomption de l'efficacité de la ThST administrée seule sur la maladie

dépressive tardive chez les hommes au statut gonadique bas ou normal bas, et préciser les phénotypes dépressifs concernés

→ confirmer la présomption de l'efficacité adjuvante de la ThST sur la dépression réfractaire, ou insuffisamment répondeuse, chez les hommes au statut gonadique bas ou normal bas, et préciser les phénotypes dépressifs concernés

→ clarifier la sécurité de la ThST et les bénéfices de la ThST sur la détérioration somatique et cognitive, attribuable au DALA, supposée accompagner la dépression tardive

La relation entre le niveau de testostérone endogène et les facteurs de risque cardiovasculaire, le risque ostéoporotique et fracturaire, la dysfonction cognitive est à clarifier.

Les bénéfices de la ThST sur le risque fracturaire ostéoporotique, la fonction cognitive sont à établir. Les bénéfices et les risques de la ThST sur la fonction cardiovasculaire et les facteurs de risque cardiovasculaire sont à clarifier. Les effets de la ThST sur le risque cancéreux prostatique sont à clarifier.

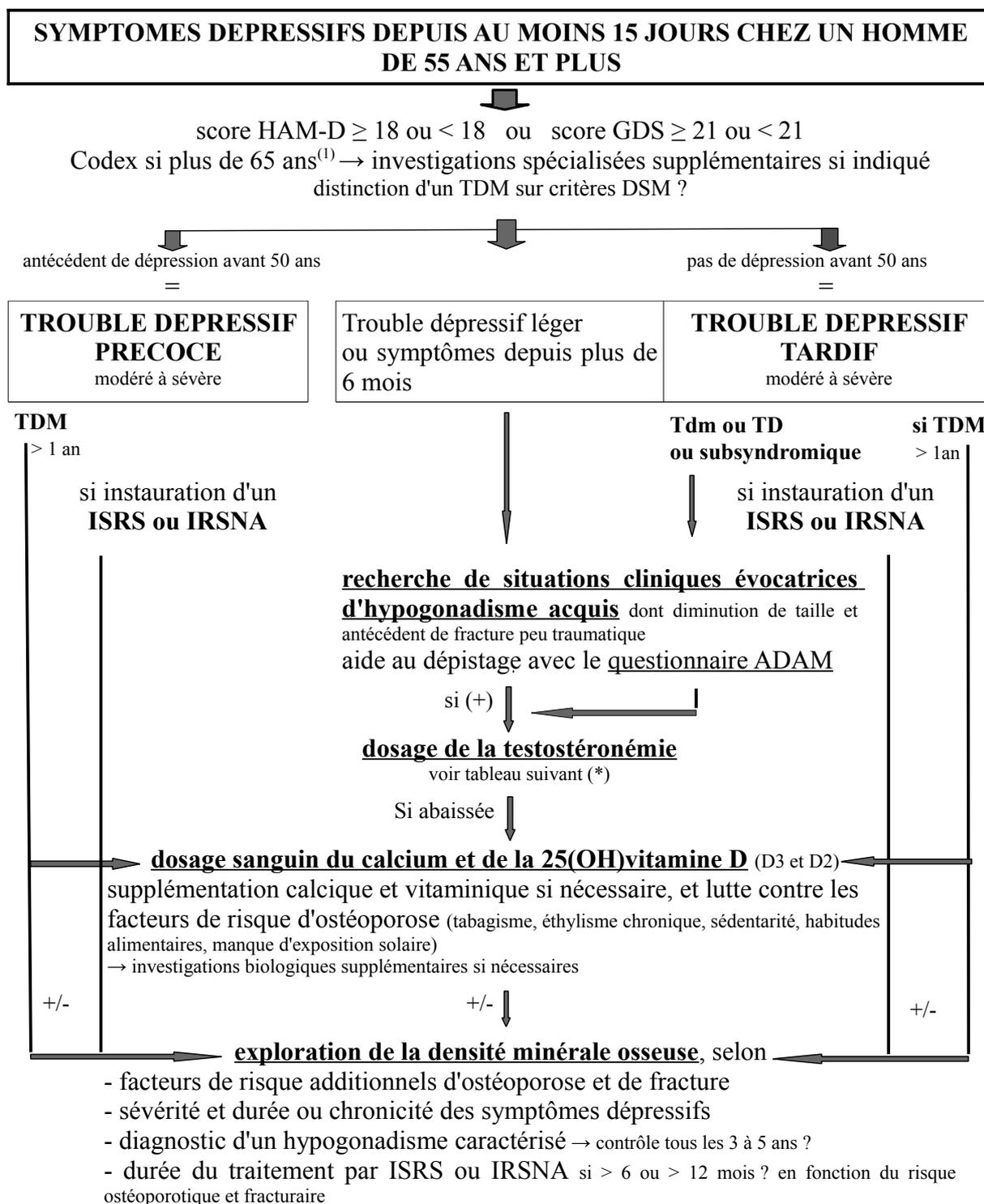
L'étude des conséquences somatiques et neuropsychologiques potentielles de la baisse d'imprégnation androgénique liée à l'âge, l'évaluation des bénéfices de la ThST sur ces signes et symptômes, et la confirmation/clarification de la sécurité de la ThST nécessitent des investigations cliniques conçues pour leur exploration propre, et nécessitent des travaux de synthèse dédiés à chacun de ces objectifs.

→ De plus, des investigations sont nécessaires sur la relation entre l'usage des ISRS et la fragilité osseuse, en particulier chez les hommes avec diagnostic de DALA ou d'hypogonadisme acquis. La part de la dépression dans cette relation est à clarifier. Les modalités de préventions de l'ostéoporose masculines sont à standardiser. Les bénéfices des mesures de prévention de l'ostéoporose chez les hommes de 55 ans et plus à l'instauration et au suivi du traitement par ISRS sont à évaluer.

Il est nécessaire de pouvoir disposer d'outils de dépistage clinique du déficit androgénique ayant une bonne validité prédictive, pour un recours efficient au dosage hormonal dans un

contexte de dépression. Des versions des questionnaires déjà existants, adaptées au contexte clinique de dépression pour une meilleure détermination de l'éligibilité au dosage hormonal, pourraient être évaluées.

A l'issue des conclusions de la synthèse, nous proposons l'arbre décisionnel suivant :



(1) : pour diagnostic différentiel d'un début de démence, test Codex en annexe 8 ; DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; GDS : échelle de dépression gériatrique ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; IRS(NA) : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (et de la noradrénaline) ; qADAM : questionnaire androgen deficiency in aging male(s) ; TD : trouble dysthymique ; TDM : trouble dépressif majeur ; Tdm : trouble dépressif mineur

TROUBLE DEPRESSIF REFRACTAIRE OU INSUFFISAMMENT REPONDEUR

TROUBLE DEPRESSIF TARDIF
avec diagnostic de DALA

TROUBLE DEPRESSIF TARDIF
sans diagnostic de DALA
ou TROUBLE DEPRESSIF PRECOCE
ou TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR

↓

ThST adjuvante ?

↓

consultation spécialisée de psychiatrie

sauf contre-indication

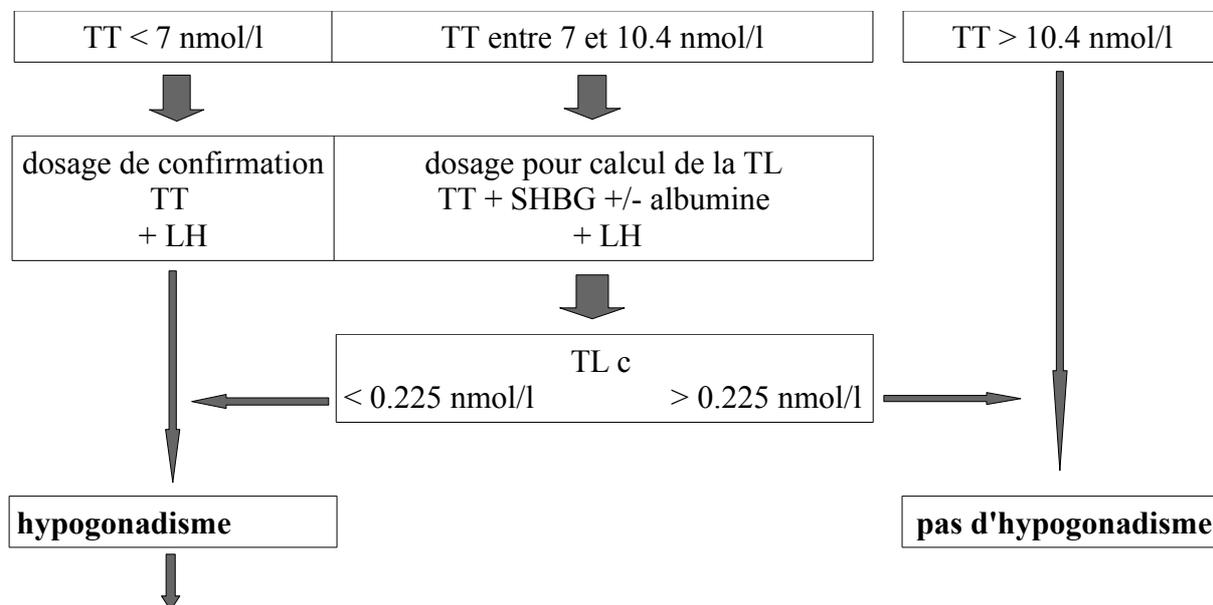
- prise en charge multidisciplinaire
- avec pour objectif biologique thérapeutique une TT ne dépassant pas 17.4 – 18.7 nmol/l

