

Hypogonadisme masculin

Substances interdites : testostérone et gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

1. Introduction

Chez l'homme, l'hypogonadisme se définit comme un syndrome clinique résultant de l'incapacité des testicules à produire une quantité physiologique de testostérone (déficit en testostérone) et, dans certains cas, de spermatozoïdes (infertilité) en raison d'une perturbation pathologique (structurale, génétique) survenue à un ou plusieurs niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire. Bien qu'elles soient complémentaires, les deux fonctions des testicules, à savoir la stéroïdogénèse (production de testostérone) et la spermatogénèse, peuvent être perturbées indépendamment l'une de l'autre. Le présent document porte sur l'hypogonadisme de cause organique associé à un déficit en testostérone. Dans ce contexte, la présence d'un faible taux de testostérone circulante sans cause pathologique évidente n'est pas considérée comme un hypogonadisme.

Aucune AUT ne devrait être accordée dans le cas d'un déficit androgénique (en testostérone) chez la femme. Dans le cas d'un sportif transgenre, se reporter aux [Lignes directrices sur les AUT à l'intention des médecins relativement aux sportifs transgenres](#).

2. Diagnostic

a. Antécédents médicaux

L'hypogonadisme peut être de type primaire (atteinte des testicules), secondaire (atteinte de l'hypothalamus ou de l'hypophyse) ou associer les deux types. Un déficit en testostérone peut avoir une cause organique, se caractérisant par une anomalie pathologique structurale ou génétique de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire. Un faible taux de testostérone circulante peut être d'origine fonctionnelle, ne produisant dans ce cas aucun changement pathologique observable dans les structures de l'axe. L'hypogonadisme de cause organique dure généralement pendant une longue période, voire toute la vie, tandis qu'une baisse du taux de testostérone circulante est potentiellement réversible.

Une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) peut uniquement être accordée dans le cas d'un hypogonadisme de cause organique. Aucune AUT ne devrait être octroyée pour un faible taux de testostérone attribuable à une atteinte fonctionnelle.

Hypogonadisme de cause organique (se reporter à l'annexe A pour une liste détaillée)

1. L'hypogonadisme primaire peut être imputable aux causes suivantes :
 - a. Anomalies génétiques
 - b. Anomalies du développement
 - c. Traumatisme testiculaire bilatéral
 - d. Torsion testiculaire bilatérale
 - e. Orchite
 - f. Orchidectomie bilatérale
 - g. Orchidectomie unilatérale (lorsque le testicule restant a subi des dommages organiques (c.-à-d. radiothérapie ou chimiothérapie)
 - h. Radiothérapie ou chimiothérapie

2. L'hypogonadisme secondaire peut être imputable aux causes suivantes :
 - a. Anomalies génétiques de l'hypophyse et de l'hypothalamus
 - b. Tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques
 - c. Autres troubles anatomiques (structurels) destructeurs et infiltrants de l'hypophyse ou de l'hypothalamus

3. Anomalies organiques dans l'activité ou la production des androgènes (troubles du développement sexuel [TDS 46,XY]) :
 - a. TDS 46,XY attribuable à un dysfonctionnement des récepteurs aux androgènes observé tant chez des hommes présentant un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (SICA, anciennement appelé *syndrome du testicule féminisant*) et un phénotype féminin presque parfait que chez des hommes présentant un syndrome d'insensibilité légère aux androgènes (SILA) et un phénotype masculin presque parfait. Le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (SIPA) se caractérise par un degré de sensibilité androgénique intermédiaire et un phénotype clinique.
 - b. TDS 46,XY attribuable à un déficit en 5 α -réductase de type 2 (5 α -RD2) ou en 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 (17 β -HSD3) chez des personnes de sexe génétique masculin présentant une ambiguïté des organes génitaux à la naissance

4. Le retard pubertaire constitutionnel appartient à une catégorie particulière puisqu'une AUT permettant un traitement par la testostérone peut être accordée dans ce cas, même si la cause pourrait être temporaire et réversible (se reporter à la section 8 et à l'annexe A).

