

# VIELLISSEMENT ET SEXUALITE

## déficit androgénique lié à l'âge

*« On n'a pas l'âge de ses artères, mais l'âge de ses désirs » (Dr Marc Ganem)*

**Dr François MOREAU MD PhD**

Cabinet d' Endocrinologie et Diabète

SCHILTIGHEIM

[dr.fmoreau@orange.fr](mailto:dr.fmoreau@orange.fr)

# HYPOG ACQUIS ADULTE ? ANDROPAUSE ? D.A.L.A ?

« **andropause** »: baisse de la testostérone circulante à partir de l'âge de 40 ans mais physiologiquement, pas d'arrêt brutal ou semi-brutal de l'axe gonadotrope

« **hypogonadisme** » de l'homme âgé  
à quel âge est-on âgé ?

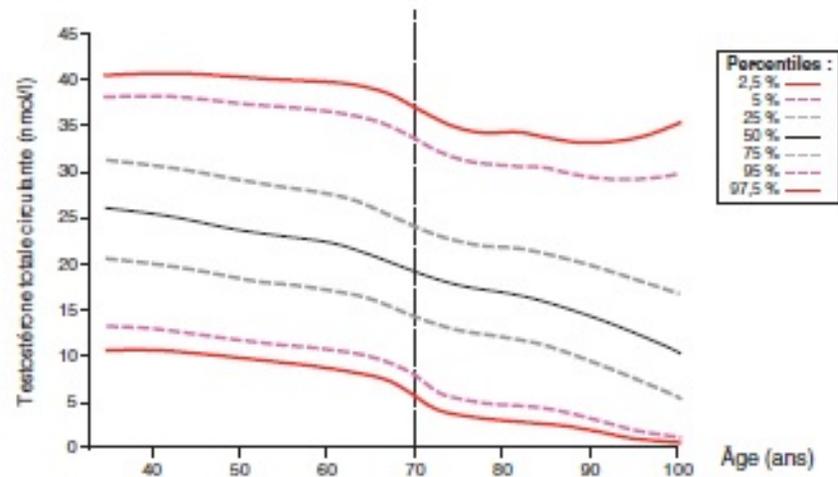
ou **déficit androgénique partiel du sujet âgé**

PADAM (Partial Androgen Deficiency in Aged Male)

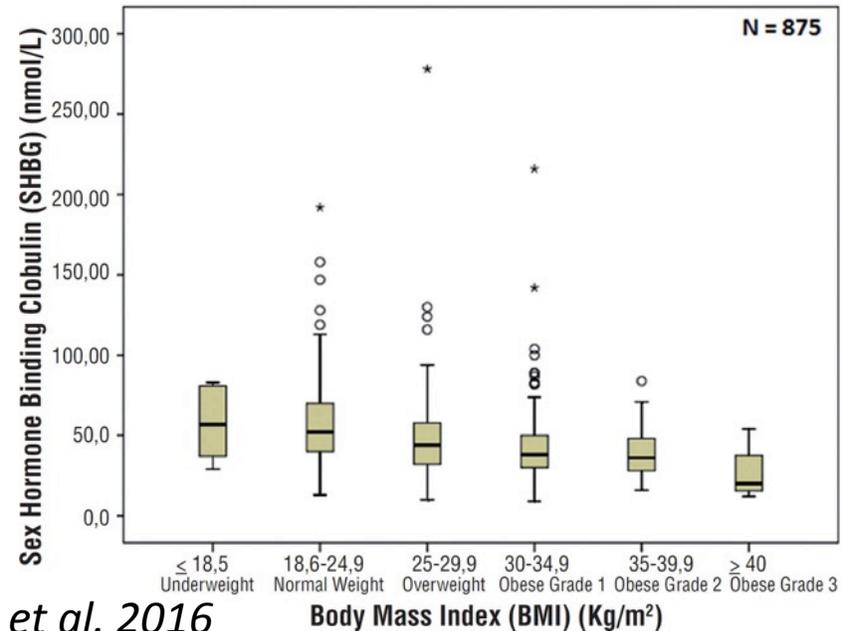
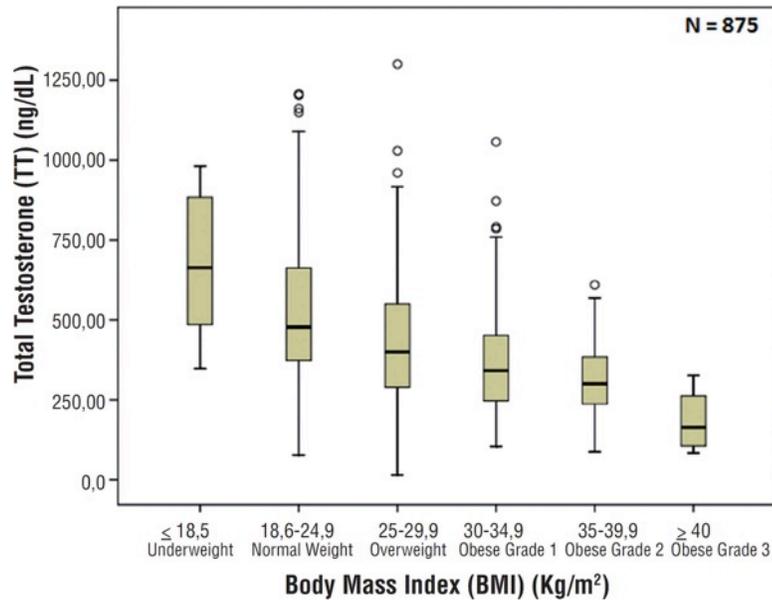
DALA (Déficit Androgénique Lié à l'Age)

**PHYSIOLOGIQUE, SÉNESCENCE OU PATHOLOGIE ?**

# D.A.L.A: PHYSIOLOGIQUE, SENESCENCE OU PATHOLOGIE ?



**Fig. 8.1.** Évolution de la concentration de testostérone totale circulante chez des hommes en fonction l'âge.  
(Adapté de Handelsman, 2015.)



# SÉNESCENCE DE L'AXE GONADOTROPE MASCULIN

- **fonction leydigienne:**

- baisse progressive des concentrations de testotérone
- baisse de la testo totale à 1-3% par an à partir de 30 ans
- SEBG augmente très progressivement en parallèle
- baisse ainsi plus marquée fraction testo libre et biodispo

- **fonction sertolienne**

- altération de la fonction Sertolienne, de la spermatogénèse

- **gonadotrophines**

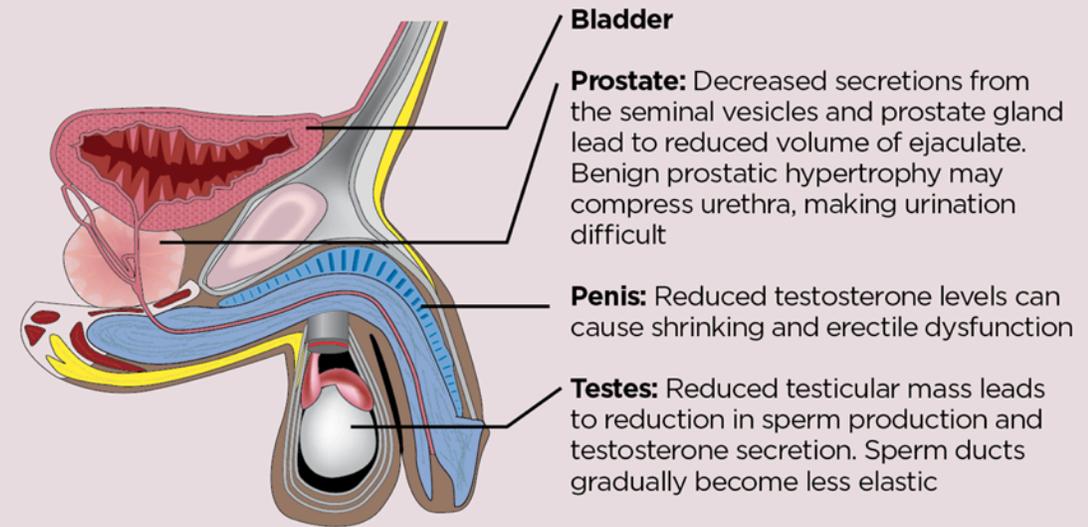
- baisse de l'inhibine B et hausse de la FSH
- hausse moins constante de la LH