DALA : déficit androgénique lié à l'âge ; ThST : thérapie substitutive par testostérone ; TT : testostérone totale

DOSAGE DE LA TESTOSTERONEMIE (*)

au mieux par radioimmunologie manuelle avec extraction, sinon par immunologie directe

en dehors d'un épisode aigu
le matin à jeun avant 11 heures
après interruption d'une supplémentation en DHEA éventuelle
calcul d'emblée de la TL en cas d'obésité



en cas de suspicion d'hypogonadisme secondaire
ou de TT < 5.2 nmol/l

- prolactinémie
- saturation en fer
- IRM de la selle turcique

DHEA : déhydroépiandrostérone ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LH : hormone lutéostimulante ; SHBG : sex hormone-binding globulin ; ThST : androgénothérapie substitutive par testostérone ; TL c : testostérone libre calculée ; TT : testostérone totale

VII- LES FORCES ET LES FAIBLESSES DU TRAVAIL

Il s'agit de la première thèse de médecine générale de langue française sur la question de la maladie dépressive en lien avec la baisse d'imprégnation androgénique liée à l'âge, et sur la place potentielle de la ThST dans ce contexte clinique. Elle fait également le point sur les modalités de dépistage et de diagnostic du déclin androgénique en pratique clinique. Elle propose une synthèse des données de la littérature scientifique médicale de langue française et anglaise des années 2000 à 2010, et rend compte des données antérieures identifiées dans les revues de la littérature analysées. La synthèse des données de la littérature et les conclusions proposées se conforment aux critères de la médecine basée sur la preuve. Le niveau de preuve scientifique des données et la qualité des articles et documents dont sont issues les données sont pris en compte. Le niveau de preuve scientifique et la qualité des articles et documents ont été estimés suivant les recommandations de l'HAS/Anaes.

La thèse met en lumière la nécessité de critères d'inclusion plus sélectifs pour l'analyse de la relation causale entre le DALA ou l'hypogonadisme acquis et la maladie dépressive chez les hommes d'âge mûr et âgés. Notamment, elle met l'accent sur la nécessité de prendre en compte le caractère tardif de la maladie. Elle peut contribuer à la définition de ces critères cliniques et biologiques. De manière complémentaire, la thèse aborde la question de l'ostéoporose masculine en lien avec la baisse d'imprégnation androgénique liée à l'âge, et tente de contribuer à clarifier le risque ostéoporotique et fracturaire ostéoporotique de l'administration des ISRS dans un contexte présumé de déficit androgénique. Il est proposé un arbre décisionnel de prise en charge des hommes de 55 ans et plus présentant un trouble ou des symptômes dépressifs, applicable en pratique clinique. L'arbre décisionnel propose d'intégrer la dimension du risque ostéoporotique de la population des hommes de 55 ans et plus, et du risque accru ostéoporotique non exclu lié à l'usage des ISRS et à la dépression.

La synthèse des données de la littérature est narrative. Des biais d'information et de mesure ne sont pas exclus, liés à : → la limitation de la période de recherche bibliographique, en

particulier la méconnaissance de données datant d'après décembre 2010, → aux limitations bibliographiques établies dans un second temps pour l'analyse préliminaire de la littérature, pour l'évaluation de la sécurité de la ThST, et pour l'évaluation du bénéfice préventif global supposé de la thérapie sur la détérioration somatique et cognitive du DALA, → la mention dans la synthèse des données de la littérature de résultats d'études citées dans les revues de la littérature mais non directement analysées, limitant leur prise en compte dans les conclusions → la réalisation individuelle non collégiale de la sélection des références bibliographiques, de l'analyse et synthèse des données, de l'estimation de la qualité des articles et documents, de l'estimation du niveau de preuve scientifique des données, et des conclusions. Cependant les conclusions de la présente synthèse sont concordantes avec celles d'autres auteurs, mais pas de tous.

Quatre thèses de médecine de langue française sur la question de "l'andropause" ont été identifiées. Aucune n'aborde la question de la maladie dépressive en lien avec le déclin androgénique, d'après leur titre. Sur la base du résumé ou du fait de l'inaccessibilité du résumé en ligne, aucune n'a été sélectionnée pour comparaison à la méthodologie et aux conclusions de la thèse.

CONCLUSION

Le rôle causal du déficit androgénique lié à l'âge (DALA) dans le développement de certains phénotypes de la maladie dépressive chez les hommes de 55 ans et plus est épidémiologiquement, cliniquement et biologiquement plausible. Un risque accru de perte osseuse et de fracture ostéoporotique consécutif à l'administration d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) chez les hommes ayant un DALA est biologiquement plausible. Une revue des données de la littérature scientifique médicale de la première décennie 2000 a été réalisée afin d'en rechercher la preuve clinique, et d'évaluer l'option de la substitution par testostérone pour le traitement de ces troubles dépressifs.

De nombreuses études sur la relation entre l'hypogonadisme acquis ou pharmaco-induit et la dépression, les symptômes dépressifs, ou l'humeur chez les hommes de tous âges ont été identifiées. Les données sur la relation plus spécifique entre le DALA et la dépression à début tardif font défaut. Ces études sont méthodologiquement très hétérogènes. Le niveau de preuve scientifique global est faible. Leurs résultats sont discordants.

De nombreux essais cliniques d'efficacité de la thérapie par testostérone sur la dépression, les symptômes dépressifs, ou l'humeur chez les hommes de tous âges au statut gonadique bas à normal ont été identifiés. Il manque de données sur l'efficacité de la thérapie par testostérone sur la dépression tardive chez les hommes hypogonadiques, et de données sur sa sécurité issues d'essais cliniques dédiés à cet objectif. Les essais d'efficacité de la thérapie par testostérone sont méthodologiquement hétérogènes. Ils sont en majorité randomisés comparatifs, mais pas toujours versus placebo. Ils sont généralement de petite taille, de courte durée, avec des taux d'abandons et de perdus de vue parfois importants. Leurs résultats sont discordants. L'évaluation de la sécurité de la thérapie est limitée par de possibles biais de mesure, et se limite au court et moyen terme.

L'existence du DALA en tant que syndrome dont la symptomatologie traduit le déclin lié à

l'âge des androgènes reste controversée. Il n'est pas établi de définition standardisée de la dépression tardive masculine. La relation causale entre l'hypogonadisme et la dépression, l'efficacité antidépressive et la sécurité de la thérapie par testostérone sont controversées. Il n'est pas établi de modalités consensuelles du bilan pré-thérapeutique et du suivi de la thérapie par testostérone. Son objectif biologique à l'efficacité et à la sécurité optimales n'est pas défini. Nous proposons de définir le caractère tardif de la dépression par sa survenue après l'âge de 55 ans chez un sujet sans antécédents de dépression, et d'établir le niveau maximum de restauration de la testostéronémie totale par la thérapie substitutive à 17.4 – 18.7 nmol/l.

Une relation causale entre le déclin des androgènes et le développement de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés n'est pas exclue. Certaines données constituent des éléments de présomption scientifique de relation causale entre l'hypogonadisme acquis ou pharmac-induit et la survenue de symptômes ou de troubles dépressifs caractérisés. Certaines données constituent des éléments de présomption scientifique d'une efficacité de la thérapie substitutive par testostérone administrée seule, sur les troubles dépressifs tardifs de bas grade chez les hommes hypogonadiques ou normaux bas. Certaines données constituent des éléments de présomption scientifique de l'efficacité de la thérapie par testostérone administrée en adjuvant au médicament antidépresseur, sur la dépression de bas grade et la dépression réfractaire chez les hommes hypogonadiques ou normaux bas. Ces présomptions sont de faible consistance car issues de données peu nombreuses.

La preuve de la sécurité de la thérapie substitutive par testostérone n'est pas établie. L'analyse des données conduit à la présomption scientifique, faible à forte selon l'effet considéré, d'une relative sécurité qu'il reste à confirmer. En particulier la présomption de l'absence de risque accru de cancer de la prostate en l'absence de diagnostic pré-thérapeutique de néoplasie prostatique est faible. L'effet de la thérapie sur les signes et symptômes somatiques et cognitifs pouvant être associés à la dépression tardive est disparate : de significativement améliorés avec constance, diversement améliorés selon les données, à non améliorés.

Les outils disponibles en pratique clinique pour le dépistage et le diagnostic du DALA sont imparfaits. Les questionnaires permettent le dépistage du DALA, mais pas son diagnostic clinique. Leur aptitude à dépister le déficit androgénique en tant que facteur causal présumé d'un trouble dépressif en vue de l'évaluation biologique est limitée. Parmi eux, le questionnaire ADAM, dont la version française est validée, peut être une aide en pratique clinique dans la recherche des situations favorisantes et évocatrices de DALA. Ses versions quantitatives, dont une en français, pourraient constituer un outil d'évaluation de l'efficacité clinique de la thérapie par testostérone. L'outil d'évaluation biologique actuellement accessible en ville est le dosage de la testostéronémie totale. Elle rend imparfaitement compte de la baisse de l'imprégnation tissulaire en androgènes et ne reflète pas le niveau de testostérone directement bioactive. Son dosage peut manquer de précision pour les niveaux bas et normaux bas. Le dosage précis et fiable de ses fractions libre et biodisponible est inaccessible en pratique clinique.