Causes fonctionnelles d'un faible taux de testostérone circulante

Cette liste est représentative des cas observés le plus souvent et n'est pas nécessairement exhaustive. Aucune AUT ne devrait être octroyée pour un faible taux de testostérone attribuable à une atteinte fonctionnelle.

1. Un faible taux de testostérone peut être imputable aux causes fonctionnelles suivantes :
 - a. Stress psychologique/émotionnel intense
 - b. Obésité (grade III ou IV de l'OMS – indice de masse corporelle > 30)
 - c. Vieillesse
 - d. Syndrome d'apnée du sommeil non traité
 - e. Surentraînement, malnutrition/carence nutritionnelle, troubles alimentaires, déficit énergétique relatif dans le sport (DERS)
 - f. Médicaments – opiacés;; hormones androgènes naturelles ou synthétiques, y compris les androgènes stéroïdiens et non stéroïdiens (MSRA); analogues de l'hormone de libération de la gonadotrophine (Gn-RH), glucocorticoïdes, progestines, œstrogènes, hyperprolactinémie d'origine médicamenteuse
 - g. Maladie générale chronique (affections rénale, hépatique ou pulmonaire; insuffisance cardiaque; diabète; affection maligne; maladie articulaire inflammatoire; infection par le VIH; maladie de Crohn; maladie métabolique héréditaire)
 - h. Consommation excessive d'alcool
2. La **varicocèle** n'est pas une cause organique d'hypogonadisme et ne constitue pas un diagnostic admissible à une demande d'AUT pour la testostérone.
3. L'**andropause/hypogonadisme d'apparition tardive** ne constitue pas un diagnostic admissible à une demande d'AUT pour cause d'hypogonadisme.

b. Critères diagnostiques

Toute demande d'AUT doit être précédée d'une évaluation médicale complète du patient; l'AUT ne sera toutefois accordée que si un portrait précis de l'hypogonadisme associé à un déficit en testostérone (c.-à-d. attestant de son étiologie organique) est fourni avec la demande. Dans ce contexte, la présence d'un faible taux de testostérone circulante sans cause pathologique évidente ne justifie pas l'octroi d'une AUT pour la testostérone.

La demande d'AUT soumise à l'organisation antidopage (OAD) appropriée doit comprendre des renseignements tels que des dates d'évaluation (y compris celles de l'anamnèse et de l'examen physique) ainsi que des copies des rapports d'analyses de laboratoire (comportant les valeurs de référence) et d'examens liés à la demande. Dans le cas d'un déficit en testostérone d'origine iatrogène (orchidectomie, chirurgie ou irradiation hypophysaire, radiothérapie ou chimiothérapie), les détails relatifs au diagnostic et au traitement, notamment les comptes rendus opératoires, devront également être inclus au dossier soumis. L'information pertinente doit être communiquée dans une lettre rédigée par le médecin traitant (idéalement un praticien spécialisé en endocrinologie ou en andrologie). Ainsi, sauf indication contraire, l'évaluation de l'hypogonadisme **devra** comprendre les éléments suivants :

1. Données anamnestiques requises :

- a. Début et évolution de la puberté – développement sexuel incomplet ou retardé
- b. Libido et fréquence d'activité sexuelle – durée et gravité de tout trouble observé
- c. Érections et/ou éjaculations
- d. Bouffées de chaleur, sudation
- e. Troubles testiculaires – cryptorchidie, torsion ou lésion testiculaire
- f. Graves traumatismes crâniens
- g. Orchite
- h. Antécédents familiaux de retard pubertaire ou d'infertilité
- i. Symptômes non spécifiques – baisse d'énergie, humeur dépressive, dysthymie, diminution de la concentration, troubles du sommeil ou somnolence, anémie légère, diminution de la masse et de la force musculaires, augmentation de la masse lipidique et de l'indice de masse corporelle (IMC)
- j. Médicaments (p. ex. antiacnéiques)