- **GnRH:** insuffisance hypothalamique relative liée à l'âge

# ⇒ VIEILLISSEMENT DE LA SEXUALITÉ MASCULINE

- **moins réponse des corps caverneux:**  
la stimulation doit être plus longue
- **érection parfois difficile, instable et incomplète**
- **éjaculat diminué en volume et plus liquide**  
sa puissance est plus faible.
- **diminution des perceptions du réflexe éjaculatoire**
- **diminution de la sensation lors de l'éjaculation :** diminue les sensations orgasmiques.
- **période de résolution ainsi que la phase réfractaire augmentées.**

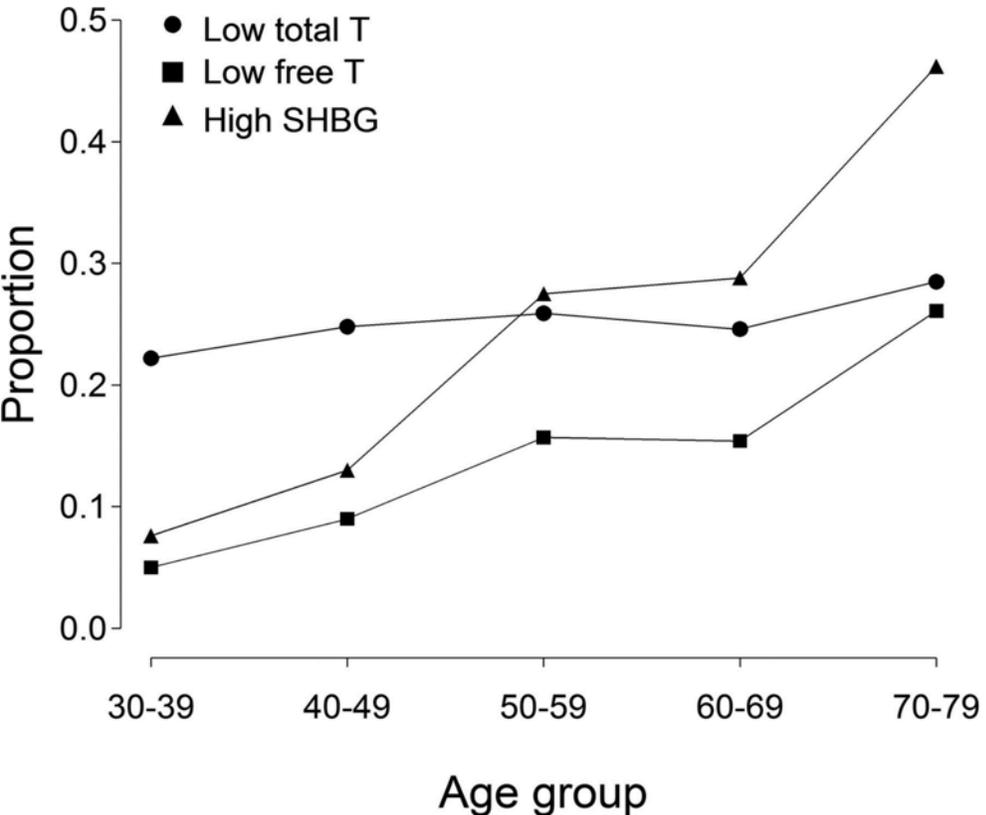
Fig 2. Ageing of the male reproductive tract



d'après Anatomy and physiology of ageing  
8: the reproductive system

# L.A.D.A : QUELLE FREQUENCE ?

entre 40 et 79 ans, 4,1 % des hommes  
avec taux circulant inférieur à 2,3 ng/ml



symptômes  
(↓ érections matinales, dysfonction érectile, ↓ libido  
et  
testostérone totale sous 2,3 ng/mL

**prévalence de 2-5% selon les études**

malgré testostérone totale basse ( inf 3 ng/L)  
bcp d'hommes sont **asymptomatiques**  
**(par ex 50+ yr, 47.6%)**

# QUAND ET COMMENT EXPLORER LA FONCTION GONADIQUE CHEZ L'HOMME « AGE » ?

- comme toujours en endocrinologie « non métabolique »,  
**PAS** de dosage systématique
  
- dosage(s) appelé(s) par
  - des antécédents
  - un contexte thérapeutique
  - un contexte clinique
  - des signes objectifs

**comme pour le dosage de la TSH, ne pas rattacher à tout prix les résultats à la situation clinique.....**

# DES PATHOLOGIES IMPACTANT SUR LA SEXUALITE FREQUENTES AVEC LE VIEILLISSEMENT

- obésité: près de 20% des plus de 60 ans
- diabète de type 2: moyenne âge 65 ans, 25% DT2 ont plus de 75 ans
- HTA
- maladies cardio-vasculaires
- troubles prostatiques
- troubles dépressifs

**+ IATROGENIE**

# CLINIQUE PEU SPECIFIQUE DU D.A.L.A

Tableau 1 : Signes et symptômes du déficit androgénique lié à l'âge

| Symptômes                                   | Signes                               |
|---|--------------------------------------|
| ↓ force musculaire et/ou endurance          | ↓ progressive de la masse musculaire |
| ↓ performance professionnelle ou athlétique | ↑ adiposité viscérale                |
| ↓ taille, fractures                         | ↓ BMD (ostéoporose)                  |
| ↓ pilosité pubienne et axillaire            | Fracture vertébrale ou de hanche     |
| ↓ fonction physique                         | ↓ pilosité pubienne et axillaire     |
| ↓ intérêt sexuel et désir                   | ↓ taille des testicules              |
| ↓ force des érections                       | Gynécomastie                         |
| Fatigue, lassitude, manque d'énergie        | Humeur dépressive                    |
| Irritabilité, humeur dépressive             | Anémie normocytaire et normochrome   |
| ↓ bien être, joie de vivre                  |                                      |
| Troubles du sommeil                         |                                      |
| Sueurs, bouffées de chaleur                 |                                      |
| Difficultés de concentration                |                                      |

Tableau 2 : Fréquence des symptômes évocateurs de déficit androgénique. D'après Wu [207].

Groupe 1 : Hommes >50 ans symptomatiques. Testostérone totale moyenne :  $2,68 \pm 0,51$  ng/ml (Extrêmes : 1,21-4,13)

Groupe 2 : Hommes <40 ans asymptomatiques. Testostérone totale moyenne :  $7,01 \pm 0,82$  ng/ml (Extrêmes : 5,83-8,14)

| Symptômes                               | Groupe 1 : 53 hommes >50 ans symptomatiques |      | Groupe 2 : 48 hommes <40 ans (Contrôle) |        |
|---|---|------|---|--------|
|   | Nb présentant le symptôme                   | (%)  | Nb présentant le symptôme               | (%)    |
| Baisse de la libido                     | 48  | (91) | 3                                       | (6,3)  |
| Perte d'énergie                         | 47  | (89) | 5                                       | (10,4) |
| Dysérection                             | 42  | (79) | 4                                       | (8,3)  |
| Endormissement post prandial            | 41  | (77) | 4                                       | (8,3)  |
| Troubles de la mémoire                  | 41  | (77) | 3                                       | (6,3)  |
| Perte de la pilosité pubienne           | 37  | (70) | 0                                       | (0)    |
| Caractère triste ou grincheux           | 36  | (68) | 2                                       | (4,2)  |
| Perte d'endurance                       | 35  | (66) | 4                                       | (8,3)  |
| Perte de la pilosité axillaire          | 29  | (55) | 1                                       | (2,1)  |
| Altération de la performance au travail | 27  | (51) | 5                                       | (10,4) |

# UTILITE DES QUESTIONNAIRES CLINIQUES ?

**Tableau 4 : Questionnaire ADAM d'après Morley (version Anglaise) [141] et Legros (version Française) [112]. Le test est positif si le patient répond oui à la question 1 et/ou 7 ou à au moins 3 des autres questions.**

