

A wireframe illustration of a human male figure, showing the skeletal and muscular structure, positioned on the left side of the slide. The figure is rendered in a light gray color against a black background.

Erection, Circulation et Testostérone

Dr. Pierre DESVAUX
Paris.

Testostérone, vieille dame indigne ?

1889 "Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d' animaux".

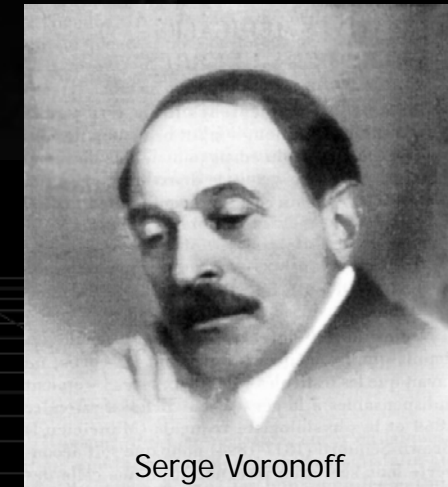
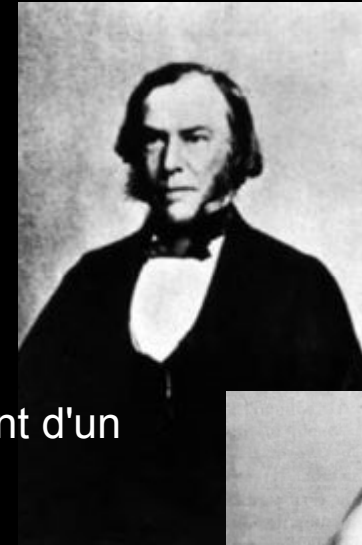
Brown Sequard Arch Physiol Norm Pathol, 1889

1920 Voronoff : " Greffe de testicules de chimpanzés"

1941 Huggins: Effets de la castration sur un patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique.

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in meta-static carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941 ; 1 : 293-7.

- Réveil de la libido chez l' homme vieillissant : "dopage"
- Augmentation de la masse musculaire : "dopage"
- Longtemps accusée de provoquer le cancer de la prostate