2. L'examen physique doit comporter l'évaluation des éléments suivants :

- a. Présence d'acné (en particulier sur le tronc)
- b. Gynécomastie
- c. Modifications de la pilosité (poils faciaux, axillaires et pubiens), absence de dégarnissement des tempes
- d. Volume testiculaire évalué par orchidomètre ou échographie (une valeur < 15 mL est considérée anormale)
- e. Taille et poids corporel – IMC
- f. Développement et tonus musculaires

3. Les rapports d'analyses de laboratoire suivantes permettant de confirmer la stabilité du taux de testostérone doivent être joints à la demande d'AUT

Épreuves requises :

Les prélèvements doivent être faits le matin, avant 10 h; le dosage sérique de la testostérone totale et de l'hormone lutéinisante (LH) doit être réalisé à deux reprises, à au moins une semaine d'intervalle, sur une période de quatre semaines.

1. Dosage sérique de la testostérone totale – au moyen d'une méthode d'analyse précise et fiable
2. Dosage sérique de la LH
3. Dosage sérique de l'hormone folliculostimulante (FSH)
4. Dosage sérique de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG)

Autres épreuves (au besoin) :

1. Analyse de sperme comprenant une évaluation de la numération, de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes, si la fertilité est compromise. Au moins deux prélèvements de sperme doivent être effectués et analysés conformément au *Manuel de laboratoire de l'OMS pour l'analyse et la préparation du sperme humain*.
2. Absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA), si indiqué
3. Dosage de l'inhibine B si on soupçonne la présence d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital (isolé) ou d'un retard pubertaire constitutionnel

Testostérone libre

Le dosage de la testostérone libre peut être réalisé par dialyse à l'équilibre selon une plage de référence bien établie. Il est à noter que la détermination de la testostérone libre à partir d'autres paramètres (testostérone sérique, SHBG) n'est pas une variable analytique valide ou admissible. L'utilisation de la technique de mesure directe au moyen d'un analogue de la testostérone n'est pas acceptable. Aucune AUT ne sera accordée en s'appuyant uniquement sur un faible taux de testostérone libre.

Les sportifs qui prennent déjà des suppléments de testostérone avant de déposer une demande d'AUT pourraient devoir cesser de les prendre pendant une période suffisante pour permettre de bien évaluer la pertinence d'une telle supplémentation en présence d'un hypogonadisme de cause organique. On s'attend à une baisse transitoire de la concentration endogène de la testostérone durant la période suivant immédiatement l'arrêt de la supplémentation exogène. Les sportifs devront se soumettre au calendrier de sevrage figurant à l'annexe B avant la réalisation de nouvelles analyses afin de permettre à l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG) de se rétablir.

Dépistage de drogues/médicaments durant l'évaluation d'un éventuel hypogonadisme

1. Des analyses de dépistage urinaire ou sérique pourraient également être exigées et coordonnées par l'OAD.

Aux fins du diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (isolé)

1. Épreuve d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'hypophyse, effectuée avec et sans agent de contraste
2. Tests de la fonction hypophysaire visant à exclure la présence d'un hypopituitarisme, si indiqué – p. ex. mesure de la cortisolémie matinale; test de stimulation par la corticotrophine (ACTH); dosage sérique de la thyroestimuline (TSH), de la thyroxine (T4), de la prolactine et du facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1)
3. Autres épreuves diagnostiques pertinentes visant à rechercher une éventuelle cause organique à l'hypogonadisme (p. ex. caryotype, examen olfactif, bilan martial [pourcentage de saturation de la transferrine sérique] et tests génétiques de détection d'une hémochromatose héréditaire)
4. Documentation permettant d'écarter toute cause fonctionnelle potentielle de faibles taux de testostérone et de gonadotrophines circulantes

3. Traitement

a. Nom des substances interdites

Testostérone ou gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

b. Voie d'administration

Traitement au moyen de préparations de testostérone autorisées ou d'hCG (si le sportif est atteint d'un hypogonadisme secondaire documenté et souhaite améliorer sa fertilité).

Seuls les produits et schémas posologiques approuvés par les organismes de réglementation des médicaments sont autorisés.

1. La testostérone peut être administrée par injection intramusculaire à intervalles réguliers. Les détails relatifs au traitement doivent être consignés par un professionnel de la santé et un rapport écrit doit être accessible en tout temps à des fins d'examen. La dose d'énanthate de testostérone, de cypionate de testostérone ou d'esters mixtes de testostérone (administrée par injection intramusculaire ou sous-cutanée) est généralement de 100 mg toutes les semaines ou de 150 à 250 mg toutes les deux semaines. Dans le cas d'un ester d'undécanoate de testostérone injectable (par voie intramusculaire), la posologie standard s'établit à 750 mg toutes les 10 semaines (aux États-Unis) ou à 1000 mg toutes les 12 semaines (ailleurs dans le monde), ces intervalles pouvant être modifiés en fonction de l'optimisation de la posologie individuelle. Il est possible d'optimiser l'intervalle entre les injections en fonction de la réponse clinique et du taux minimal de testostérone (ainsi que des taux sériques de LH et de FSH en présence d'un hypogonadisme primaire); l'intervalle entre les injections d'undécanoate de testostérone ne doit toutefois pas dépasser 8 ou 12 semaines, respectivement. Il est possible d'augmenter la fréquence des injections si l'on peut démontrer que le schéma d'injection standard et l'optimisation de la posologie individuelle sont inadéquats d'après le taux minimal de testostérone circulante et les effets symptomatiques correspondants.
2. La testostérone pourra également être administrée par voie transdermique sous forme de timbre, de crème, de gel ou de lotion, selon un schéma posologique unique quotidien. Des préparations de testostérone à application transbuccale et en vaporisateur nasal à utiliser deux fois par jour sont également offertes.
3. La testostérone peut être administrée par voie orale sous forme de capsules d'undécanoate de testostérone dans une solution huileuse, généralement à raison de deux à trois fois par jour, avec les repas. La 17 α -méthyltestostérone est une substance hépatotoxique; son emploi est donc à proscrire.
4. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) peut être utilisée pour stimuler la production de spermatozoïdes chez les hommes infertiles présentant un déficit en gonadotrophines (hypogonadisme secondaire), à des doses allant de 1000 à 2000 UI administrées par voie intramusculaire (hCG extraite d'urine) à raison de deux ou trois fois par semaine, ou de doses mensuelles de 250 μ g (hCG recombinante) fractionnées en doses hebdomadaires chez les personnes qui souhaitent améliorer leur fertilité. L'administration de doses plus élevées pourrait s'avérer nécessaire chez certains hommes afin de maintenir le taux physiologique de testostérone et de favoriser la spermatogenèse et la fertilité. Si besoin est, la FSH n'est pas une substance interdite.

c. Posologie

L'information relative à la préparation de testostérone injectable, le schéma posologique et le calendrier d'administration du traitement antérieur, ainsi qu'un compte rendu des ordonnances délivrées et des modifications apportées à la posologie doivent être consignés et soumis à l'OAD.

La dose et la fréquence d'administration doivent être établies par l'endocrinologue prescripteur selon les schémas posologiques standards de testostérone de remplacement. Lors de l'emploi de testostérone injectable, la surveillance de la posologie pourra être fondée sur le taux sérique minimal (au moment de la prochaine injection prévue) de testostérone.

La posologie des préparations de testostérone administrée par voie transdermique sous forme de timbre, de gel, de crème ou de lotion peut être surveillée par une mesure du taux sérique de testostérone à n'importe quel moment.

La surveillance de la posologie de l'hCG doit être fondée sur le taux sérique minimal de testostérone. La posologie, le calendrier d'administration et les ordonnances des préparations d'hCG doivent être consignés et soumis aux fins d'une évaluation annuelle ou d'un ajustement posologique, le cas échéant.

Tout changement de produit, de posologie ou de calendrier d'administration de la testostérone ou de l'hCG doit être approuvé par l'OAD.

L'administration de testostérone ou d'hCG au-delà de la dose thérapeutique entraînerait le retrait de l'AUT, et le sportif pourrait être sanctionné pour violation des règles antidopage (VRAD).

d. Durée du traitement

Le traitement peut être administré à vie, mais des rapports de suivi témoignant de sa bonne conduite doivent être soumis périodiquement. Ces données doivent comprendre les registres de médicaments, les carnets d'injection et les dossiers pharmaceutiques, le schéma posologique et le calendrier d'administration, de même que les résultats de dosages sériques de la testostérone fournis par le médecin traitant.

4. Autres traitements non interdits

Dans les cas avérés, il n'existe aucun traitement autorisé pouvant se substituer aux substances autrement interdites.

5. Conséquences pour la santé en cas d'absence de traitement

Des manifestations comme un sous-développement des organes génitaux (si le trouble survient avant la puberté), une faiblesse musculaire, de l'ostéoporose, une baisse de la libido, une dysfonction sexuelle (impuissance ou dysfonction érectile) et une infertilité peuvent être observées.

6. Surveillance du traitement

Des consultations médicales périodiques de même que la documentation fournissant la preuve que le traitement par la testostérone a amélioré les manifestations cliniques du déficit en testostérone sont requises. Le sportif a la responsabilité de tenir un dossier contenant toutes ses ordonnances de préparations de testostérone sous forme orale, transdermique (timbre, gel, crème, lotion) ou transbuccale, de même que les dates d'administration, le schéma posologique (dossiers pharmaceutiques) et le nom des professionnels qui lui administrent ses injections de testostérone ou d'hCG. Des prélèvements urinaires inopinés (au moins une ou deux fois par année) doivent être effectués par l'OAD. De plus, la réalisation régulière d'épreuves sérologiques commandées par l'endocrinologue et/ou le médecin prescripteur (également au moins une ou deux fois par année) est requise, et le rapport avec la période d'injection de la solution (au taux sérique minimal, de préférence) ou de l'application du gel doit être clairement précisé.

7. Validité de l'AUT

La durée maximale de l'autorisation doit être limitée à quatre (4) ans. Le processus de révision permettant de confirmer l'équilibre du taux sérique de testostérone et la maîtrise des symptômes au moyen d'une dose de testostérone bien ajustée devra être mené tous les ans, sans exception. Des copies des rapports de visites au médecin prescripteur et des données de laboratoire sur les valeurs de la testostéronémie (avec mention des dates et des périodes d'administration) doivent être fournies. Le dossier soumis devra également comporter les ordonnances de préparations de testostérone sous forme orale, transdermique ou transbuccale, de même que le nom du produit utilisé, le schéma posologique, les dates d'administration et le nom des professionnels médicaux qui ont administré les injections de testostérone ou d'hCG au sportif. Un spécialiste indépendant pourrait être consulté au besoin. Les documents d'information sur les raisons motivant un ajustement de la dose de testostérone et les valeurs de la testostéronémie obtenues avant et après l'ajustement doivent être versés au dossier médical et fournis à l'OAD, accompagnés d'un rapport, avant l'application de l'ajustement posologique. Tout changement apporté à la posologie de la testostérone ou de l'hCG doit être préalablement approuvé par l'OAD.

Dans le cas d'un jeune sportif présentant un retard pubertaire, le diagnostic et la nécessité d'un traitement temporaire par la testostérone pour une durée prédéterminée qui pourrait être repris après évaluation des progrès et du besoin de poursuivre le traitement doivent être confirmés par un pédiatre et un endocrinologue et accompagnés d'un rapport clinique pertinent, comprenant le stade de développement pubertaire selon la classification de Tanner. La durée de l'autorisation ne devra jamais dépasser un an.

8. Précautions adéquates

Compte tenu de la controverse potentielle et de l'examen rigoureux associés à l'approbation d'une AUT pour l'emploi de la testostérone chez un sportif, l'opinion d'un endocrinologue indépendant spécialisé en andrologie ou en endocrinologie de la reproduction masculine est fortement recommandée.

La testostérone peut être prescrite à un sportif transgenre (femme devenue homme) aux mêmes doses standards que celles qui sont décrites dans le présent document. Se reporter également aux [Lignes directrices sur les AUT à l'intention des médecins relativement aux sportifs transgenres](#).

Références

1. Bhasin, S., Brito, J.P., Cunningham, G.R., Hayes, F.J., Hodis, H.N., Matsumoto, A.M., Snyder, P.J., Swerdloff, R.S., Wu, F.C., Yialamas, M.A. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103:1715–1744. Accessible au : <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>.
2. Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., Léon-Carrión, J., Casanueva, F.F., Dominguez-Morales, M.R., Elovic, E., Perrone, K., Stalla, G., Thompson, C., Urban, R. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury* 2005;19:711–724. Accessible au : <https://doi.org/10.1080/02699050400025315>.
3. Handelsman, D.J., 2000. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J.M., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C.S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E.A., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Singer, F., Sperling, M.A., Stratakis, C.A., Trencé, D.L., Wilson, D.P. (éd.), Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
4. Handelsman, D.J., Desai, R., Conway, A.J., Shankara-Narayana, N., Stuckey, B.G.A., Inder, W.J., Grossmann, M., Yeap, B.B., Jesudason, D., Ly, L.P., Bracken, K., Wittert, G.A. Recovery of male reproductive endocrine function after ceasing prolonged testosterone undecanoate injections. *European Journal of Endocrinology* 2022;186:307–318. Accessible au : <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0608>.
5. Matsumoto AM, Bremner WJ, M.S., Larsen PR, Polonsky KS, Kronenberg HM. Testicular disorders. in: Williams Textbook of Endocrinology, 13^e édition; 2016:694–784.
6. Nieschlag, E., Behre, H.M., Bouchard, P., Corrales, J.J., Jones, T.H., Stalla, G.K., Webb, S.M., Wu, F.C.W. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 2004;10:409–419. Accessible au : <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh035>.
7. Nieschlag, E., Vorona, E. Mechanisms in Endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol* 2015;173:R47–58. Accessible au : <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>.
8. Raivio, T., Miettinen, P.J. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101316. Accessible au : <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316>.
9. Shankara Narayana, N., Ly, L.P., Jayadev, V., Fennell, C., Savkovic, S., Conway, A.J., Handelsman, D.J. Optimal injection interval for testosterone undecanoate treatment of hypogonadal and transgender men. *Endocr Connect* 2021;10:758–766. Accessible au : <https://doi.org/10.1530/EC-21-0109>.
10. Shankara-Narayana, N., Yu, C., Savkovic, S., Desai, R., Fennell, C., Turner, L., Jayadev, V., Conway, A.J., Kockx, M., Ridley, L., Kritharides, L., Handelsman, D.J. Rate and Extent of Recovery from Reproductive and Cardiac Dysfunction Due to Androgen Abuse in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):1827–1839. Accessible au : <https://doi.org/10.1210/clinem/dqz324>.

11. Shankara Narayana N, Ly LP, Jayadev V, Fennell C, Savkovic S, Conway AJ, Handelsman DJ. Optimal injection interval for testosterone undecanoate treatment of hypogonadal and transgender men. *Endocr Connect* 2021;10(7):758–766.
12. Vorona, E., Nieschlag, E. Adverse effects of doping with anabolic androgenic steroids in competitive athletics, recreational sports and bodybuilding. *Minerva Endocrinol* 2018;43:476–488. Accessible au : <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02810-9>.
13. Organisation mondiale de la Santé. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [document Web], n.d. Accessible au : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030787> (consulté le 1^{er} mars 2023).
14. Wu, F.C.W. Commentary: Guideline for male testosterone therapy: a European perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:418–419. Accessible au : <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2799>.
15. Yeap, B.B., Grossmann, M., McLachlan, R.I., Handelsman, D.J., Wittert, G.A., Conway, A.J., Stuckey, B.G., Lording, D.W., Allan, C.A., Zajac, J.D., Burger, H.G. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. *Med J Aust* 2016;205:228–231. Accessible au : <https://doi.org/10.5694/mja16.00448>.
16. Yeap, B.B., Wu, F.C.W. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol* 2019;90:56–65. Accessible au : <https://doi.org/10.1111/cen.13888>.
17. Young, J., Xu, C., Papadakis, G.E., Acierno, J.S., Maione, L., Hietamäki, J., Raivio, T., Pitteloud, N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev* 2019;40:669–710. Accessible au : <https://doi.org/10.1210/er.2018-00116>.

