

# Suppléments de testostérone à l'origine de cas d'érythrocytose

Andrea Cervi M.D., M.Sc., Amaris K. Balitsky M.D., M.Sc.

■ Cite as: JAMC 2017 octobre 16;189:41-p. E1286-E1288. doi: 10.1503/cmaj.170683

Un homme de 60 ans ayant des antécédents médicaux de dépression, d'allergies saisonnières, et de lointaines appendicectomie et cholécystectomie a consulté aux services d'urgence pour une céphalée subite. À l'examen, sa tension artérielle était élevée (190/112 mm Hg) et il présentait une érythrocytose (hémoglobine 196 g/L [normale 130-180 g/L] et un hémato-crite à 58 % [normal 40 %-54 %]). Les résultats de la formule sanguine complète effectuée six mois avant la consultation du patient aux services d'urgence étaient normaux (hémoglobine 154 g/L et hémato-crite 46 %). Notre patient a reçu son congé des services d'urgence avec une ordonnance d'amlodipine (5 mg une fois par jour) pour le traitement de son hypertension. Après un suivi avec son médecin de famille, il a été adressé à notre clinique d'hématologie générale pour évaluation de son érythrocytose.

Nous avons remarqué que le patient utilisait une préparation topique de testostérone en pompe à raison de deux activations (125 mg par activation) deux fois par jour pour fatigue et déficit androgénique perçu, même si ses taux préthérapeutiques de testostérone totale se situaient à l'intérieur des limites de la normale, soit à 17 nmol/L (normale 7,6-31,4 nmol/L). Il prenait aussi du citalopram et, à l'occasion, du lorazépam. Il a fait état de bouffées vasomotrices périodiques, sans déficit neurologique focal pouvant laisser supposer un AVC, des acouphènes, un vertige, des douleurs abdominales, des symptômes cardiaques ou d'autres symptômes associés au syndrome d'hyperviscosité.

Rien dans ses antécédents ni à l'examen physique ne suggérait une cause hématologique primaire pour son érythrocytose. La poursuite de l'examen n'a révélé aucun symptôme constitutionnel ni érythromélgie (p. ex., douleur, rougeur et augmentation de la température des extrémités), prurit aquagénique (c.-à-d., démangeaisons au contact de l'eau, sans lésions visibles) ou satiété précoce ou ballonnement abdominal évocateurs d'une splénomégalie. De plus, l'examen de son cœur et de ses poumons s'est révélé sans particularités. Il ne présentait aucun facteur de risque d'hypoxie chronique, tel que tabagisme ou pathologie pulmonaire ou cardiaque.

Les résultats des analyses de sang périphérique pour le dépistage de la mutation JAK2, présente chez environ 97 % des patients atteints de polycythémie vraie<sup>1</sup>, étaient négatifs. Et de plus, ses taux d'érythropoïétine sérique étaient étrangement normaux à 9,6 IU/L (normale 3,8-16,9 IU/L), ce qui laissait davantage supposer

## POINTS CLÉS

- Le traitement par testostérone peut entraîner une érythrocytose secondaire.
- L'érythrocytose peut causer des symptômes d'hyperviscosité, tels que céphalées, fatigue, vision trouble et paresthésie.
- Avant de commencer un traitement par testostérone, il faut établir l'hématocrite de référence et effectuer des contrôles périodiques, 3, 6 et 12 mois après l'instauration du traitement.
- Chez les patients symptomatiques dont l'hématocrite dépasse 54 %, la testostérone devrait être cessée et une phlébotomie devrait être envisagée.

qu'un processus secondaire dépendant de l'érythropoïétine était responsable de l'augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite. L'échographie rénale pour écarter un diagnostic de tumeur sécrétrice d'érythropoïétine s'est révélée sans particularités.

Compte tenu des résultats négatifs à l'analyse de mutation JAK2, des taux d'érythropoïétine sérique étrangement normaux et du lien temporel avec le début du traitement androgénique suppléatif chez notre patient, nous avons diagnostiqué une érythrocytose secondaire à la prise de suppléments de testostérone et nous lui avons recommandé de cesser ce traitement. Comme son hématocrite était à 58 % dans le contexte d'une hypertension d'apparition récente, nous avons aussi suggéré une phlébotomie urgente, après quoi son hémoglobine et son hématocrite sont revenus à la normale (154 g/L et 45 %, respectivement) (figure 1).

