

Testosterone et Dysfonction Erectile: Les dosages utiles, et quels traitements en 2009?

Jacques Buvat, CETPARP, Lille

jacques@buvat.org

Les Evènements de l'année 2009

Société Française d' Angéiologie

Recommandations récentes à propos du diagnostic et du traitement du déficit en T

- ❑ **International Consultation on Sexual Medicine,** *Morales A, Buvat J et al, J Sex Med 2004, 1: 69-84*
- ❑ **American Endocrine Society Guidelines,** *Bhasin S, Cunningham GR et al, J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1995-2010*
- ❑ **ISSM Standard Committee guidelines,** *Buvat J, Shabsigh R et al, Standard Practice in Sexual Medicine, Blackwell Publishing, Porst H & Buvat J Eds, 2006, pp 225-286*
- ❑ **ISA, ISSAM, EAU, EAA, & ASA recommendations on LOH,** *Wang C, Nieschlag E et al, Europ Urol 2009; 55: 121-130*

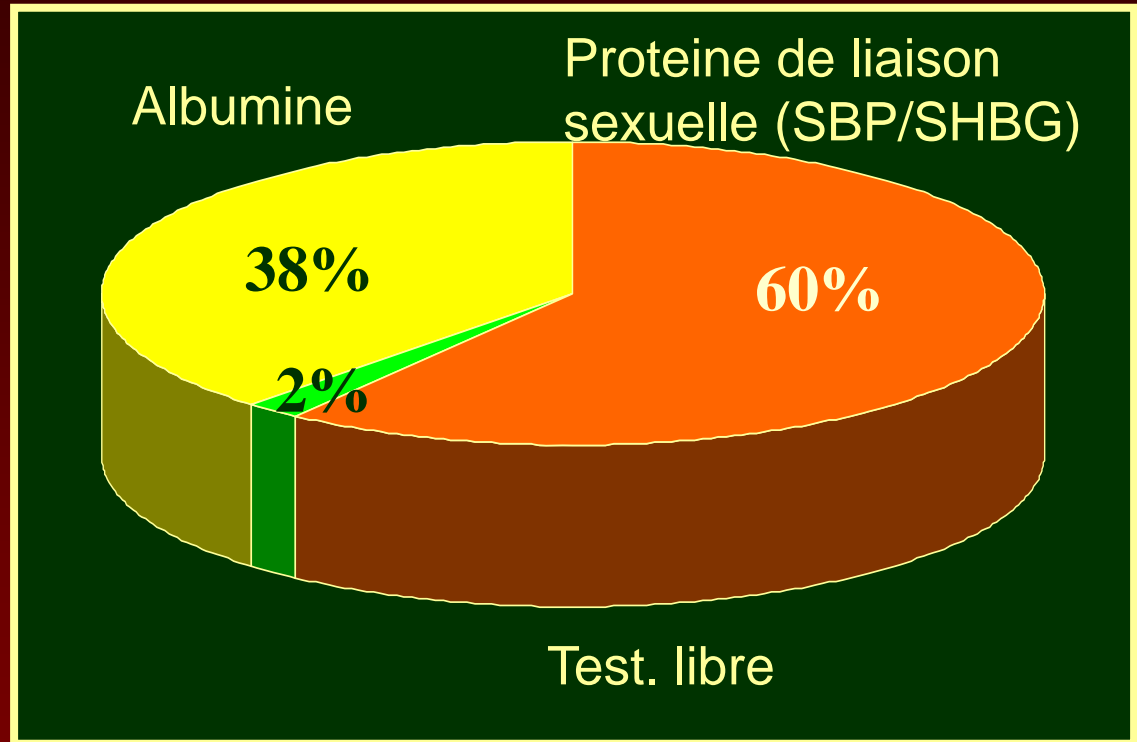
FRACTIONS CIRCULANTES DE LA TESTOSTERONE

Testostérones:

-totale

-libre

-biodisponible



Testosterone Biodisponible:

= non liée à la SBP

= libre + liée à l'albumine

Dosage initial en cas de DE ou de DSHA

□ Testosterone totale

- Laboratoire fiable, dont valeurs références familières
- De préférence prélèvement entre 7 et 11h du matin
- Après 45 ans premier dosage acceptable à heure plus tardive

□ Si Désir Sexuel HypoActif (associé à DE ou isolé): ajouter PRL

- À jeun
- Après exclusion médicaments
- Dans des conditions non stressantes

Comment interpréter le résultat d'un dosage de testostérone totale ?

- Pas de limite inf. de la norme universellement acceptée

- Accord général sur conséquences pratiques du dosage
 - **TT > 3.5 ng/ml (12 nmol/l): il n'y a pas lieu de traiter**

 - **TT < 2.3 ng/ml (8 nmol/l): indication à traiter par la testostérone (entraînera habituellement des effets bénéfiques si symptômes)**

 - **2.3 < TT < 3.5 ng/ml: la variabilité de la sensibilité individuelle à la testostérone fait que certains hommes avec taux de testost. dans cette zone intermédiaire peuvent être tirés bénéficiant d'un traitement par la testostérone. Un test thérapeutique est justifié**

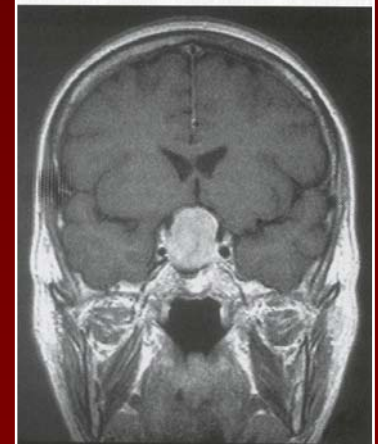
Peut-on se contenter d'un seul dosage de testostérone s'il est anormal?