Annexe A

Hypogonadisme

Cette liste est représentative des cas observés et n'est pas nécessairement exhaustive.

L'hypogonadisme primaire peut être imputable aux causes suivantes :

1. Anomalies génétiques
 - a. Syndrome de Klinefelter et ses variantes (47,XYY/46,XY)
 - b. Testicules dysgénétiques
 - c. Dystrophie myotonique
2. Anomalies du développement
 - a. Cryptorchidie
 - b. Anorchidie congénitale
3. Traumatisme direct du testicule, orchidectomie bilatérale, torsion testiculaire
4. Orchite bilatérale grave compliquée d'une atrophie testiculaire, causée par les oreillons ou d'autres infections
5. Radiothérapie ou chimiothérapie
6. TDS 46,XY attribuable à une anomalie de la biosynthèse de la testostérone
7. Dysfonctionnement des récepteurs de la LH/l'hCG

L'hypogonadisme secondaire peut être imputable aux causes suivantes :

1. Anomalies génétiques de l'hypophyse et de l'hypothalamus
 - a. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital (isolé), y compris le syndrome de Kallmann
 - b. Déficit congénital isolé en LH
 - c. Anomalies congénitales de l'hypophyse à l'origine de syndromes congénitaux complexes caractérisés par un déficit hypophysaire multiple
2. Tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques
 - a. Adénomes hypophysaires, y compris un prolactinome
 - b. Craniopharyngiome

3. Syndromes de surcharge ferrique
 - a. Hémochromatose génétique ou transfusionnelle
 - b. Hémoglobinopathies
 - i. β -thalassémie
 - ii. Drépanocytose
4. Troubles structurels destructeurs et infiltrants de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
 - a. Chirurgie ou radiothérapie pour traiter les tumeurs hypophysaires
 - b. Anomalies du développement du SNC, infection
 - c. Affections granulomateuses
 - d. Hypophysite lymphocytaire
5. Troubles anatomiques de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
 - a. Section de la tige hypophysaire
 - b. Hypophysectomie
 - c. Maladie hypothalamo-hypophysaire
 - d. Traumatismes crâniens graves ou répétés causant une dysfonction hypophysaire
6. Hypogonadisme hypogonadotrope associé à une insuffisance surrénale (hypoplasie des surrénales liée au chromosome X)

Anomalies organiques dans l'activité ou la production des androgènes (troubles du développement sexuel [TDS 46,XY])

1. TDS 46,XY attribuable à un dysfonctionnement des récepteurs aux androgènes observé tant chez des hommes présentant un syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (SICA, anciennement appelé *syndrome du testicule féminisant*) et un phénotype féminin presque parfait que chez des hommes présentant un syndrome d'insensibilité légère aux androgènes (SILA) et un phénotype masculin presque parfait. Le syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (SIPA) se caractérise par un degré de sensibilité androgénique intermédiaire et un phénotype clinique. Le taux de testostérone peut être normal, tandis que le taux de LH peut être élevé.
2. TDS 46,XY attribuable à un déficit en 5α -réductase de type 2 (5α -RD2) ou en 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 3 (17β -HSD3), ou à une dysgénésie gonadique mixte chez des hommes présentant une ambiguïté des organes génitaux à la naissance. L'enfant peut être élevé comme une fille, mais, à la puberté, développe un phénotype somatique masculin presque parfait et présente un taux de testostérone dans une plage normalement observée chez l'homme.

Le **retard pubertaire constitutionnel** appartient à une catégorie particulière. Il ne s'agit pas d'un état permanent, bien qu'il puisse avoir une composante génétique. Une AUT devrait être accordée pour le traitement de cet état, selon l'ordonnance de l'endocrinologue ou du pédiatre traitant. L'usage de la substance ne devrait cependant jamais se poursuivre au-delà du début de la puberté.

Les personnes transgenres qui passent du sexe féminin au sexe masculin forment une autre catégorie particulière et peuvent bénéficier d'une AUT pour la testostérone (mais pas pour l'hCG), selon les modalités décrites précédemment. Se reporter également aux [Lignes directrices sur les AUT à l'intention des médecins relativement aux sportifs transgenres](#).

Précision relative à l'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique

L'**hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique** et l'**hypogonadisme hypogonadotrope isolé** ont parfois été confondus l'un avec l'autre. Le terme *hypogonadisme hypogonadotrope isolé*, maintenant désuet, permettait de distinguer un ensemble de troubles génétiques menant à un déficit en gonadotrophines et à une insuffisance pubertaire du panhypopituitarisme. On parle aujourd'hui plutôt d'**hypogonadisme hypogonadotrope congénital** compte tenu de son étiologie **organique**, ce qui permet de justifier l'octroi d'une AUT.

Le terme *hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique* est largement utilisé depuis quelques années. Bien qu'il fasse notamment référence à l'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (isolé), il s'agit en fait d'un générique qui englobe aussi diverses atteintes **fonctionnelles** acquises (non génétiques; p. ex. obésité, maladie cardiovasculaire, dépression, usage d'opiacés ou d'hormones androgènes exogènes, surentraînement, etc.), toutes associées à un faible taux de testostérone circulante. L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique ne constitue pas un diagnostic admissible à une demande d'AUT.

Annexe B

Calendrier de sevrage

Les sportifs qui prennent déjà des suppléments de testostérone pour traiter un hypogonadisme de cause organique avant de déposer une demande d'AUT pourraient devoir cesser de les prendre pendant une période suffisante pour permettre d'évaluer s'ils ont toujours besoin de cette supplémentation. Le calendrier de sevrage ci-dessous permet de déterminer la période nécessaire au rétablissement de l'axe HHG après l'emploi de testostérone exogène. La période de sevrage menant à l'élimination du médicament et à la récupération complète de l'axe de reproduction pourrait être plus longue si la testostérone est utilisée à des doses plus élevées que les doses standards sur une période prolongée.

Produit et voie d'administration	Période de sevrage ¹	Analyses de dépistage urinaire (antidopage)	Analyses sanguines – Dosage de la LH et de la FSH
Testostérone administrée par voie transdermique (timbre, gel, crème ou lotion)	2 semaines	Au début de la période de sevrage (semaine 0)	À la fin de la période de sevrage (semaine 2) et à 1 reprise entre les semaines 3 et 4
Testostérone administrée par voie orale (undécanoate de testostérone) ou transbuccale	2 semaines	Au début de la période de sevrage (semaine 0)	À la fin de la période de sevrage (semaine 2) et à 1 reprise entre les semaines 3 et 4
Testostérone à action intermédiaire administrée par voie intramusculaire (éнанthane ou cypionate de testostérone, ou esters mixtes)	8 semaines	À la semaine 0 + 1 contrôle aléatoire entre les semaines 3 et 7	À la semaine 8 et à 1 reprise au cours des 4 semaines suivantes, à au moins 1 semaine d'intervalle
Testostérone à action prolongée administrée par voie intramusculaire (undécanoate de testostérone)	26 semaines	À la semaine 0 + 2 contrôles aléatoires entre les semaines 3 et 25	À la semaine 26 et à 1 reprise au cours des 4 semaines suivantes, à au moins 1 semaine d'intervalle
Pastilles de testostérone administrées par voie sous-cutanée	40 semaines	À la semaine 0 + 2 ou 3 contrôles aléatoires entre les semaines 8 et 38	À la semaine 40 et à 1 reprise au cours des 4 semaines suivantes, à au moins 1 semaine d'intervalle

¹ Au cours de la période de sevrage, on doit impérativement procéder à des tests de dépistage afin de prévenir l'usage continu de préparations ou d'analogues de la testostérone et d'assurer l'abstinence à ces substances.