## Discussion

Le Groupe de travail de la Fondation pour la santé des hommes au Canada pour les directives multidisciplinaires sur la déficience en testostérone<sup>2</sup> et l'American Endocrine Society<sup>3</sup> recommandent la testostérone pour les hommes qui présentent une déficience androgénique symptomatique et des taux faibles de testostérone sérique. L'érythrocytose est un effet prévisible et pourtant trop peu reconnu des suppléments de testostérone<sup>2,3</sup>.

L'érythrocytose est une augmentation du nombre d'érythrocytes et se définit par des taux d'hémoglobine supérieurs à 185 g/L et un hématocrite supérieur à 49 % chez les hommes, ou 165 g/L et 48 %,

respectivement, chez les femmes<sup>1</sup>. Une approche à l'érythrocytose inclut de faire la distinction entre un trouble médullaire primaire (p. ex., polycythémie vraie ou autre néoplasme myéloprolifératif) et de possibles causes secondaires. L'érythrocytose primaire est caractérisée par un taux d'érythropoïétine sérique faible et l'érythrocytose secondaire, par un taux d'érythropoïétine normal ou élevé (figure 2).

Les érythrocytoses secondaires se subdivisent ensuite selon leur étiologie congénitale ou acquise. Les causes congénitales incluent des mutations des lignées germinales entraînant des hémoglobinoopathies à forte affinité pour l'oxygène, une altération des voies intracellulaires de détection de l'oxygène ou une signalisation rehaussée des récepteurs de l'érythropoïétine. Plus fréquemment, l'érythrocytose est acquise. La stimulation de l'érythropoïétine peut être appropriée au plan physiologique dans le contexte d'états hypoxiques chroniques, comme la maladie pulmonaire, un tabagisme important, un shunt intracardiaque, ou des syndromes d'hypoventilation et d'hypoxie rénale locale (c.-à-d., sténose de l'artère rénale). Les agents stimulant l'érythropoïèse, comme la darbopoéine, les diurétiques thiazidiques ou le traitement androgénique (p. ex., testostérone ou stéroïdes anabolisants) sont aussi des causes fréquentes d'érythrocytose acquise. La sécrétion d'érythropoïétine peut aussi être anormale dans certaines maladies malignes productrices d'érythropoïétine, comme le carcinome rénal, le carcinome hépatocellulaire et le phéochromocytome<sup>4</sup>.

L'érythrocytose peut causer des symptômes d'hyperviscosité, incluant douleur thoracique et abdominale, faiblesse, fatigue, céphalées, vision trouble et paresthésie. La thrombose est aussi une conséquence importante de l'érythrocytose. Un suivi de 34 ans de la cohorte de l'étude Framingham a fait ressortir un lien entre hématokrite élevé et risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires<sup>5</sup>. En plus de la thrombose artérielle, un lien entre hématokrite élevé et thromboembolie veineuse a été reconnu chez les patients présentant une polycythémie primaire ou secondaire, et même chez les patients qui avaient un hématokrite élevé au départ sans toutefois répondre aux critères définitoires classiques de l'érythrocytose<sup>6</sup>. Même si ce lien n'a pas fait l'objet d'études prospectives randomisées et contrôlées, la Food and Drug Administration des États-Unis a formulé une mise en garde au sujet du risque de thromboembolie veineuse, de crise cardiaque et d'AVC chez les patients qui utilisent des produits à base de testostérone<sup>7</sup>.

## Érythrocytose induite par la testostérone

Fait à noter, la testostérone exogène a été utilisée initialement pour traiter l'anémie. Les progrès récents des connaissances sur l'hématopoïèse montrent que l'œstradiol, produit de la transformation de la testostérone par l'enzyme aromatasase, est responsable de la multiplication et de la survie accrues des cellules souches hématopoïétiques. De plus, la testostérone stimule l'érythropoïèse en accroissant les taux de fer disponible grâce à une réduction des taux d'hepcidine, une hormone responsable de la séquestration du fer<sup>8</sup>.