Resultats d'un second dosage de la testostérone chez des hommes avec DE et testostérone basse lors du premier dosage

	Maatman et al 1996	Buvat et Lemaire 1997	Earle et Stuckey 2003	Les 3 séries
Limite inférieure de la norme	2.2 ng/ml	3 ng/ml	3.2 ng/ml	
Taux bas au premier dosage	22	107	103	232
Taux normal au second dosage	6 (27%)	39 (40%)	22 (21%)	67 (29%)

Que faire en cas de TT inférieure à 3.5 ng/ml ou 12 nmol/l ?

- ❑ Répéter dosage de TT (sauf hypog. clinique indiscutable)
- ❑ Si taux initial > 2.3 ng/ml (8 nmol/l):
 - ajouter T libre (seuil 65 pg/ml ou 225 pmol/l) ou biodisponible
- ❑ Ajouter LH
 - Élevée: faillite testiculaire
 - Normale ou surtout basse: hypogonad. hypogonadotrope, central, pouvant révéler pathol. sérieuse, d'où:
 - Dosage PRL
 - Fer sérique, ferritine
 - +/- IRM hypothalamo-hypophysaire (si TT < 3 ng/ml ou ↑ PRL)



Macroadénome hypophysaire

Méthodes disponibles pour évaluer la testostérone libre

□ Dialyse à l'équilibre:

- Méthode de référence,
- Complexe, longue, réservée à qqes labos hyperspécialisés

□ Méthode immunologique basée sur le déplacement d'un analogue:

- Disponible partout
- Mais imprécise, peu fiable, ne devrait pas être utilisée

□ Index de testostérone libre:

- $T/SHBG \times 100$
- Peu fiable, mal corrélée à dialyse à l'équilibre

□ Testostérone libre calculée (calculateur: www.issam.ch)

- À partir résultats TT et SHBG
- Plusieurs formules tenant compte de albumine (Vermeulen)
- Méthode de choix, bien corrélée à dialyse à équilibre

Dosage de la testostérone biodisponible

□ Dosage direct:

- Précipitation SHBG + T liée par sulfate d'ammonium
- Dosage de la T dans le surnageant (= T biodisponible)
- **Relativement fiable, mais**
 - Technique mal standardisée
 - Le labo doit avoir produit ses propres normales
 - Disponible dans nombre limité de labos

□ A l'international consensus plutôt en faveur de T libre

ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS OF SUSPECTED HYPOGONADISM

Erectile Dysfunction, Low Sexual Desire (LSD),
or other potential symptoms or signs of hypogonadism

Measure am Testosterone (T)
If HASD add Prolactin (PRL)

T < 12 nMol/L (3.5 ng/ml): Low or borderline

T > 12 nmol/L (3.5ng/ml): Normal

Repeat total T + SHBG, LH, PRL
Calculate Free Testosterone (cFT)

No testosterone deficiency: seek other causes

T > 12 nmol/L and cFT > 225 pmol/L (65 pg/ml)

T < 12 nmol/L and/or cFT < 225 pmol/L (65 pg/ml)
Confirmation of low or borderline total or free T

High
LH

Low/normal LH
and/or PRL > 35 ng/ml

Exclude contraindications

Investigate pituitary and other causes

Trial of Androgen Therapy

No identified cause

Identified cause

Successful:
Monitor

Failure: review Δ
Seek comorbidities

Manage accordingly

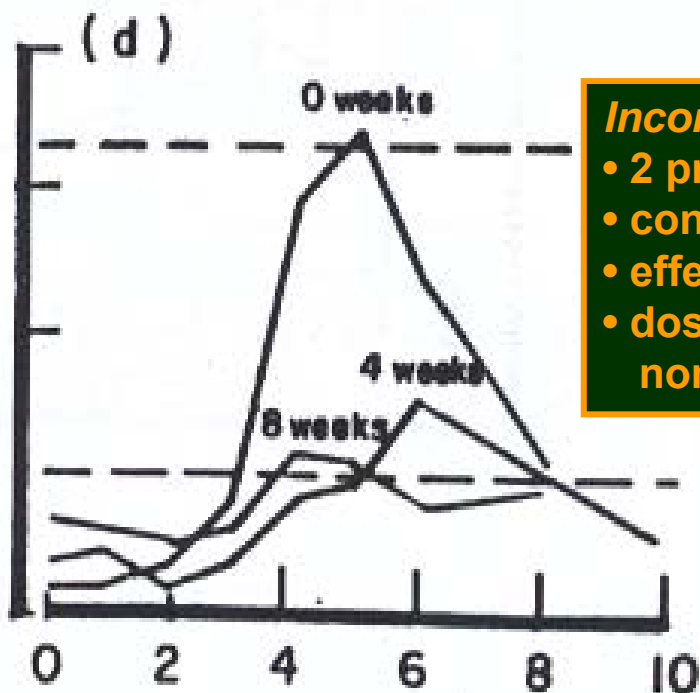
after Buvat et al 2006

Instaurer un traitement substitutif par la testostérone

- ❑ **Indication: déficit en T + sympt. cliniques compatibles**
- ❑ **Contraindications: l'âge à soit seul n'en est pas une**
 - **Définitives: cancer de la prostate et du sein**
 - **Relatives, jusqu'à résolution du problème:**
 - **TUBA sévères**
 - **Polyglobulie (Ht > 52%)**
 - **Apnées du sommeil non traitées**
 - **Insuffisance cardiaque congestive sévère non traitée**
- ❑ **Bilan préliminaire et monitoring:**
 - **Hématocrite, et après 45 ans TR et PSA**
- ❑ **Evaluation des résultats à 3 et 6 mois**
 - **En l'absence de bénéfice clinique arrêt du trt (sauf DE: essai d'association d'un IPDE5) et re-évaluation de la cause**

Administration orale d'undécanoate de testostérone (*Pantestone*®, remboursé)