Les données sur le risque osseux de l'administration des ISRS chez les hommes ayant un DALA font défaut. Les données disponibles n'établissent pas la preuve d'une perte accrue de densité minérale osseuse et d'un risque accru de fracture ostéoporotique liés à l'usage des ISRS chez les hommes de 50 ans et plus ; mais elles ne l'excluent pas. L'adoption de mesures de prévention de l'ostéoporose à l'instauration et au suivi du traitement par ISRS chez les hommes dépressifs de 50 ans et plus paraît raisonnable.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires. L'usage en pratique clinique de la thérapie substitutive par testostérone en traitement de première ligne d'une dépression tardive caractérisée chez les hommes hypogonadiques n'est pas envisageable. Son recours en adjuvant au traitement antidépresseur peut être envisagé en cas de dépression tardive réfractaire, ou partiellement répondeuse, associée à un hypogonadisme caractérisé. Nous proposons de le définir par une testostéronémie totale inférieure à 7 nmol/l, ou comprise entre 7 et 10.4 nmol/l et associée à une testostérone libre inférieure à 0.225 nmol/l.

ANNEXE 1**DEFINITION DE LA LITTERATURE GRISE selon l'HAS / Anaes [107]**

La littérature grise est définie par l'HAS / Anaes comme « la production non indexée dans les catalogues officiels d'édition et dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information : résumés pour les congrès, documents gouvernementaux, études non publiées, rapports et autres documents non conventionnels ».

Elle peut être obtenue par la consultation des banques de données de la littérature grise telles que la Banque de Données de Santé Publique, et auprès des agences et institutions gouvernementales, des sociétés savantes, des associations professionnelles.

ANNEXE 2

GRILLES DE LECTURE ADAPTEES A LA NATURE DE L'ARTICLE SELON L'HAS
/ Anaes [50]

<p>Grille de lecture d'un article épidémiologique</p> <p style="text-align: right;">Oui Non ?</p> <p>1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis</p> <p>2. Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les caractéristiques de la population sont décrites – Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés et adéquats – Les qualités et les modalités de recueil des données sont précisées <p>3. Analyse des résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'analyse statistique est adaptée – Les facteurs de confusion et les biais sont pris en compte – Les résultats sont vérifiables à partir des données brutes
<p>Grille de lecture d'un article de causalité</p> <p style="text-align: right;">Oui Non ?</p> <p>1. La formulation des objectifs est clairement exprimée</p> <p>2. Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'étude est comparative – Les populations exposées et témoins prises en compte sont bien définies (caractéristiques, critères d'inclusion et d'exclusion) – Les facteurs de risque et d'exposition sont bien définis <p>3. Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les groupes sont comparés – L'existence d'une association est prouvée et la force de l'association est testée – La causalité de l'association est étudiée – Les biais sont décrits et pris en compte
<p>Grille de lecture d'un article thérapeutique</p> <p style="text-align: right;">Oui Non ?</p> <p>1. Les objectifs sont clairement définis</p> <p>2. Méthodologie de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'étude est comparative – l'étude est prospective – l'étude est randomisée – Le calcul du nombre de patients a été fait <i>a priori</i> – La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée – Toutes les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte – L'analyse statistique est adaptée – L'analyse est faite en intention de traiter <p>3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires</p> <p>4. Applicabilité clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> – La signification clinique est donnée – Les modalités de traitement sont applicables en routine
<p>Grille de lecture d'un article diagnostique</p> <p style="text-align: right;">Oui Non ?</p> <p>1. Les objectifs sont clairement définis</p> <p>2. Méthodologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le test étudié est comparé à un test de référence fiable et valide, déterminé <i>a priori</i> – La méthode de sélection des patients est décrite

- La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues
- Le terme « normal » est défini

3. Analyse des résultats

- Les résultats sont analysés en aveugle quand c'est possible
- Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées ou calculables (sensibilité, spécificité)

4. L'utilité clinique du test est recherchée

Grille de lecture des revues de synthèse

Totalement Partiellement Pas du tout

1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés

2. Méthodologie

2.1. Procédures de sélection

- L'auteur décrit ses sources de données
- Les critères de sélection des études sont pertinents
- Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits
- Les études non publiées sont prises en compte

2.2. Méthode d'analyse

- Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)
- L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats

3. Résultats

- L'auteur décrit les résultats
- L'auteur commente la validité des études choisies
- Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées

4. Applicabilité clinique

- La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée

Grille de lecture d'un document de recommandations

Oui Partiellement Non

1. Contexte et objectifs

- Le contexte d'élaboration des recommandations est précisé
- L'objectif des recommandations est précisé
- Les populations concernées par les recommandations sont précisées

2. Méthodologie

- La méthodologie employée pour l'élaboration des recommandations est clairement présentée
- Les critères de jugement des études qui ont servi à élaborer les recommandations sont explicités
- L'argumentaire des recommandations est précisé

3. Les recommandations

- Les conclusions et recommandations correspondent aux informations analysées
- Les recommandations sont claires et précises
- Les recommandations sont adaptées à la pratique clinique quotidienne et aux cibles

4. Un processus de validation est mentionné

ANNEXE 3

**NIVEAUX DE PREUVE SCIENTIFIQUE ET GRADES DES RECOMMANDATIONS
DU CONSENSUS CONJOINT DE L'ISA, L'ISSAM, L'EAU, L'EAA ET L'ASA* [156]**

Niveaux et types de preuve	Grades et nature des recommandations
<p>Niveau I - I a : preuve issue de méta-analyses d'essais randomisés - I b : preuve issue de au moins un essai randomisé</p>	<p>Grade A Basées sur des études cliniques de bonne qualité et cohérence, et incluant au moins un essai randomisé</p>
<p>Niveau II - II a : preuve issue d'une étude contrôlée non randomisée bien conçue - II b : preuve issue d'au moins un autre type d'étude quasi expérimentale bien conçue</p>	<p>Grade B Basées sur des études cliniques bien menées, mais sans essais cliniques randomisés</p>
<p>Niveau III preuve issue d'études non expérimentales bien menées comme les études comparatives, études de corrélation et rapports de cas</p>	
<p>Niveau IV preuve issue de rapports de comité d'experts, ou des opinions ou de l'expérience clinique d'autorités respectées</p>	<p>Grade C Faites malgré l'absence d'études cliniques de bonne qualité directement applicables</p>

(*) ISA : société internationale d'andrologie ; ISSAM : société internationale pour l'étude du vieillissement masculin ; EAU : association européenne d'urologie ; EAA : académie européenne d'andrologie ; ASA : société américaine d'andrologie

**NIVEAUX DE PREUVE SCIENTIFIQUE ET GRADES DE RECOMMANDATION
SELON L'HAS / Anaes [50]**

Niveaux de preuve	Grades des recommandations
<p>Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</p>	<p>Grade A Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte</p>	<p>Grade B Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3 - Études cas-témoins Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale ou longitudinale)</p>	<p>Grade C Faible niveau de preuve scientifique</p>

ANNEXE 4

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE ESTIME DES DONNEES ET QUALITE ESTIMEE OU NATURE DES ARTICLES ET DOCUMENTS INCLUS DANS L'ANALYSE PRELIMINAIRE DE LA LITTERATURE

Définition de la qualité et classement des revues de la littérature détaillés paragraphe IV, chapitre méthode page 61

Réf.	Qualité ou Nature	Niveau de preuve	Réf.	Qualité ou Nature	Niveau de preuve	Réf.	Qualité ou Nature	Niveau de preuve
[5]	R	-	[57]	R	-	[127]	q.AB	Arg.
[6]	R	-	[58]	q.AB	niveau 4	[130]	R	-
[7]	R	-	[59]	q.AB	niveau 4	[131]	RSS /q.B	Arg.
[8]	q.AB	niveau 4	[61]	q.AB	niveau 4	[132]	q.AB	Arg.
[9]	q.AB	niveau 4	[62]	q.B	Arg.	[136]	R	-
[10]	R	-	[63]	R	-	[137]	q.B	niveau 4
[12]	R	-	[65]	q.AB	niveau 4	[138]	q.B	niveau 4
[13]	R	-	[73]	R	-	[139]	R	-
[14]	q.M	niveau 4	[74]	q.AB	niveau 4	[140]	q.B	niveau 4
[15]	R	-	[76]	q.AB	Niveau 4	[142]	q.B	niveau 4
[16]	R	-	[78]	R	-	[144]	R	-
[17]	q.AB	niveau 4	[79]	R	-	[145]	R	-
[18]	DR /q.B	-	[81]	R	-	[146]	R	-
[19]	R	-	[84]	R	-	[147]	R	-
[21]	R	-	[85]	RS	-	[148]	q.B	niveau 2
[24]	R	-	[86]	R	-	[149]	q.B	niveau 4
[25]	q.B	niveau 4	[87]	q.B	niveau 4	[150]	q.AB	Arg.
[26]	q.M	niveau 2	[88]	R	-	[151]	q.AB	Arg.
[27]	R	-	[89]	R	-	[153]	R	-
[29]	R	-	[90]	thèse / PA	-	[154]	q.AB	Arg.
[31]	RS	-	[91]	q.M	Niveau 4	[156]	DR /q.B	-
[32]	RS	-	[92]	RS	-	[158]	R	-
[33]	R	-	[93]	R	-	[159]	R	-
[34]	R	-	[97]	R	-	[161]	R	-
[35]	R	-	[98]	RS	-	[162]	q.B	Arg.
[37]	R	-	[99]	AD /q.AB	-	[163]	q.B	Niveau 4
[39]	R	-	[100]	q.B	niveau 4	[165]	M et R /q.B	Arg.
[41]	R	-	[104]	q.B	niveau 4			
[43]	R	-	[111]	q.B	niveau 4			
[44]	R	-	[114]	q.B	Arg.			
[46]	R	-	[115]	R	-			
[48]	R	-	[117]	R	-			
[49]	R	-	[120]	q.B	niveau 4			
[51]	RS	-	[121]	R	-			
[52]	R	-	[122]	R	-			
[53]	R	-	[123]	R	-			
[54]	R	-	[124]	R	-			
[56]	R	-	[126]	q.B	Arg.			