Une étude américaine qui mesurait les effets de doses graduelles de testostérone sur l'érythropoïèse a révélé que l'hématocrite commençait à augmenter en l'espace d'un mois après le début d'un traitement et continuait d'augmenter après trois mois de

façon linéaire et dose-dépendante<sup>9</sup>. L'étude a aussi fait état d'augmentations excessives de l'hématocrite chez les hommes plus âgés (60-75 ans) par opposition aux hommes plus jeunes (19-35 ans). Par exemple, 42 % des hommes plus jeunes qui prenaient une dose de 125 mg ont atteint un hématokrite maximum après 12 semaines, contre 75 % des hommes plus âgés.

Les lignes directrices de pratique clinique américaines sur le traitement par testostérone déconseillent son utilisation chez les patients

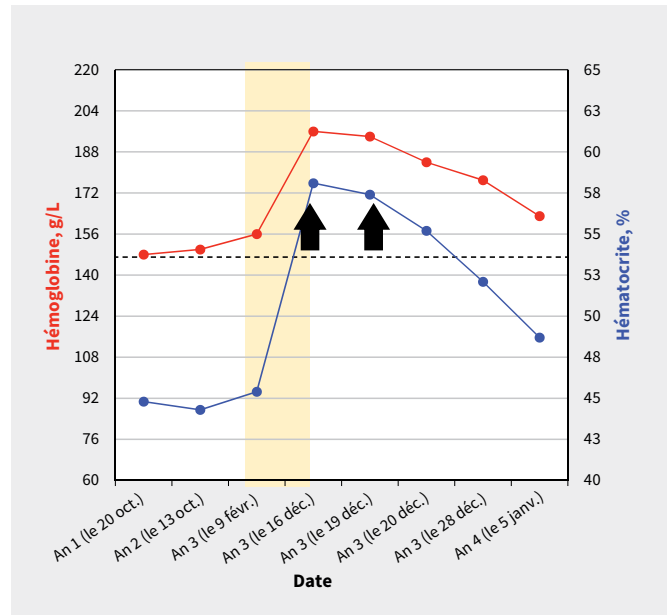


Figure 1 : Tendances des taux d'hémoglobine (ligne rouge) et de l'hématocrite (ligne bleue) chez un homme de 65 ans traité par suppléments de testostérone pour un déficit androgénique perçu. La section ombrée indique la durée pendant laquelle le patient a pris de la testostérone, et les flèches noires indiquent le moment où la phlébotomie a été effectuée. La ligne pointillée indique un hématokrite à 54 %.

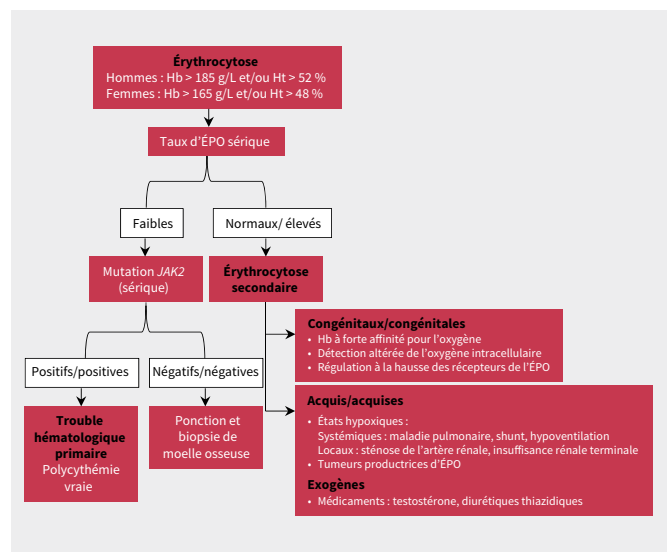


Figure 2 : Approche générale pour l'érythrocytose<sup>4</sup>. EPO = érythropoïétine, MRT = maladie rénale terminale, Hb = hémoglobine, Ht = hématokrite

dont l'hématocrite est supérieur à 50 % ou qui souffrent d'apnée obstructive du sommeil non traitée<sup>3</sup>, tandis que les lignes directrices européennes sur l'hypogonadisme masculin indiquent que la testostérone est contre-indiquée dès que l'hématocrite dépasse 54 %<sup>10</sup>. Même si les lignes directrices canadiennes les plus récentes ne formulent aucune recommandation basée sur un seuil d'hématocrite au-dessus duquel le traitement par testostérone serait à éviter, elles recommandent que l'on vérifie l'hématocrite au départ, puis après trois à six mois et ensuite tous les ans<sup>3</sup>, ce qui concorde avec les lignes directrices américaines<sup>3</sup>.

En plus de surveiller l'hématocrite durant un traitement suppléatif par testostérone, les médecins devraient en réévaluer les indications pour s'assurer que les patients en tirent des avantages cliniques et justifier la poursuite du traitement. Aussi, l'instauration d'un traitement par testostérone devrait se limiter aux patients qui présentent des signes cliniques et biochimiques de déficit androgénique pour éviter les complications associées à une exposition induite au médicament<sup>2,3</sup>.

On ne dispose pas de lignes directrices fondées sur des preuves pour la prise en charge de l'érythrocytose secondaire à la testostérone, et les lignes directrices actuelles fondées sur le consensus des experts sont mal définies. Les lignes directrices américaines conseillent de cesser la testostérone lorsqu'on obtient un hématocrite supérieur à 54 %<sup>3</sup>, tandis que les lignes directrices européennes suggèrent d'envisager une phlébotomie lorsque ce seuil est atteint<sup>10</sup>. Cette valeur d'hématocrite provient de l'étude Framingham. Si l'hématocrite diminue à moins de 50 %, et en l'absence de toute autre cause secondaire d'érythrocytose, on peut redébuter la testostérone à une dose moindre<sup>3</sup>.

Même si une réduction de dose ou l'arrêt du traitement sont appropriés chez certains patients, ceux qui ont des symptômes d'hyperviscosité pourraient bénéficier d'une phlébotomie. Pour les patients qui ont besoin d'un traitement continu par testostérone, les préparations transdermiques (moyennant une surveillance appropriée) pourraient être une solution de rechange acceptable aux préparations parentérales, qui sont associées à des hématocrites plus élevés<sup>11</sup>.

## Références

1. Barbui T, Thiele J, Vannucchi A, et al. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2015;5:e337.

- Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ* 2015;187:1369-77.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.
- Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ* 2013;347:f6667.
- Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease — the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994;127:674-82.
- Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. *Haematologica* 2010;95:270-5.
- Testosterone products: FDA/CDER statement — risk of serious blood clots. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2014. Available: <http://fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm402054.htm> (accessed 2017 Sept. 28).
- Bachman E, Travison TG, Basaria S, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:725-35.
- Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:914-9.
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. Guidelines on male hypogonadism. *Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology*; 2012. Available: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf> (accessed 2017 July 29).
- Siddique H, Smith JC, Corral RJM. Reversal of polycythaemia induced by intramuscular androgen replacement using transdermal testosterone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:143-5.

### Intérêts concurrents : Aucun déclaré

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement du patient.

**Affiliations :** Département de médecine, divisions de médecine interne (Cervi) et d'hématologie (Balitsky), Université McMaster, Hamilton, Ontario

**Collaborateurs :** Andrea Cervi et Amaris Balitsky ont collaboré en parts égales à la conception de cette étude de cas et des thèmes abordés. Les deux auteurs ont rédigé l'ébauche, ont corrigé et révisé de façon critique le manuscrit; ils ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

**Remerciements :** Les auteurs remercient le Dr Mark Crowther et les Dres Deborah Segal et Wendy Lim pour leurs commentaires constructifs sur les premières ébauches du manuscrit.

**Correspondance :** Andrea Cervi, [andrea.cervi@medportal.ca](mailto:andrea.cervi@medportal.ca)