

Hypogonadisme

Qu'est-ce que l'hypogonadisme?

L'hypogonadisme est la manifestation clinique d'une dysfonction des gonades, c'est-à-dire des testicules chez l'homme et des ovaires chez la femme. L'hypogonadisme peut être présent dès la naissance ou se développer plus tard dans la vie. La pathologie présente des caractères différents chez l'homme et la femme, avant comme après l'apparition des premiers signes pubertaires.



En cas d'apparition chez le garçon prépubère, les signes et symptômes de l'insuffisance testiculaire incluent une modification de la répartition de la pilosité sur le visage et le thorax et sous les aisselles, un faible développement de la musculature et des troubles de la croissance osseuse se traduisant par un allongement anormal des membres supérieurs et inférieurs. Les concentrations sanguines de l'hormone mâle, la testostérone, sont basses. On observe également l'absence d'augmentation de volume du larynx et/ou d'épaississement des cordes vocales et des modifications de la répartition du tissu adipeux. Lorsque l'hypogonadisme se manifeste chez l'homme après la puberté, les faibles concentrations sanguines de testostérone entraînent manque d'énergie, faiblesse, léthargie et réduction des capacités sexuelles, diminution de la masse osseuse et, souvent, anémie.

Chez la jeune fille prépubère atteinte d'hypogonadisme, l'insuffisance ovarienne peut être responsable d'un retard pubertaire. L'absence de menstruations (aménorrhée primaire) est la caractéristique la plus commune. Les concentrations sanguines d'œstrogène, l'œstradiol sont basses. En cas d'apparition de l'hypogonadisme après la puberté, l'irrégularité des menstruations (oligoménorrhée) ou leur absence totale (aménorrhée secondaire) en constituent le symptôme ordinaire. Ces patientes présentent une infertilité, une diminution de la libido, une atrophie mammaire et/ou une ostéoporose.

Les fonctions testiculaire et ovarienne sont une composante d'une boucle hormonale constituée de deux éléments situés dans le cerveau (la région hypothalamique et l'hypophyse) et des gonades à proprement parler. Cet axe hypothalamo-hypophyséogonadique est à l'origine d'une cascade d'actions. Un générateur hypothalamique libère la LHRH (pour *luteinising hormone-releasing hormone* – gonadolibérine ou gonadoréline).

En réponse à la sécrétion pulsatile de LHRH, l'hypophyse sécrète la FSH (pour *follicle-stimulating hormone* - hormone folliculo-stimulante ou folliculostimuline) et la LH (pour *luteinising hormone* - hormone lutéinisante ou lutéostimuline), hormones qui à leur tour stimulent testicules ou ovaires. L'augmentation des concentrations sanguines en hormones gonadiques (les androgènes chez l'homme et les estrogènes chez la femme) entraîne un ralentissement de la sécrétion de FSH et de LH au niveau hypophysaire, bouclant ainsi la boucle de rétrocontrôle négatif.

L'hypogonadisme peut survenir lorsque cet axe hypothalamo-hypophyso-gonadique se trouve interrompu à un niveau quelconque. L'hypogonadisme hypergonadotrope (ou primaire) est la conséquence de la production par les gonades d'hormones sexuelles en quantité insuffisante pour freiner la sécrétion de la LH et de la FSH et le maintien à un niveau normal. L'hypogonadisme hypogonadotrope (ou secondaire) peut avoir pour origine un déficit en LHRH hypothalamique ou une insuffisance hypophysaire, c'est-à-dire l'incapacité de l'hypophyse à sécréter la LH et la FSH. L'hypogonadisme hypogonadotrope est le plus souvent secondaire à une lésion hypothalamo-hypophysaire provoquée par une tumeur, un traumatisme ou une irradiation.

Qui est atteint d'hypogonadisme?