Testostérone plasmatique après prise de 80 mg d'UT pendant les 1^{ère}, 4^{ème}, et 8^{ème} semaines d'administration



Inconvénients:

- 2 prises/jour
- conservation
- effet modeste
- dosages test. non utilisables

Undécanoate de testostérone vs placebo chez l'homme vieillissant

(Bebbe et al, 2000)

- 40 hommes 50-75 ans
- 80 mg UT ou placebo x 2/j
- Effets significatifs :
 - ↑ masse maigre
 - ↓ masse grasse
 - ↑ DMO lombaire
 - ↓ CT total et LDL
- 1 AVC (polyglobulie)

Injections im d'énanthate de testostérone

(Androtardyl[®], remboursé)

Avantage:
Une injection toutes
les 2 à 3 semaines

Inconvénients:

Taux de testostérone supra-physiologiques immédiatement après l'injection, d'autant plus que fréquence élevée, ce qui est réclamé par beaucoup de patients pour raccourcir les périodes de taux insuffisant précédant l'injection suivante (effet montagnes russes)

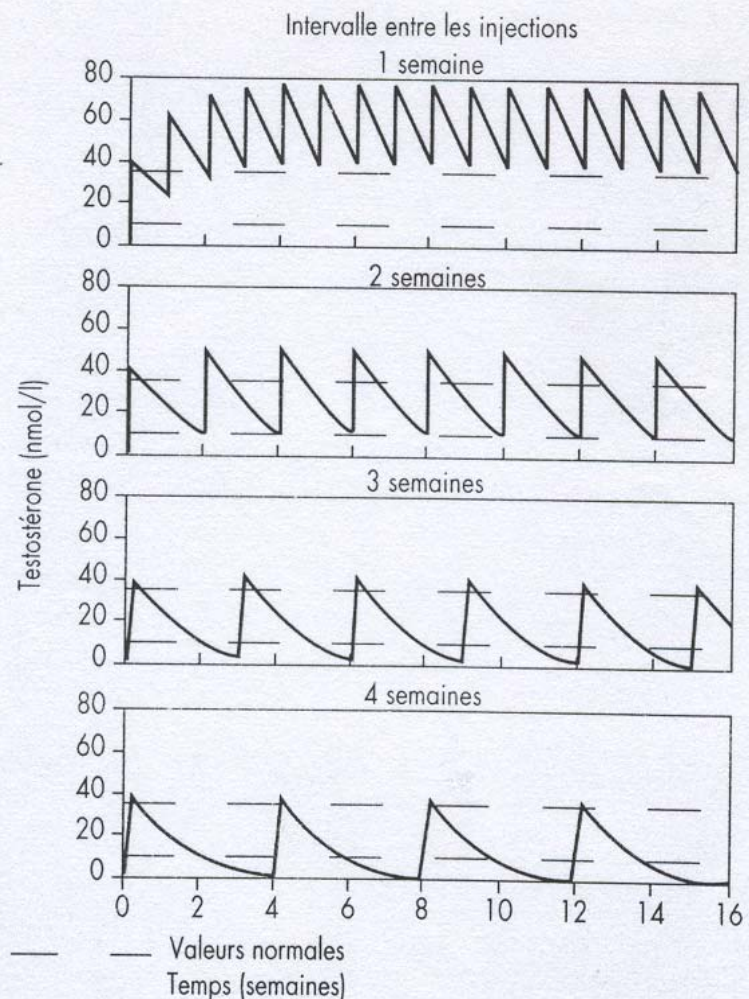
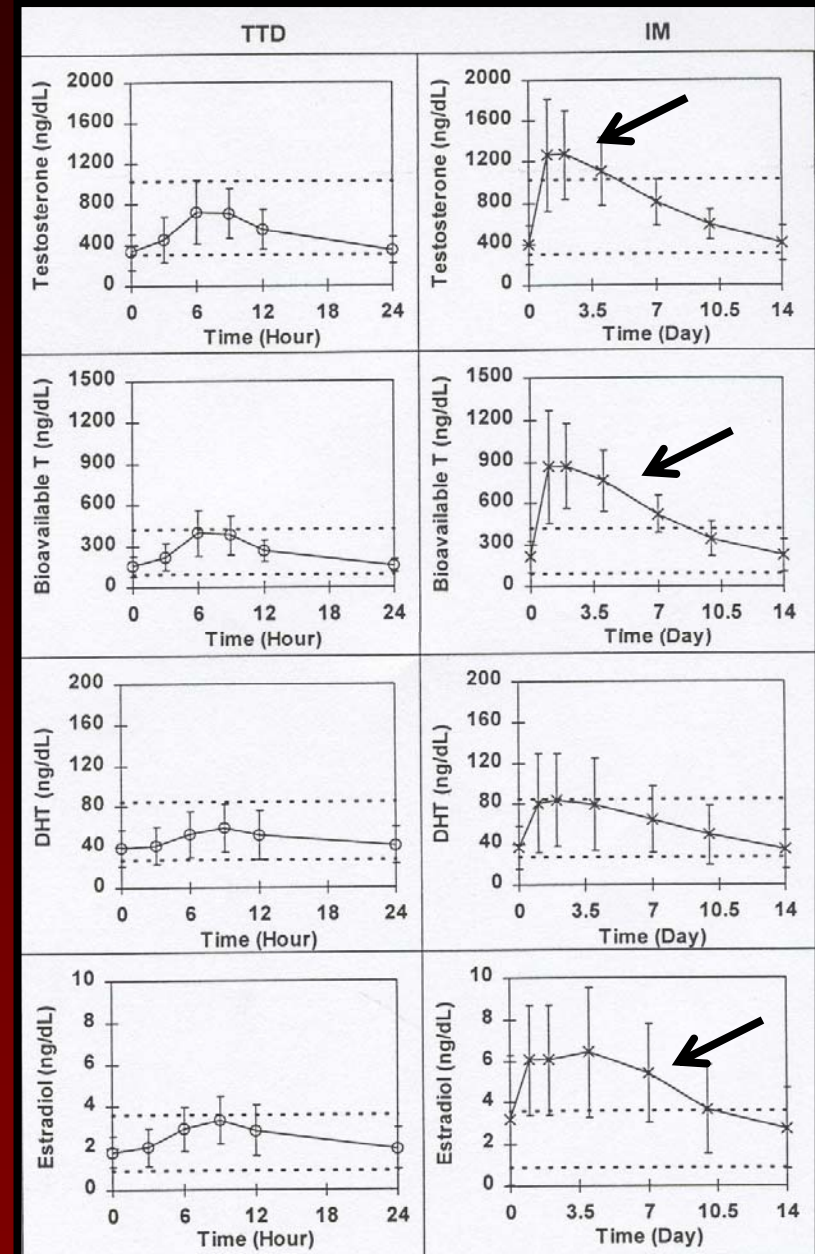