AD : article diagnostique ; Arg. : argumentaire d'introduction ou justification ; DR : document de recommandations ; M et R [165] : méta-analyse de l'efficacité antidépressive de la thérapie par testostérone, et revue sur la testostérone endogène et la relation entre hypogonadisme et dépression ; PA : publication autorisée par le jury de soutenance ; q.AB : qualité de l'article ou document assez bonne ; q.B : qualité bonne ; q.M : qualité moyenne ; R : "revue" ou autre document sans grille de lecture adaptée à sa nature ; RS : "revue de synthèse" ; RSS : revue de synthèse systématique ; RSS [131] : revue de synthèse systématique sur l'efficacité antidépressive de la thérapie par testostérone

ANNEXE 5**CRITERES DSM-IV-TR DU TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR [1]**
(critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

1- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).

2- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres)

3- Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).

8- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalées par le sujet ou observées par les autres).

9- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

ANNEXE 6**QUESTIONNAIRE ADAM**

Questionnaire du déficit androgénique du vieillissement masculin (ou des hommes vieillissants), ou St Louis University Androgen Deficiency in Aging Male(s) Questionnaire

Version française [Legros et Delhez, 2002]

- 1- Avez-vous constaté une diminution de votre libido (désir d'avoir des rapports sexuels) ? Oui/Non
- 2- Sentez-vous un manque d'énergie ?
- 3- Sentez-vous une diminution de force musculaire et d'endurance à l'effort ?
- 4- Avez-vous remarqué que vous avez rapetissé ?
- 5- Avez-vous remarqué une diminution de votre joie de vivre ?
- 6- Vous sentez-vous triste et/ou grincheux ?
- 7- Vos érections sont-elles moins fortes ?
- 8- Avez-vous remarqué une diminution de votre capacité à « faire du sport » ?
- 9- Tombez-vous endormi après les repas ?
- 10- Avez-vous remarqué une diminution récente de votre capacité de travail ?

Test positif si réponse affirmative aux questions 1 ou 7, ou si réponse affirmative à au moins 3 des autres questions

Version originale [Morley et al., 2000]

- 1- Do you have a decrease in libido (sex drive) ?
- 2- Do you have a lack of energy ?
- 3- Do you have a decrease in strength and/or endurance ?
- 4- Have you lost height ?
- 5- Have you noticed a decreased « enjoyment of life » ?
- 6- Are you sad and/or grumpy ?
- 7- Are your erections less strong ?
- 8- Have you noticed a recent deterioration in your ability to play sport ?
- 9- Are you falling asleep after dinner ?
- 10- Has there been a recent deterioration in your work performance ?

ANNEXE 7**ECHELLE AMS**

Echelle des symptômes des hommes vieillissants ou Aging Male's Symptoms Scale

Version française harmonisée de deux traductions initiales [Conway et al., 2003] [40]

pas du tout =1, légers =2, modérés =3, sévères =4, très sévères =5

- 1- Diminution du sentiment de bien-être général (état de santé, perception subjective de la santé)
 - 2- Douleurs articulaires et musculaires (mal aux reins, douleurs articulaires, douleurs dans un membre, mal au dos)
 - 3- Transpiration excessive (transpiration soudaine et inattendue, bouffées de chaleur non liées à un effort physique ou à un état de stress)
 - 4- Problèmes de sommeil (difficultés à s'endormir, réveils pendant la nuit, réveil trop matinal avec sensation de fatigue, sommeil de mauvaise qualité, insomnie)
 - 5- Besoin accru de sommeil, sensation fréquente de fatigue
 6. Irritabilité (agressivité, s'énervé vite pour des brouilles, d'humeur instable)
 - 7- Nervosité (tendu, agité, ne tient pas en place)
 - 8- Angoisse (pouvant aller jusqu'à la panique)
 - 9- Grande fatigue/manque de vitalité (baisse générale des performances, diminution de l'activité, n'avoir rien envie de faire, impression d'en faire moins qu'avant ou de devoir se forcer pour entreprendre quelque chose)
 - 10- Diminution de la force musculaire (sensation de faiblesse)
 11. Humeur dépressive (se sent déprimé, triste, au bord des larmes, manque d'entrain, sautes d'humeur, sentiment d'inutilité de tout)
 - 12- Impression de ne plus être au maximum de vos possibilités, que le meilleur est derrière vous
 - 13- Sentiment de découragement, d'avoir touché le fond
 - 14- Ralentissement de la pousse de la barbe
 - 15- Diminution des performances sexuelles
 - 16- Diminution du nombre d'érections matinales
 - 17- Diminution du désir sexuel, manque de plaisir pendant les relations sexuelles
- Ressentez-vous d'autres symptômes importants? Si oui, lesquels:

Score total supérieur ou égal à 50 points : symptomatologie sévère

Score total compris entre 37 et 49 points : symptomatologie modérée

Score total compris entre 27 et 36 points : symptomatologie légère

Score total compris entre 17 et 26 points : pas de symptômes ou symptomatologie faible

ANNEXE 8

Test Codex, cognitive disorders examination

[Belmin et al., 2007]

Test simple, rapide de moins de 3 minutes, facile à utiliser en soins primaires pour la détection des démences du sujet âgé. Il évalue la mémoire et les autres fonctions cognitives.

Il se compose d'une première étape de 2 items :

- x test des 3 mots (*normal = 3 points ; anormal < 3 points*)
- x test de l'horloge simplifié (*normal = conditions de sa réalisation toutes vérifiées; anormal = 1 ou plusieurs conditions ne sont pas vérifiées*)

La réalisation de la seconde étape est fonction du score à la première :

- x orientation spatiale (*1 bonne réponse = 1 point ; score de 0 à 5*)

Le résultat au Codex permet de classer le sujet testé dans l'une des 4 catégories diagnostiques définies par la probabilité de démence :

- x catégorie A : très faible - catégorie B : faible → test normal
- x catégorie C : élevée - catégorie D : très élevée → test anormal

Chez 323 patients consécutifs de consultations mémoire, il a montré une sensibilité de 92% et une spécificité de 85%.

Belmin J., Pariel-Madjlessi S., Surun P., et al. The cognitive disorders examination (Codex) is a reliable 3-minute test for detection of dementia in the elderly (validation study on 323 subjects). *Presse Med.*, 2007, vol. 36, p. 1183-90

ANNEXE 9

Auteurs des études les plus souvent citées dans les revues de la littérature analysées, dont les résultats sont présentés paragraphe I.1.1, chapitre résultats pages 64-68

Sachar et al., 1973
Doering et al., 1975
Vogel et al., 1978
Amsterdam et al., 1981
Yesavage et al., 1985
Levitt et Joffe, 1988
Mason et al., 1988
Rupprecht et al., 1988
Uden et al., 1988
Rubin et al., 1989
Dabbs et al., Veterans'experience study, 1990
Steiger et al., 1991
Burriss et al., 1992
Davies et al., 1992
Mazur et al., 1995
Wang et al., 1996
Ajauro et al., MMAS, 1998
Barret-Connor et al., Rancho Bernardo Study, 1999
Booth et al., Veterans'experience study, 1999
Schweiger et al., 1999
Grinspoon et al., 2000
Schmidt et al., 2000
Christiansen et al., 2001
Shores et al., 2001
Heuser et al., 2002
Moffat et al., 2003
Seidman et al., 2003
O'Connor et al., 2004
Bell et al., 2006
Davis et al., 2006
Colangelo et al., 2007
Morsink et al., 2007

ANNEXE 10

Auteurs des essais cliniques inclus dans la revue systématique de Shamlan et Cole présentée
paragraphe II.1.1, chapitre résultats pages 88-89

- Itil et al., 1978 *l'essai teste la mestérolone*
Itil et al., 1984 *l'essai teste la mestérolone*
Vogel et al., 1985 *l'essai teste la mestérolone*
Rabkin et al., 1995 *l'essai teste une préparation de testostérone chez des sujets séropositifs au VIH*
Wolkowitz et al., 1997 *l'essai teste la DHEA, présence de femmes parmi les participants*
Seidman et Rabkin, 1998 *l'essai teste une préparation de testostérone*
Bloch et al., 1999 *l'essai teste la DHEA, présence de femmes parmi les participants*
Rabkin et al., 1999 *l'essai teste une préparation de testostérone chez des sujets séropositifs au VIH*
Wolkowitz et al., 1999 *l'essai teste la DHEA, présence de femmes parmi les participants*
Grinspoon et al., 2000 *l'essai teste une préparation de testostérone chez des sujets séropositifs au VIH*
Rabkin et al., 2000 *l'essai teste une préparation de testostérone chez des sujets séropositifs au VIH*
Seidman et al., 2001 *l'essai teste une préparation de testostérone* [128]
O'Connor et al., 2002 *l'essai teste une préparation de testostérone*
Okun et al., 2002 *l'essai teste une préparation de testostérone sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson*
Perry et Yates, 2002 *l'essai teste une préparation de testostérone* [108]
Pope et al., 2003 *l'essai teste une préparation de testostérone* [110]
Rabkin et Wagner, 2004 *l'essai teste une préparation de testostérone chez des sujets séropositifs au VIH*

ANNEXE 11

Auteurs des études citées dans les revues de la littérature analysées dont les résultats sont présentés paragraphe V.1.1, chapitre résultats pages 147-150

Dépression / Densité minérale osseuse

Schweiger et al., 1994
 Halbreich et al., 1995
 Michelson et al., 1996
 Amsterdam et Hooper, 1998
 Thapa et al., 1998
 Coelho et al., 1999
 Forsen et al., 1999
 Reginster et al., 1999
 Whooley et al., 1999
 Schweiger et al., 2000
 Herran et al., 2000
 Robbins et al., 2001
 Silverman et al., 2001
 Ensrud et al., 2002
 Yazici et al., 2003
 Mussolino et al., 2004
 Whooley et al., 2004
 Jacka et al., 2005
 Kahl et al., 2005
 Sogaard et al., 2005
 Eskandari et al., 2007
 Tolea et al., 2007
 Kerse et al., 2008
 Spangler et al., 2008
 Whitson et al., 2008

ISRS / Densité minérale osseuse

Granek et al., 1987
 Ray et al., 1987
 Liu et al., 1998
 Thapa et al., 1995
 Arfken et al., 2001
 Ensrud et al., 2003
 Kinjo et al., 2005
 Hubbard et al., 2003
 Landi et al., 2005
 Diem et al., 2007
 Lewis et al., 2007
 Takkouche et al., 2007 *méta-analyse sur le risque de fracture lié à l'usage des psychotropes*
 Spangler et al., 2008
 Williams et al., 2008
 Ziere et al., 2008

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Afssaps.santé [en ligne]. Octobre 2006 [consulté le 31 janvier 2011]. Mis à jour le 10 août 2010. Disponible sur <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf>
2. ALGARTE-GENIN M., CUSSENOT O., COSTA P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur. Urol*, 2004, vol. 46, n° 3, p. 285-295.
3. ALMEIDA O.P., WATERREUS A., SPRY N., et al. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, vol. 29, n°8, p. 1071-1081.
4. ALMEIDA O.P., YEAP B.B., HANKEY G.J., et al. Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depression symptoms in older men. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, vol. 5, n° 3, p. 283-289.
5. AMORE M. Partial androgen deficiency and neuropsychiatric symptoms in aging men. *J. Endocrinol. Invest*, 2005, vol. 28, suppl 11, p. S49-54.
6. AMORE M., SCARLATTI F., QUARTA A.L., et al. Partial androgen deficiency, depression and testosterone treatment in aging men. *Aging Clin Exp Res*, 2009, vol. 21, n° 1, p. 1-8.
7. AMORE M, TAGARIELLO P., LATERZA C., et al.. Beyond nosography of depression in elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007, vol. 44, suppl 1, p. S13-22.
8. ARAUJO A.B., ESCHE G.R., KUPELIAN V., et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2007, vol. 92, n° 11, p. 4241-4247.
9. ARAUJO A.B., O'DONNELL A.B., BRAMBILLA D.J., et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2004, vol. 89, n° 12, p. 5920-5926.
10. BARTHELEMY J.C., DESVIGNE N., ROCHE D., et al. Androgènes, vieillissement, système nerveux autonome. *Prog. Urol.*, 2004, vol. 14, p. 791-795.
11. BASARIA S., COVIELLO A.D., TRAVISON T.G., et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*, 2010, vol. 363, n° 2, p. 109-122.
12. BASSIL N., ALKAADE S., MORLEY J.E. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, vol. 5, n° 3, p. 427-448.
13. BASSIL N., MORLEY J.E. Late-life onset hypogonadism: a review. *Clin. Geriatr. Med*, 2010, vol. 26, n° 2, p. 197-222.
14. BEEKMAN A.T.F., GEERLINGS S.W., DEEG D.J.H., et al. The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2002, vol. 59, n° 7, p. 605-611.
15. BEHRE H.M. Long-term morbidity of late-onset hypogonadism. *Eur. Urol.*, 2005, suppl 4, p. S10-15.

- 16.** BENHAMOU C.L. Dépression, antidépresseurs et ostéoporose. Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses [en ligne]. Novembre 2008 [consulté le 29 mars 2010]. Mis à jour le 1 juin 2010. Disponible sur <<http://www.grio.org/membres/grio-lettre-rhumatologie.php>>
- 17.** BEUTEL M.E., WILTINK J., HAUCK E.W., et al. Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients. *Eur. Urol.*, 2005, vol. 47, n° 6, p. 749-755.
- 18.** BHASIN S., CUNNINGHAM G.R., HAYES F.J., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, vol. 95, n° 6, p. 2536-2559.
- 19.** BHASIN S., STORER T.W. Anabolic applications of androgens for functional limitations associated with aging and chronic illness. *Front Horm Res*, 2009, vol. 37, p. 163-182.
- 20.** BLACK A.M., DAY A.G., MORALES A. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: can a case be made for a 3-month therapeutic trial? *BJU Int*, 2004, vol. 94, n° 7, p. 1066-1070.
- 21.** BLAZER D.G. Depression in late life: review and commentary. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2003, vol. 58, n° 3, p. 249-265.
- 22.** BLÜMEL J.E., CHEDRAUI P., GILI S.A., et al. Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men?. *Maturitas*, 2009, vol. 63, n° 4, p. 365-368.
- 23.** BOLTON J.M., LIX L., SAREEN J., et al. Fracture risk from psychotropic medications. A population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, vol. 28, n° 4, p. 384-391.
- 24.** BONIN-GUILLAUME S. et BLIN O. Thérapeutiques biologiques de la dépression du sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Viel*, 2004, vol. 2, suppl. 1, p. S61-68.
- 25.** BOYCE M.J., BAISLEY K.J., CLARK E.V. Et al. Are published normal ranges of serum testosterone too high? Results of a cross-sectional survey of serum testosterone and luteinizing hormone in healthy men. *BJU Int*, 2004, vol. 94, n° 6, p. 881-885.
- 26.** BRILL K., WELTMAN A.L., GENTILI A., et al. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 87, n° 12, p. 5649-5657.
- 27.** BRISSON G. L'hypogonadisme acquis, point sur les épreuves diagnostiques. *Le Médecin du Québec* [en ligne]. Mars 2010 [consulté le 19 novembre 2010]. Mis à jour le 5 mai 2011. Disponible sur <<http://www.fmoq.org/fr/mdq/archives/10/2010/numero.aspx?num=3>>
- 28.** BUISSON J. Le traitement substitutif par testosterone orale dans l'hypogonadisme lié à l'âge : bénéfices et tolérance (données d'un essai randomisé contre placebo). *Springer Verlag (Paris)*, 2010, vol.2, n° 3, p. 148-151.
- 29.** BUVAT J., COSTA P., FLAM T., et al. Reflexion multidisciplinaire sur la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge. *Andrologie*, 2003, vol. 1, n° 1, p. 11-21.
- 30.** CALOF O.M., SINGH A.B., LEE M.L., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2005, vol. 60, n° 11, p. 1451-1457.
- 31.** CARNAHAN R.M., PERRY P.J. Depression in aging men: the role of testosterone. *Drugs Aging*, 2004, vol. 21, n° 6, p. 361-376.

32. CARRUTHERS M. The paradox dividing testosterone deficiency symptoms and androgen assays: a closer look at the cellular and molecular mechanisms of androgen action. *J Sex Med*, 2008, vol. 5, n° 4, p. 998-1012.
33. CARRUTHERS M. Time for international action on treating testosterone deficiency syndrome. *Aging Male*, 2009, vol. 12, n° 1, p. 21-28.
34. CARRUTHERS M., TRINICK T.R., WHEELER M.J. The validity of androgen assays. *Aging Male*, 2007, vol. 10, n° 3, p. 165-172.
35. CASULARI L.A., MOTTA L.D.C.D. Diagnostic of andropause: a problem not yet solved. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008, vol. 52, n° 9, p. 1401-1402.
36. CAULEY J.A., FULLMAN R.L., STONE K.L., et al. Factors associated with lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int*, 2005, vol. 16, p. 1525-1537.
37. CHAHAL H.S., DRAKE W.M. The endocrine system and ageing. *J. Pathol*, 2007, vol. 211, n° 2, p. 173-180.
38. CHRIST-CRAIN M., MEIER C., HUBER P., et al. Comparison of different methods for the measurement of serum testosterone in the aging male. *Swiss Med Wkly*, 2004, vol. 134, n° 13-14, p. 193-197.
39. CLEMENT J.P. Dépression du sujet âgé : perspectives. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2004, vol. 2, suppl 1, p. S69-72.
40. CONWAY K., HEINEMANN L.A.J., GIROUDET E.J.J., et al. Harmonized french version of the aging males'symptoms scale. *Aging Male*, 2003, vol. 6, p. 106-109.
41. CORTET B., BRIOT K., AUDRAN M. L'ostéoporose masculine : savoir y penser, savoir la traiter. Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses [en ligne]. Décembre 2007 [consulté le 29 mars 2010]. Mis à jour le 1 juin 2010. Disponible sur <http://www.grio.org/membres/grio-lettre-rhumatologie.php>
42. CRAWFORD E.D., BARQAWI A.B., O'DONNELL C., et al. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int*, 2007, vol. 100, n° 3, p. 509-513.
43. DANDONA P., ROSENBERG M.T. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int. J. Clin. Pract.*, 2010, vol. 64, n° 6, p. 682-696.
44. DELHEZ M., HANSENNE M., LEGROS J.J. Testostérone et dépression chez l'homme de plus de 50 ans. Andropause et psychopathologie: bilan symptomatique mineur. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2003, vol. 64, n° 2, p. 162-169.
45. DELHEZ M., HANSENNE M., LEGROS J.J. Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, vol. 28, n° 7, p. 863-874.
46. DeLIGNIERES B. L'andropause et sa prise en charge chez l'homme âgé. *Presse Med*, 2002, vol. 31, n° 37, p. 1750-1759.
47. DIVER M.J. Laboratory measurement of testosterone. *Front Horm Res*, 2009, vol 37, p. 21-31.
48. DROUIN J. L'hypogonadisme acquis, faut-il le traiter ?. *Le Médecin du Québec* [en ligne]. Mars 2010 [consulté le 19 novembre 2010]. Mis à jour le 5 mai 2011. Disponible sur <http://www.fmoq.org/fr/mdq/archives/10/2010/numero.aspx?num=3>

49. DUBROVSKY B. Neurosteroids, neuroactive steroids and symptoms of affective disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2006, vol. 84, p. 644-655.
50. DUROCHER A., PAZART L., DOSQUET P., et al. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. HAS – Haute Autorité de Santé [en ligne]. 2000 [consulté le 18 janvier 2011]. Certification HONcode le 7 juin 2011 .Disponible sur <<http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>>
51. EBINGER M., SIEVERS C., IVAN D., et al. Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression ?. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*, 2009, vol. 23, n° 7, p. 841-853.
52. ESER D. Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids in depression and anxiety disorders. *Psychopharmacologia*, 2006, vol. 186, n° 3, p. 373-387.
53. ESER D., SCHÜLE C., BAGHAI T.C., et al. Neuroactive steroids and affective disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2006, vol. 84, n°4, p. 656-666.
54. ESTOUR B., BOSSU C., NICOLAU A., et al. Y-a-t-il une place pour la DHEA, la GH et la mélatonine dans la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge ?. *Prog. Urol.*, 2004, vol. 14, p. 851-858.
55. FERNANDEZ-BALSELLS M.M., MURAD M.H., LANE M., et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2010, vol. 95, n° 6, p. 2560-2575.
56. FORTIN Y. Hypogonadisme masculin acquis, une réalité simple et valorisante pour le médecin. Le Médecin du Québec [en ligne]. Mars 2010 [consulté le 19 novembre 2010]. Mis à jour le 5 mai 2011. Disponible sur <<http://www.fmoq.org/fr/mdq/archives/10/2010/numero.aspx?num=3>>
57. FREMONT P. Aspects cliniques de la dépression du sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2004, vol. 2, suppl 1, p. S19-27.
58. GEISELMANN B., BAUER M. Subthreshold depression in the elderly: qualitative or quantitative distinction ?. *Compr Psychiatry*, 2000, vol. 41, n° 2, suppl 1, p. S32-38.
59. GLADH Y.M., RAHGOZAR M., HAMMAR M.L., et al. Prevalence of symptoms possibly related to PADAM, in a Swedish population aged 55, 65 and 75 years. *Maturitas*, 2005, vol. 50, n° 3, p. 161-166.
60. GRAY P.B., SINGH A.B., WOODHOUSE L.J., et al. Dose-dependant effects of testosterone on sexual function, mood and visuospatial cognition in older men. *J. Clin. Endocrinol. Meta*, 2005, vol. 90, p. 3838-3846.
61. HALL S.A., ESCHE G.R., ARAUJO A.B., et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2008, vol. 93, n° 10, p. 3870-3877.
62. HANEY E.M., CHAN B.K.S., DIEM S.J., et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch. Intern. Med*, 2007, vol. 167, n° 12, p. 1246-1251.
63. HANEY E.M., WARDEN S.J., BLIZIOTES M.M. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management ?. *Bone*, 2010, vol. 46, n° 1, p. 13-17.

64. HAREN M.T., WITTERT G.A., CHAPMAN I.M., et al. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas*, 2005, vol. 50, n° 2, p. 124-133.
65. HARMAN S.M., METTER E.J., TOBIN J.D., et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2001, vol. 86, n° 2, p. 724-731.
66. HEINEMANN L.A.J. Aging Males' Symptoms scale: a standardized instrument for the practice. *J. Endocrinol. Invest*, 2005, vol. 28, suppl. 11, p. S34-38.
67. HEINEMANN L.A., MOORE C., DINGER J.C., et al. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2006, vol. 4, n° 23.
68. HEINEMANN L.A.J., SAAD F., HEINEMANN K., et al. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency ?. *Aging Male*, 2004, vol. 7, n° 3, p.211-218.
69. HOFFMANN P., SCHULMAN C. Complications of androgen-deprivation therapy in prostate cancer: the other side of the coin. *BJU Int*, 2009, vol. 103, n° 8, p. 1020-1023.
70. JOCKENHÖVEL F., MINNEMANN T., SCHUBERT M., et al. Timetable of effects of testosterone administration to hypogonadal men on variables of sex and mood. *Aging Male*, 2009, vol.12, n° 4, p.113-118.
71. JOSHI D., VAN SCHOOR N.M., DeRONDE W., et al. Low free testosterone levels are associated with prevalence and incidence of depressive symptoms in older men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2010, vol. 72, n° 2, p. 232-240.
72. KANEDA Y., FUJII A. No relationship between testosterone levels and depressive symptoms in aging men. *Eur Psychiatry*, 2002, vol. 17, n° 7, p. 411-413.
73. KAUFMAN J.M., VERMEULEN A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr. Rev*, 2005, vol. 26, n° 6, p. 833-876.
74. KELLEHER S., CONWAY A.J., HANDELSMAN D.J. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2004, vol. 89, n° 8, p. 3813-3817.
75. KENNY A.M., FABREGAS G., SONG C., et al. Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with midl cognitive loss. *J Gerontol Med Sci*, 2004, vol. 59A, n° 1, p. 75-78.
76. KRATZIK C.W., REITER W.J., RIEDL A.M., et al. Hormone profiles, body mass index and aging male symptoms: results of the Androx Vienna Municipality study. *Aging Male*, 2004, vol. 7, n° 3, p. 188-196.
77. KRATZIK C.W., SCHATZL G., LACKNER J.E., et al. Mood changes, body mass index and bioavailable testosterone in healthy men: results of the Androx Vienna Municipality Study. *BJU Int*, 2007, vol. 100, n° 3, p. 614-618.
78. KRISHNAN K.R.R., DELONG M., KRAEMER H., et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. *Biol Psychiatry*, 2002, vol. 52, p. 559-588.
79. La revue Prescrire. Antidépresseurs IRS et violence. *Rev Prescrire*, 2008, vol. 28, n° 296, p. 431-432.
80. LEE A.M., CHU L.W., CHONG C.S.Y., et al. Relationship between symptoms of androgen deficiency and psychological factors and quality of life among Chinese men. *Int J Androl*, 2009, vol. 33, p. 1-3.

- 81.** LEGROS J.J., CHARLIER C., BOUILLON G., et al. Partial androgen deficiency of aging male (PADAM) might in part be due to excessive organochloride pesticide (OC) impregnation. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2003, vol. 64, n° 2, p. 136.
- 82.** LEGROS J.J., DELHEZ M. Détection de la déficience androgénique chez l'homme de plus de 50 ans : utilisation d'une version française du test ADAM. *Médecine et Hygiène*, 2002, vol.60, p. 1490-1495.
- 83.** LEGROS J.J., MEULEMAN E.J.H., ELBERS J.M.H., et al. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009, vol. 160, n° 5, p. 821-831.
- 84.** LEJEUNE H. Le déficit androgénique lié à l'âge chez l'homme : terminologie, épidémiologie. *Andrologie*, 2002, vol. 12, n° 1, p. 11-16.
- 85.** LEJEUNE H., DECHAUD H., PUGÉAT M. Intérêt du dosage de testostérone biodisponible pour le diagnostic du déficit androgénique chez l'homme âgé. *Ann. Endocrinol.*, 2003, vol. 64, n° 2, p. 117-125.
- 86.** Les enseignants du collège des enseignants en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. ITEM 55B: andropause ou déficit androgénique partiel des hommes âgés. Site internet et institutionnel de la société française d'endocrinologie [en ligne]. 2006 [consulté le 24 janvier 2011]. Mis à jour le 29 mars 2011. Disponible sur <<http://www.sfendocrinologie.org/article/246/polycopie-de-preparation-ecn>>
- 87.** LITMAN H.J., BHASIN S., LINK C.L., et al. Serum androgen levels in black, Hispanic, and white men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2006, vol. 91, n° 11, p. 4326-4334.
- 88.** LONGONE P., RUPPRECHT R., MANIERI G.A., et al. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders. *Neurochem. Int.*, 2008, vol. 52, p. 596-601.
- 89.** MADEO B., ZIRILLI L., CAFFAGNI G., et al. The osteoporotic male: overlooked and undermanaged ?. *Clin Interv Aging*, 2007, vol. 2, n° 3, p 305-312.
- 90.** MAHE Cécile. Récepteur sérotonergique 5-HT7 et induction d'interleukine-6 : étude invitro sur cellules gliales et invivo chez le rat. Thèse de Sciences Pharmaceutiques. Strasbourg : Université de Strasbourg I, 2005. 177f.
- 91.** MAKHLOUF A.A., MOHAMED M.A., SEFTEL A.D., et al. Hypogonadism is associated with overt depression symptoms in men with erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 2008, vol. 20, n° 2, p. 157-161.
- 92.** MARGOLESE H.C. The male menopause and mood : testosterone decline and depression in the aging male--is there a link?. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2000, vol. 13, n° 2, p. 93-101.
- 93.** MARTIN-DU-PAN R. Impuissance et baisse de la libido : hypogonadisme, andropause (androclise) ou dépression ? Indications et risques d'un traitement androgénique : sexologie. *Rev Med Suisse*, 2004, vol. 62, n° 2474, p. 602-607.
- 94.** MARTINEZ-JABALOYAS J.M., QUEIPO-ZARAGOZA A., RODRIGUEZ-NAVARRO R., et al. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur. Urol.*, 2007, vol. 52, n° 6, p. 1760-1767.
- 95.** MATSUI F., KOH E., YAMAMOTO K., et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay for simultaneous measurement of salivary testosterone and cortisol in healthy men for utilization in the diagnosis of late-onset hypogonadism in males. *Endocr. J.*, 2009, vol. 56, n° 9, P. 1083-1093.

96. McINTYRE R.S., MANCINI D., EISFELD B.S., et al. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, vol. 31, n° 9, p. 1029-1035.
97. McLACHLAN R.I., ALLAN C.A. Editorial : defining the prevalence and incidence of androgen deficiency in aging men: where are the goal posts ?. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2004, vol. 89, n° 12, p. 5916-5919.
98. MINER M.M., SEFTEL A.D. Testosterone and ageing: what have we learned since the Institute of Medicine report and what lies ahead?. *Int. J. Clin. Pract.*, 2007, vo. 61, n° 4, p. 622-632.
99. MOHAMED O., FREUNDLICH R.E., DAKIK H.K., et al. The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *Int. J. Impot. Res.*, 2010, vol. 22, n° 1, p. 20-24.
100. MOHR B.A., GUAY A.T., O'DONNELL A.B., et al. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2005, vol. 62, p. 64-73.
101. MORALES A., SPEVACK M., EMERSON L., et al. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *Ageing Male*, 2007, vol. 10, n° 2, p. 57-65.
102. MORLEY J.E., PERRY H.M., KEVORKIAN R.T., et al. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas*, 2006, vol. 53, n° 4, p. 424-429.
103. MORLEY J.E., PERRY H.M., PATRICK P., et al. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Ageing Male*, 2006, vol. 9, n° 3, p. 165-169.
104. MULLIGAN T., FRICK M.F., ZURAW Q.C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2006, vol. 60, n° 7, p. 762-769.
105. MYON E., MARTIN N., TAÏEB C., et al. Experiences with the French Aging Males' Symptoms (AMS) scale. *Ageing Male*, 2005, vol. 8, n° 3-4, p. 184-189.
106. ORENGO C.A., FULLERTON L., KUNIK M.E. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2005, vol. 18, n° 1, p. 20-24.
107. PERRY P.J., LUND B.C., ARNDT S., et al. Bioavailable testosterone as a correlate of cognition, psychological status, quality of life, and sexual function in aging males: implications for testosterone replacement therapy. *Ann Clin Psychiatry*, 2001, vol. 13, n° 2, p. 75-80.
108. PERRY P., YATES WR., WILLIAMS RD., et al. Testosterone therapy in late-life major depression in males. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, vol.63, n° 12, p. 1096-1110.
109. PONHOLZER A., MADERSBACHER S., RAUCHENWALD M., et al. Serum androgen levels and their association to depression and Alzheimer dementia in a cohort of 75-year-old men over 5 years : results of the VITA study. *Int. J. Impot. Res.*, 2009, vol. 21, n° 3, p. 187-191.
110. POPE H.G., COHANE G.H., KANAYAMA G., et al. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2003, vol. 160, n° 1, p. 105-111.

- 111.** RAPP M.A., DAHLMAN K., SANO M., et al. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry*, 2005, vol. 162, n° 4, p. 691-698.
- 112.** RAYNAUD J.P., TICHET J., BORN C., et al. Aging Male Questionnaire in normal and complaining men. *J Sex Med*, 2008, vol. 5, n° 11, p. 2703-2712.
- 113.** RHODEN E.L., MORGENTALER A. Symptomatic response rates to testosterone therapy and the likelihood of completing 12 months of therapy in clinical practice. *J Sex Med*, 2010, vol. 7, p. 277-283.
- 114.** RICHARDS J.B., PAPAIOANNOU A., ADACHI J.D., et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*, 2007, vol. 167, p. 188-194.
- 115.** ROCHIRA V., BALESTRIERI A., MADEO B., et al. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (path)physiology. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, vol. 154, p 175-185.
- 116.** ROMANELLI F., LATINI M. The laboratory assessment of partial androgen deficiency of the aging male. *J. Endocrinol. Invest*, 2005, vol. 28, suppl. 11, p. S39-42.
- 117.** RUPPRECHT R. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev*, 2001, vol. 37, n° 1-3, p. 59-67.
- 118.** SATO Y., TANDA H., KATO S., et al. Prevalence of major depressive disorder in self-referred patients in a late onset hypogonadism clinic. *Int. J. Impot. Res.*, 2007, vol. 19, n° 4, p. 407-410.
- 119.** SCHMIDT P.J., BERLIN K.L., DANACEAU M.A., et al. The effects of pharmacologically induced hypogonadism on mood in healthy men. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004, vol. 61, n° 10, p. 997-1004.
- 120.** SCHNEIDER H.J., SIEVERS C., KLOTSCHKE J., et al. Prevalence of low male testosterone levels in primary care in Germany: cross-sectional results from the DETECT study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2009, vol. 70, n° 3, p. 446-454.
- 121.** SCHWAN S., HALLBERG P. SSRIs, bone mineral density, and risk of fractures--a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, vol. 19, n° 10, p. 683-692.
- 122.** SEIDMAN S.N. Normative hypogonadism and depression: Does « andropause » exist ?. *Int. J. Impot. Res.*, 2006, vol. 18, n° 5, p. 415-422.
- 123.** SEIDMAN S.N. Testosterone deficiency and mood in aging men: pathogenic and therapeutic interactions. *World J. Biol. Psychiatry.*, 2003, vol. 4, n°1, p. 14-20.
- 124.** SEIDMAN S.N. The aging male: androgens, erectile dysfunction, and depression. *J Clin Psychiatry*, 2003, vol. 64, suppl 10, p. S31-37.
- 125.** SEIDMAN S.N., ARAUJO A.B., ROOSE S.P., et al. Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol. Psychiatry*, 2001, vol. 50, n° 5, p. 371-376.
- 126.** SEIDMAN S.N., ARAUJO A.B., ROOSE S.P., et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 159, n° 3, p. 456-459.
- 127.** SEIDMAN S.N., ORR G., RAVIV G., et al. Effects of testosterone replacement in middle-aged men with dysthymia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Psychopharmacol*, 2009, vol. 29, n° 3, p. 216-221.

- 128.** SEIDMAN S.N., SPATZ E., RIZZO C., et al. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 2001, vol. 62, n° 6, p. 406-412.
- 129.** SHABSIGH R., CRAWFORD E.D., NEHRA A., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int. J. Impot. Res.*, 2009, vol. 21, n° 1, p. 9-23.
- 130.** SHABSIGH R., ZAKARIA L., ANASTASIADIS A.G., et al. Sexual dysfunction and depression: etiology, prevalence, and treatment. *Curr Urol Rep*, 2001, vol. 2, n° 6, p. 463-467.
- 131.** SHAMLIAN N.T., COLE M.G. Androgen treatment of depressive symptoms in older men : a systematic review of feasibility and effectiveness. *Can J Psychiatry*, 2006, vol. 51, n° 5, p. 295-299.
- 132.** SHORES M.M., KIVLAHAN D.R., SADAK T.I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry*, 2009, vol. 70, n° 7, p. 1009-1016.
- 133.** SHORES M.M., MOCERI V.M., GRUENEWALD D.A., et al. Low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk: a preliminary study of men in a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc*, 2004, vol. 52, n° 12, p. 2077-2081.
- 134.** SHORES M.M., MOCERI V.M., SLOAN K.L., et al. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry*, 2005, vol. 66, n° 1, p. 7-14.
- 135.** SHORES M.M., SLOAN K.L., MATSUMOTO A.M., et al. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004, vol. 61, n° 2, p. 162-167.
- 136.** SIBERT L., KUHN J.M., ROSSI D., et al. Interactions médicamenteuses avec l'équilibre androgénique de l'homme adulte. *Prog. Urol.*, 2004, vol. 14, p. 679-683.
- 137.** SPETZ A.C.E., PALMEFORS L., SKOBE R.S.P., et al. Testosterone correlated to symptoms of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) in an elderly Swedish population. *Menopause*, 2007, vol. 14, n° 6, p. 999-1005.
- 138.** SZULC P., CLAUSTRAT B., MARCHAND F., et al. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2003, vol. 88, n° 11, p. 5240-5247.
- 139.** SZULC P., DELMAS P.D. Ostéoporose chez l'homme âgé. *Presse Med*, 2002, vol. 31, n° 37, p. 1760-1769.
- 140.** TAJAR A., FORTI G., O'NEILL T.W., et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2010, vol. 95, n° 4, p. 1810-1818.
- 141.** TANCREDI A., LEGROS J.J., PIRE G., et al. Analysis of the discriminant ability of shorter versions of the French ADAM questionnaire. *Aging Male*, 2007, vol. 10, n° 3, p. 159-164.
- 142.** TANCREDI A., REGINSTER J.Y., LUYCKX F., et al. No major month to month variation in free testosterone levels in aging males. Minor impact on the biological diagnosis of « andropause ». *Psychoneuroendocrinology*, 2005, vol. 30, n° 7, p. 638-646.

- 143.** TANCREDI A., REGINSTER J.Y., SCHLEICH F., et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, vol. 151, n° 3, p. 355-360.
- 144.** THOMAS P., HAZIF-THOMAS C. Dépression chez la personne âgée. *Rev Prat*, 2008, vol. 58, p. 389-393.
- 145.** TOSTAIN J., ROSSI D. Physiopathologie du déficit androgénique lié à l'âge. *Prog. Urol.*, 2004, vol. 14, p. 661-677.
- 146.** TOSTAIN J., ROSSI D., MARTIN P.M. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog. Urol.*, 2004, vol. 14, p. 639-660.
- 147.** TOURAINE Philippe. L'andropause et ses gènes. Douzième congrès européen d'endocrinologie. Site internet et institutionnel de la société française d'endocrinologie [en ligne]. 2010 [consulté le 24 janvier 2011]. Mis à jour le 29 mars 2011. Disponible sur <<http://www.sfendocrinologie.org/article/246/polycopie-de-preparation-ecn>>
- 148.** TRAVISON T.G., ARAUJO A.B., KUPELIAN V. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, vol. 92, n° 2, p. 549-555.
- 149.** TRAVISON T.G., SHACKELTON R., ARAUJO A.B., et al. The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression, and spontaneous remission. *J Am Geriatr Soc*, 2008, vol. 56, n° 5, p. 831-839.
- 150.** T'SJOEN G., DeVOS S., GOEMAERE S., et al. Sex steroid level, androgen receptor polymorphism and depressive symptoms in healthy elderly men. *J Am Geriatr Soc*, 2005, vol. 53, n° 4, p. 636-642.
- 151.** T'SJOEN G., GOEMAERE S., De MEYERE M. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not related to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, vol. 29, n° 2, p. 201-214.
- 152.** TSUJIMURA A., MATSUMIYA K., MIYAGAWA Y., et al. Comparative study on evaluation methods for serum testosterone level for PADAM diagnosis. *Int. J. Impot. Res.*, 2005, vol. 17, n° 3, p. 259-263.
- 153.** TUCK S. P., FRANCIS R. M. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res*, 2009, vol. 37, p 123-132.
- 154.** VAN DEB BRAND M.W.M., SAMSON M.M., POUWELS S., et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int*, 2009, vol. 20, n° 10, p. 1705-1713.
- 155.** VESTERGAARD P., REJNMARK L., MOSEKILDE L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int*, 2006, vol. 17, n° 6, p 807-816.
- 156.** WANG C., NIESCHLAG E., SWERDLOFF R., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J. Androl.*, 2009, vol. 30, n° 1, p. 1-9.
- 157.** WANG C., SWERDLOFF R.S., IRANMANESH A., et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, vol. 85, n° 8, p. 2839-2853.

- 158.** WESPES E., SCHULMAN C.C. Male andropause: myth, reality, and treatment. *Int. J. Impot. Res.*, 2002, vol. 14, suppl 1, p. S93-98.
- 159.** WHEELER M.J., BARNES S.C. Measurement of testosterone in the diagnosis of hypogonadism in the ageing male. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2008, vol. 69, n° 4, p. 515-525.
- 160.** WILTINK J., BEUTEL M.E., BRÄHLER E., et al. Hypogonadism-related symptoms : development and evaluation of an empirically derived self-rating instrument (HRS « Hypogonadism Related Symptom Scale »). *Andrologia*, 2009, vol. 41, n° 5, p. 297-304.
- 161.** WOLKOWITZ O.M., EPEL E.S., REUS V.I., et al. Depression gets old fast : do stress and depression accelerate cell aging ?. *Depress Anxiety*. 2010;27(4):327-338.
- 162.** WONG S.Y.S., LAU E.M.C., LYNN H., et al. Depression and bone mineral density : is there a relationship in elderly Asian men ? Result from Mr Os (Hong Kong). *Osteoporos Int*, 2005, vol. 16, p. 610-615.
- 163.** WU F.C.W., TAJAR A., BEYNON J.M., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 363, n° 2, p. 123-135.
- 164.** YOSHIDA N.M., KUMANO H., KUBOKI T. Does the Aging Males' Symptoms scale assess major depressive disorder ? : A pilot study. *Maturitas*, 2006, vol. 53, n° 2, p. 171-175.
- 165.** ZARROUF F.A., ARTZ S., GRIFFITH J., et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*, 2009, vol. 15, n° 4, p. 289-305.
- 166.** ZITZMANN M., FABER S., NIESCHLAG E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2006, vol. 91, n° 11, p. 4335-4343.

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

VU :

Le Président de thèse

Université Paris Descartes

Le Professeur

V. Schlemmer

Date 7 Juin 2012

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Université Paris Diderot - Paris 7

Professeur Benoît Schlemmer



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



Benoît SCHLEMMER

FICHE de THESE

Etudiant: [Yologaza Nommy](#) , Tuteur: [Frarier Marc](#) , Directeur de thèse: -

<i>date de soumission du projet</i>	24/01/10
<i>Remarques de la commission</i>	Voici un travail bibliographique qui a le mérite de faire le point sur quelque chose de peu connu et de non consensuel. Avis : d'accord, mais la méthode de recherche bibliographique aurait mérité d'être un peu plus détaillée. attention à bien travailler ce point.
<i>Décision de la commission</i>	agréé
<i>Thème</i>	Pertinence de la recherche d'un déficit androgénique lié à l'âge dans la prise en charge des troubles anxio-dépressifs des hommes de plus de 60 ans et/ou en prévention primaire du risque ostéoporotique et fracturaire ostéoporotique des hommes de plus de 60 ans
<i>Justification</i>	L'avancée en âge s'accompagne de modifications hormonales notamment des androgènes. Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) est un syndrome inconstant, d'âge de survenue et d'intensité variables selon les individus, et qui toucherait 20 % des hommes de plus de 60 ans. Et 70 % des hommes de plus de 60 ans présenteraient un déficit en testostérone biodisponible (dont la testostérone libre seule biologiquement active). Or le déficit androgénique lié à l'âge peut induire et se manifester par des états anxio-dépressifs et une diminution de la densité minérale osseuse jusqu'à l'ostéoporose.
<i>Objectifs</i>	Evaluer les modalités d'un dépistage plus systématique de DALA en prévention primaire de l'ostéoporose et du risque fracturaire ostéoporotique des hommes âgés. Evaluer les modalités d'une recherche plus systématique de DALA dans le cadre du bilan étiologique des états anxio-dépressifs des hommes âgés. Pour une démarche thérapeutique et préventive plus efficiente.
<i>Hypothèse</i>	Le traitement par psychotropes de troubles anxio-dépressifs symptômes de DALA ne suffit pas à prévenir et/ou améliorer l'altération évolutive de la qualité de vie et les dysfonctions organiques évolutives induites par ce syndrome. La correction du déficit hormonal constitue, en théorie, la réponse thérapeutique étiologique pertinente. Il est pertinent, pour une démarche thérapeutique préventive, curative et/ou étiologique, d'intégrer la recherche systématique d'un DALA en temps que facteur de risque ostéoporotique dans la démarche de prévention primaire de l'ostéoporose et du risque fracturaire ostéoporotique des hommes âgés.
<i>Question</i>	Modalités diagnostiques consensuelles actuelles du DALA. Prévalence des symptômes du DALA, notamment de l'ostéopénie, ostéoporose, fractures ostéoporotiques hypogonadiques, ainsi que des troubles anxio-dépressifs. Bénéfices de l'androgénothérapie sur les troubles anxio-dépressifs, l'ostéopénie, ostéoporose. Problématique de l'androgénothérapie.
<i>Méthode</i>	Recherche bibliographique
<i>Bibliographie</i>	- CUZIN B., GIULIANO F., JAMIN C., et al. Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme: recommandations officielles de l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) et commentaires. <i>Progrès en Urologie</i> , 2004, vol. 14, p. 1-14. - ROSSI D., TOSTAIN J. Recommandations pour la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge. <i>Progrès en Urologie</i> , 2004, vol.14, p. 859-865.

RESUME

Le développement, chez les hommes de 55 ans et plus, d'une dépression imputable au déficit androgénique lié à l'âge (DALA) est épidémiologiquement, cliniquement, biologiquement plausible. Dans une démarche de prise en charge optimale des hommes atteints de dépression tardive, la revue des données de la littérature scientifique médicale de langue française et anglaise des années 2000 à 2010 est opportune. Ses objectifs sont d'établir la preuve de la relation causale entre DALA et dépression tardive, de l'efficacité de la thérapie substitutive par testostérone (ThST) sur la dépression tardive et la détérioration somatique-cognitive pouvant être associée, de la sécurité de la ThST, et du risque osseux lié à l'usage des ISRS antidépresseurs de référence.

La synthèse se conforme aux critères de l'EBM. Les données identifiées ont été analysées suivant les critères de grilles de lecture adaptées, leur niveau de preuve scientifique a été défini.

Ces données sont discordantes. Leur analyse conduit néanmoins à la présomption scientifique d'une relation causale avec certains troubles dépressifs tardifs, d'une efficacité de la ThST sur ces troubles, et de sa relative sécurité. Le risque osseux lié à l'usage des ISRS n'est pas prouvé, mais n'est pas exclu.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires. L'usage de la ThST en traitement de première ligne d'une dépression tardive n'est pas envisageable. Son recours en adjuvant à l'ISRS peut être envisagé en cas de trouble réfractaire avec hypogonadisme caractérisé. L'adoption de mesures de prévention de l'ostéoporose à l'instauration et au suivi du traitement par ISRS paraît raisonnable.

Il s'agit de la première thèse de médecine générale de langue française sur la question de la maladie dépressive en lien avec le DALA et de la place potentielle de la ThST. Elle fait également le point sur les outils et modalités du dépistage et du diagnostic du DALA en pratique clinique.

Mots clés : médecine générale ; déficit androgénique lié à l'âge ; hypogonadisme ; testostérone ; dépression ; traitement androgénique substitutif ; inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; ostéoporose.