Chez l'homme atteint d'hypogonadisme primaire, la cause la plus fréquente est une affection génétique connue sous le nom de syndrome de Klinefelter, une anomalie chromosomique qui survient dans 1 cas sur 1 000 naissances vivantes environ. La fréquence de l'hypogonadisme primaire est plus importante chez le garçon que chez la jeune fille, en raison de l'incidence du syndrome de Klinefelter qui s'avère supérieure à celle de la pathologie équivalente chez cette dernière, à savoir le syndrome de Turner. L'hypogonadisme secondaire est plus rare chez l'homme. On estime toutefois que moins de 5 % des hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope sont diagnostiqués et reçoivent un traitement hormonal substitutif (THS). Il semblerait qu'environ un cinquième des hommes de plus de 50 ans présentent une insuffisance androgénique.

En ce qui concerne l'hypogonadisme primaire féminin, la cause la plus fréquente est le syndrome de Turner, affection génétique caractérisée par une anomalie chromosomique dont l'incidence est d'environ un cas pour 5 000 naissances vivantes. Chez la femme, l'incidence de l'hypogonadisme secondaire est la même que chez l'homme.

L'hypogonadisme n'est associé à aucune augmentation de la mortalité. Chez l'homme comme chez la femme, la morbidité englobe infertilité, anémie et augmentation du risque ostéoporotique. Il ne semble pas exister de prédisposition ethnique.

Quels sont les traitements existants?

Chez l'homme, le traitement repose sur la supplémentation en testostérone visant à relever le niveau de la testostéronémie. Un THS peut être administré sous forme d'injections intramusculaires toutes les deux semaines, de timbre (dispositif transdermique) ou de gel. En Europe, il existe plusieurs formes de traitements substitutifs par la testostérone par voie transcutanée, notamment des gels dosés à 1 % de testosté-

L'hypogonadisme se caractérise par le fait que les testicules chez l'homme ou les ovaires chez la femme ne fonctionnent pas correctement. Cette maladie peut être très angoissante. Grâce au développement de traitements hormonaux spécifiques par l'industrie pharmaceutique, les hommes et les femmes atteints de cette maladie peuvent mener une vie normale.

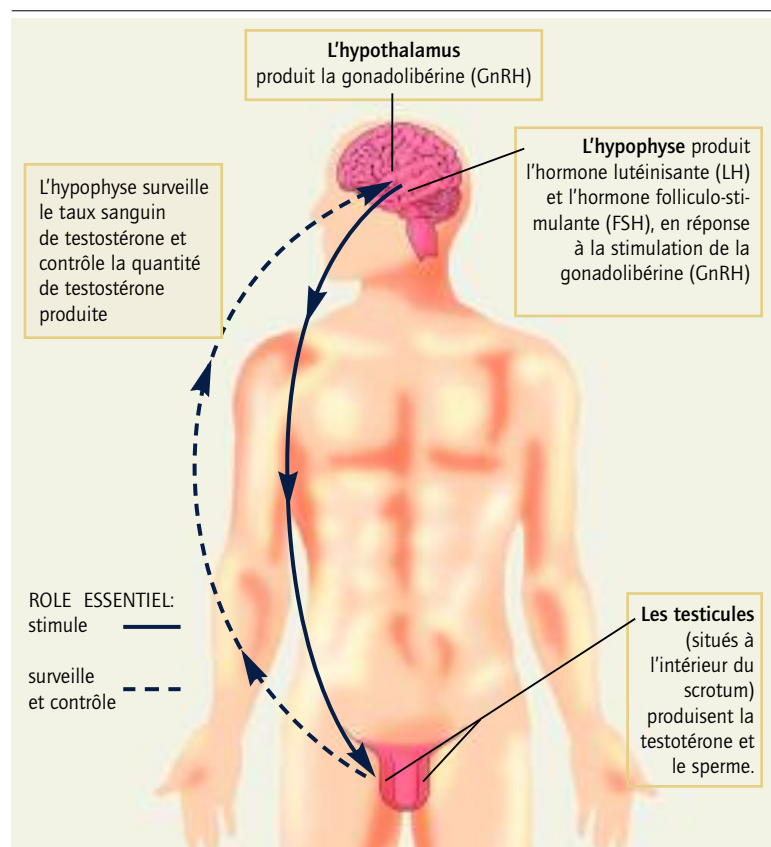


Schéma de l'action exercée à partir de l'hypothalamus par la gonadolibérine (GnRH) sur l'hypophyse et des actions consécutives exercées à partir de l'hypophyse, par l'hormone lutéinisante (LH) et par l'hormone folliculo-stimulante (FSH), sur les testicules, afin de stimuler la production de testostérone et de sperme.