Figure 19.2 Etudes pharmacocinétiques. Après injection de 250 mg d'énanthate de testostérone à différents intervalles de temps,

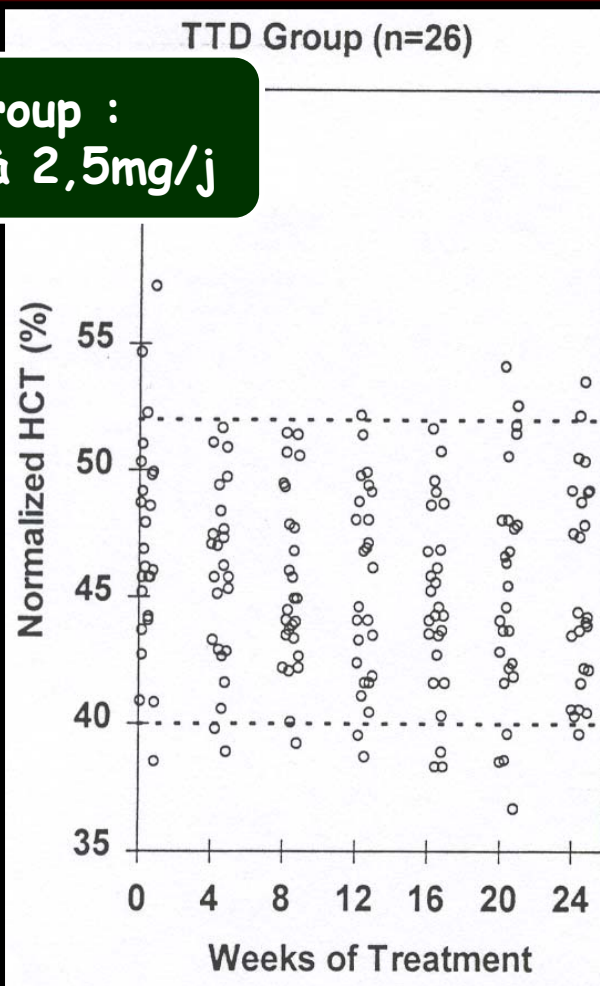
Enanthate de testostérone (Androtardyl®, remboursé)

Evolution des Testostérones Totale et Biodisponible, de la Dihydrotestostérone et de l'Estradiol, après pose de deux patchs de Testostérone (TTD) le soir ou injection IM de 200 mg d'Enanthate de Testost.

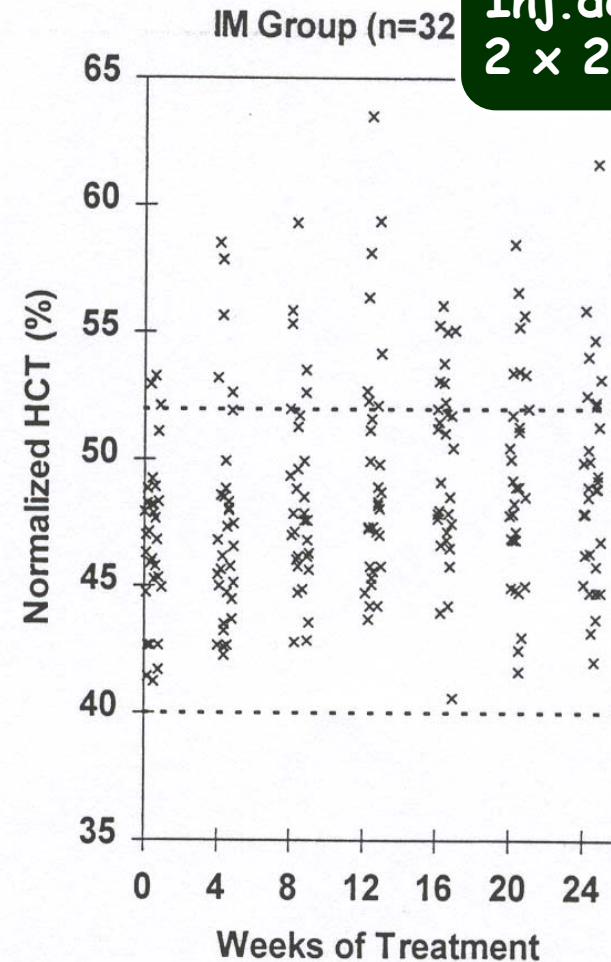


Valeurs individuelles de l'hématocrite sous traitement par patchs ou enanthate de test.

TTD group :
2 patchs à 2,5mg/j

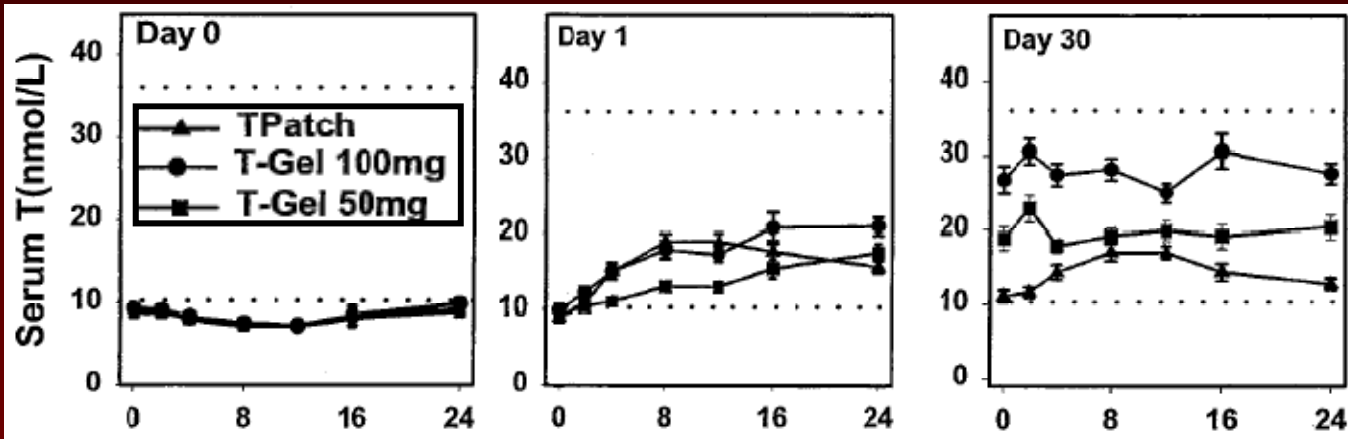


IM group :
Inj. de testost.
2 x 200mg/mois



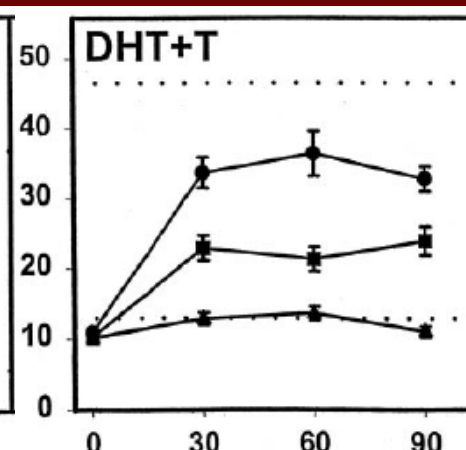
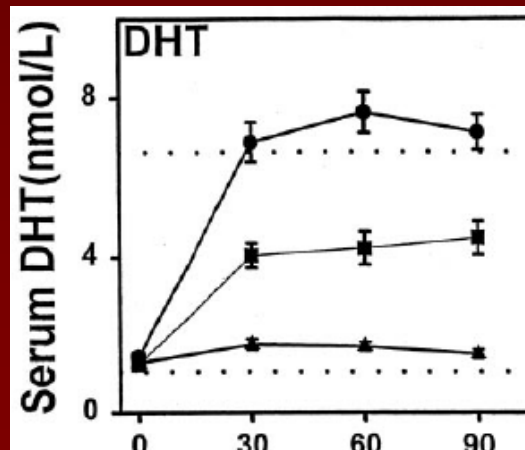
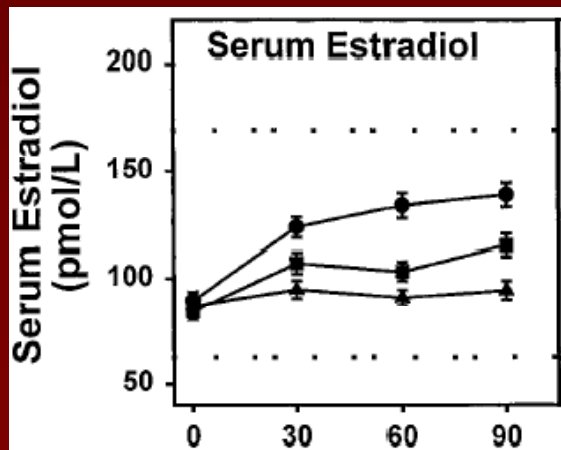
Administration percutanée d'un gel hydro-alcoolique de testost. à 1% (*Androgel®*, non remboursé)

Comparaison de 50 et 100 mg à 2 patches de 2.5 mg de testostérone /j



Inconvénients:

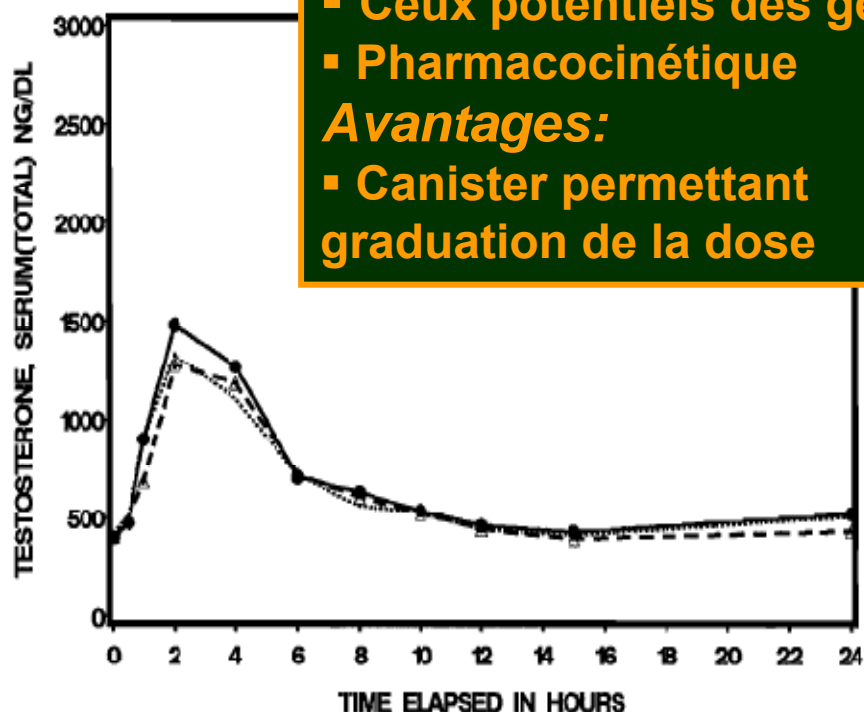
- Application quotidienne
- Contamination possible
- Dose unique en pratique



Administration percutanée d'un gel hydro-alcoolique de testost. à 2% (Fortigel[®], non remboursé)

Pharmacocinétique à 14 j (3 doses difftes) et 180 j (après ajustement)

Figure 7B: Mean Total Serum Testosterone Concentrations on Day 14 by Final Dose Groups: Day 42/56 MITT subjects



DOSE ASSIGNMENT AFTER DAY 28: --- 2g gel 3g gel ——— 4g gel

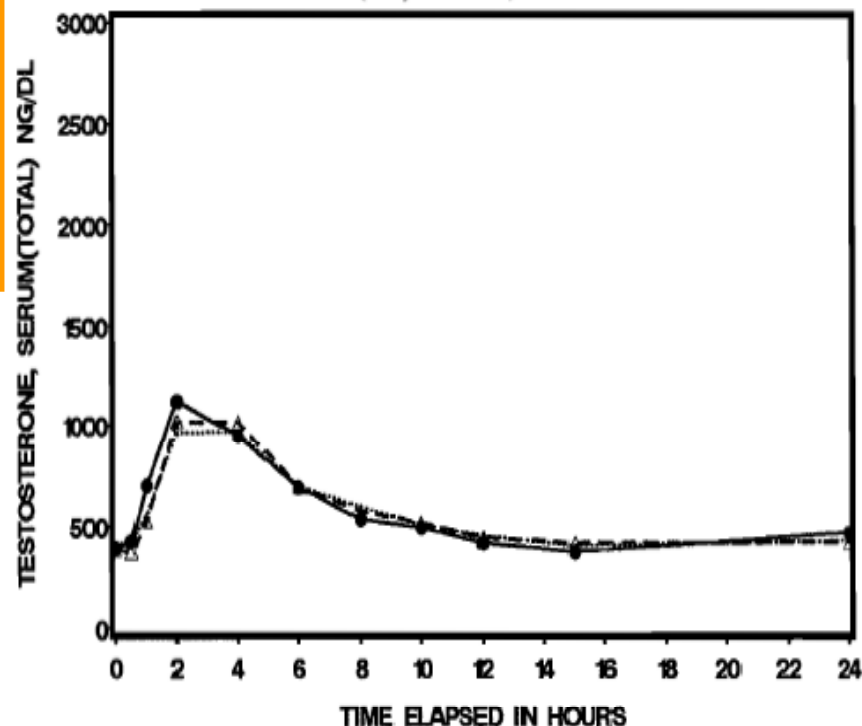
Subjects are divided into the three final dose groups based on the dose they were assigned to on Day 28: 2g (N=26), 3g (N=61), 4g (N=59).

Cross-reference: Appendix 3.7.2

Inconvénients:

- Ceux potentiels des gels
 - Pharmacocinétique
- ### Avantages:
- Canister permettant graduation de la dose

Figure 7C: Mean Total Serum Testosterone Concentrations on Day 182 by Final Dose Groups: Day 42/56 MITT subjects who completed the study through Day 182 (N=146). (Study T 00-02-01)



DOSE ASSIGNMENT AFTER DAY 28: --- 2g gel 3g gel ——— 4g gel

Subjects are divided into the three final dose groups based on the dose they were assigned to on Day 28: 2g (N=26), 3g (N=61), 4g (N=59).

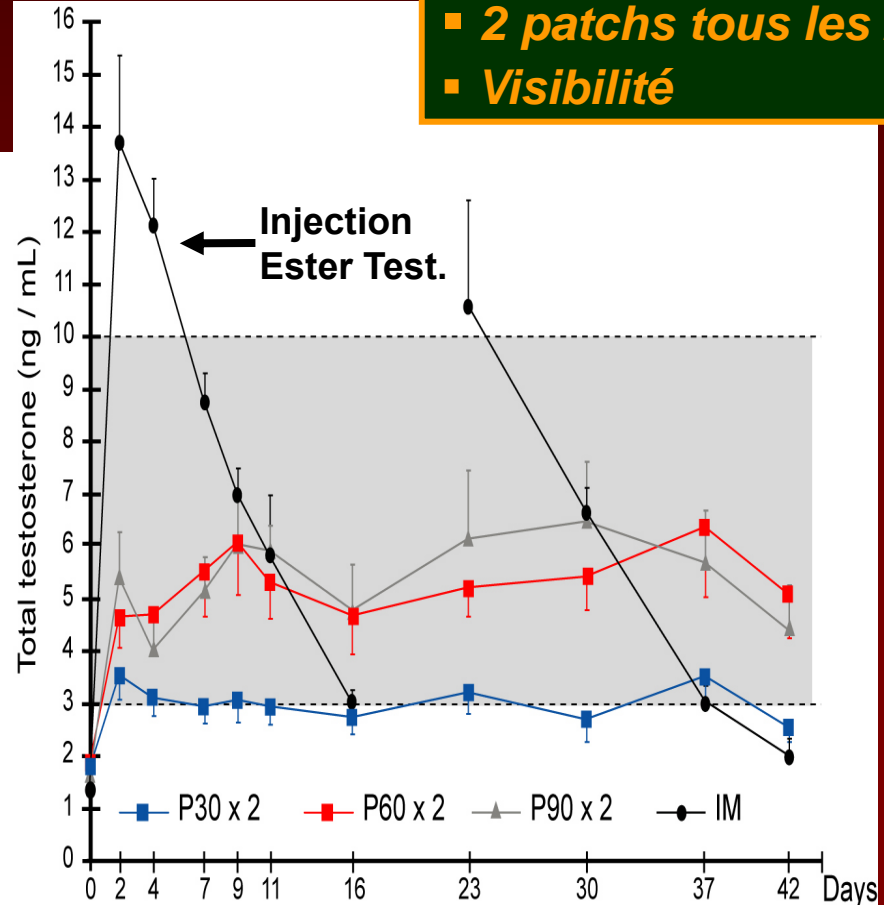
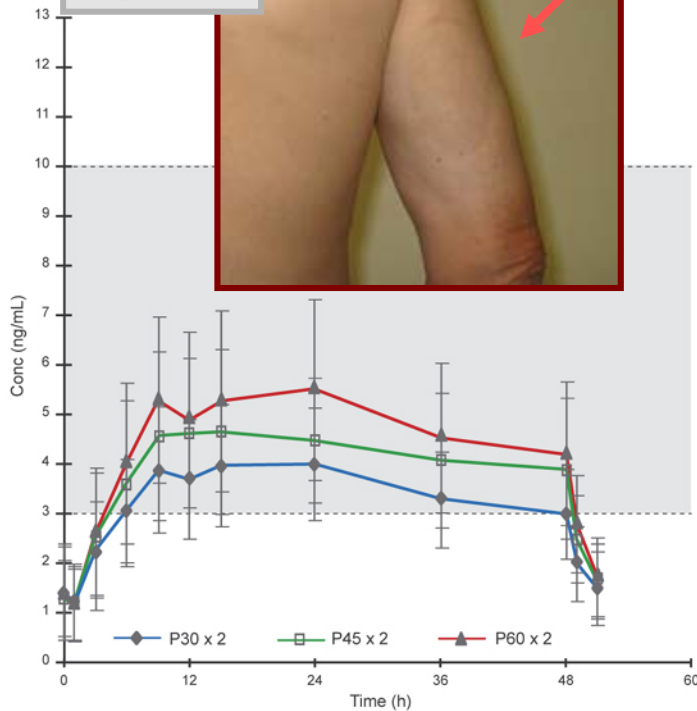
Administration transdermique de la testostérone par patch matriciel (*Testopatch*[®], 3 doses, non remboursé)

Pharmacocinétique après application de deux patchs tous les 2 jours



Inconvénients:

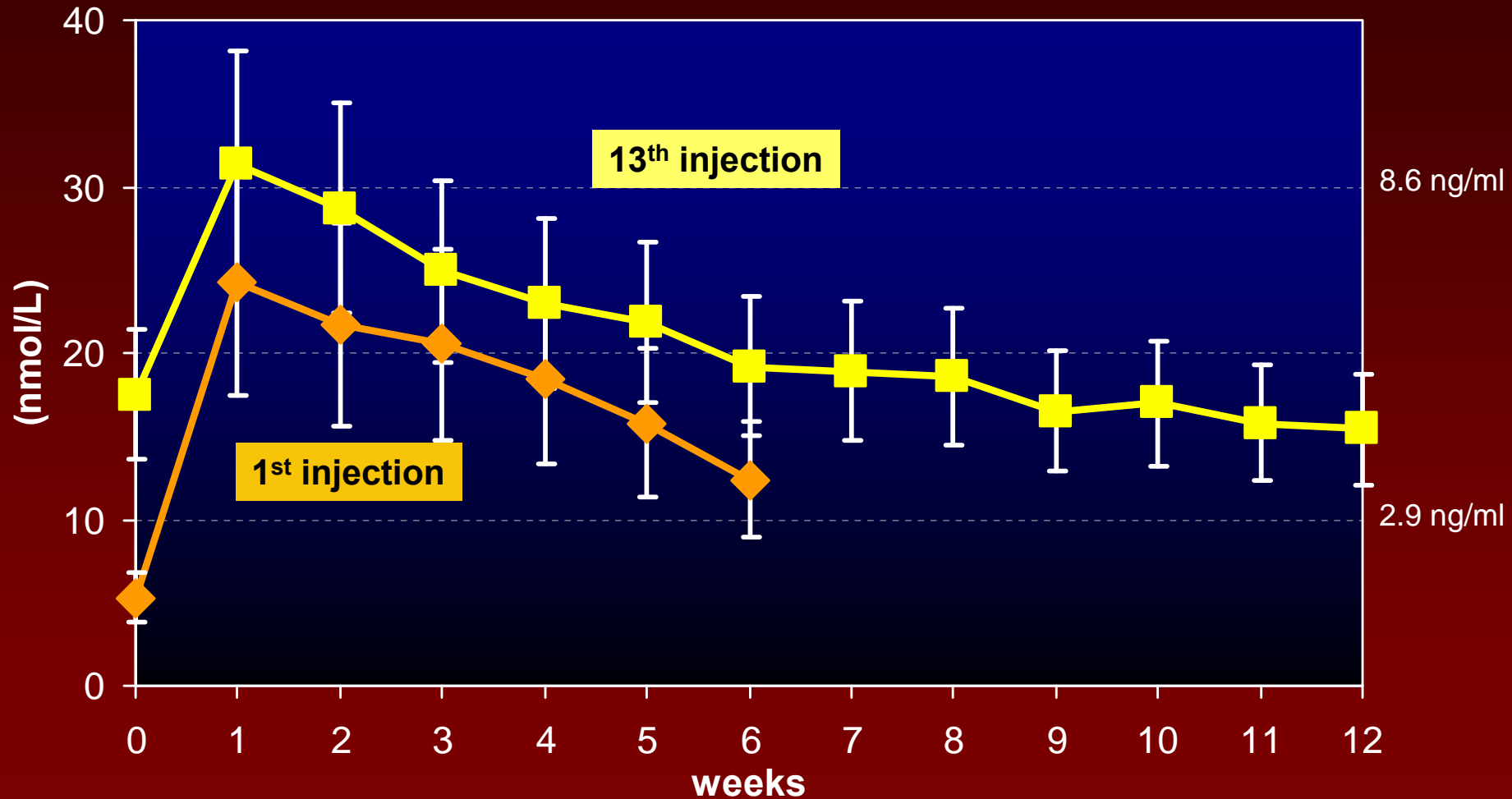
- 2 patchs tous les 2 j
- Visibilité



Injections IM d'undécanoate de testostérone

(Nebido[®], non remboursé)

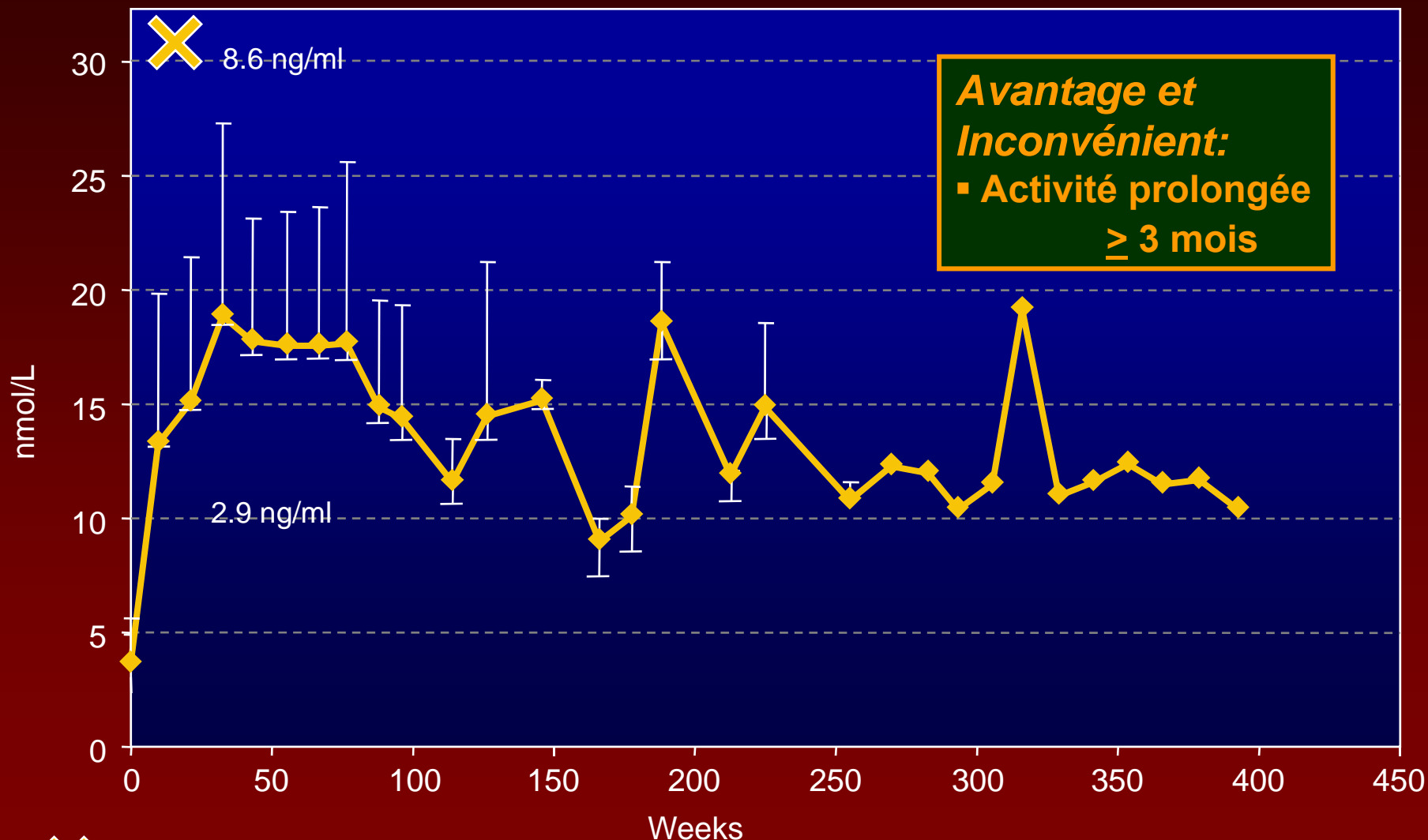
Testost. circulante après la première injection et après les suivantes



Behre H et al. Eur J Endocrinol 140: 414 – 419 (1999)

Eckardstein S et al. J Androl 23: 419 – 425 (2002)

Testosterone totale au moment des ré-injections d'undécanoate de testost. pendant jusque 8 ans



X Valeur la plus élevée pendant toute la période d'observation

Quelle préparation préférer en 2009 ?

- ❑ Les 6 préparations disponibles en France sont toutes relativement efficaces et sans danger à condition d'une surveillance simple mais soigneuse
- ❑ L'UT oral ne permet pas toujours d'obtenir effet suffisant
- ❑ L'énanthate de T donne le plus d'effets indésirables
- ❑ Gels, patch et UT injectable satisfont la plupart des patients en termes d'efficacité et de tolérance.
Le choix est affaire de préférence personnelle après information détaillée sur avantages et inconvénients spécifiques. Mais le non remboursé est un facteur limitant
- ❑ Après 50 ans recommandé de ne pas débiter par l'UT inj.
Sa substitution au tt initial peut être discutée dans un second temps