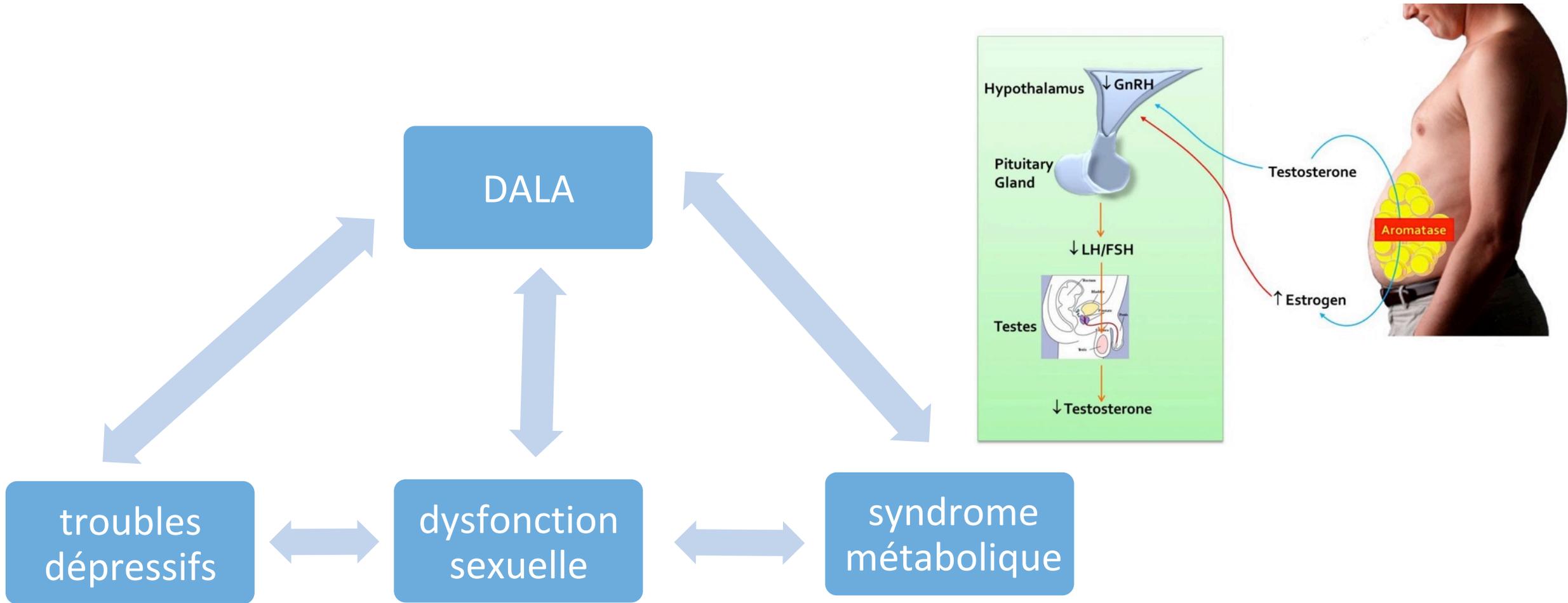
| Version Anglaise   | Version Française   |
|--|---|
| 1. Do you have decrease in libido (sex drive) ?                          | 1. Avez vous constaté une diminution de votre libido (désir d'avoir des rapports sexuels) ? |
| 2. Do you have a lack of energy ?  | 2. Sentez vous un manque d'énergie ?  |
| 3. Do you have a decrease in strength and/or endurance ?                 | 3. Avez vous constaté une diminution de force musculaire et d'endurance à l'effort          |
| 4. Have you lost height ?  | 4. Avez vous remarqué que vous aviez rapetissé ?  |
| 5. Have you noticed a decrease "enjoyment of life" ?                     | 5. Avez vous remarqué une diminution de votre joie de vivre ?                               |
| 6. Are you sad and / or grumpy ?   | 6. Vous sentez vous triste ou grincheux ?   |
| 7. Are your erections less strong ?                                      | 7. Vos érections sont – elles moins fortes ?  |
| 8. Have you noted a recent deterioration in your ability to play sport ? | 8. Avez vous remarqué une diminution de votre capacité de « faire du sport » ?              |
| 9. Are you falling asleep after dinner ?                                 | 9. Tombez vous endormi après les repas ?  |
| 10. Has there been a recent deterioration in your work performance ?     | 10. Avez vous remarqué une diminution récente de votre capacité de travail ?                |

**Tableau 5 : Questionnaire AMS (Aging Males' Symptoms rating scale) D'après Heinemann [89, 90, 127]**

Which of the following symptoms apply to you at this time ? Please, mark the appropriate box for each symptom. For symptoms that do not apply, please mark " none "  
 Parmi les symptômes suivants, quels sont ceux que vous ressentez actuellement ? Cochez la case appropriée pour chaque symptôme, SVP. Pour les symptômes qui ne vous concernent pas, cochez la case " Aucun ", SVP.

|   | Version anglaise originale<br>Version française (traduction des rapporteurs)   | Symptoms<br>Symptômes |                |                     |                   |  |
|---|--|-----------------------|----------------|---------------------|-------------------|--|
|   |  | None<br>Aucun         | Mild<br>Légers | Moderate<br>Modérés | Severe<br>Sévères | Extremely<br>severe<br>Très<br>sévères |
| 1 | <i>Decline in your feeling of general well-being (general state of health, subjective feeling)</i><br>Diminution de votre sensation de bien-être général (état de santé global, sentiment subjectif)   | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 2 | <i>Joint pain and muscular ache (lower back pain, joint pain, pain in a limb, general back ache)</i><br>Douleur articulaire ou musculaire (bas du dos, articulations, membres, dos en général)   | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 3 | <i>Excessive sweating (unexepcted/sudden episodes of sweating, hot flushes independant of strain)</i><br>Sudation excessive (épisodes inattendus/soudains de sudation, bouffées de chaleur indépendantes de l'effort)  | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 4 | <i>Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early and feeling tired, poor sleep, sleeplessness)</i><br>Perturbations du sommeil (difficultés à s'endormir, difficultés à dormir d'une traite, réveil précoce avec sensation de fatigue, sommeil de mauvaise qualité, insomnies) | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 5 | <i>Increased need for sleep, often feeling tired</i><br>Augmentation du besoin de sommeil, sensation de fatigue fréquente  | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 6 | <i>Irritability (feeling aggressive, easily upset about little things, moody)</i><br>Irritabilité (sensation d'agressivité, facilement contrarié par de petites choses, humeur grincheuse)   | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 7 | <i>Nervousness (inner tension, restlessness, feeling fidgety)</i><br>Nervosité (tension interne, impatience, difficulté à tenir en place)  | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 8 | <i>Anxiety (feeling panicky)</i><br>Anxiété (sensation de panique)   | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |
| 9 | <i>Physical exhaustion/lacking vitality (general decrease in performance, reduced activity, lacking interest in leisure activities, feeling of getting less done, of achieving less, of having to force oneself to undertake activities)</i>   | 1                     | 2              | 3                   | 4                 | 5                                      |

# INTRICATIONS CLINIQUES ET CERCLE D'AGGRAVATION



les études épidémiologiques montrent qu'une baisse de la testostéronémie est associée à plus grand risque d'obésité abdominale avec insulino-résistance, troubles métaboliques et surmortalité CV

# QUEL(S) DOSAGE(S) REALISER ?

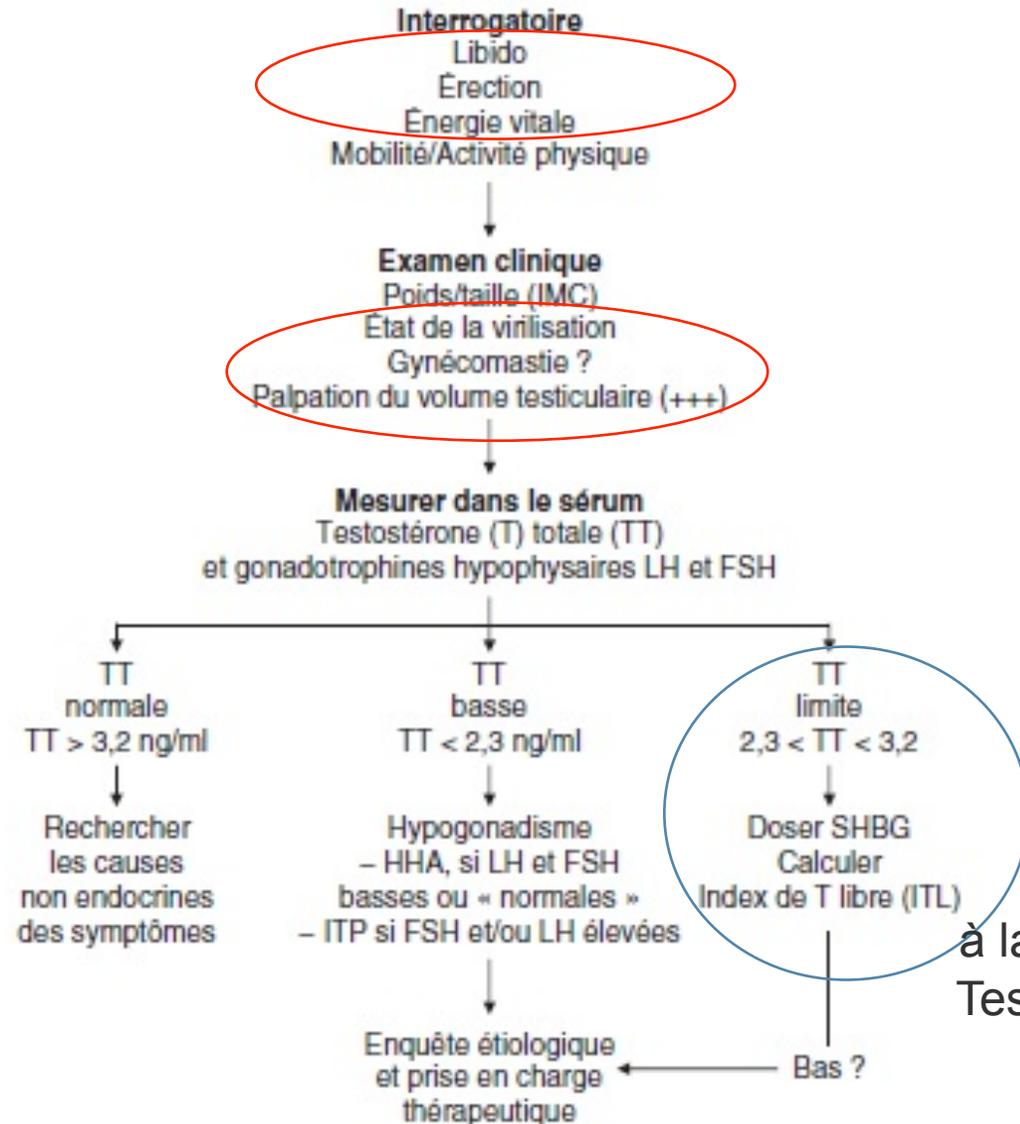
## TESTOSTERONE TOTALE +/- FSH ET LH

- prendre en compte les variations circadiennes: donc dosage la matin 8h-10h
- prendre en compte variations inter journalières et saisonnières
- méthodes de dosage: ECL < RIA < spectrométrie de masse

| A LA BAISSSE           | A LA HAUSSE            |
|------------------------|------------------------|
| obésité                | âge...                 |
| diabète de type 2      | anticonvulsivants      |
| hypothyroïdie profonde | hyperthyroïdie marquée |
| syndrome néphrotique   | ethylisme              |
| acromégalie            | VHC                    |
|                        | VIH                    |

dosage TEBG  
(SHBG)

# ARBRE DIAGNOSTIQUE



Le calcul de l'ITL fait appel à la formule proposée par A. Vermeulen :  
 $\text{Testo totale [nmol/l]} \times 100 / \text{SHBG [nmol/l]}$ .

**Fig. 8.3.** Conduite à tenir devant un homme se plaignant de signes d'hypogonadisme.

# DOSAGE FSH ET LH ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

- **hypogonadisme hypogonadotrope**

⇔ prolactine: hyperprolactinémie iatrogène, hyperprolactinémie tumorale

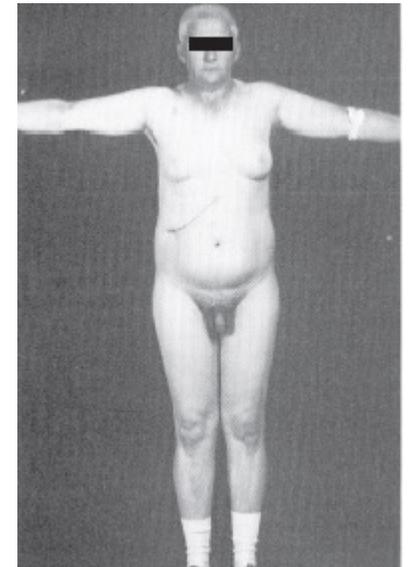
⇔ IRM hypophysaire: macroadénome non sécrétant



- **insuffisance testiculaire**

⇔ antécédents testiculaires, fertilité, etc.

⇔ caryotype: diagnostic tardif d'un syndrome de Klinefelter



# OUTILS THERAPEUTIQUES DE LA D.E

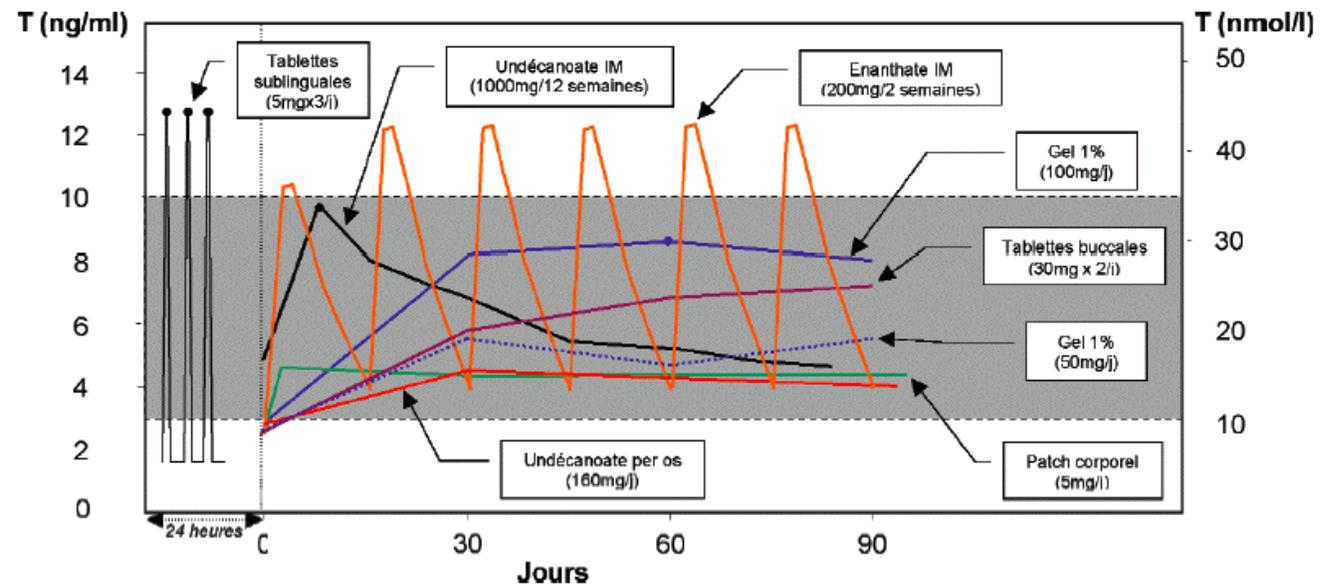
**Tableau 9.2.** Traitements spécifiques d'un trouble de l'érection

| Traitement                                   | Molécules ou dispositif   | Place                     | Voie d'administration              | Efficacité         | Effets adverses                              | Remarques  |
|--|---|---------------------------|------------------------------------|--------------------|--|--|
| Inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 | Sildenafil (Viagra®)<br>Tadalafil (Cialis®)<br>Vardenafil (Levitra®)<br>avanafil SPEDRA | 1 <sup>re</sup> intention | Orale                              | 60–70 %            | Céphalées,<br>flushs, dyspepsie,<br>myalgies | Contre-indication :<br>association aux dérivés<br>nitrés (hypotension artérielle<br>majeure !) |
| Drogues vasoactives                          | Alprostadil (Caverject®,<br>Edex®)<br>Prostaglandines E1                                | 2 <sup>e</sup> intention  | Intra-caverneuse<br>Intra-urétrale | 80–90 %<br>50–60 % | Douleur pénienne,<br>priapisme               | Contre-indication si<br>hypocoagulabilité  |
| Agoniste dopaminergique                      | Apomorphine (Uprima®)   | 1 <sup>re</sup> intention | Sublinguale                        | 40–50 %            | Nausées,<br>sommolence                       | Pas de contre-indication   |
| Antagoniste $\alpha_2$ -adrénergique         | Yohimbine   | 1 <sup>re</sup> intention |                                    | 40 % = placebo     | HTA  | Faible efficacité  |
| Érecteur à dépression (vacuum)               | Pompe à vide mécanique<br>avec anneau pénien  | 2 <sup>e</sup> intention  | Locale                             | 70 %               | Traumatisme<br>pénien                        | Peu coûteux  |
| Prothèse pénienne                            | Rigide ou expansible  | 3 <sup>e</sup> intention  | Locale                             | 70–90 %            | Infection                                    |  |

# QUELLES MOLECULES POUR L'ANDROGENOTHERAPIE

Tableau 3: Préparations de testostérone disponibles en France (\* : Remboursement Sécurité Sociale 65% ; # : sur la base de la dose initiale)

| Voie d'administration | Nom générique                        | Nom commercial | Dose unitaire                      | Dose initiale    | Coût journalier # |
|-----------------------|--------------------------------------|----------------|------------------------------------|------------------|-------------------|
| Orale                 | Undécanoate de testostérone          | Pantestone*    | 1 cp = 40mg                        | 160mg/j          | 1,18 €            |
| Intra-musculaire      | Enanthate de testostérone            | Androtardyl*   | 1 ampoule=250mg                    | 200mg/2 semaines | 0,73 €            |
| Transdermique         | Gel hydro-alcoolique de testostérone | Androgel       | 1 sachet = 25mg<br>1 sachet = 50mg | 50 mg/j          | 2,56€             |



# FAUT-IL TRAITER LE LADA ?

*« La prescription des traitements substitutifs androgéniques a considérablement augmenté au cours des 15 dernières années aux USA, au Royaume-Uni et dans les pays scandinaves. La consommation de gels de testostérone a ainsi été multipliée par cinq depuis 2001. Il faut noter d'ailleurs que cette augmentation de la prescription des traitements substitutifs (+90 % au Royaume-Uni) s'opère alors que le nombre de dosages de testostéronémie basse répertoriés est resté complètement stable durant la même période. »*

*G. PREVOST MCED 2016*

Vieillesse de la population ? Vieillir en meilleure santé ?

Pression des patients ?

# FAUT-IL TRAITER LE LADA ?

- sexualité ?
  - pas d'effet dans une étude dédiée (*étude de Snyder JCEM*)
  - effet sur la libido dans une méta-analyse mais pas sur l'érection ou la satisfaction sexuelle (*Isidori AM et al. Clin Endo 2005*)
  - réponse aux IPDE5 aux sujets non répondeurs à testo diminuée
- os ? DMO rachidienne +/-
- humeur ? faible effet, peu significatif
- morbi-mortalité cardio-vasculaire ?
  - réduction de la masse grasse / majoration masse musculaire (*Kunelius P et al. JCEM 2002*)

peu d'études de haut niveau de preuve, normalisation de la testostéronémie peu fréquente.....

# FAUT-IL TRAITER LE LADA ?

## recommandations américaines

baisse de la testostérone totale à moins de 3,2 ng/mL au moins

ET

2 symptômes rattachables ou plus

*grade faible 2C*

balance bénéfique et risques à exposer au patient

# Testosterone Trials

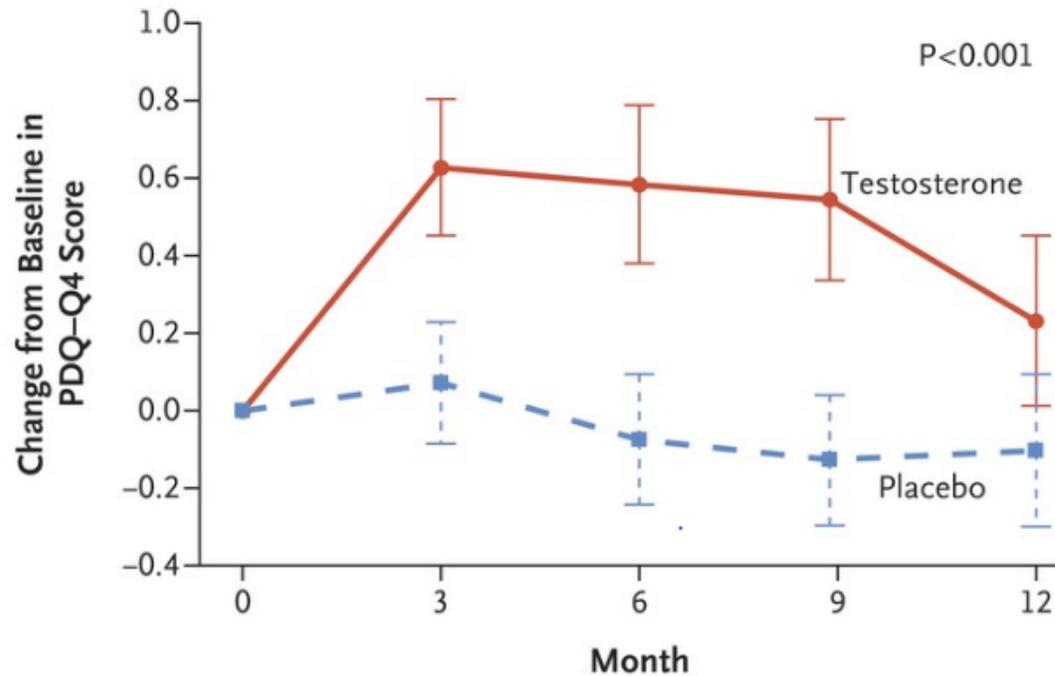
étude randomisée double aveugle chez 790 hommes de 65 ans et plus avec testo totale < 2,75 ng/L et symptômes

| Characteristics                       | Treatment Group |              |
|---------------------------------------|-----------------|--------------|
|                                       | Placebo         | Testosterone |
| N                                     | 395             | 395          |
| <b>Demographics</b>                   |                 |              |
| Age (yr)                              | 72.3 ± 5.8      | 72.1 ± 5.7   |
| Race                                  |                 |              |
| Caucasian (%)                         | 351 (88.9%)     | 349 (88.4%)  |
| African-American (%)                  | 20 (5.1%)       | 21 (5.3%)    |
| Other (%)                             | 24 (6.1%)       | 25 (6.3%)    |
| Ethnicity                             |                 |              |
| Hispanic (%)                          | 10 (2.5%)       | 18 (4.6%)    |
| Non-Hispanic (%)                      | 385 (97.5%)     | 376 (95.2%)  |
| College graduate (%)                  | 198 (50.1%)     | 214 (54.2%)  |
| Married or living with partner (%)    | 304 (77.0%)     | 290 (73.4%)  |
| <b>Concomitant conditions</b>         |                 |              |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | 31.0 ± 3.6      | 31.0 ± 3.5   |
| BMI >30 (%)                           | 246 (62.3%)     | 251 (63.5%)  |
| Alcohol Use (no. drinks/week)         | 3.4 ± 5.0       | 3.0 ± 4.3    |
| Smoking <sup>1</sup>                  |                 |              |
| Current smoker (%)                    | 34 (8.6%)       | 30 (7.6%)    |
| Ever smoker (%)                       | 268 (67.9%)     | 256 (64.8%)  |
| Diabetes (%)                          | 144 (36.5%)     | 148(37.5%)   |
| Hypertension (%)                      | 280 (70.9%)     | 286 (72.4%)  |
| History of myocardial infarction (%)  | 63 (16.0%)      | 53 (13.4%)   |
| History of stroke (%)                 | 17 (4.3%)       | 16 (4.1%)    |
| Sleep apnea                           | 76 (19.2%)      | 78 (19.8%)   |
| International Prostate Symptom Score  | 9.6 ± 5.3       | 9.0 ± 5.2    |
| Risk(%) of all prostate cancer        | 17.6 ± 6.0      | 17.3 ± 6.0   |
| Risk(%) of high-grade prostate cancer | 3.0 ± 1.7       | 2.9 ± 1.7    |
| <b>Medication Use</b>                 |                 |              |
| Alpha blocking agents (%)             | 47(12.0%)       | 56 (14.0%)   |
| 5-alpha reductase inhibitors (%)      | 16 (4.1%)       | 15 (3.8%)    |
| Phosphodiesterase inhibitors (%)      | 36 (9.1%)       | 30 (7.6%)    |
| <b>Sex Hormones</b>                   |                 |              |
| Testosterone (ng/dL)                  | 236 ± 67        | 232 ± 63     |
| Free testosterone (pg/mL)             | 65.0 ± 23.4     | 62.0 ± 21.4  |
| Dihydrotestosterone (ng/dL)           | 20.9 ±13.0      | 21.3 ±11.6   |
| Estradiol (pg/mL)                     | 20.4 ± 6.4      | 20.3 ± 6.7   |
| Sex hormone binding globulin (nM)     | 29.5 ± 14.7     | 31.4 ± 15.2  |

# Testosterone Trials

étude randomisée double aveugle chez 790 hommes de 65 ans et plus avec testo totale < 2,75 ng/L et symptômes  
gel de testostérone 5 g (50 mg) ou placebo

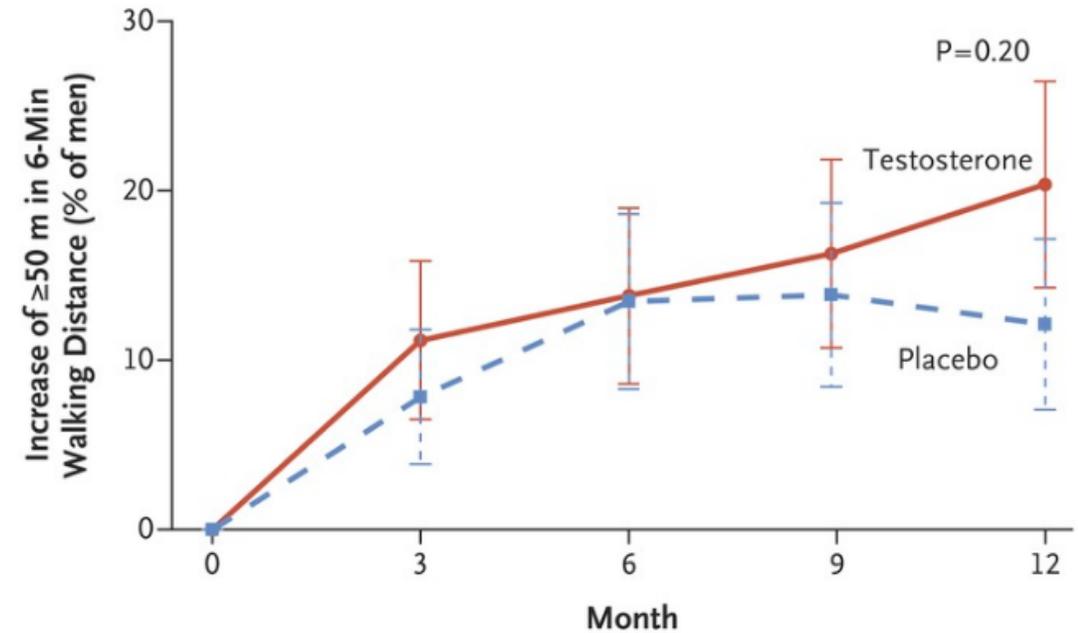
## A Sexual Activity



### No. at Risk

|              |     |     |     |     |     |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Testosterone | 230 | 205 | 208 | 205 | 193 |
| Placebo      | 229 | 198 | 189 | 190 | 193 |

## B Walking Ability



### No. at Risk

|              |     |     |     |     |     |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Testosterone | 193 | 179 | 174 | 172 | 172 |
| Placebo      | 197 | 179 | 171 | 159 | 165 |

pas d'effet sur « le score de vitalité »

d'après Snyder PJ et al. NEJM 2016

# DONNEES PRECISES DE L'EFFET SUR LA SEXUALITE

**Table 1. Sexual Function Trial Outcomes.\***

| Cohort and Outcome                                       | No. of Men | Baseline Value | Change from Baseline Value |          |          |          | Treatment Effect (95% CI) <sup>†</sup> | Effect Size (95% CI) <sup>‡</sup> | P Value <sup>§</sup> |
|--|------------|----------------|----------------------------|----------|----------|----------|--|-----------------------------------|----------------------|
|  |            |                | Month 3                    | Month 6  | Month 9  | Month 12 |  |                                   |                      |
| <b>Men enrolled in Sexual Function Trial</b>             |            |                |                            |          |          |          |  |                                   |                      |
| Primary outcome: PDQ-Q4 score <sup>¶</sup>               |            |                |                            |          |          |          |  |                                   |                      |
| Testosterone   | 230        | 1.4±1.3        | 0.6±1.3                    | 0.6±1.5  | 0.5±1.5  | 0.2±1.6  | 0.58 (0.38–0.78)                       | 0.45 (0.30–0.60)                  | <0.001               |
| Placebo  | 229        | 1.4±1.3        | 0.1±1.1                    | -0.1±1.2 | -0.1±1.2 | -0.1±1.4 |  |                                   |                      |
| Secondary outcomes                                       |            |                |                            |          |          |          |  |                                   |                      |
| DISF-M-II sexual desire score <sup>  </sup>              |            |                |                            |          |          |          |  |                                   |                      |
| Testosterone   | 234        | 11.9±6.7       | 3.5±6.3                    | 3.5±6.0  | 4.0±7.4  | 2.6±6.5  | 2.93 (2.13–3.74)                       | 0.44 (0.32–0.56)                  | <0.001               |
| Placebo  | 236        | 11.6±6.6       | 0.7±5.8                    | 0.8±5.6  | 0.9±5.5  | 0.0±5.0  |  |                                   |                      |
| IIEF erectile function score <sup>**</sup>               |            |                |                            |          |          |          |  |                                   |                      |
| Testosterone   | 234        | 8.0±8.2        | 3.4±6.1                    | 3.3±6.5  | 3.4±6.9  | 3.1±6.9  | 2.64 (1.68–3.61)                       | 0.32 (0.20–0.44)                  | <0.001               |
| Placebo  | 236        | 7.7±8.2        | 1.0±5.3                    | 0.5±6.1  | 0.5±7.1  | 1.0±6.0  |  |                                   |                      |
| <b>All Testosterone Trials participants<sup>††</sup></b> |            |                |                            |          |          |          |  |                                   |                      |
| PDQ-Q4 score <sup>¶</sup>                                |            |                |                            |          |          |          |  |                                   |                      |
| Testosterone   | 387        | 1.5±1.3        | 0.7±1.3                    | 0.6±1.6  | 0.6±1.6  | 0.3±1.7  | 0.62 (0.45–0.79)                       | 0.45 (0.33–0.58)                  | <0.001               |
| Placebo  | 384        | 1.5±1.4        | 0.0±1.2                    | -0.1±1.3 | -0.1±1.3 | -0.1±1.4 |  |                                   |                      |

\* Plus–minus values are means ±SD.

† The treatment effect is the mean difference in change from baseline for participants assigned to testosterone versus those assigned to placebo, with adjustment for balancing factors: baseline total testosterone level (≤200 or >200 ng per deciliter), age (≤75 or >75 years), trial site, participation in the main trials, use or nonuse of antidepressants, and use or nonuse of phosphodiesterase type 5 inhibitors.

‡ The effect size is the treatment effect divided by the baseline standard deviation.

§ The P value for the treatment effect was determined with the use of a linear mixed model with a random effect for participant.

¶ Scores for sexual activity (question 4) on the Psychosexual Daily Questionnaire (PDQ-Q4) range from 0 to 12, with higher scores indicating more activity.

|| Scores on the sexual-desire domain of the Derogatis Interview for Sexual Functioning in Men-II (DISF-M-II) range from 0 to 33, with higher scores indicating greater desire.

\*\* Scores on the erectile-function domain of the International Index of Erectile Function (IIEF) range from 0 to 30, with higher scores indicating better function.

†† The outcomes for all Testosterone Trials participants are exploratory outcomes.

# SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR TESTOSTERONE

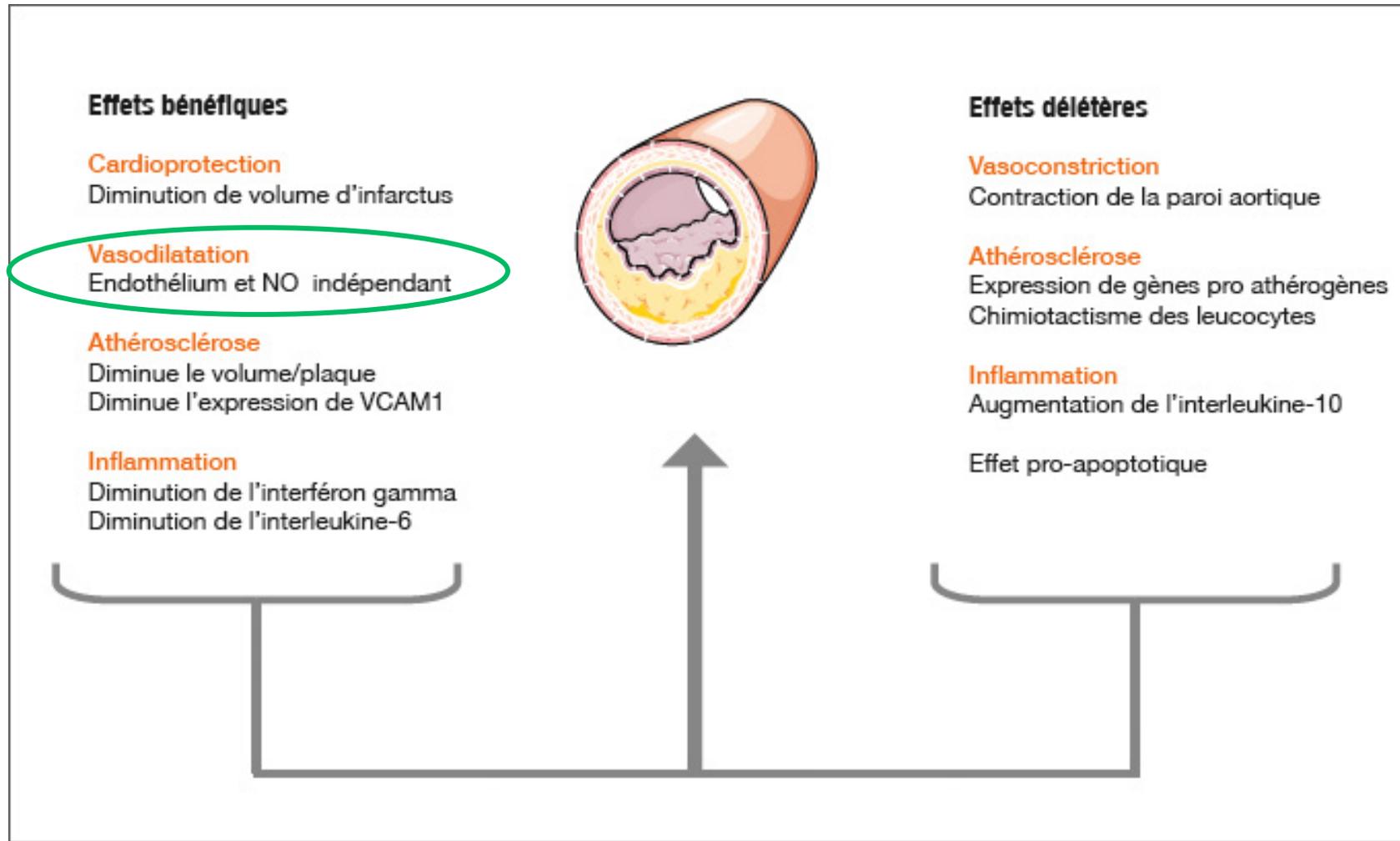
- testostéronémie cible à 3-4 ng/mL
- Hb: risque de polyglobulie      en tenant compte ↑ attendue de + 1-2 g/dL
- PSA et TR à 3 mois puis annuellement:  
STOP si augmentation significative PSA  
(+1,4 à 3 mois ou + 0,4 ng/mL par an (dosages répétés)  
ou lésion nodulaire au TR: CS urologie
- glycémie, EAL

**QUID DE LA DUREE DE TRAITEMENT ? CAS PAR CAS**

# TOLERANCE DU TRAITEMENT PAR TESTOSTERONE

| Event  | Placebo                    | Testosterone |
|--|----------------------------|--------------|
|  | (N=394)                    | (N=394)      |
|  | <i>no. of participants</i> |              |
| Prostate-related event   |                            |              |
| Increase in PSA level by $\geq 1.0$ ng/ml                          | 8                          | 23           |
| Prostate cancer  | 0                          | 1            |
| IPSS $>19$ †   | 26                         | 27           |
| Hemoglobin $\geq 17.5$ g/dl  | 0                          | 7            |
| Cardiovascular event‡  |                            |              |
| Myocardial infarction (definite or probable)                       | 1                          | 2            |
| Stroke (definite or probable)                                      | 5                          | 5            |
| Death from cardiovascular causes                                   | 1                          | 0            |
| Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes | 7                          | 7            |
| Serious adverse events   |                            |              |
| Death  | 7                          | 3            |
| Hospitalization  | 78                         | 68           |
| Other§   | 6                          | 7            |

# EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DE LA TESTOSTERONE



# SUBSTITUTION ANDROGENIQUE ET MORBI MORTALITE CARDIO VASCULAIRE

| Année     | Nombre de patients traités | Pays         | Suivi (ans) | Age des patients | Critère analysé              | Résultats traités vs non traités |
|-----------|----------------------------|--------------|-------------|------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 2010 [16] | 209                        | USA          | 0,5         | 74               | Evènements cardiaques        | OR 5,8<br>(CI 2,0-16,8)          |
| 2012 [11] | 398                        | USA          | 3           | 62,1             | Mortalité                    | HR 0,61<br>(CI 0,42-0,88)        |
| 2013 [8]  | 1 223                      | USA          | 2,3         | 60,6             | Mortalité, IDM, AVC          | HR 1,29<br>(CI 1,04-1,58)        |
| 2013 [15] | 2 994                      | Méta-analyse | NR          | NR               | Evènements cardiovasculaires | OR 1,54<br>(CI 1,09-2,18)        |
| 2014 [9]  | 55 593                     | USA          | 0,3         | 54,4             | IDM                          | RR 1.36<br>(CI 1,03-1,81)        |
| 2014 [18] | 6 355                      | USA          | NR          | NR               | IDM                          | HR 0.84<br>(CI 0,69-1,02)        |

# ANDROGENOTHERAPIE « DE COMPLEMENT » DU SUJET AGE ET MORBI MORTALITE CV

## large étude rétrospective

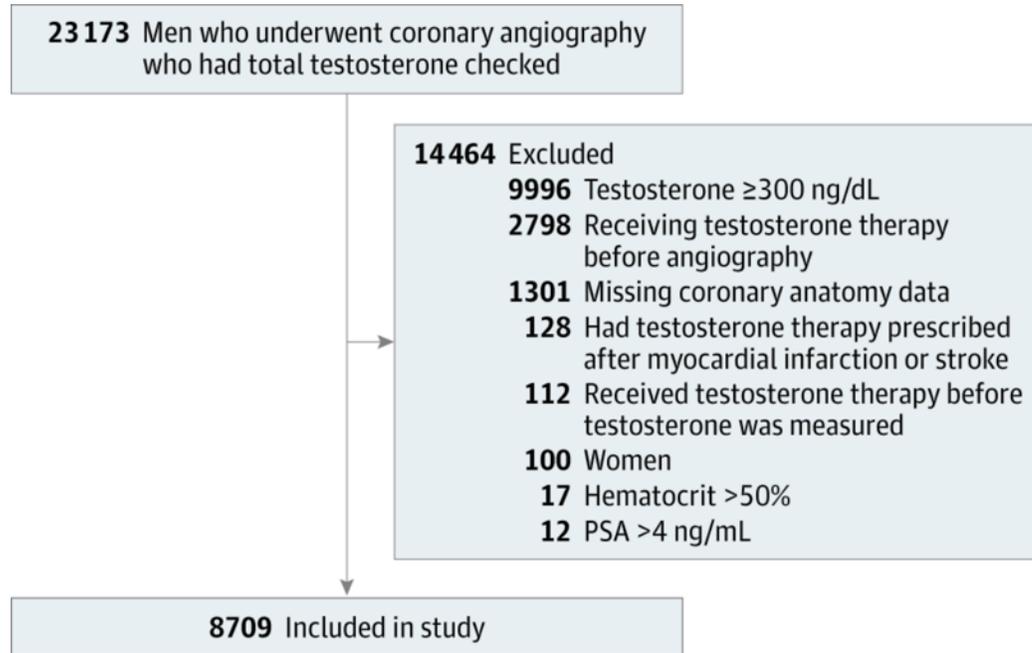


Table 1. Characteristics of Patients at Study Entry Who Did and Did Not Receive Testosterone Therapy

|                                       | Unweighted Covariates at Study Entry,<br>No. (%) of Patients |                                    | P Value |
|---------------------------------------|--|------------------------------------|---------|
|                                       | No Testosterone Therapy<br>(n = 7486)                        | Testosterone Therapy<br>(n = 1223) |         |
| Age, mean (SD), y                     | 63.8 (9.0)   | 60.6 (7.6)                         | <.001   |
| Total testosterone, mean (SD), ng/dL  | 206.5 (73.8)   | 175.5 (62.3)                       | <.001   |
| Coronary arteries                     |  |                                    |         |
| Normal                                | 900 (12.3)   | 197 (16.1)                         | <.001   |
| Nonobstructed                         | 2089 (27.9)  | 356 (29.1)                         | .64     |
| Obstructed                            | 4497 (60.1)  | 670 (54.8)                         | .001    |
| Hypertension                          | 6952 (92.9)  | 1101 (90.0)                        | .001    |
| Hyperlipidemia                        | 6611 (88.3)  | 1051 (85.9)                        | .02     |
| Diabetes                              | 4171 (55.7)  | 650 (53.2)                         | .09     |
| Obesity                               | 4033 (53.9)  | 703 (57.5)                         | .02     |
| Depression                            | 2641 (35.3)  | 448 (36.6)                         | .37     |
| Prior PCI                             | 2181 (29.1)  | 335 (27.4)                         | .22     |
| Obstructive sleep apnea               | 1980 (26.4)  | 341 (27.9)                         | .30     |
| Congestive heart failure              | 1826 (24.4)  | 222 (18.2)                         | <.001   |
| Prior myocardial infarction           | 1816 (24.3)  | 248 (20.3)                         | .002    |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 1622 (21.7)  | 228 (18.6)                         | .02     |
| Peripheral vascular disease           | 1463 (19.5)  | 201 (16.4)                         | .01     |
| Cerebrovascular disease               | 1222 (16.3)  | 136 (11.1)                         | <.001   |

# EN RETROSPECTIF SURMORTALITE CV

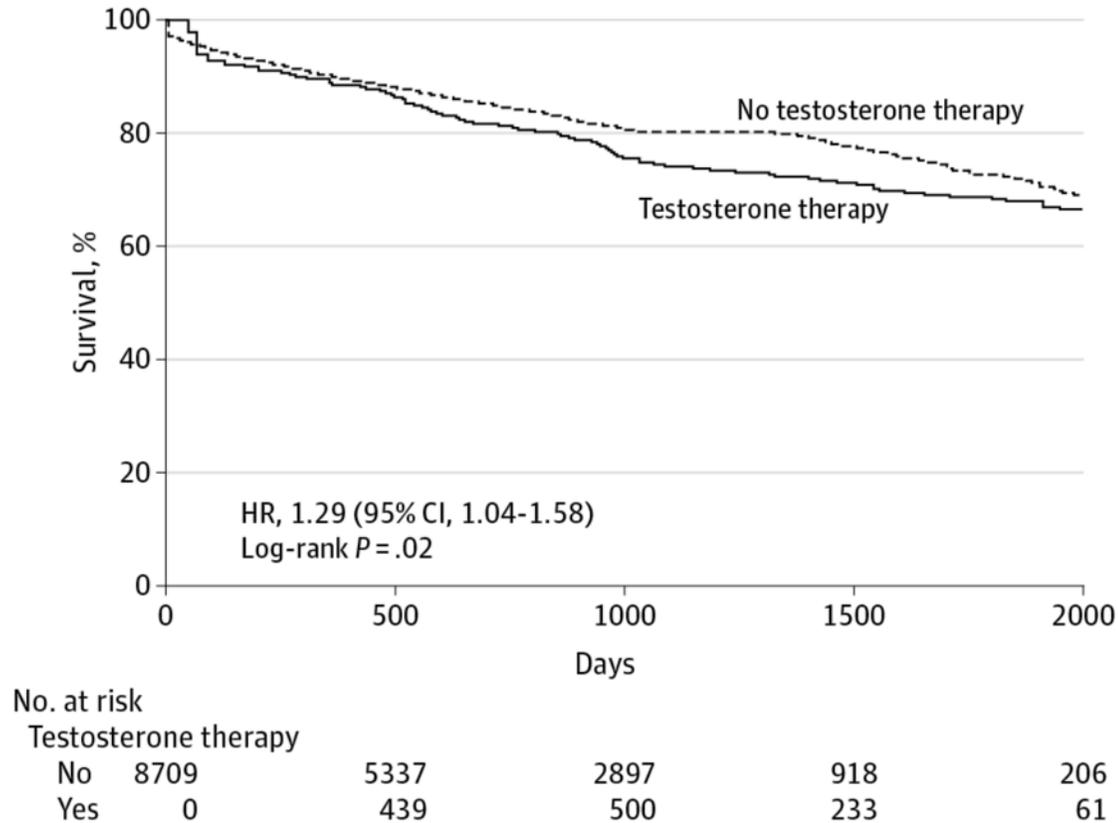


Table 2.  $P$  Values for Stabilized Weighting of Covariate Balance at 180, 365, and 540 Days

|                                       | $P$ Values for Weighted Comorbidities Between Testosterone vs No Testosterone Therapy |       |       |
|---------------------------------------|---|-------|-------|
|                                       | 180 d   | 365 d | 540 d |
| Coronary arteries                     |   |       |       |
| Normal                                | .64   | .82   | .45   |
| Nonobstructed                         | .57   | .78   | .76   |
| Obstructed                            | .40   | .68   | .80   |
| Prior myocardial infarction           | .62   | .73   | .38   |
| Congestive heart failure              | .53   | .99   | .40   |
| Diabetes                              | .59   | .36   | .30   |
| Renal failure                         | .86   | .73   | .14   |
| Depression                            | .82   | .52   | .97   |
| Prior PCI                             | .69   | .96   | .79   |
| Hyperlipidemia                        | .41   | .68   | .98   |
| Peripheral vascular disease           | .85   | .42   | .55   |
| Chronic obstructive pulmonary disease | .81   | .50   | .34   |
| Obesity                               | .26   | .25   | .12   |
| Hypertension                          | .98   | .61   | .63   |
| Cerebrovascular disease               | .79   | .02   | .004  |
| Obstructive sleep apnea               | .71   | .92   | .93   |

# SUBSTITUTION ANDROGENIQUE ET MORBI MORTALITE CARDIO VASCULAIRE

- arrêt prématuré de l'essai clinique TOM (Testosterone in older men with Mobility Limitations)

chez des sujets âgés extrêmement fragiles en raison d'une surmortalité observée dans le groupe traité par testostérone

- **via les FdR CV**
  - amélioration de la tolérance glucidique
  - effet neutre sur la TA et le LDL cholestérol
  - baisse du HDL cholestérol

- **comment répondre à la question ?**

étude randomisée sur au moins 7000 personnes et sur 7 ans

# CONCLUSION

- physio« pathologies » multiples et intrication des comorbidités
- prendre le temps du diagnostic et de la décision thérapeutique
- information du patient
- traitement d'épreuve de plusieurs mois
- nécessité d'une grande étude randomisée de haut niveau de preuve pour la sécurité cardio-vasculaire

# QUESTIONS-ECHANGE