rone ou des dispositifs transdermiques renfermant le principe actif. Plusieurs sont également disponibles, en particulier un timbre à appliquer directement sur le scrotum et différents autres patchs pour d'autres sites d'application. Ils doivent être renouvelés quotidiennement. Une autre option thérapeutique consiste en la prise de comprimés à faire fondre dans la bouche. Il existe en outre des implants hormonaux. Ces implants cylindriques sont insérés, tous les trois à six mois, sous la peau de l'abdomen, de la fesse ou de la cuisse. Des préparations orales de testostérone sont toujours commercialisées, mais rarement utilisées.

Chez la femme, une supplémentation en estrogènes s'impose. Pour amorcer le développement pubertaire chez la jeune fille, un THS peut être prescrit, soit sous la forme d'un estrogène conjugué oral, soit sous forme de dispositif transdermique à renouveler deux fois par semaine. L'application transdermique autorise l'administration d'estrogène à la dose de départ très faible souhaitable chez la jeune fille de moins de 12 ans d'âge osseux. Une dose de départ plus élevée peut provoquer la soudure des épiphyses et stopper la croissance. Les femmes non hystérectomisées (c'est-à-dire ayant conservé un utérus intact) sous estrogénothérapie doivent parallèlement prendre un progestatif de synthèse. Le progestatif est pris en complément de l'estrogène pendant les 12 à 14 derniers jours du cycle menstruel afin d'interrompre la phase proliférative de la muqueuse utérine (endomètre) et de ramener celle-ci à la phase sécrétoire.

Hommes et femmes hypogonadiques peuvent mener une vie normale avec un THS.

Pour restaurer la fertilité, des préparations à base de gonadotrophines chorioniques humaines (hCG) ou de gonadotrophines ménopausiques humaines (hMG) sont injectées en intramusculaire pour traiter respectivement l'homme et la femme. Chez l'homme, elles exercent une action sur les testicules et stimulent la production de spermatozoïdes et de testostérone. Sous traitement par gonadotrophines, l'androgénothérapie ou l'estrogénothérapie substitutives sont inutiles.

Quels sont les traitements en développement?

Fin 2003, un nouvel implant pour androgénothérapie substitutive a été autorisé pour la première fois dans le traitement de l'hypogonadisme masculin. Cette forme d'implant à libération prolongée permet de limiter les injections à quatre par an, ce qui constitue une franche amélioration par rapport aux traitements habituels du déficit en testostérone qui nécessitent en moyenne une vingtaine d'injections annuelles.

Fin février 2004, la recherche a établi que les bénéfices du THS chez l'homme hypogonadique se maintiennent sur plus d'une année. Des chercheurs ont rapporté une amélioration significative de la fonction sexuelle, de l'humeur, de la masse (corporelle) maigre et de la densité minérale osseuse grâce à l'application quotidienne d'un gel à 1 % de testostérone.

La recherche a mis en évidence une augmentation de l'incidence de l'hypogonadisme hypogonadotrope (secondaire) en présence de maladies concomitantes comme le diabète et le SIDA. Selon les derniers résultats, quelque 30 % d'hommes atteints de diabète de type 2 présentent cette forme d'hypogonadisme due au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le développement de nouveaux traitements pour les patients souffrant de maladies comme le diabète ou le SIDA réduira donc la prévalence globale de l'hypogonadisme.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

L'hypogonadisme peut être perçu comme un domaine dans lequel le développement de nouveaux médicaments au cours de ces vingt dernières années a été couronné d'un véritable succès. Compte tenu de l'amélioration des résultats à laquelle les chercheurs sont parvenus aujourd'hui, le léger ralentissement que connaît dorénavant le développement de nouvelles molécules peut être interprété comme le signe d'une mission accomplie.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat