



Testostérone et prostate

Le syndrome de déficit en testostérone se déclare le plus fréquemment à un âge où se manifestent souvent d'autres pathologies (bénigne ou maligne) au niveau prostatique. L'introduction de traitement substitutif en androgènes met en lumière la relation entre la testostérone et la prostate, qui a été à l'origine de nombreuses études ces dix dernières années. L'affirmation selon laquelle la testostérone stimule la croissance du cancer de la prostate a été réévaluée au regard des connaissances scientifiques actuelles. A ce jour, aucune étude n'a pu démontrer que de rétablir le niveau sérique de testostérone totale dans des valeurs physiologiques entraînait une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate chez des patients initialement hypogonades. L'administration de testostérone chez ces mêmes patients ne semble pas augmenter, non plus, la sévérité des symptômes liés à l'hypertrophie prostatique.

INTRODUCTION

La testostérone, la dihydrotestostérone (DHT), l'androstènedione, et la déhydroépiandrostérone (DHEA) sont les principaux androgènes circulants. Ces hormones déterminent la différenciation des organes génitaux masculins, et permettent le

développement et le maintien des caractéristiques sexuelles secondaires et de la fonction reproductrice chez l'homme. De plus, les androgènes ont un effet sur le métabolisme des protéines, des hydrates de carbone et des acides gras. Ils contribuent au maintien de la masse musculaire, à la répartition de la masse osseuse et de la masse grasse, et influencent la sensibilité au glucose. Les androgènes influencent également les fonctions cognitives et le comportement.¹

En vieillissant, la concentration sérique en testostérone, et plus principalement en testostérone libre, diminue chez l'homme. Le syndrome de déficit en testostérone lié à l'âge est défini comme «un syndrome clinique et biochimique associé avec l'âge avancé, caractérisé par des symptômes évocateurs et une diminution du taux de testostérone circulante».² Néanmoins, contrairement à la ménopause pour laquelle la diminution rapide des œstrogènes entraîne des conséquences cliniques connues, la diminution de la testostérone sérique chez l'homme est relativement lente, et ses conséquences cliniques potentielles moins bien établies.

Dans la plus importante étude de type «cross section» à ce jour, l'European male aging study,³ portant sur 3220 hommes âgés de 40 à 79 ans, la concentration sérique totale en testostérone diminue de 0,4% par année en moyenne, la concentration de testostérone libre diminuant en moyenne de 1,3% durant le même intervalle. De nombreux facteurs pouvant accentuer cette diminution ont été identifiés (tableau 1). En outre, bien que la plupart des hommes présentent une diminution du taux de testostérone circulante avec l'âge, tous ne souffrent pas de symptômes ni ne présentent de signes d'hypogonadisme. Finalement, les variations interindividuelles des taux de testostérone sérique, qui peuvent être importantes, restent à ce jour largement inexplicables.

Certains signes et symptômes du vieillissement sont comparables à ceux de l'hypogonadisme: diminution de la fonction sexuelle, diminution de la densité



Rev Med Suisse 2011; 7: 2399-403

**L. Vaucher
D. A. Paduch
P. Jichlinski
F. Pralong**

Testosterone and prostate

Age related testosterone deficiency syndrome may occur with other diseases of the elderly men, as prostate diseases. The relationship between testosterone and prostate has been widely studied the last 10 years, with the increased use of testosterone replacement therapy. The traditional belief that testosterone administration causes prostate cancer growth has been challenged by recent studies. To date, nothing has been found to support the evidence that restoring testosterone levels within physiological range increases the incidence of prostate cancer in hypogonadic patients. In these patients, testosterone replacement therapy does not seem to worsen lower urinary tract symptoms.



Tableau 1. Facteurs associés à une diminution du taux de testostérone circulante

GnRH: gonadolibérine.

Pathologies	Traitements
<ul style="list-style-type: none">• Obésité• Diabète type II• Arthrite rhumatoïde• VIH• Hypothyroïdie• Hémochromatose• Insuffisances rénales et hépatiques chroniques• BPCO sévère	<ul style="list-style-type: none">• Glucocorticoïdes• Opiacés• Agonistes et antagonistes de la GnRH• Œstrogènes• Spironolactone• Kétokonazole

osseuse, fatigue et faiblesse, troubles de l'humeur. Ces observations suggèrent que le déclin en testostérone pourrait être responsable de certains effets délétères du vieillissement chez l'homme. Malgré ces observations, les indications à la substitution en testostérone de l'homme vieillissant en dehors des situations d'hypogonadisme biologique avéré, restent peu claires. Cette question est d'autant plus difficile que l'on ignore si la substitution pourrait permettre de corriger le déclin des fonctions susmentionnées, de même que l'on ignore si ce même traitement n'exacerbe pas certaines maladies liées à la testostérone, principalement au niveau de la prostate. Le but de cet article est de faire le point des connaissances actuelles sur la relation entre la testostérone et la prostate.

PHYSIOLOGIE

La production de testostérone par les cellules de Leydig au niveau testiculaire est sous le contrôle de l'unité hypothalamus-hypophyse. L'hypothalamus sécrète la gonadolibérine (GnRH) qui stimule l'hypophyse à sécréter à son tour la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculostimulante). La FSH est importante pour la spermatogenèse, alors que la LH agit au niveau des cellules de Leydig pour stimuler la production de testostérone. Dans le sérum, la testostérone se lie à l'albumine et à la *Sex hormone binding globuline* (SHBG), toutes deux produites par le foie. La fraction non liée à ces molécules est appelée testostérone libre, et sa valeur peut être calculée en fonction de la valeur de la testostérone totale, de l'albumine et de la SHBG (www.issam.ch); elle est estimée à 1-2% de la testostérone totale. La testostérone biodisponible est la somme de la testostérone libre et de la testostérone liée à l'albumine. Il n'est malgré tout pas tout à fait clair que la fraction liée à l'albumine soit disponible de manière équivalente pour chaque organe cible.¹ Les androgènes circulants agissent au niveau des cellules de nombreux organes par l'intermédiaire de récepteurs aux androgènes. Au niveau des organes sexuels, de la prostate et des follicules pileux, la testostérone est convertie en dihydrotestostérone, dont l'affinité pour le récepteur aux androgènes est supérieure à celle de la testostérone. Au niveau des cellules normales de la prostate, les androgènes agissent comme agents de différenciation, induisant la production de protéines spécifiques comme le PSA (antigène spécifique de la prostate).

Il en va différemment pour les cellules tumorales, chez lesquelles la liaison entraîne une prolifération cellulaire.^{4,5}

Le taux de testostérone sérique varie au cours de la journée, avec un maximum le matin vers sept heures. Avec le vieillissement, on observe une modification de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire, avec pour répercussion au niveau du testicule une diminution de la réponse à la stimulation par la LH,⁶ et une diminution de l'amplitude du rythme circadien de la testostérone. Le niveau de SHBG quant à lui augmente avec l'âge, ainsi qu'avec certaines des pathologies susmentionnées. Avec la diminution de la production de testostérone et l'augmentation de la SHBG liées à l'âge, les taux de testostérone libre et de testostérone biodisponible diminuent de manière relativement plus importante que la testostérone totale.

TESTOSTÉRONE ET CANCER DE LA PROSTATE

En 1941, Huggins et Hodges ont publié l'article établissant pour la première fois la relation entre adénocarcinome de la prostate et testostérone.⁷ Ce travail, qui a valu à ses auteurs le prix Nobel, développait l'idée que la variation de la concentration sérique en testostérone faisait varier la croissance du cancer de la prostate, en démontrant que la diminution de la testostérone circulante causait la régression du cancer, et que l'administration de testostérone provoquait une progression de la maladie. Ces observations constituent la base conceptuelle du traitement de déprivation hormonale dans le cancer de la prostate métastatique. Toutefois, et en dépit de nombreuses études ultérieures, il n'est pas démontré que la suppression de la testostérone procure un avantage clair, en termes de survie, aux patients atteints d'un cancer localisé à la prostate.

Si un niveau élevé de testostérone était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate, on pourrait s'attendre à ce qu'un taux de testostérone abaissé entraîne une diminution du risque. Bien que certains hommes jeunes présentent des foyers d'adénocarcinome prostatique,⁸ le cancer prostatique est plutôt une pathologie de l'homme âgé. Or, si l'on considère la diminution naturelle de testostérone associée au vieillissement, la plupart de ces cancers se développent ainsi dans un milieu moins riche en androgènes. A contrario, la prévalence de carcinome prostatique (démontrée par biopsies), au sein d'un collectif de 77 hommes hypogonadiques avec statut prostatique normal et taux de PSA < 4 ng/ml,⁹ était comparable au taux attendu dans la population générale.¹⁰

La relation entre testostérone et développement du cancer de la prostate a été étudiée dans de nombreuses études longitudinales.¹¹ La plupart de ces études ont comparé les profils hormonaux des patients ayant développé un adénocarcinome prostatique à ceux de patients contrôlés sains. Aucune d'entre elles n'a démontré de corrélation directe entre la testostérone sérique totale et le cancer de la prostate. Il n'existe cependant que peu d'études randomisées avec groupe contrôle concernant la substitution en testostérone et le risque de cancer prostatique, et leur puissance statistique est nettement insuffisante pour répondre de manière définitive à cette question. Il a été estimé qu'une telle étude nécessiterait la randomisation de 6000 hommes



recevant de la testostérone ou un placebo pendant cinq ans, afin de pouvoir démontrer une augmentation de 30% de l'incidence d'adénocarcinome prostatique.¹² Bien que les effets de la substitution sur le risque de cancer de la prostate soient inconnus au long terme, un traitement sur une durée de six mois ne semble pas avoir d'effet sur le tissu prostatique. En effet, une étude portant sur la comparaison histologique entre deux populations d'hommes hypogonades, les uns recevant un traitement hormono-substitutif et les autres recevant un placebo, montre qu'après six mois de traitement, il n'y a pas de différence dans l'aspect histologique ou l'expression des gènes investigués.¹³

Le paradoxe de ces données peut être résumé de la sorte: si la diminution de la testostérone provoque la régression du cancer, pourquoi l'augmentation de testostérone n'entraîne-t-elle pas le développement du cancer de la prostate. Une des théories actuelles pour résoudre cette question est le concept de saturation.

CONCEPT DE SATURATION

Ce modèle a été suggéré par Fowler et Whitmore.¹⁴ Il se base sur la découverte que les récepteurs prostatiques aux androgènes ont une capacité limitée à se lier à la testostérone, capacité au-delà de laquelle aucun effet résultant de cette interaction ne peut être observé. Cette capacité maximale de liaison chez l'homme semble être aux alentours de 4 nmol/l, soit une valeur proche de la valeur après castration (tableau 2).¹⁵ A une concentration de testostérone inférieure, la testostérone induit une croissance importante des cellules prostatiques. A un niveau plus élevé, cet effet semble nettement moins important, voire inexistant.

SUBSTITUTION EN TESTOSTÉRONNE ET PSA

Comme indiqué précédemment, l'expression du PSA est dépendante de la testostérone. Une revue récente a évalué la relation entre PSA et substitution en testostérone, et a conclu qu'après une augmentation initiale sur une période de trois à six mois, le PSA se stabilisait. La recommandation selon les auteurs est de doser le PSA à trois et six mois, puis annuellement par la suite.¹⁶ Si l'augmentation du PSA dépasse les 0,5 ng/ml pendant les six premiers mois, des biopsies prostatiques devraient être proposées. Il n'existe pas de consensus concernant la pratique de biopsies prostatiques chez les patients chez qui un traitement substitutif est instauré, et les mêmes recommandations que pour la population générale (PSA ou toucher rectal anormal) sont donc conseillées.

SUBSTITUTION EN TESTOSTÉRONNE ET HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

Une question essentielle est de savoir si l'augmentation de la testostérone circulante provoque des modifications des habitudes mictionnelles et des symptômes d'hypertrophie prostatique. Une étude récente a démontré que le taux circulant de testostérone, de testostérone biodisponible, de DHT ou de SHBG n'était pas corrélé de manière significative avec les symptômes mictionnels, une fois la popula-

Tableau 2. Valeurs de testostérone totale sérique matinales

Ces valeurs sont indicatives, elles peuvent varier selon les laboratoires et les techniques de mesures utilisées.

- Valeur postcastration: < 1 nmol/l
- Valeur hypogonade: 1-11 nmol/l
- Valeur normale: 11-30 nmol/l
- Valeur supraphysiologique: > 30 nmol/l

tion ajustée pour l'âge et les caractéristiques physiques.¹⁷ L'une des inquiétudes est de savoir si l'augmentation potentielle du volume prostatique lors d'un traitement substitutif en testostérone pourrait entraîner ou exacerber des symptômes mictionnels. Plusieurs études ont mesuré le volume prostatique par ultrason,¹⁸ et ont corrélé ces mesures avec les symptômes de l'hypertrophie prostatique. Leurs résultats démontrent que le volume prostatique, inférieur initialement, rattrape après substitution le volume prostatique de patients eugonades du même âge, ou reste inférieur. Cette augmentation, quand elle est démontrée, a lieu durant les trois à six premiers mois de la substitution. La débitmétrie, le résidu postmictionnel, le nombre d'épisodes de rétention et les symptômes mictionnels ne sont quant à eux pas modifiés de manière significative par le traitement substitutif. Ce genre d'études est malgré tout grevé de nombreuses limitations méthodologiques, mais de manière intéressante, les études portant sur le traitement substitutif chez les patients eugonades ne montrent pas de modification du volume prostatique, même avec des niveaux de testostérone supraphysiologiques.

CONCLUSION

La croyance traditionnelle, affirmant que la testostérone entraîne la croissance du cancer de la prostate, a été réexaminée au regard des résultats de récentes études. Ces résultats semblent indiquer que les androgènes, dans des valeurs physiologiques, ont une capacité limitée à stimuler la croissance des cellules cancéreuses au niveau prostatique. Le modèle de saturation permet en partie d'expliquer cette interaction. D'autres études sont malgré tout nécessaires afin de mieux clarifier les effets de la testostérone sur la prostate de patients hypogonades et eugonades. ■

Adresses

Dr Laurent Vaucher
Pr Patrice Jichlinski
Service d'urologie
Pr François Pralong
Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
laurent.vaucher@chuv.ch
francois.pralong@chuv.ch

Dr Darius A. Paduch
Department of urology and reproductive medicine
Weill Cornell medical college, 525 East 68th St.
F-924A New York, NY 10021, USA
darius.paduch@mac.com



Implications pratiques

- > Chez un homme présentant des signes d'hypogonadisme et une diminution confirmée de la testostérone totale sérique, un traitement de substitution en testostérone devrait être initié
- > Un dosage du PSA et un toucher rectal devraient être effectués avant d'initier le traitement, puis à trois, six et douze mois, et annuellement par la suite
- > Les recommandations sont les mêmes que pour la population générale (valeur PSA ou toucher rectal)
- > Une augmentation pathologique du PSA pendant les six premiers mois après introduction du traitement (> 0,5 ng/ml) doit faire suspecter un cancer de la prostate

Bibliographie

- 1 ** Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833-76.
- 2 Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006;27:135-7.
- 3 Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: The European male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45.
- 4 Wang X, Kruithof-de Julio M, Economides K, et al. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 2009;461:495-500.
- 5 Demichelis F, Rubin M. TMPRSS2-ETS fusion prostate cancer: Biological and clinical implications. *J Clin Pathol* 2007;60:1185-6.
- 6 Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR, et al. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: Response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1118-26.
- 7 Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293.
- 8 Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-85.
- 9 Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996;276:1904-6.
- 10 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq or $=$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
- 11 Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: A pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004;108:418-24.
- 12 Liverman C, Blaser D. Testosterone and aging: Clinical research directions. Washington DC, 2004.
- 13 * Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2351-61.
- 14 Fowler JE, Whitmore WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126:372-5.
- 15 ** Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: An historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;50:935-9.
- 16 Gould DC, Feneley MR, Kirby RS. Prostate-specific antigen testing in hypogonadism: Implications for the safety of testosterone-replacement therapy. *BJU Int* 2006;98:1-4.
- 17 Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, et al. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: Results from the Boston area community health survey. *BJU Int* 2007;100:321-6.
- 18 Ozata M, Bulur M, Beyhan Z, et al. Effects of gonadotropin and testosterone treatments on prostate volume and serum prostate specific antigen levels in male hypogonadism. *Endocr J* 1997;44:719-24.

* à lire

** à lire absolument