

Actualités du diagnostic et du traitement du déficit en testostérone chez l'homme

Jacques Buvat, CETPARP, Lille,

jacques@buvat.org

Enseignement post-universitaire en Urologie 3ème cycle

De la Faculté de Médecine de Liège, Liège, 25 Avril 2013

Jacques Buvat: divulgation

- **Advisor/conseiller: Eli Lilly, Johnson et Johnson, Menarini, Nextmed,**
- **Orateur: Eli-Lilly, Janssen, Menarini, Nextmed,**
- **Investigateur: Bayer, Janssen, Lilly,**

Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO

(ISSM Standards Committee)

**Testosterone Deficiency in Men: Systematic
Review and Standard Operating Procedures for
Diagnosis and Treatment.**

Journal of Sexual Medicine 2013;10:245-284

International Consultation on Sexual Medicine

Paris, 10-13 July 2009

Committee 14

Endocrine Aspects of Men Sexual Dysfunctions

Chairmen:

J Buvat, M Maggi

Members:

A Morgentaler, C Schulman, M Zitzmann

Consultants:

L Gooren, A Guay, J Kaufman, HM Tan, LO Torres, A Yassin

DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN TESTOSTERONE

Définition du Déficit en Testostérone (DT)

Recommandation 1 (a).

- Le déficit en testostérone est un **syndrome biologique ET clinique, souvent associé à l'âge et aux maladies, et caractérisé par un taux faible de testostérone ET et des symptômes en rapport**
- Il peut affecter la fonction de multiples organes, et entraîne une altération significative de la qualité de vie, incluant des altérations de la fonction sexuelle.

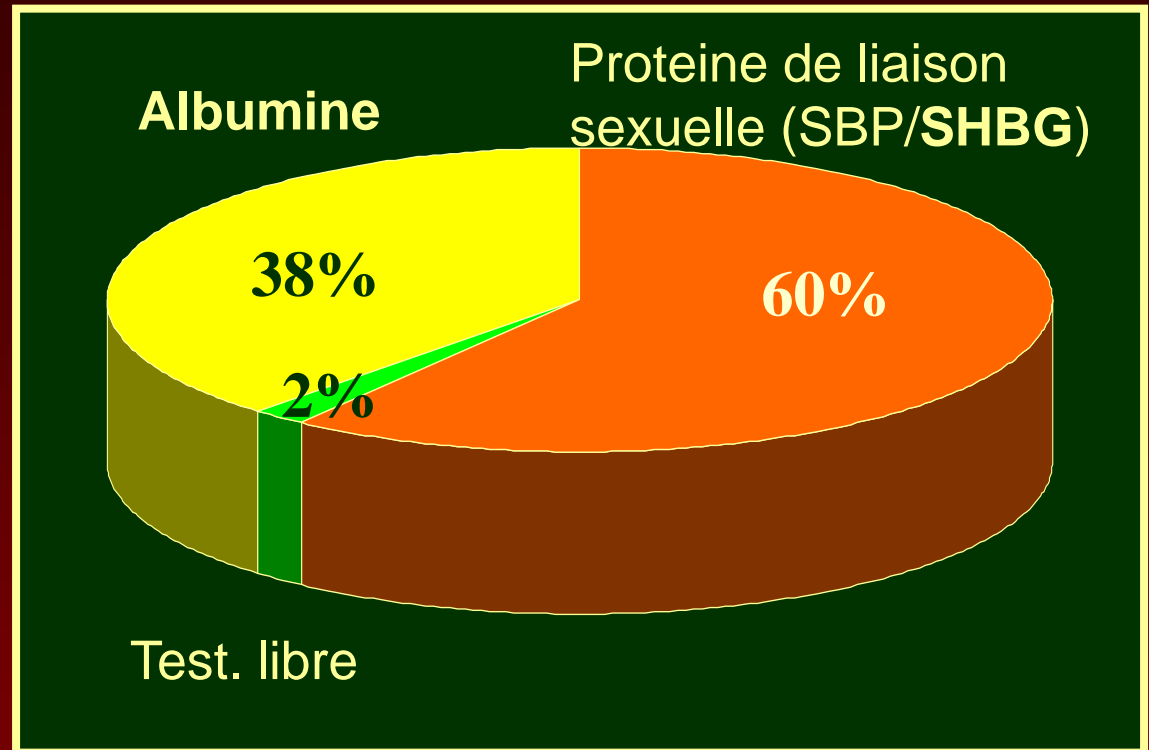
Grade B

Définition du Déficit en Testostérone (DT)

Recommandation 1 suite (b)

- Il résulte d'anomalies situées à divers niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire: au niveau des testicules (DT primaire), de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (DT secondaire ou tertiaire), ou d'une combinaison des deux (DT mixte) (Gr A).
- Le DT peut aussi résulter d'une réduction de l'action de la testostérone du fait
 - d'une diminution de sa biodisponibilité (due à une augmentation de la SHBG)
 - ou d'une diminution de la sensibilité du récepteur aux androgènes (Gr B)

FRACTIONS BIODISPONIBLES DE LA TESTOSTERONE



Testostérone biodisponible:
= non liée à la SBP/SHBG
= libre + liée à l'albumine

Testostérone libre calculée:
à partir de la TT et de la SBP
<http://www.issam.ch/freetesto.htm>
TB corrélat. avec dialyse à l'équilibre

Facteurs responsables d'une dissociation entre les valeurs de la TT et celles de ses fractions biodisponibles du fait de leur impact sur la SHBG

Augmentation de la SHBG Diminution de T libre et biodisponible bien que TT normale	Diminution de la SHBG T libre et biodisponible normales bien que TT diminuée
Vieillesse masculin	Obésité
Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
Œstrogènes	Androgènes
Pathologies hépatiques dont cirrhose	Résistance à l'insuline, hyperinsulinisme,
Antiépileptiques	Hyperprolactinémie
tamoxifène	GH, acromégalie
	Corticoïdes, hypercorticisme

Méthodes de dosage de la testostérone

DOSAGE	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Testostérone totale: chromatographie ϕ gaz. spectrométrie de masse	La plus précise, spécialement pour les valeurs basses	Plus couteuse Pas toujours disponible
Testostérone totale: radio-immunologique, chimiluminescence	Moins couteux Plus largement disponible	Moins précise, spécialement pour valeurs basses
T biodisponible, après précipitation par l'ammonium	Mesure la T active: 1-2% libre + 30-35% liée à l'albumine	Couteuse, techniquement lourde, sujette à erreurs
Testostérone libre: dialyse à l'équilibre	Gold standard La plus précise	Couteuse, techniquement lourde, sujette à erreurs
Testostérone libre: calculée avec T et SHBG	Bien corrélée à dialyse à l'équilibre. Moins couteuse	Requiert un dosage TT précis (sp masse), & SHBG
Testostérone libre: dosage avec analogue	Moins couteuse	Ne mesure qu'un % faible de la T libre. NON RECOMMANDÉE

Diagnostic biologique du DT [GrD]

Recommandation 6.

- Chez les patients suspects de DT, particulièrement chez ceux avec avec Dysfonction Erectile, et/ou Désir Sexuel Hypoactif, et/ou Ejaculation Retardée, les investigations suivantes sont recommandées:
 - Prélèvement sanguin pour dosage de la Testostérone Totale (TT).
 - En cas de taux faible, il est recommandé:
 - de répéter le dosage de TT, simultanément à:
 - ceux de la LH et de la prolactine
 - +/- la SHBG (pour calculer laT libre [TI]), si taux limite de TT ou surpoids ou autre cause potentielle de SHBG anormale

Qu'est-ce qu'un taux faible de testostérone?

Taux seuils pour le Δ biologique du DT

Recommandation 7 (a)

- Il n'y a pas de limite inférieure de la norme universellement acceptée pour la T. La majorité des auteurs admet cependant que:
 - Les hommes avec T totale > 12 nmol/l ou 3.5 ng/ml n'ont pas habituellement besoin d'un traitement par la T (GrA)
 - Ceux avec T totale < 8 nmol/l ou 2.3 ng/ml tirent habituellement bénéfice d'un tel traitement (GrA)
 - Entre ces taux, certains hommes pourraient manquer de T pour un fonctionnement optimal, du fait de:
 - Variabilité individuelle de la sensibilité à la testostérone (ex: polymorphisme CAG gène récepteur androgénique)
 - Variations des taux de SHBG faisant qu'un même taux de TT peut être associé à taux différents de T biologiquement active

Qu'est-ce qu'un taux faible de testostérone?

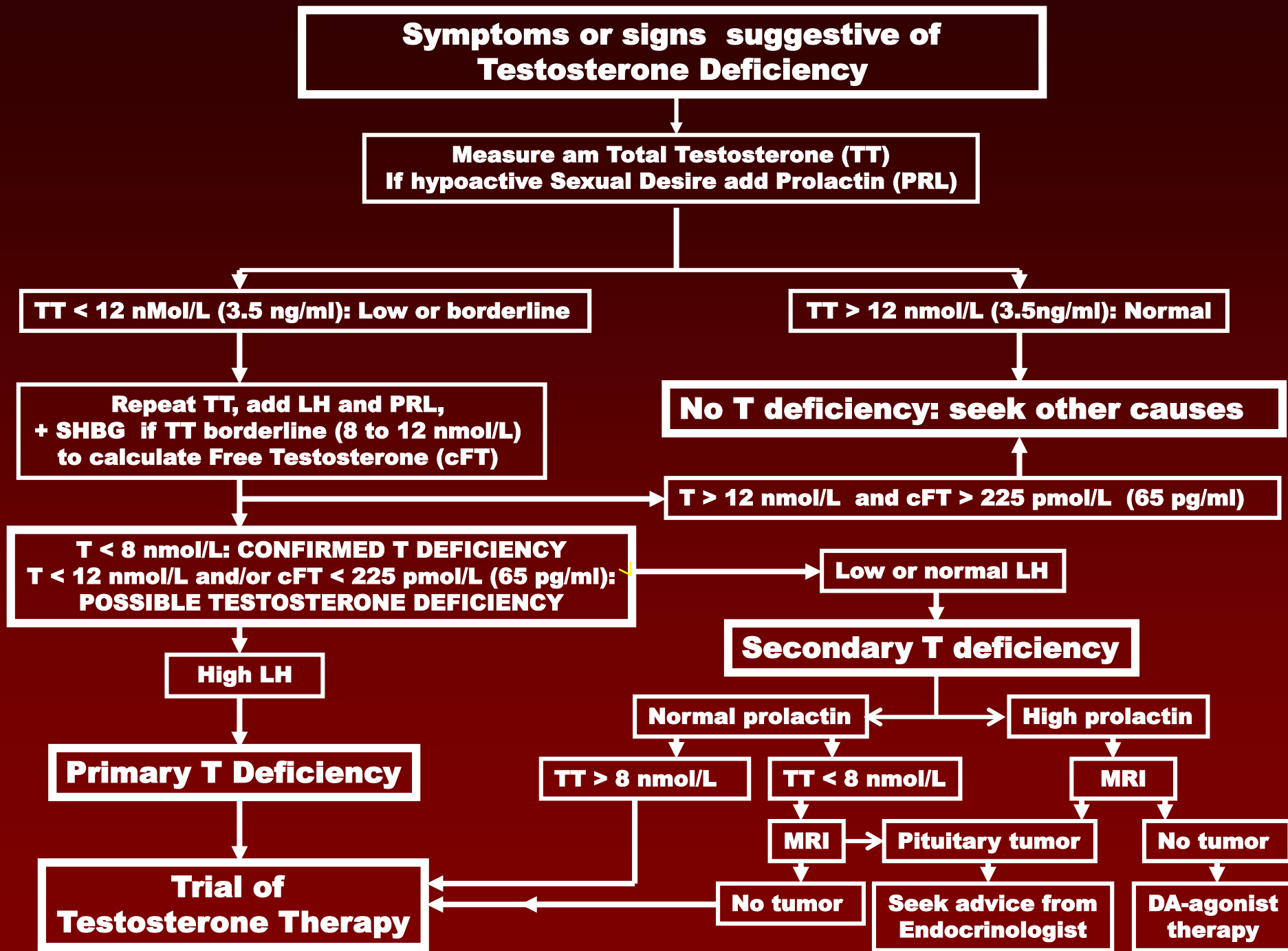
Taux seuils pour le diagnostic biologique du DT

Recommandation 7 (b)

- Pour ces raisons, chez les hommes qui se situent dans la zone « grise » (2.3 à 3.5 ng/ml):
 - Mesurer la T libre par la dialyse à l'équilibre, ou la calculer à partir de la TT et de la SHBG peut être utile (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>, limite de la normale le plus souvent acceptée 225 pmol/l ou 65 pg/ml [GrC]),
 - Un test thérapeutique par la testostérone peut être envisagé pendant 3 à 6 mois chez les patients symptomatiques, après que les autres causes possibles des symptômes aient été exclues. Passé ce délai la T ne serait poursuivie qu'en cas de bénéfice substantiel [GrD]

Diagnostic clinique du DT: symptômes, signes et pathologies associées évocatrices (n'ont pas besoin d'être tous présents pour le Δ)

Signes et symptômes les plus spécifiques	Signes et symptômes moins spécifiques	Pathologies les plus spécifiques
Diminution du désir et de l'activité sexuels	Diminution de l'énergie, de la motivation, de l'initiative,	Diabète sucré de type II
Diminution des érections spontanées	Ejaculation retardée	Syndrome métabolique
Dysfonction érectile	Diminution de la masse et de la force musculaires	Bronchopneumopathie chronique, syndrome des apnées du sommeil
Bouffées de chaleur, sudations	Diminution de la performance physique ou professionnelle	Insuffisance rénale terminale, hémodialyse
Diminution de la taille des testicules	Discrète anémie (normocytaire, normochrome)	Ostéoporose
Diminution de la pilosité pubienne, et/ou de la nécessité de se raser	Humeur dépressive, irritabilité	SIDA avec perte de poids
Augmentation de l'IMC, obésité viscérale	Diminution de la concentration et de la mémoire	ATCD d'infertilité, de cryptorchidie, pathologie hypophysaire, puberté retardée
Diminution de la taille, fractures suivant des traumatismes mineurs, diminution de la DMO	Troubles du sommeil, somnolence	Traitement par opiacés ou glucocorticoïdes



Testostérone, maladies métaboliques, et santé cardiovasculaire

DT et maladies métaboliques: une association fréquente: données des études épidémiologiques

□ Transversales: taux faible T significativement associé à:

- **Obésité: RR 2.38** (*Mulligan 2006*)
- **Diabète type II: RR 2.1** (*Mulligan 2006*), **30-40% of men** (*Ding 2006*)
- **Syndrome Métabolique (SM): incl. relation inverse entre T et nombre des composants du SM** (*Muller 2005, Kaplan 2006*)
- **Résist. à insuline** (*Muller 2005*) **indépendamment/obésité** (*Yeap 2009*)
- **Particulièrement chez hommes avec DE: la triade DE+SM+DT est très fréquente** (*Corona 2006, 2008, Guay 2007, Shabsigh 2008*)

□ Etudes de cohorte prospectives:

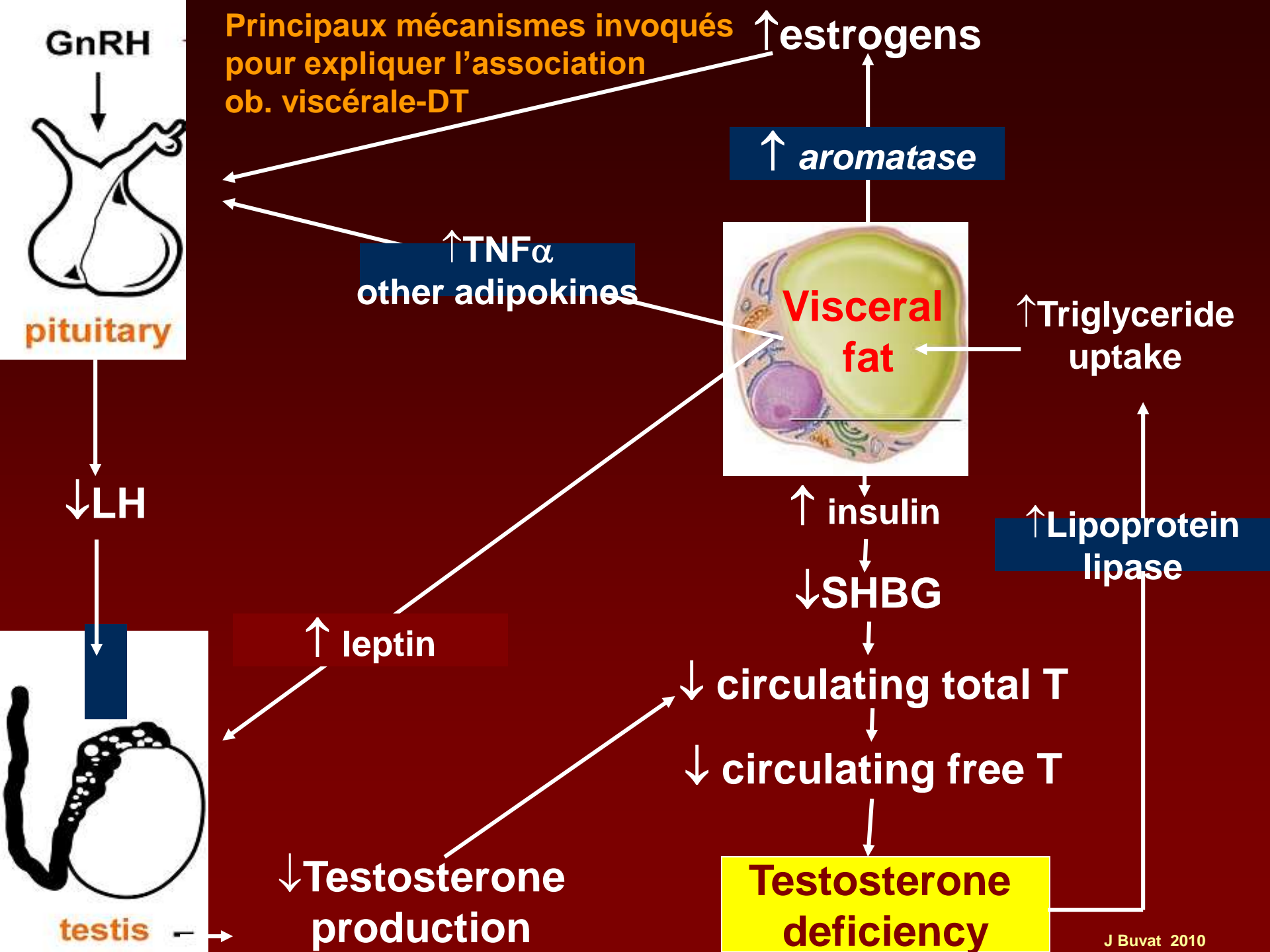
- **Une testostérone basse prédit survenue:**
 - **Diabète type II** (*Stellato 2000, Oh 2002*)
 - **Syndrome Métabolique** (*Laaksonen 2004, Rodriguez 2007*)
- **Obésité, diabète T II & SM prédisent survenue ultérieure DT** (*Laaksonen 2005, Derby 2006, Travison 2007*)

Un modèle expérimental du DT chez l'homme: le traitement par privation androgénique en cas de cancer de la prostate évolué:

□ Induit en quelques mois altération métabolique sévère:

- **En 3-6 mois obésité abdominale et résistance à insuline**
(Etudes prospectives: Lee 2005, Smith 2006, Shahani 2008)
- **Après 6 mois, ↑ incidence diabète type II & Sd Métabolique**
(Chodak 2002, Shahani 2006, 2008; prospect.: Alibhai 2009, Keating 2010)
- **Détérioration profil lipidique** *(Dockery 2003)*
- **Après 6-12 mois ↑ discutée morbidité et mortalité CV**
↑ morbidité: non prospectives: OUI: Saigal 2007, D'Amico 2008; prospectives:
OUI: Keating 2010, non: Alibhai 2009, seulement si MCV préalable: Nanda 2009.
↑ mortalité: oui, rapide mais pas d'↑ si poursuite DT *(Studer 2006, D'Amico 2007, Efsathiou 2008) et pas ↑ infarctus mortels à long terme (D'Amico 2007)*

Principaux mécanismes invoqués pour expliquer l'association ob. viscérale-DT



DT et maladies métaboliques: dépistage

Recommandation 3.

- ❑ Les patients présentant des pathologies associées à une résistance à l'insuline (obésité, diabète de type II, syndrome métabolique) **devraient bénéficier d'un dosage de T** puisqu'un déficit en T leur est souvent associé [GrB].
- ❑ Dans ces pathologies, il est important de mesurer la **Sex Hormone Binding Globulin – SHBG** – pour évaluer la **Testostérone libre calculée**, très bien corrélée à la valeur de la testostérone libre mesurée par le dosage de référence, la dialyse à l'équilibre.

<http://www.issam.ch/freetesto.htm>

GrB

TESTOSTÉRONE ET SANTÉ CARDIOVASCULAIRE

**La testostérone a longtemps été
considérée nocive pour le cœur**

Cette opinion n'est pas étayée par les études épidémiologiques qui ont recherché des corrélations entre T et maladie cardiovasculaire (MCV)

- Parmi plus de 40 études transversales (*Wu & von Eckardstein 2003, Liu et al 2003, Mc Grath et al 2008, Stanworth et Jones 2008*) :
 - Aucune n'a trouvé d'association entre T élevée et MCV
 - Beaucoup ont trouvé une association T basse-MCV:
 - 50% de études chez les coronariens
 - 4 études d'hommes avec athérome carotidien (*De Pergola et al 2003, Fukui et al 2003, Van den Beld et al 2003, Vikan et al 2009*)
 - **3 études d'hommes avec athérome** (*Hak et al 2002*) ou anévrisme (*Yeap 2010*) **aortiques** ou artérite des membres inf. (*Tivesten et al 2007*)
 - **T inversement corrélée à la plupart des facteurs de risque vasculaire** (*Stanworth et Jones 2008*), **à la CRP** (*Kupelian 2010*) **et à la rigidité artérielle** (*Corona et al 2009, Yaron et al 2009*)

Les taux faibles de T seraient-ils plus nocifs que taux élevés?

Certaines études interventionnelles sont aussi en faveur d'un rôle bénéfique de la T dans la MCV

- ❑ **L'injection de doses pharmacologiques de T dilate les artères coronaires des insuffisants coronariens** (*Webb et al 1999 a & b, Rosano et al 1999, Thompson et al 2002*)

- ❑ **L'administration chr. de doses physiologiques améliore:**
 - **L'ischémie clinique et ECG** dans 5 études en DI / placebo d'hommes coronariens (≤ 12 semaines) (*Jaffe 1977, Wu & Wang 1993, English & al 2000, Malkin & al 2004, Cornoldi & al 2009*)
 - **Les index cardiaques** dans 3 études courtes en DI/placebo d'hommes insuffisants cardiaques (*Pugh et al 2004, Malkin et al 2006, Caminiti et al 2009*)

- ❑ **1 seule ét. DI long terme: amélioration angor 12 mois** (*Mathur & al 2009*)

Testostérone et Maladie Cardio-Vasculaire: méta-analyse de la littérature (Corona et al 2011)

□ 54 études transversales: 5153 cas avec & 7513 sans MCV

- TT moyenne + basse de 2.55[§] (1.71-3.39) nmol/l*** si MCV
- E2 moyen + élevé de 25.1[¶] (10.6-39.6) pmol/l*** si MCV

□ 11 études prospectives longitudinales:

- Pas de différence significative TT ni E2 moyens dans groupe avec versus groupe sans **MCV incidente**
- TT moyenne + basse de 1.53 (0.37-2.69) nmol/l (0.44 ng/ml) chez sujets avec **mortalité incidente**, toutes causes confondues
- TT moyenne + basse de 0.97 (0.40-1.55) nmol/l (0.28 ng/ml) chez sujets avec **mortalité incidente d'origine cardiovasculaire**

□ Conclusions:

- **DT ne prédit pas survenue MCV dans études prospectives: exclut rôle causal DT dans MCV**
- **DT associé à MCV ds études transversales, et prédit mortalité ds études prospectives: marqueur de « mauvaise santé »?**

***: p<.0001; §: 0.73 ng/ml; ¶: 6.8 pg/ml

Pour la pratique on retiendra:

- **L'obésité abdominale, présente chez 60% des hommes avec DE, joue un rôle central dans les perturbations métaboliques qui conduisent:**
 - **au diabète de type II et au Syndrome Métabolique**
 - **par leur intermédiaire à la MCV dont la DE est souvent le premier stade et risque, si les éléments précédents sont négligés, d'être suivie d'accidents CV majeurs**
 - **au déficit en testostérone qui pourrait à son tour aggraver DE, maladies métaboliques, et au moins par l'intermédiaires de ces dernières la MCV**
 - **des données préliminaires suggèrent que l'administration de T pourrait contribuer au traitement des maladies métaboliques**
 - **la réalité d'un impact nocif direct du DT sur la fonction CV, et celle d'un effet thérapeutique de la T sur la MCV restent par contre à confirmer**

Traitement du Déficit en Testostérone

Traitement du DT en cas d'obésité associée

Recommandation 9 [GrB]

- ❑ **L'obésité viscérale doit être traitée de façon appropriée car elle est associée de façon significative à la survenue ultérieure de maladies métaboliques et d'évènements cardiovasculaires**
- ❑ **L'obésité viscérale semble à la fois une cause et une conséquence du déficit en testostérone**
- ❑ **Les patients obèses doivent être informés que perdre du poids à l'aide d'un régime hypocalorique approprié et d'un exercice physique régulier peut suffire à améliorer à la fois leur DT et leur santé métabolique**

Indication du traitement par la testostérone

Recommandation 8 [GrD].

- L'instauration d'un traitement par la testostérone doit être basée sur une indication claire associant:
 - *des symptômes cliniques*
 - *ET un taux abaissé de testostérone*
- En l'absence de contraindication, et à condition d'avoir évalué et tenté d'améliorer l'impact des pathologies associées sur les symptômes, **l'âge n'est pas un facteur limitant** pour initier un traitement par la testostérone chez les hommes avec DT

Recommandation 10.

Indication du traitement par la testostérone chez les hommes avec dysfonction sexuelle

□ Les hommes avec testostérone basse et:

- Désir sexuel hypoactif(GrA),
- Dysfonction érectile (GrA)
- Ejaculation retardée (GrC)

sont des candidats au traitement par la testostérone

□ L'absence de réponse appropriée après un traitement adéquat par la testostérone pendant 3 à 6 mois (GrB) indique d'autres investigations pour exclure des pathologies associées (GrC).

Principaux contextes de l'indication du TST

Deux indications principales chez le sujet adulte :

1. **Troubles organiques de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique**
(Déficit en T généralement marqué)
 - Ex: A la suite d'une hypophysectomie, ou si testicules atrophiés, ou inexistants
2. Traitement des **signes et symptômes associés à un déficit en testostérone lié à l'âge** (Déficit en T généralement non organique et moins sévère)
 - Hypogonadisme tardif (hommes en milieu de vie ou plus âgés)

T : testostérone ; TST : traitement de substitution par la testostérone

Initiation du traitement par la testostérone

Quelles précautions prendre avant de débuter un TST?

1. Confirmer l'indication du TST:

- Symptômes cliniques + déficit biochimique (vérifié)

2. Si pas d'augmentation de LH, rechercher des causes curables de déficit en T

- Hyperprolactinémie
- Hémochromatose
- Tumeur hypophysaire

3. Vérifier l'absence de contre indication

- Cancer prostatique
- Cancer du sein
- Désir de fertilité à court terme

4. Tenir compte des possibles comorbidités nécessitant des précautions d'emploi

A traiter avant de commencer le TST :

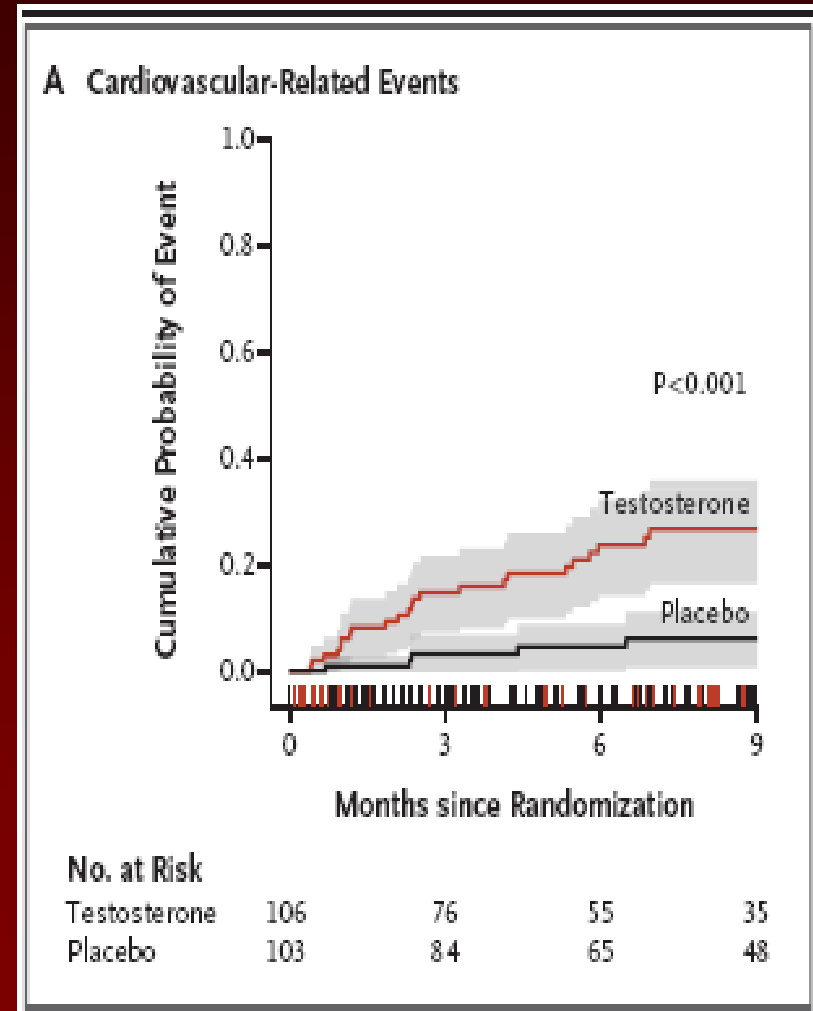
- Polyglobulie
- Symptômes sévères d'obstruction du col vésical
- Syndrome d'apnées du sommeil sévère
- Hyperprolactinémie tumorale

Nécessité d'un suivi plus rigoureux :

- Insuffisance cardiaque chronique non ou mal équilibrée

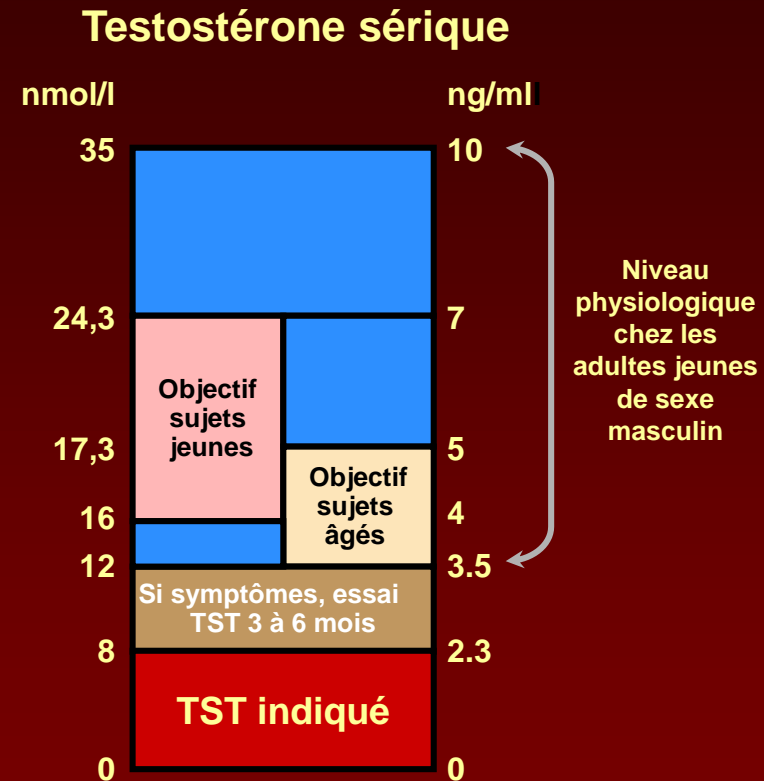
Cardiovascular Events associated with T administration (*Basaria et al NEJM 2010: TOM trial*)

- ✓ 209 hommes \geq 65 ans
- ✓ TT 1-3.5 ng/ml ou TI < 50 pg
- ✓ Prévalence élevée FRV & MV
- ✓ Gel pl ou T (5-15 mg/j)
- ✓ Ajustement dose pour atteindre cible de 5-10 ng/ml
- ✓ Essai interrompu pour taux élevé événements CV: 21.7vs4.8%
- ✓ Tendence à \uparrow prévalence événements avec taux T + élevés
- ✓ Hazard ratio 2.4 pour hommes dans quartile sup.



Objectifs du TST

- **Ramener et les taux de testostérone sérique dans les limites physiologiques et les y maintenir¹**
 - Eviter de dépasser les taux physiologiques
- **Chez la plupart des sujets < 50 ans :**
 - Viser un niveau cible situé entre 40% à 70% de la limite supérieure de la norme des hommes adultes jeunes (~16 à 24,3 nmol/l ou 4 à 7 ng/ml dans la plupart des laboratoires)
- **Chez les sujets plus âgés (> 65 ans) et/ou fragiles (« frail »)**
 - Eviter que la testostéronémie dépasse 50% du niveau supérieur de la norme des adultes jeunes (17.5 nmol/l ou 5 ng/ml dans la plupart des laboratoires)



T : testostérone ; TST : traitement substitutif par la testostérone

Formulations de T les plus utilisées pour le TST

Voie	Formule	Posologie
Orale	Undécanoate de T	40-80 mg / 2 à 3 fois par jour
	Undécanoate de T « caps »	40-80 mg / 2 fois par jour
	Mestérolone	75-150 mg / 1 fois par jour
Buccale	Système adhésif buccal	30 mg / 2 fois par jour
Transdermique	Gels	5-10 mg / 1 fois par jour
	Solution pour usage axillaire	30-120 mg / 1 fois par jour
	Patch scrotal	6 mg // 1 fois par jour
	Patch non-scrotal sans facilitateur d'absorption	5 mg // 1 fois par jour
	Patch non-scrotal avec facilitateur d'absorption	5 mg / 1 fois par jour
	Patch matriciel	2,4-4,8 mg (2 patches) 1 jour sur 2
Sous- cutanée	Implant de T	600 mg / toutes les 16 à 26 semaines
Intramusculaire (esters de testostérone):	Propionate de T	10-25 mg / 2 fois par semaine
	Cypionate de T	50-250 mg / toutes les 2 à 4 semaines
	Enanthate de T	50-250 mg / toutes les 2 à 4 semaines
	Phénylpropionate de T + isocaproate de T+ propionate de T + undécanoate de T	50-250 mg / toutes les 2 à 4 semaines
	Undécanoate de T	1000 mg / toutes les 10 à 14 semaines

T, testostérone; TST, traitement substitutif par la testostérone

Avantages et inconvénients des différents modes d'administration

Voie	Principaux avantages	Principaux inconvénients
Orale	<ul style="list-style-type: none"> Aspect pratique de l'administration per os 	<ul style="list-style-type: none"> Difficile de maintenir une testostéronémie élevée en raison de l'effet « premier passage hépatique » (inactivation) Prises 2 ou 3 fois par jour pendant les repas : peut limiter l'adhésion Absorption variable, selon quantité de graisse du repas
Buccale	<ul style="list-style-type: none"> Evite le premier passage hépatique (inactivation) 	<ul style="list-style-type: none"> Remplacement 2 fois par jour peut limiter l'adhésion au traitement Problèmes de goût et de tolérance au niveau gencives
Transdermique	<ul style="list-style-type: none"> Application facile Obtient une testostéronémie stable Le gel semble offrir meilleure adhésion que les patches (moins visible) 	<ul style="list-style-type: none"> Visibilité du patch Irritations cutanées fréquentes avec les patches (rares avec le gel) Risque de transfert de la T aux partenaires et aux enfants avec le gel (précautions particulières nécessaires); Moins de risques avec la solution appliquée au niveau des aisselles Absorption peut être limitée si baignade ou toilette dans l'heure suivant l'application
Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> Actif 4 à 6 mois (3 à 6 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> Implantation doit être réalisée par spécialiste Risque d'infection et extrusion (rares) Durée effet si complication Baisse de T transitoire après arrêt traitement (rétro-contrôle)-
Intramusculaire	<ul style="list-style-type: none"> Enanthate: relativement bon marché Undécanoate: injections actives 12 à 14 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> Formulations à durée courte ou moyenne: injection toutes les 1 à 4 sem. Enanthate: variations importantes de la T circulante à l'origine de fluctuations désagréables de l'humeur, du désir et de l'énergie Enanthate: risque élevé de polyglobulie Undécanoate: durée de l'effet si complication

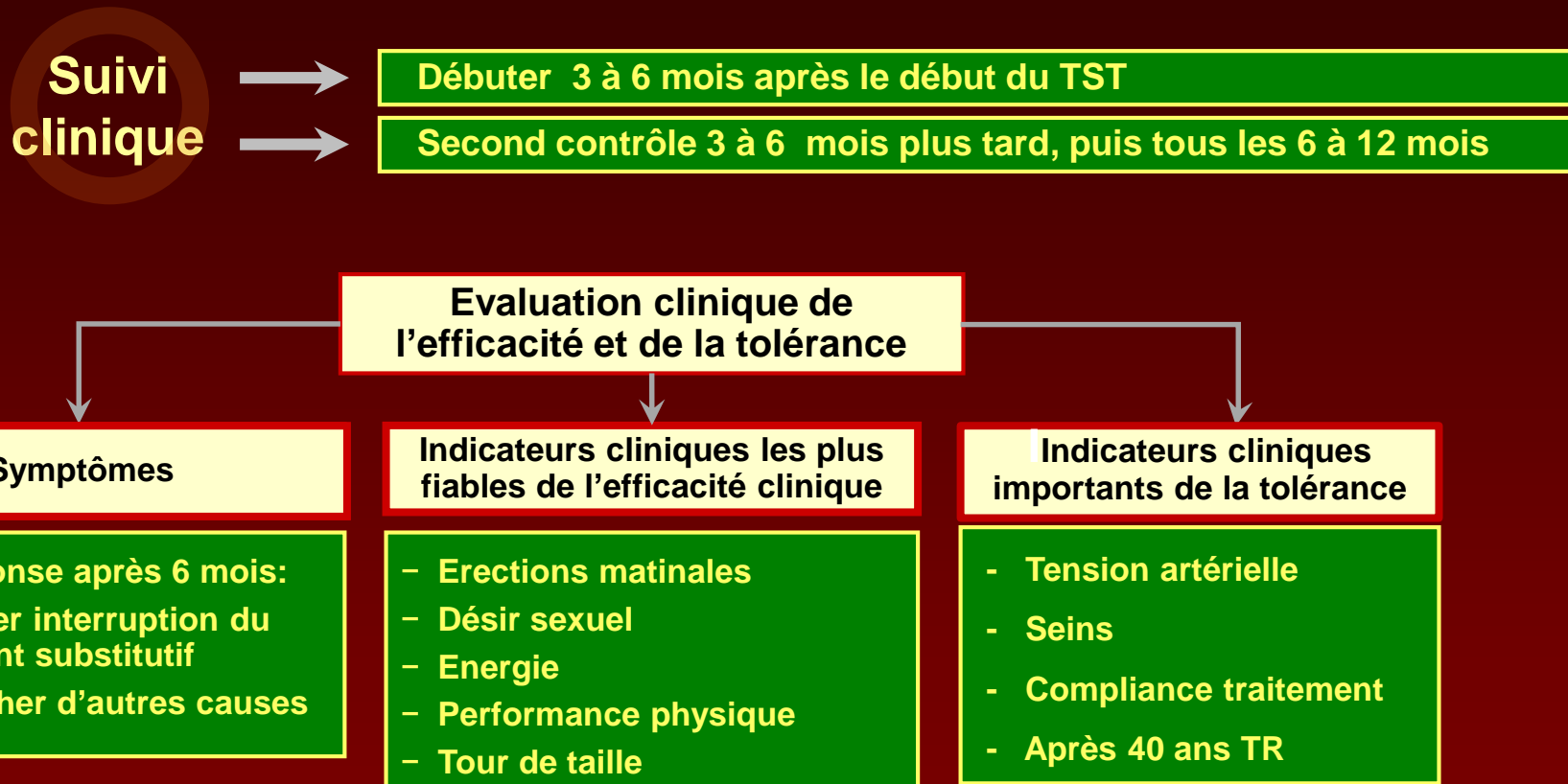
T, testostérone

Buvat J, et al. J Sex Med. 2012 Sep 12. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x.

Bhasin S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2536-59.

Monitorage du traitement substitutif

Monitorage clinique



TST : traitement substitutif par la testostérone

Monitorage de la testostéronémie

- ❑ La T totale (et la T libre calculée chez les patients avec SHBG anormale) doivent être dosées après 1 à 4 mois selon la pharmacocinétique de la formule utilisée
 - Une fois le taux souhaité obtenu, un dosage annuel est suffisant pour la plupart des patients

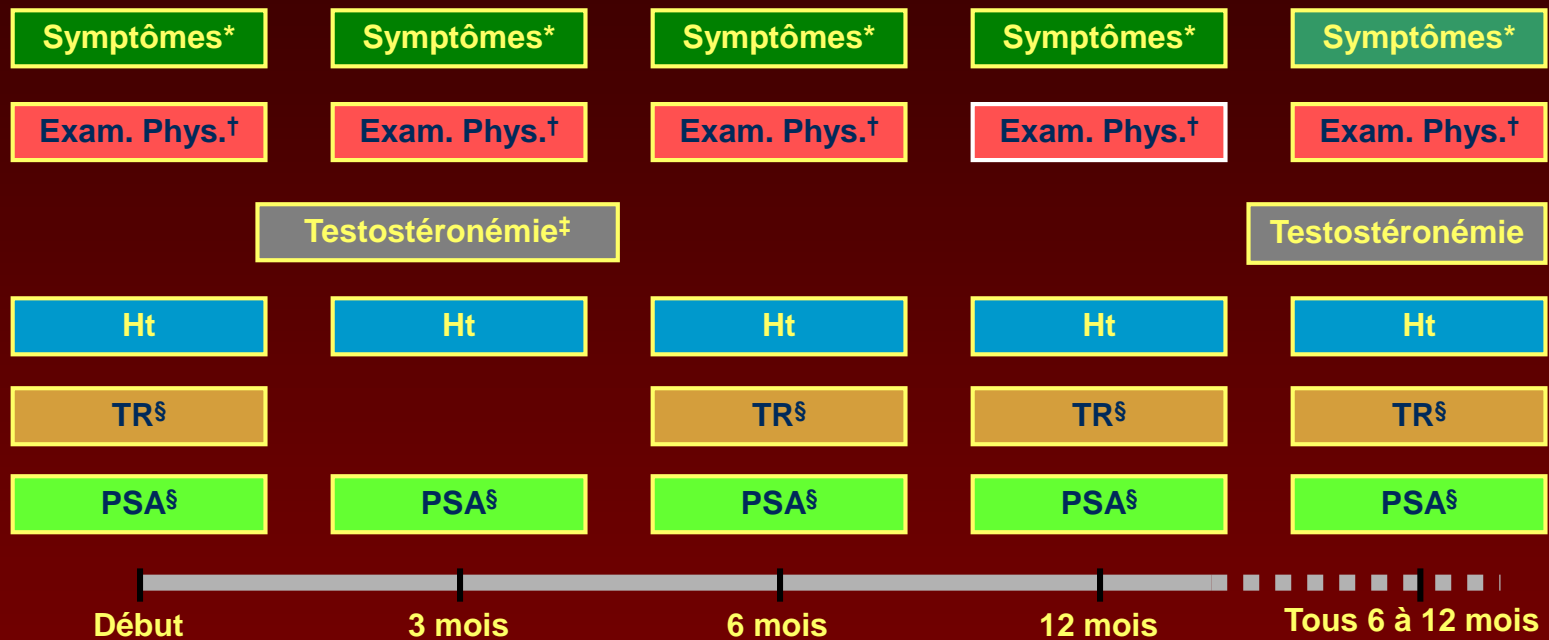
Moment optimal pour doser la T sérique en fonction de la formulation de T utilisée

Produit	Moment
Enanthate ou cypionate de T	A mi-distance entre 2 injections, et/ou après 2 ou 3 sem selon fréquence
Undécanoate de T injectable	Juste avant le moment prévu pour l'injection suivante
Implants de T	Juste avant le nouvel implant
Patchs changés quotidiennement	6-12 heures après application du patch
Patchs matriciels changés tous 2 jours	13-36 heures après application
Gels Solution locale pour application axillaire	Dans les 24 heures suivant application 2-8 heures après application Dans les 2 cas ≥ 2 semaines après début du traitement
Undécanoate de T per os	3-5 heures après ingestion

SHBG : sex hormone binding globulin ; T : testostérone; TST : traitement substitutif par la testostérone

Schéma d'ensemble du monitoring du TST

Suivi prévu



* Symptômes d'hypogonadisme. † Au moins poids \pm tour de taille, pression artérielle, poitrine, \pm TR.
‡ Entre 1 et 4 mois, selon la pharmacocinétique de la formule de T (pas de RDV sur place nécessaire). § Chez les sujets >40 ans.

TR : toucher rectal ; Ht : hématoците ; PSA : antigène spécifique de la prostate (prostate-specific antigen) ; T : testostérone ; TRT : traitement substitutif par la testostérone

Buvat J, et al. J Sex Med. 2012 Sep 12. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x. [Epub ahead of print].

Bhasin S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(6):2536-59

Monitorage biologique: critères d'alerte

□ Relatifs:

- **TT > 7 ng/ml chez sujet < 50 ans ou surtout 50 à 65 ans**

□ Absolus:

- **TT > 5 ng/ml chez sujet fragile ou > 65 ans**
- **Ht > 52-54% selon laboratoire**
- **Augmentation du PSA: avis urologique si:**
 - **A tout stade du traitement ≥ 1 ng/ml en 12 mois ou > 4 ng/ml en valeur absolue**
 - **Pendant les 24 premiers mois ≥ 0.75 ng/ml en 12 mois, suivie d'une augmentation supplémentaire lors d'un nouveau contrôle 3-6 mois plus tard**
 - **Après 24 mois, > 0.4 ng/ml en 12 mois, suivie d'une augmentation supplémentaire lors d'un nouveau contrôle 3-6 mois plus tard**

Algorithme du traitement du déficit en testostérone

Sujet souffrant d'un déficit en testostérone comportant signes et/ou symptômes ET testostéronémie basse de façon répétée

Evaluer les contraindications possibles :

- cancer du sein et/ou de la prostate (ou suspicion)

Et les précautions à prendre vis-à-vis du TST en cas de:

- polyglobulie, obstruction sévère du col vésical, syndrome des apnées du sommeil sévère, hyperprolactinémie tumorale, insuffisance cardiaque sévère,

Sujets souhaitant procréer: adresser à un endocrinologue

Si obésité ou surpoids, conseiller perte de poids
Exercice physique + régime hypocalorique

Traitement substitutif par la testostérone

Suivi à 3 et 6 mois (notamment hématokrite)
Chez sujets >40 ans, + PSA (+ TR) à 3 et 6 mois

Pas d'amélioration

DE : essayer traitement combiné testostérone + inhibiteur PDE5.
Autres cas : envisager interruption TST
Chercher autres causes/traitements

Amélioration

Poursuivre contrôles (bi)annuel, notamment hématokrite
Chez sujets >40 ans: TR et PSA annuels

DE : dysfonction érectile ; PDE5 : phosphodiesterase type V ; TR : toucher rectal

Quel bénéfice peut-on objectivement attendre du traitement du déficit en testostérone après 50 ans?

Bénéfices sexuels?

Rôle du TST chez les hommes avec dysfonction sexuelle : résultats positifs

- Plusieurs types d'études suggèrent des effets significatifs du TST sur la libido et la fonction érectile des hommes avec DE :
 - **Etudes ouvertes** de TST chez des hommes jeunes avec hypogonadisme organique¹
 - **Première méta-analyse** de 17 études randomisées avec groupe témoin de TST chez des hommes adultes (n=656) non sélectionnés sur la base d'une dysfonction sexuelle²
 - La TST a amélioré de façon significative la libido et les érections des hommes dont la T basale était < 12 nmol/l (3,5 ng/ml), mais pas celles de ceux chez qui elle était plus élevée
 - L'effet du TST était inversement proportionnel à la T de départ

T : testostérone; TST, traitement substitutif par la testostérone.

1. Bhasin S, et al . J Clin Endocrinol Metab 2010;95(6):2536-59.

2. Isidori AM, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63(4):381-94.

Rôle du TST chez les hommes avec DS: données contradictoires

- **Deuxième méta-analyse de 17 études randomisées avec groupe témoin chez des hommes adultes (n=862) sélectionnés sur la base d'une dysfonction sexuelle**
 - **Le TST a significativement amélioré la libido dans les études dont les patients avaient une T basale moyenne <10,4 nmol/l (3 ng/ml) mais pas chez ceux dont la T basale était plus élevée**
 - **Pas d'effet significatif sur la satisfaction quant aux érections, quelle que soit la T moyenne de départ**
 - **Parmi 4 études avec T basale moyenne <10,4 nmol/l (3 ng/ml):**
 - Effets importants et significatifs dans les 2 études de patients jeunes
 - Effets non-significatifs dans les 2 études de patients plus âgés
- **Troisième méta-analyse de 15 études randomisées avec groupe témoin d'hommes adultes avec dysfonction érectile (DE) ± hypogonadisme²**
 - **Effets non-significatifs sur la DE, le degré d'érection, ou l'amélioration de l'érection, avec 13/15 études ne montrant pas d'efficacité du TST supérieure à celle du placebo**

Rôle du TST chez les hommes avec DS sexuelle: conclusions des études avec groupe témoin

Libido

- Le TST améliore significativement la libido chez les hommes dont la T de départ est <3-3,5 ng/ml (10,4-12 nmol/l)

Fonction érectile

- Pas de données cohérentes quant à un effet positif du TST sur la fonction érectile des hommes avec dysfonction sexuelle, quelle que soit la T de départ

Ejaculation

- Pas de données sur les effets du TST sur l'éjaculation retardée ou sur la diminution du volume de l'éjaculat.

T : testostérone ; TRT, traitement substitutif par la testostérone.

Deux populations différentes parmi les sujets avec DE et T basse

- **Sujets jeunes** avec déficit en T sévère et probablement organique, principalement responsable de leur DE (rare)¹
 - Pas de comorbidité
 - Corps caverneux normaux
 - TST efficace à soi seul

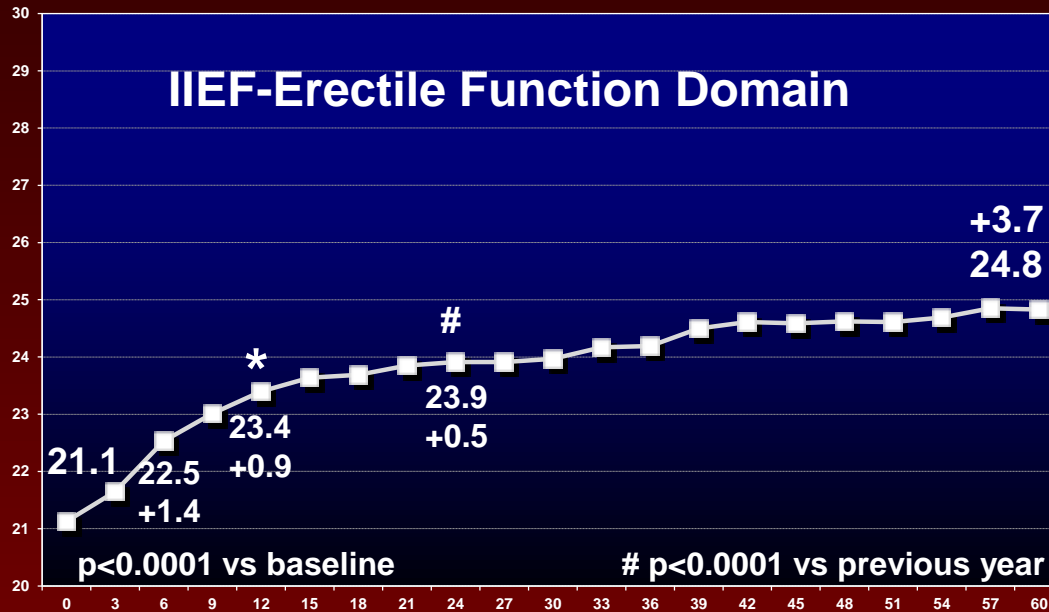
- **Sujets plus âgés** avec déficit en T moins sévère et principalement lié à l'âge, ne représentant probablement que l'une des causes d'une DE multifactorielle (fréquent)¹
 - Chez les hommes de plus de 40 ans, une T basse ne semble responsable de DE que si $<8,5$ nmol/l ($\sim 2,5$ ng/ml)²
 - Prévalence élevée des comorbidités, surtout métaboliques et vasculaires, pouvant entraver les effets bénéfiques du TST sur la fonction érectile
 - Nécessite souvent un traitement combiné : TST + inhibiteurs de la PDE5

DE : dysfonction érectile ; PDE5 : phosphodiesterase type V ; T : testostérone ; TRT : traitement substitutif par la testostérone

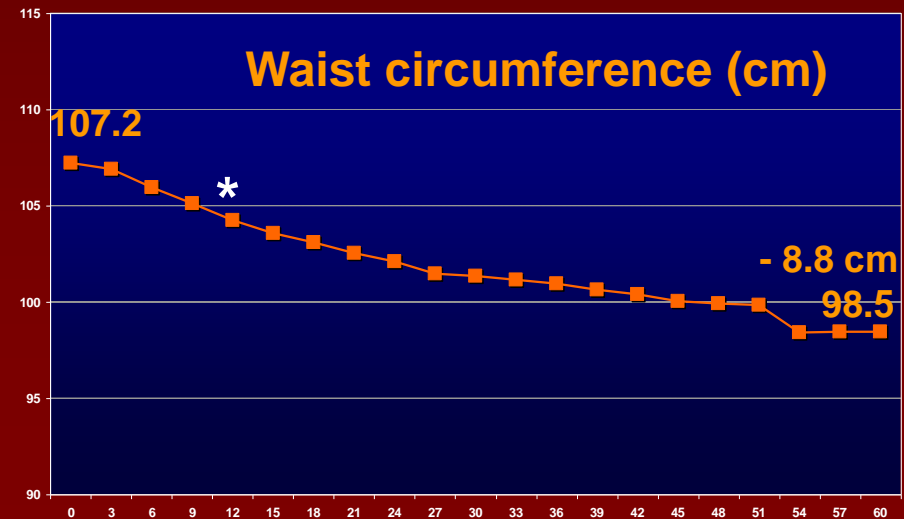
1. Buvat J, et al. J Sex Med 2012 Sep 12. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x. [Epub ahead of print].

2. Wu FCW, et al. N Engl J Med 2010;363:123-35

Improvement of Erectile Function in 255 men with T deficiency (TT < 3.5 ng/ml), mean age 60.8, treated with long-acting T Undecanoate up to 5 years (Saad et al 2012)



Courtesy of
Dr Farid Saad



Rôle potentiel du traitement combiné chez les hommes avec DE et T basse

TST + inhibiteurs de la PDE5

- Les données disponibles suggèrent une synergie thérapeutique en cas d'utilisation combinée du TST et d'un inhibiteur de la PDE5 chez les hommes avec DE et T basse¹⁻³
- Il y a lieu d'envisager un traitement combiné chez les sujets hypogonadiques dont l'état ne s'améliore pas avec le seul TST

Réponse insuffisante aux inhibiteurs de la PDE5

- Il est recommandé de doser la T en cas d'échec des inhibiteurs de la PDE5 et si pas fait auparavant¹
- Des données suggèrent que le seuil de T pour une réponse optimale aux inhibiteurs de la PDE5 est de 10,4 nmol/l (3 ng/ml) pour la T totale et 180 pmol/l (52 pg/ml) pour la T libre calculée¹
- Données récentes contradictoires évoquant impact faible taux circulants T sur efficacité Sildénafil (Spitzer et al 2013)

DE : dysfonction érectile ; PDE5 : phosphodiesterase type V ; T : testostérone ; TRT : thérapie de remplacement de la testostérone

1. Buvat J, et al. J Sex Med. 2012 Sep 12. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x. [Epub ahead of print].

2. Buvat J, et al. J Sex Med. 2011;8(1):284-93. 3. Shabsigh R, et al. J Urol. 2004;172(2):658-63.

Place du TST dans la DE

TST d'emblée

- Plus le patient est jeune et plus la testostéronémie est basse, plus le TST a des chances d'avoir à soi seul un effet positif sur la DE
 - C'est en dessous de 8 nmol/l, soit 2,3 ng/ml, qu'il est le plus probable que l'hypogonadisme soit la cause principale de la DE, et le TST peut être prescrit seul.
 - Entre 8 et 12 nmol/l, le TST peut :
 - Soit être prescrit seul à titre d'essai, puis combiné avec un inhibiteur de la PDE5 si cela ne suffit pas
 - Soit être immédiatement combiné avec un inhibiteurs de la PDE5 (qui peut accélérer la réapparition des érections)

Non-réponse aux inhibiteurs de la PDE5

- En cas de non-réponse aux inhibiteurs de la PDE5, il faut doser la testostérone sérique
 - Si T <10,4 nmol/l (3 ng/ml), un traitement combiné par TST + inhibiteur de la PDE5 doit être tenté

Non-réponse au TST

- En l'absence de réponse appropriée après 3-6 mois de TST :
 - Rechercher des comorbidités
 - Tester l'association à un inhibiteurs de la PDE5

DE : dysfonction érectile ; PDE5 : phosphodiesterase type V ; T : testostérone ; TST : traitement de substitution par la testostérone

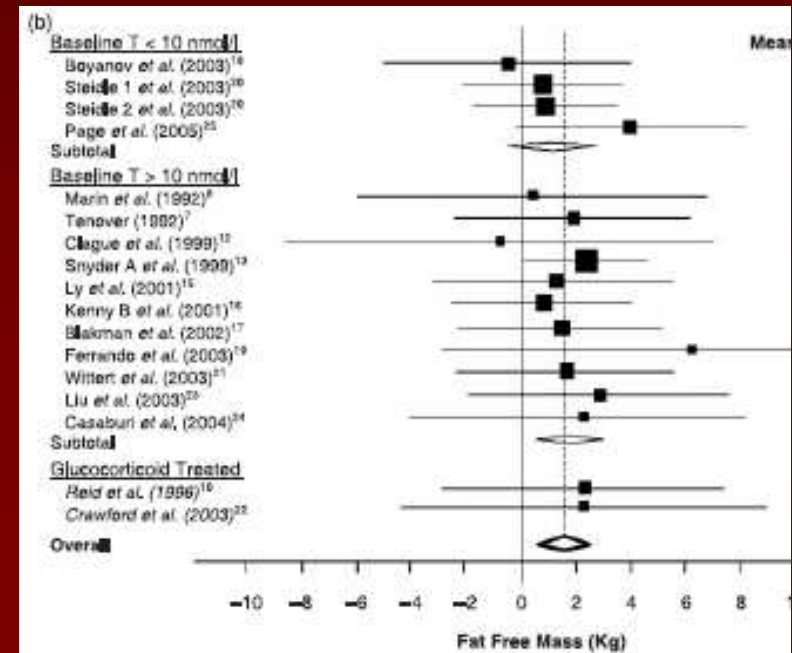
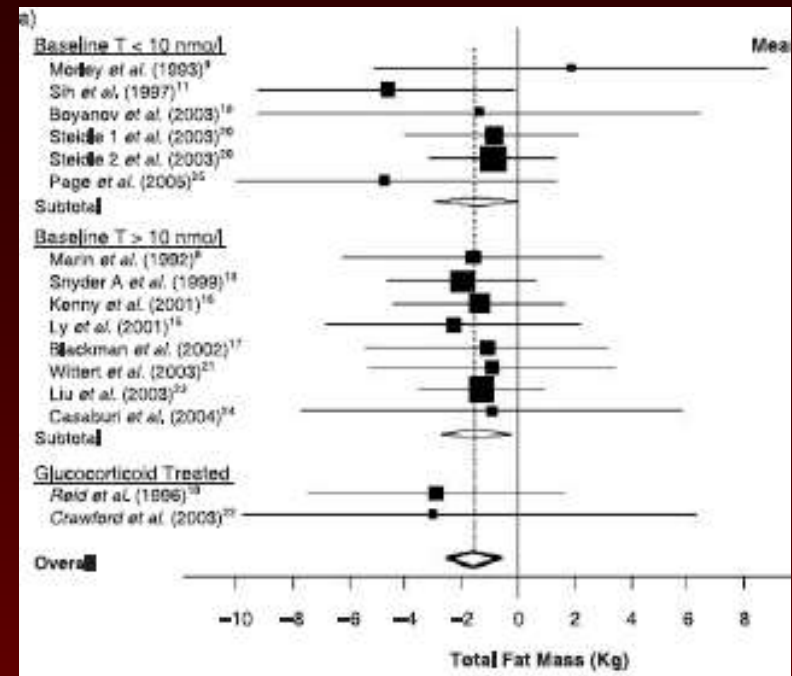
Effets sur la structure corporelle et les paramètres métaboliques

Traitement par la testostérone et structure corporelle

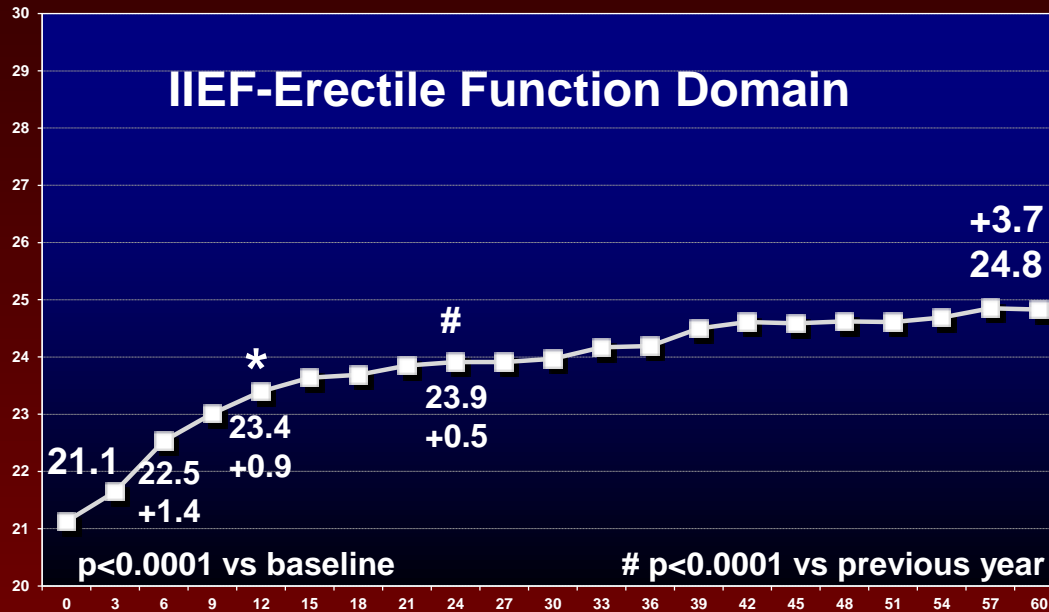
Le traitement par la testostérone diminue la masse grasse totale, et augmente la masse maigre chez les hommes de 50 à 75 ans:

Meta-Analysis of 17 Randomized Controlled Trials (*Isidori et al 2005*)

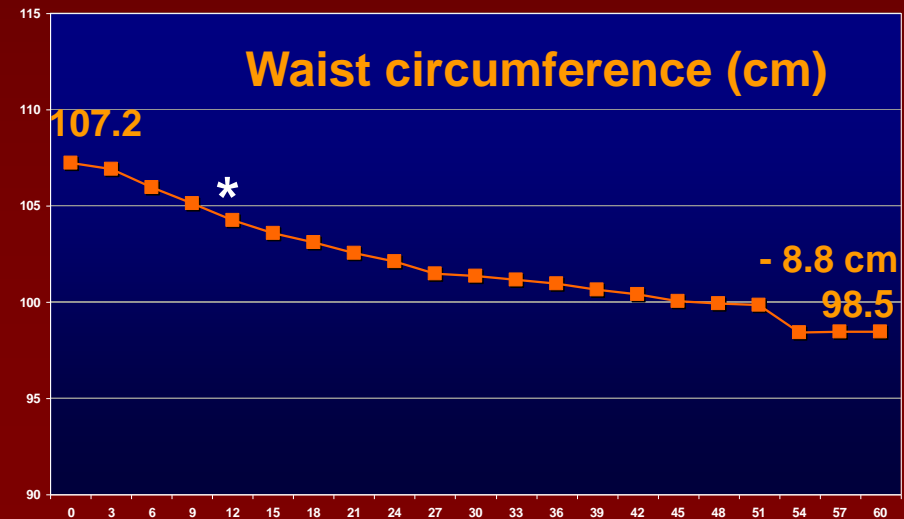
- Durée moyenne 9 mois
- ↓ significat. masse grasse (- 6.2%, 1.6k)
- ↑ signif. Masse maigre (+ 2.7%, 1.6k)



Improvement of Erectile Function in 255 men with T deficiency (TT < 3.5 ng/ml), mean age 60.8, treated with long-acting T Undecanoate up to 5 years (Saad et al 2012)



Courtesy of
Dr Farid Saad



Effets du traitement par la testostérone sur la résistance à l'insuline et l'équilibre glucidique chez diabétiques (4 essais pilotes, randomisés)

□ *Trois essais sur 3 mois, dont 2 contre placebo:*

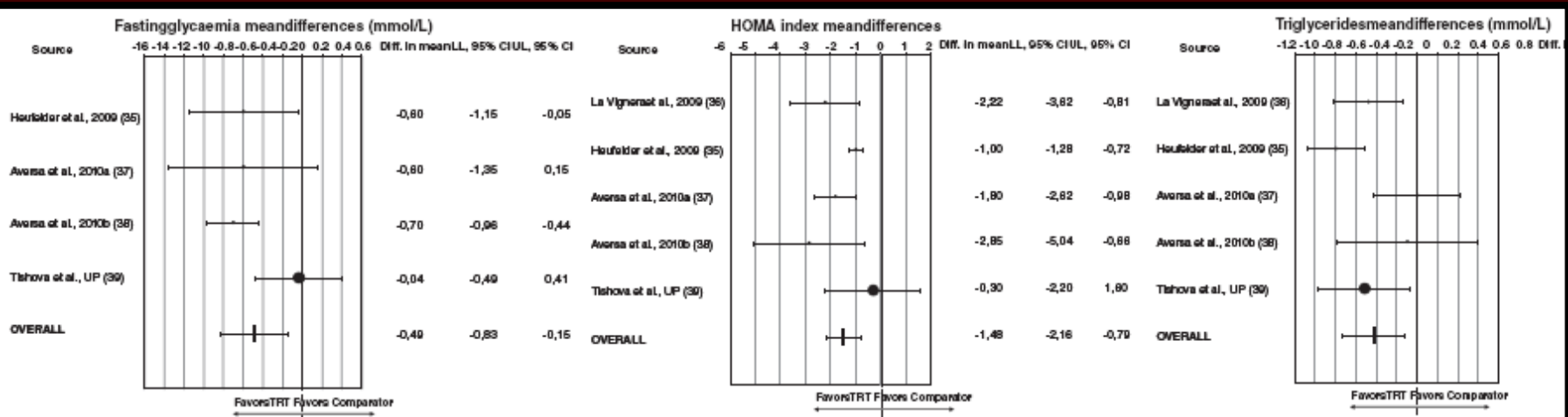
- Boyanov et al 2003: vs non traitement, 48 hommes,
 - ↓ glycémie basale & hémoglobine glycosylée
- Kapoor et al 2006: vs placebo, 24 hommes,
 - ↓ glycémie basale, hémoglobine glycosylée, index HOMA,
- Caminiti et al 2009: vs placebo, 70 hommes,
 - ↓ index HOMA

□ *Un essai sur 12 mois, contre placebo:*

- Jones, Buvat et al 2011, TIMES 2 study, vs placebo, 102 hommes, diabète type II ou syndrome métabolique, et hypogonadisme,
 - ↓ index HOMA

Le traitement par la T améliore les principaux paramètres du Syndrome Métabolique

(Méta-analyse de 5 études randomisées dont 3 contre placebo, 306 patients avec SM traités en moyenne 58 semaines Corona et al 2011)



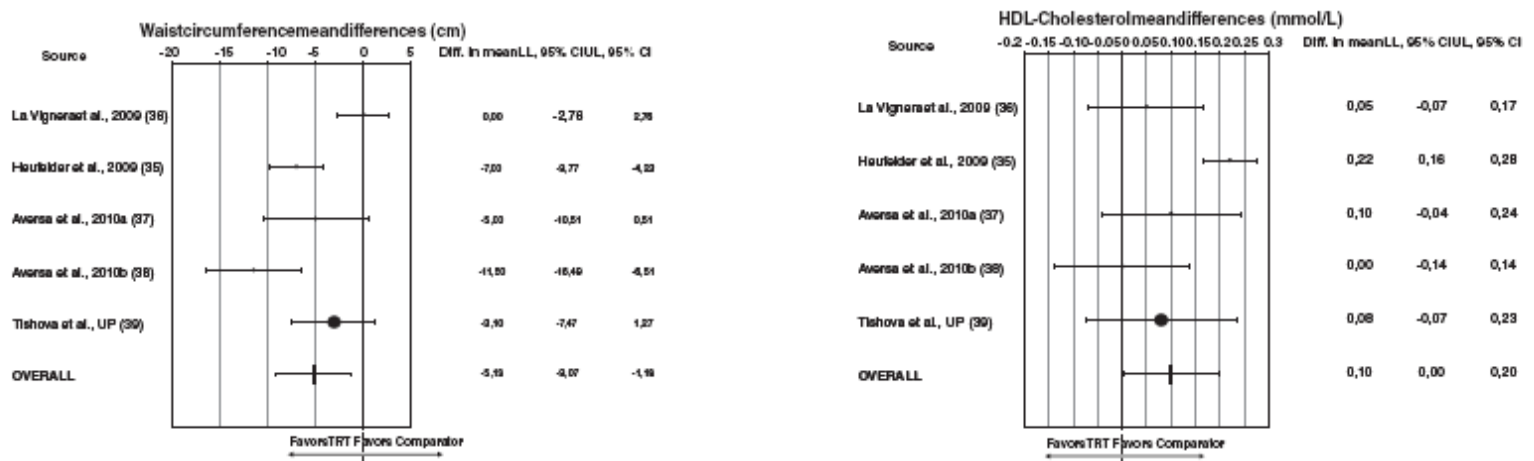
Glycémie basale

Tour de taille

Resistance à Insuline (index HOMA)

HDL cholesterol

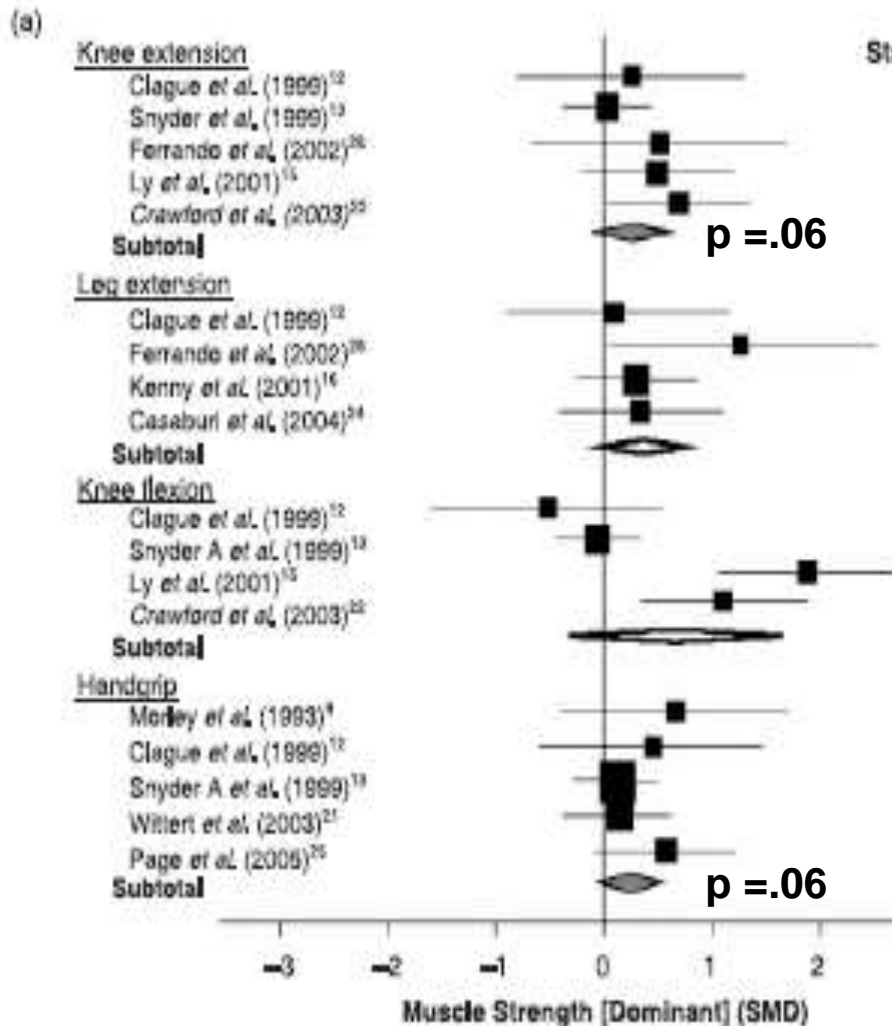
Triglycérides



Méta-analyses des effets sur la force musculaire

Isidori et al 2005: 9 essais randomisés contre placebo (50-75 ans)

Ottenbacher et al 2006: 11 essais contre placebo (> 65 ans)

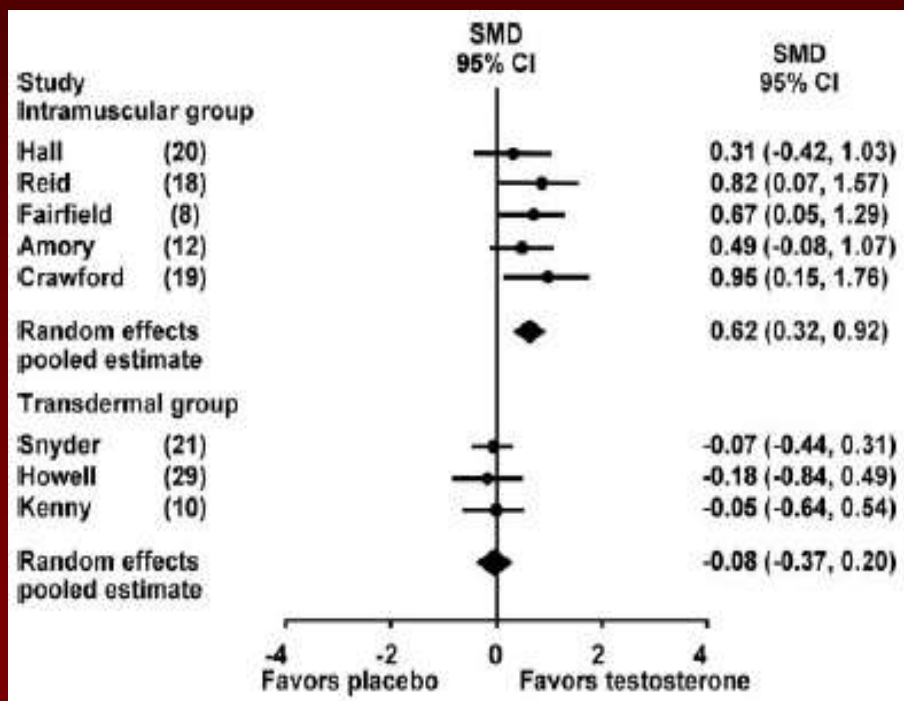


- Augmentation modérée mais significative de la force musculaire
- Effet plus important au niveau des membres inférieurs que des membres supérieurs
- Effet plus important des préparations injectables

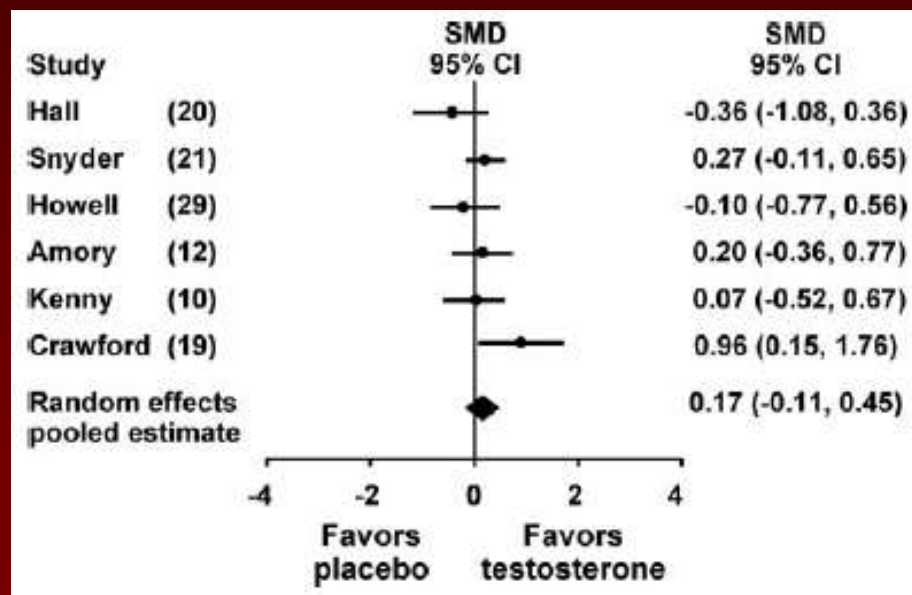
CONCLUSION: l'effet sur la force musculaire est moins net qu'il ne l'est sur la masse musculaire mais il tend vers la significativité statistique

Les injections de T, mais pas le gel, ↑ modérément la DMO au niveau du rachis lombaire, mais pas du col fémoral (Méta-analyse de 8 essais contre placebo, age moyen > 60 dans 6/8, Tracz et al 2007)

Rachis lombaire



Col fémoral



Effet positif, mais modeste, moindre que chez hypogonadiques jeunes. Pas de donnée quant à l'impact sur les fractures

Impact du TST sur l'humeur et les fonctions cognitives

Humeur

- Des études non contrôlées suggèrent que le TST peut améliorer l'humeur et diminuer la morosité
- Les résultats des études randomisées avec groupe témoin ne confirment pas dans l'ensemble que le TST se comporte comme un traitement antidépresseur d'efficacité marquée
- Le TST pourrait être efficace dans certaines populations, par exemple en cas de dépression infraliminaire/subclinique. Ceci reste à confirmer par des études avec groupe témoin portant sur des populations plus importantes.

Fonction cognitives

- Les preuves d'éventuels effets bénéfiques du TST sur les fonctions cognitives des sujets âgés sont pour l'instant limitées

TRT : traitement substitutif par la testostérone.

Bénéfices extra-sexuels du traitement par la testostérone chez les hommes de plus de 40 ans avec DT. **Recommandation 12 (a)**

- ❑ Chez les hommes de plus de 40 ans, le traitement par la T induit régulièrement des modifications limitées mais significatives de la composition corporelle, incluant une **diminution modérée de la graisse corporelle**, principalement de la graisse viscérale, et une **augmentation modérée de la masse maigre (GrA)**
- ❑ Des données préliminaires indiquent un effet positif du traitement par la T sur le contrôle glycémique et la résistance à l'insuline des hommes avec diabète de type II et syndrome métabolique. Ces effets, et des données supplémentaires sur la sécurité du traitement par la T dans ce type d'affections, **doivent être confirmés** dans des études plus longues, et sur des populations plus importantes (GrA)

Recommandation 12, suite (b)

- ❑ **Les effets sur la force musculaire sont inconstants, avec une tendance à l'amélioration limitée aux forces d'extension du genou et de serrement de la main au niveau du membre dominant [GrA]**
- ❑ **Les effets positifs sur la densité minérale osseuse sont significatifs au niveau du rachis, et proches de la signification au niveau du col fémoral. Cependant aucun essai n'a rapporté les effets sur l'incidence des fractures (GrA)**
- ❑ **Les preuves d'effets bénéfiques sur le syndrome de fragilité, l'humeur et la dépression, ainsi que les troubles urinaires du bas appareil sont pour l'instant limitées et requièrent de nouvelles études à plus grande échelle**

Traitement par la testostérone et risque cardiovasculaire

Effets du traitement par la T sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les hommes adultes de tous âges
Meta-Analyse de 51 essais randomisés contre placebo

(Fernandez-Balsells et al 2010)

	Weighted mean difference (mg or g/dl)	95% Confidence Interval	Statistical significance
Glycémie à jeun (mg/dl)	0.20	-0.02,0.43	No
Triglycérides (mg/dl)	-11.34	-26.86,4.17	No
Cholestérol total (mg/dl)	3.00	0.32-27.94	No
LDL cholestérol (mg/dl)	0.34	-4.53,5.21	No
HDL cholestérol (mg/dl)	-0.49	-0.85,-0.13	Yes (↓)
Hématocrite (%)	3.18	1.35,5.01	Yes (↑)
Hémoglobine (g/dl)	0.8	0.45,1.14	Yes (↑)

***Risques relatifs (RR) d'Effets Indésirables associés au traitement par la T chez les hommes adultes de tout âge
Meta-Analyse de 51 essais randomisés contre placebo***

(Fernandez-Balsells et al 2010)

Important patients clinical outcomes: no significant difference

	Relative Risk	95% Confidence Interval
Mortalité de toutes causes	1.12	0,70-1,81
Arythmie	3.00	0.32-27.94
Pontage coronarien	1.35	0.26-6,96
Infarctus du myocarde	0.91	0.29-2.82
Nouveau diabète	0.67	0.12-3.67
Biopsie prostatique	3.82	0.97-15
Cancer de prostate	0.79	0.28-2.28

Traitement par la T et santé cardiovasculaire

Recommandation 18 (a).

- ❑ A l'exception d'un essai clinique chez des hommes âgés avec limitation de la mobilité, taux élevé de comorbidités, et taux cible de T sérique supérieur à 5 ng/ml, le traitement par la T n'a pas été associé à une augmentation marquée du risque cardiovasculaire au moins jusque 36 mois d'utilisation [GrA].
- ❑ Les hommes âgés doivent être informés avant traitement des bénéfices du traitement par la T, des limites des connaissances concernant la sécurité cardiovasculaire, et du fait que les données disponibles sont en majorité rassurantes [GrD]
- ❑ Chez les hommes âgés et/ou fragiles, le traitement par la T devrait viser un taux de T dans la moitié inférieure des valeurs normales pour l'homme jeune [GrD]

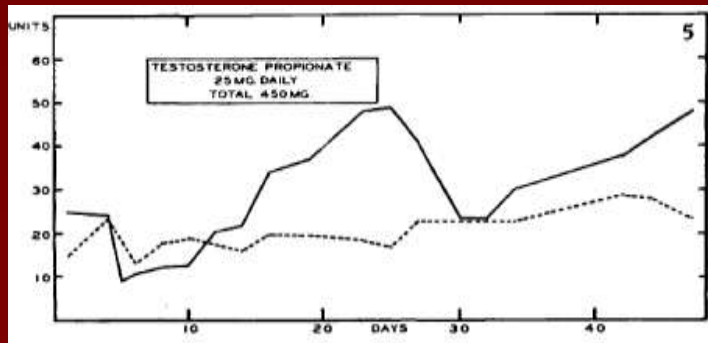
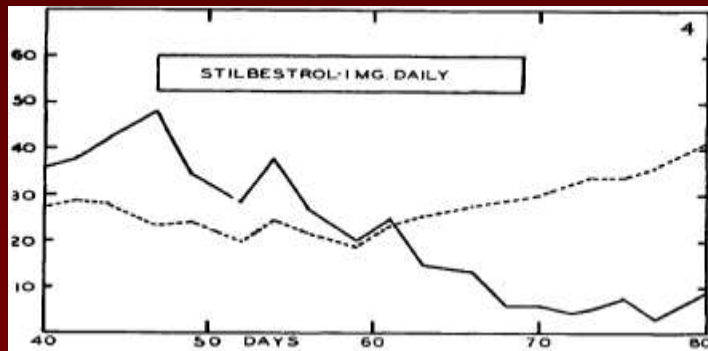
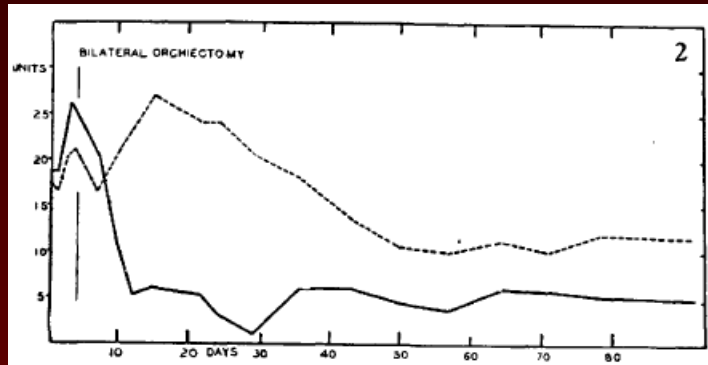
Traitement par la T et santé cardiovasculaire

Recommandation 18 (b).

- ❑ Chez tous les hommes, la possibilité que le traitement par la T induise une polyglobulie doit être prise en compte (GrA)
- ❑ Des indices préliminaires suggèrent la possibilité d'effets bénéfiques du traitement par la T sur la fonction cardiovasculaire des hommes avec insuffisance cardiaque chronique et insuffisance coronarienne (GrA)
- ❑ Les données actuelles plaident en faveur d'essais de remplacement à long terme par la T, randomisés contre placebo, avec évaluation de la morbidité et de la mortalité

Traitement par la testostérone et risque prostatique

Huggins et Hodge 1941: effets de la castration, des oestrogènes et de la testostérone sur les phosphatases dans le cancer prostatique métastasé



□ Première démonstration de l'androgéno-dépendance du CaP évolué

□ A l'origine:

- du traitement par castration chirurgicale ou chimique
- de la contrindication de la testostérone en cas de CaP
- Du concept de responsabilité de la testost. dans genèse et/ou croissance du CaP
- De la réticence / traitement substitutif par T chez l'homme vieillissant

Augmentation avec l'âge de la prévalence des foyers de cellules néoplasiques dans la prostate

Autopsies systématiques après décès d'origine traumatique

Age (ans)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Sakr et al USA 1994	2%	29%	32%	55%		64%
Sanchez-Chapado Espagne, 2003	3.6%	8.8%	14.3%	23.8%	31.7%	33.3%

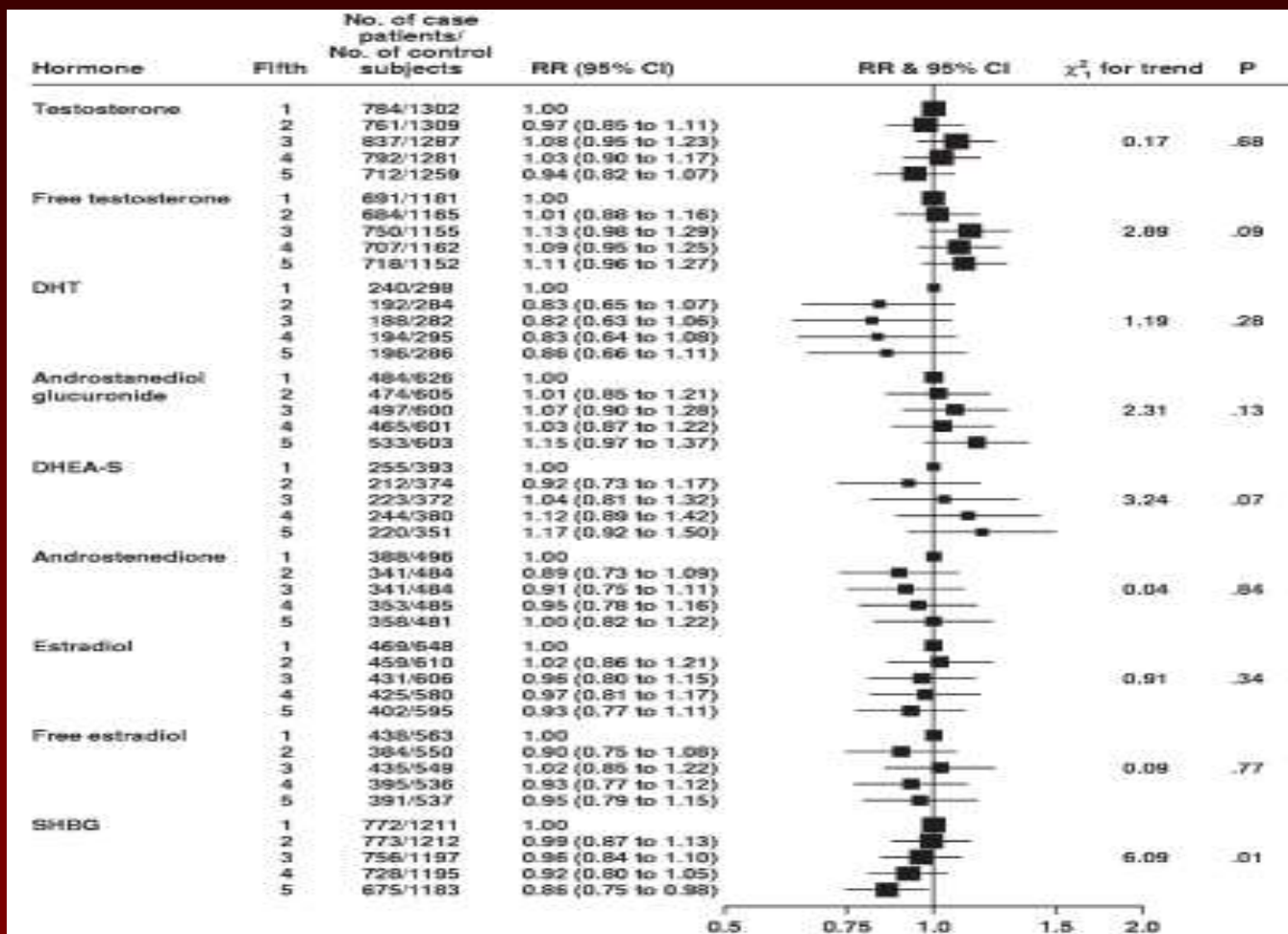
De nombreuses observations cliniques semblent en contradiction avec l'hypothèse d'un rôle causal ou aggravant de la testostérone dans le cancer de la prostate, hormis dans ses formes très évoluées

Les taux des 6 principaux androgènes circulants ne sont pas corrélés au risque de CaP incident

Analyse poolée de 18 études prospectives

Quintiles croissants des taux de chacune des 9 hormones

Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group 2008 (L2):

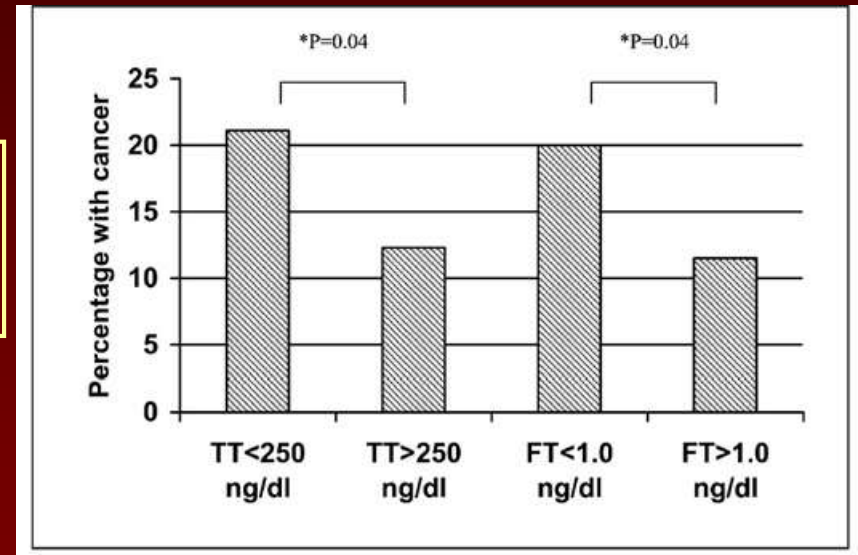


Aucune des 9 hormones ci-dessus, y compris la testostérone, ne prédit le risque de cancer de la prostate

Si on dose la testostérone avant une biopsie prostatique:

- ❑ C'est un taux bas de testostérone totale ou libre qui est prédictif de cancer (*Morgentaler et Rhoden 2006, Garcia et al 2011, Mearini et al 2011*)

Morgentaler et Rhoden, 245 biopsies chez hommes avec TT < 300 ng/dl
Pourcentage de cancers selon taux T



- ❑ Particulièrement au cours de la surveillance des Néoplasies Prostatiques Intra-épithéliales de haut grade (*Garcia et al 2012*)

En cas de cancer prostatique, un taux bas de test. est prédictif d'une plus grande agressivité:

- ❑ **Score de Gleason (grade histologique) plus élevé** (*Schatzl 2001, Massengill 2003, Imamoto 2005, Issom-Batz 2005, Yamamoto 2007, Yano 2007, Albisini 2012, Botto 2012, Dai 2012, Porcaro 2012*)
- ❑ **Stade plus avancé (extension, ganglions, métastases) lors de la découverte** (*Teloken 2005, Kratzik 2011, Kim 2012, Schnoeller 2012*)
- ❑ **Risque de récurrence plus élevé** (*Yamamoto 2007, Rodder 2012, Salonia 2012*)
- ❑ **Survie moindre** (*Ribeiro et al 1997*)
- ❑ **Taux intraprostatiques DHT plus bas chez les hommes avec cancer de haut grade** (*Nishimaya et al 2006*).

**Meta-Analyse de 51 essais de traitement substitutif par la T
en double insu contre placebo : pas d'augmentation
significative des évènements indésirables prostatiques**

(Fernandez-Balsells et al 2010)

	Risque Relatif	Intervalle de confiance à 95%
PSA > 4 ng/ml	1.22	0.67-2.21
↑ du PSA > 1.5 ng/ml	1.56	0.87-2.80
Biopsie prostatique	3.82	0.97-15
Cancer prostatique	0.79	0.28-2.28
	Différence moy. pondérée (mg/dl)	
Augmentation moy. du PSA	0.10	-0.01-0.21

Pas d'augmentation significative du risque relatif de cancer

Effets du traitement substitutif par la testostérone chez des hommes souffrant de déficit symptomatique en testostérone après traitement curatif d'un CaP

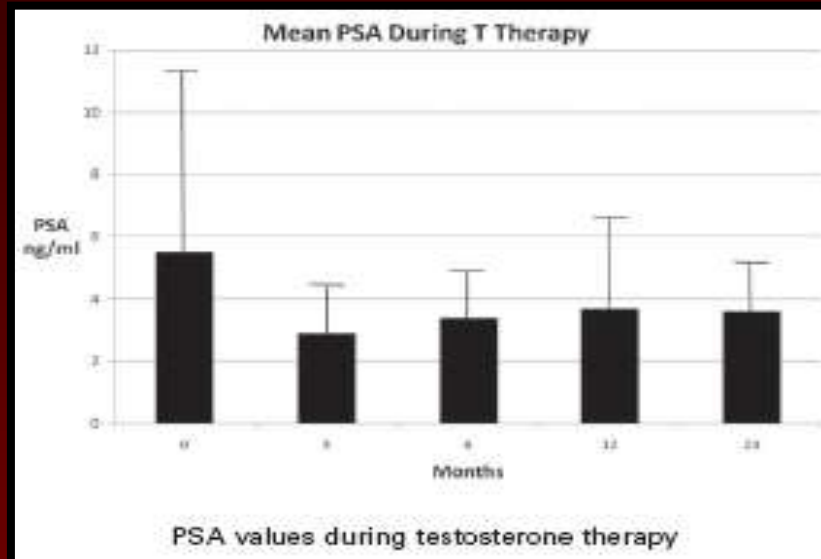
Méthode de traitement	études	patients	Suivi (mois)	Récidive clinique PSA	
Prostatectomie radicale (1-6)	6	185	2970 + étude 1	0	1
Curiethérapie ou radiothérapie (5,7-9)	4	55	2373	0	0
Tous traitements	9	240	5343 + étude 1	0	1

1: Kaufman et Graydon 2004, 2: Argawal et Oefelein 2005, 3: Khera et al 2007, 2008, 4. Nabulsi et al 2008, 5. Davilla et al 2008, 6. Isbarn et al 2010, 7. Sarosdy 2007, 8. Morales et al 2009, 9. Pastuszak et al 2012

Pas d'aggravation de 13 cancers de la prostate non traités après traitement substitutif pour DT

(Morgentaler et al, 2011)

- ❖ Etude rétrospective
- ❖ 13 hommes avec déficit symptomatique, âge moyen 58.8 ans, sous surveillance active pour CaP
- ❖ Traitement par T en moyenne pendant 2.5 ans
- ❖ T sérique 2.38 ng/ml en base, 6.64 sous traitement
- ❖ Pas d'augmentation du volume prostatique moyen
- ❖ Pas d'augmentation PSA



- ❖ moyenne 2 biopsies de suivi / patient
- ❖ suspicion d'aggravation sur 2 biopsies: non confirmé par re-biopsie et prostatectomie rad.

Ces données vont donc à l'encontre d'un risque élevé:

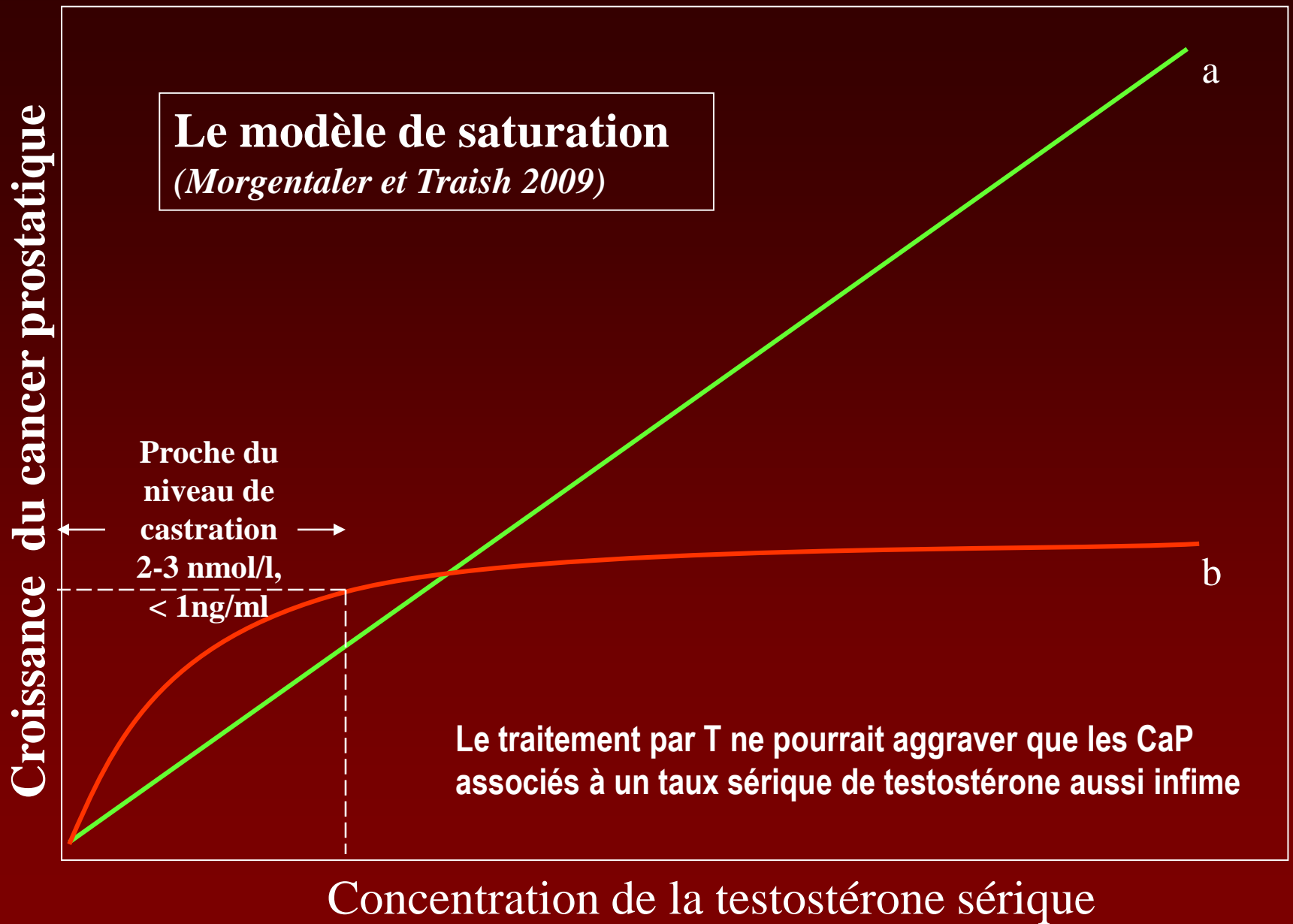
- ❑ De développement d'un cancer de la prostate au cours d'un traitement substitutif par la testostérone
- ❑ De progression de lésions pré-cancéreuses ou de cancers latents ou peu évolués
- ❑ De récurrence d'un cancer de prostate localisé après traitement supposé curatif

Il ne fait pourtant aucun doute que la prostate est un organe T-dépendant

- ❑ Comment expliquer ces contradictions?

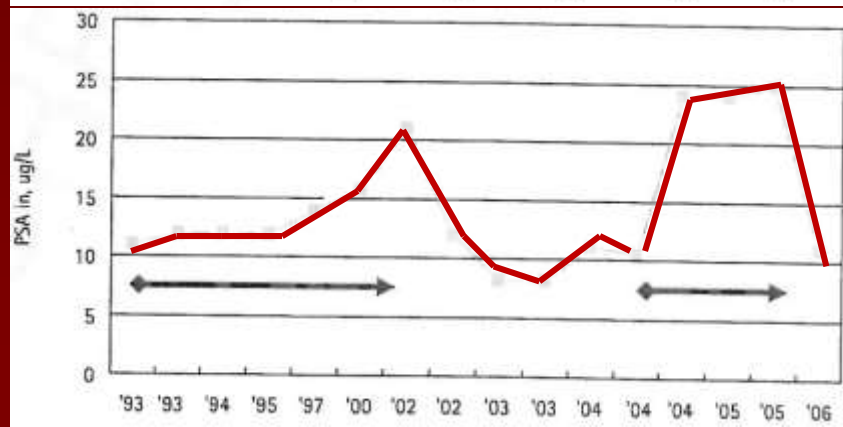
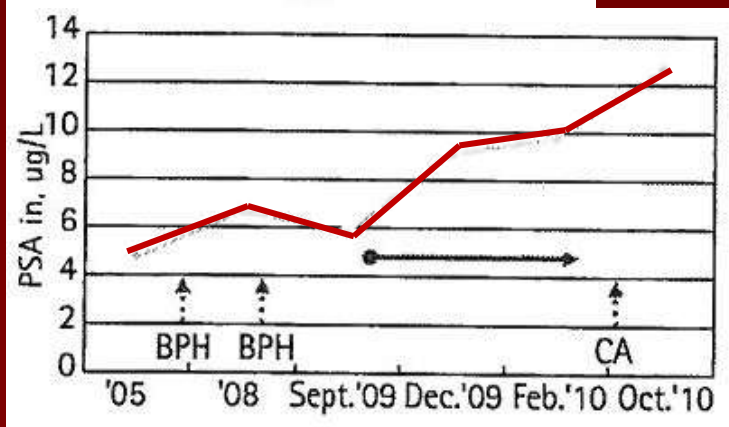
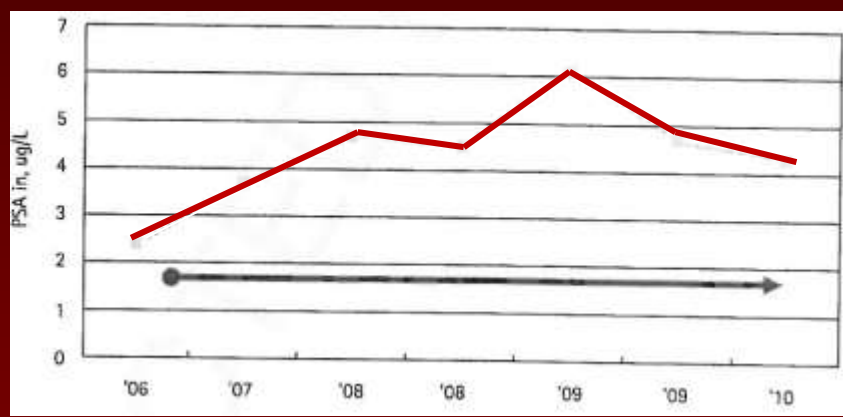
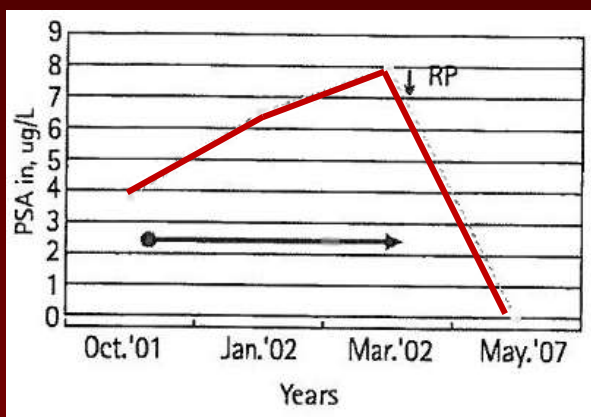
La concentration intra prostatique des androgènes semble peu influencée par les variations des androgènes circulants *(Marks et al 2006)*

- **40 men, 44-78 ans, DT symptomatique (TT < 3 ng/ml)**
- **150 mg enanthate T or placebo IM ttes les 2 semaines**
- **Biopsies prostatiques en base et à 6 mois**
- **T sérique moyenne: 2.82 en base, 6.4 ng/ml à 6 mois**
- **A 6 mois pas changement significatif dans le groupe T:**
 - **Des taux tissulaires de T et DHT, suggérant une captation prostatique minime des androgènes circulants**
 - **De l'histologie prostatique**
 - **Des marqueurs tissulaires de prolifération cellulaire (dont RA)**
- **Petits foyers de CaP chez 2 hommes sur 21 dans le groupe T et 4 sur 19 dans le groupe placebo.**



Les effets de l'administration de T aux hommes avec CaP non traité sont imprévisibles (Morales 2011)

- 7 hommes 54-84 ans, DT (8.3-9.8 nmol/l) symptomatique et CaP non traité, bas grade 6/7, mis sous T,
- ↑ **significative PSA 4/7**, parfois tardive. Arrêt T 3 fois



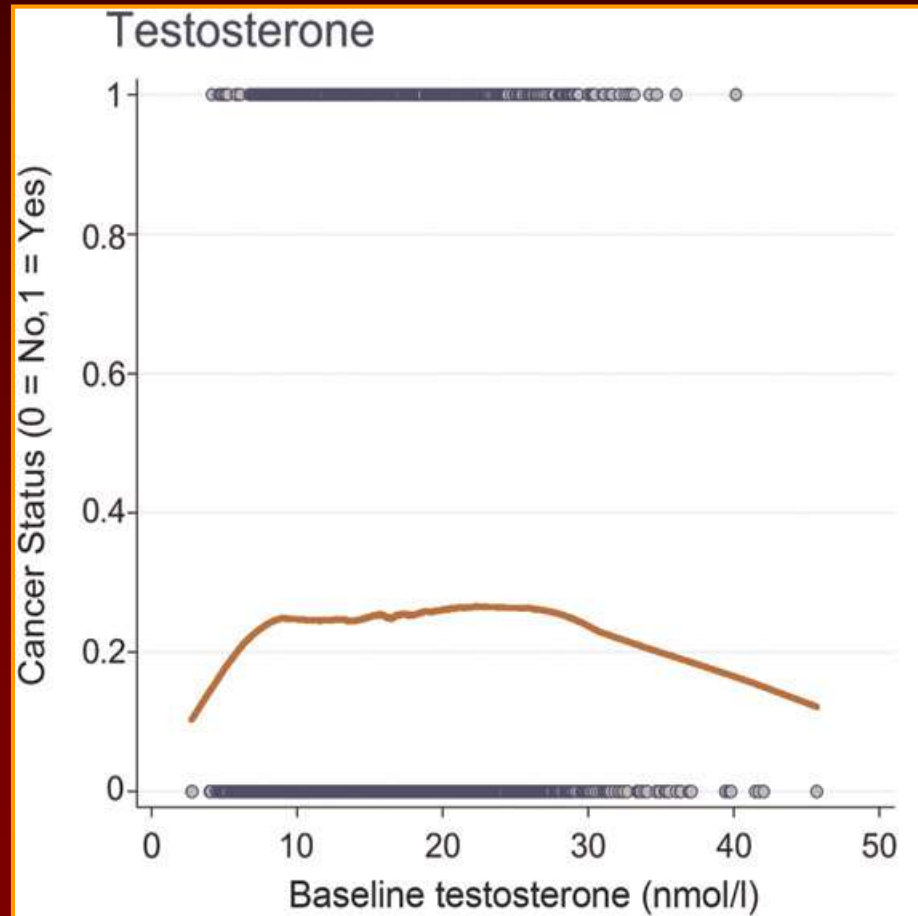
Le niveau de saturation du récepteur androgénique pourrait en fait être plus haut et peut-être proche de la limite inférieure de la norme

- ❑ Jusque 10 nm/l dans une population d'hommes avec DE (*Corona et al 2010*) et 10.4 ng/ml dans une population d'hommes avec cancer prostatique (CaP)(*Gacci et al 2010*)
- ❑ Chez des hommes avec taux moyen de T à 3.6 ng/ml le degré d'↑ du PSA en réponse à une injection de T est prédictif d'un CaP (*Svatek et al 2008*)
- ❑ Morales (2011) ne confirme pas les résultats de Morgentaler chez des sujets avec CaP non traité:
 - 7 patients avec cancer histologique, TT <10 nmol/L, symptômes
 - Sous testostérone, ↑ imprévisible du PSA 4 fois/7
- ❑ Diminution significative de l'incidence du CaP sous traitement continu par inhibiteur de la 5α-réductase
- ❑ La prudence doit donc rester de mise après CaP

Evaluation prospective du risque de CaP en fonction du taux de testostérone sérique

(4073 † >50 ans, suivis 4 ans, bras placebo étude REDUCE, Muller 2012)

- ❖ Pas de corrélation T- incidence CaP dans l'ensemble de la population
- ❖ Corrélation significative dans la sous-population avec testostérone basale <10 nmol/l
- ❖ L'association T-CaP semble donc « saturable » comme dans le modèle de saturation
- ❖ Le niveau de saturation se situerait vers 7 nmol/l, 2 ng/ml



Sécurité prostatique: Recommandation 16

- ❑ Historiquement, l'administration d'androgènes a été absolument contraindiquée chez les hommes suspects de, ou avec antécédent, de cancer de la prostate
- ❑ Ce domaine fait l'objet d'une réévaluation permanente. Il n'existe pas de preuve convaincante que le traitement par la T induise le Ca de la prostate ou sa progression chez l'homme non castré (GrA)
- ❑ Le traitement par la T reste contraindiqué chez l'homme avec preuve de cancer de la prostate jusqu'à ce on dispose de plus de preuves de sa sécurité (GrD)
- ❑ Les hommes > 45 ans avec DT doivent être informés avant traitement des bénéfices du traitement par la T, des limites des connaissances sur sa sécurité prostatique, et du fait que les données actuelles sont rassurantes (GrD)

Traitement par la testostérone après traitement pour cancer de la prostate

Recommandation 17 (a) [GrC].

- Les hommes traités avec succès pour cancer de la prostate, et souffrant d'un DT confirmé et très symptomatique, peuvent être candidats pour un traitement par la T,
 - après un intervalle de prudence dépendant du type de traitement du cancer,
 - si tout indique qu'il n'y a pas de tissu cancéreux résiduel,
 - si leur tumeur initiale était confinée à l'intérieur de la glande
 - et si le score de Gleason n'était pas élevé
- Ceci doit être une décision très individualisée
- Les risques et les bénéfices doivent être clairement compris par le patient, et le suivi doit être particulièrement soigneux. Un consentement éclairé doit être signé.

Traitement par la testostérone après traitement pour cancer de la prostate Recommandation 17 (b) [GrC].

- ❑ **Les données de sécurité sont limitées. Le clinicien doit faire preuve de prudence, et doit avoir une connaissance suffisante des avantages et des inconvénients du traitement androgénique dans cette situation**
- ❑ **L'établissement d'un registre international incluant tous les hommes avec antécédent de cancer de la prostate qui reçoivent un traitement par la testostérone doit être fortement recommandé**

Résumé : Effets bénéfiques du TST

- Souvent très importants chez les hommes avec hypogonadisme organique sévère
- Souvent plus modérés chez hommes en milieu de vie ou plus âgés avec hypogonadisme tardif

Effets bénéfiques généralement significatifs :

- Composition corporelle:
diminution de la masse grasse,
augmentation de la masse maigre
- Libido

Les effets positifs du TST sont souvent renforcés par un changement du mode de vie :

- Arrêt du tabac
- Réduction de consommation d'alcool
- Perte de poids, si nécessaire, suivant régime adéquat, exercice régulier

Effets bénéfiques plus variables, et/ou à confirmer :

- Force musculaire et fonctions physiques
- Densité minérale osseuse
- Energie, bien-être
- Humeur, orientation dans l'espace
- Fonction érectile (nécessité éventuelle de combinaison avec un inhibiteurs de la PDE5 pour résultat optimal)
- Amélioration de l'équilibre glucidique et du profil lipidique chez les patients avec déficit en testostérone et diabète ou syndrome métabolique

Un TST test est justifié si $T < 12$ nmol/l (3,5 ng/ml) et signes/symptômes cliniques associés

Que nous disent les études prospectives de cohorte qui sont les plus fiables au plan méthodologique?

- **17 études de ce type ont cherché des corrélations entre taux de TT et morbidité CV ultérieures, sans étudier spécifiquement la mortalité cardiovasculaire:**
 - **13 études (76%) (4 à 31 années): pas corrélation significative TT ou TL et insuffisance coronarienne, ou vasculaire cérébrale, ou insuffisance cardiaque** (*Abbot 2007, Arnlov 2006, Barret-Connor 1988, Cauley 1987, Contoreggi 1990, Corona 2010, Harman 2001, Hautanen 1994,, Philips 1988, Svarberg 2009, Vikan 2009, Vikan 2010, Yarnell 1993*)
 - **3 études (18%): corrélations significatives entre taux faibles de T et soit ensemble des évènements cardiovasculaires** (*Akishita 2010*), **soit AVC transitoires ou non** (*Yeap 2009*) **soit progression athérome carotidien** (*IMT: Muller 2004*)
 - **1 étude: faible corrélation entre rapport cortisol/T et morbidité coronarienne** (*Smith 2005*)

Cependant les 13 études prospectives qui ont cherché spécifiquement des corrélations entre T et mortalité donnent des résultats divergents des précédentes

- ❑ **11 études ont trouvé des corrélations significatives** entre taux faibles de T totale ou libre et mortalité ultérieures de toutes cause, et/ou cardiovasculaire et/ou cancer:
 - **Dans des populations non sélectionnées** (*Khaw 2007, Laughlin 2008, Lehtonen 2008, Tivesten 2009, Haring 2010, Menkle 2010, Vikan 2010*)
 - **Ou dans des groupes sélectionnés:** Insuffisants rénaux en hémodialyse (*Carrero 2009*), insuffisants cardiaques chroniques (*Güder 2009*), diabétiques (*Ponikowska 2009*), sujets consultant pour dysfonction érectile (*Corona 2010*)
- ❑ 1 étude ne trouve pas de corrélation avec ↓ de la TT seule, mais la corrélation devient significative si ↓ TT + ↓ SDHA + ↓ IGF1 (*Maggio 2007*)
- ❑ 1 étude trouve corrélation faible entre T libre élevée et mortalité CV (*Araujo 2007*)

En conclusion, les études prospectives de cohorte ne confirment pas clairement rôle du DT dans MCV. Comment expliquer ces données contradictoires?

- ❑ Bien que les taux de T soient inversement corrélés à la plupart des facteurs de risque vasculaire classiques,**
- ❑ La T exerce à la fois des effets pro- et anti-athérogènes sur la paroi artérielle et sur fonctions des macrophages**
- ❑ La discordance apparente pourrait s'expliquer par un effet final nocif de la T sur la paroi artérielle, qui annulerait l'effet bénéfique sur autres fact. de risque.**
- ❑ D'autres études prospectives à long terme sont nécessaires, particulièrement des essais randomisés contre placebo de traitement par la T incluant des paramètres vasculaires parmi les critères principaux**