Serge Voronoff

Effets de la testostérone

- **Composition corporelle, muscle**

+ : ↑ Masse maigre

+ : ↓ Masse grasse

± : ↑ Force musculaire

- **Os**

+ : ↑ Densité osseuse

? : ↓ Fractures

- **Lipides**

+ : ↓ Cholestérol total

+ : ↓ Cholestérol LDL

- **Vaisseaux**

+ : ↓ Angor

+ : ↓ Ischémie d'effort

? : ↓ Évènements cardiovasculaires

- **Tractus uro-génital**

- : ↑ TUBA

- : ↑ volume Prostate

- **Sexualité, Bien-être**

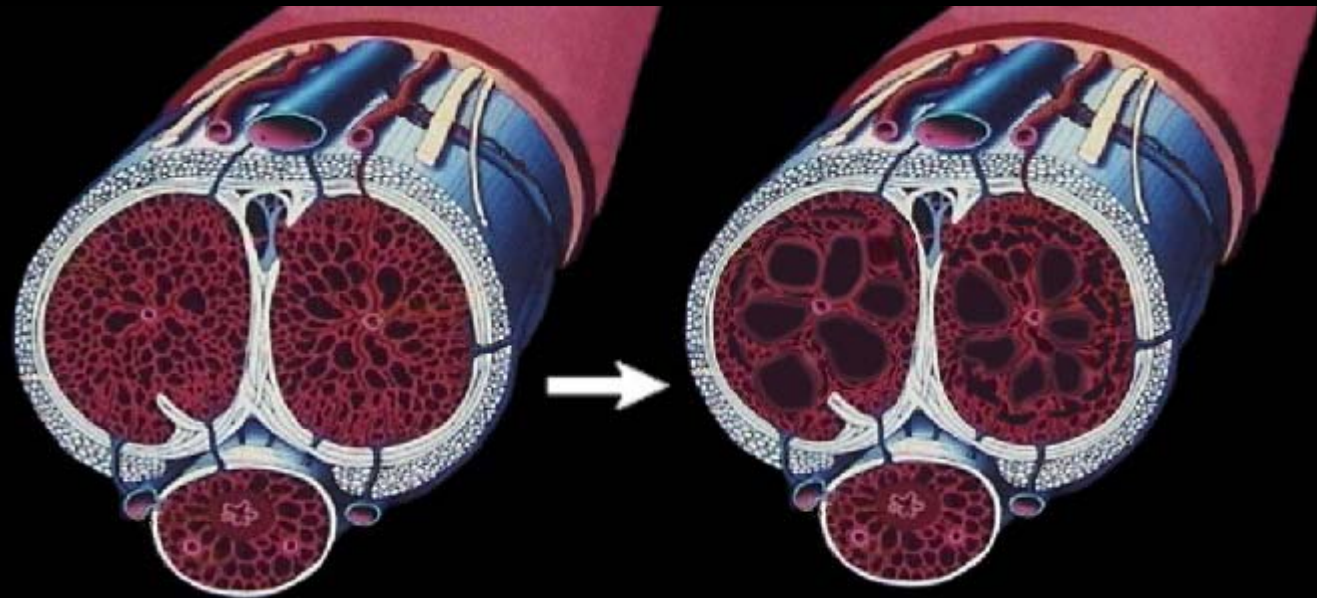
+ : ↑ Libido

+ : Dysfonction érectile

+ : ↑ Bien-être

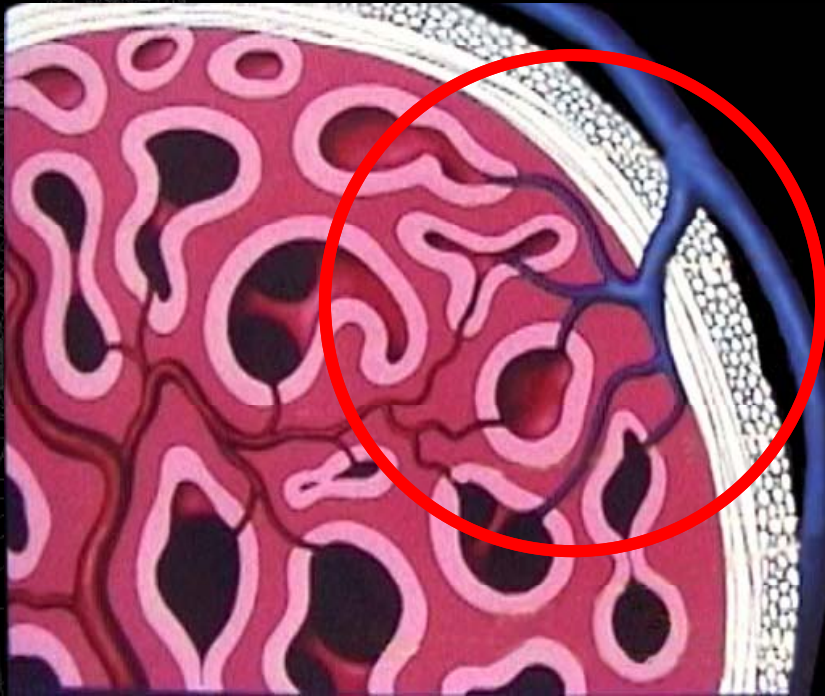
? : ↓ Dépression

Physiologie de l'érection

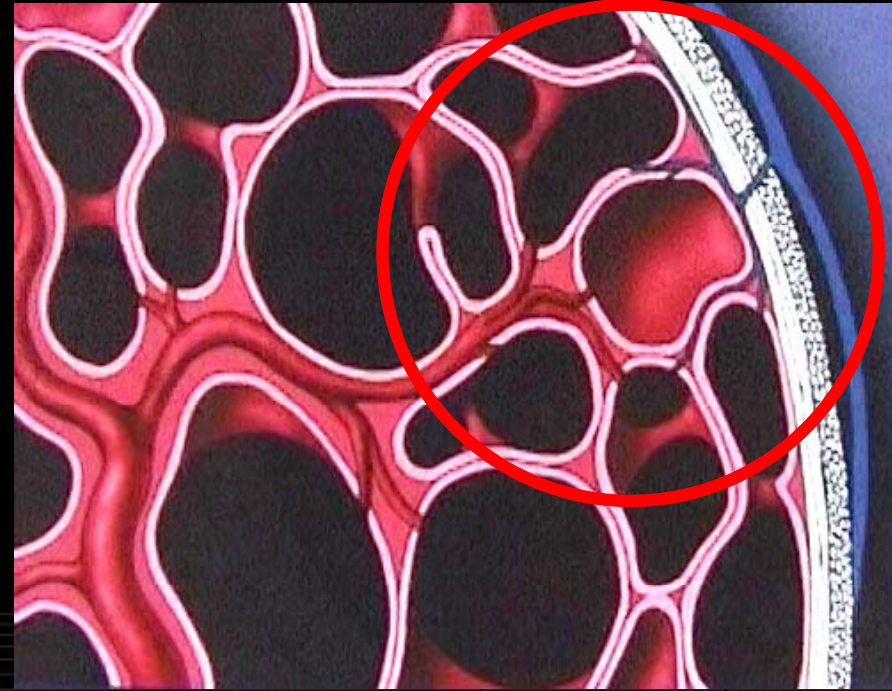


Annulation tonus α adrénergique → Sécrétion de médiateurs pro-érectiles
Relaxation musculaire lisse artérielle et caverneuse → Tumescence →
Restriction du retour veineux → Érection

Physiologie de l'érection



Résistances vasculaires élevées
Faible débit artériel



Tumescence: débit élevé, faible
résistance vasculaire
Érection: débit modéré,
résistance élevée

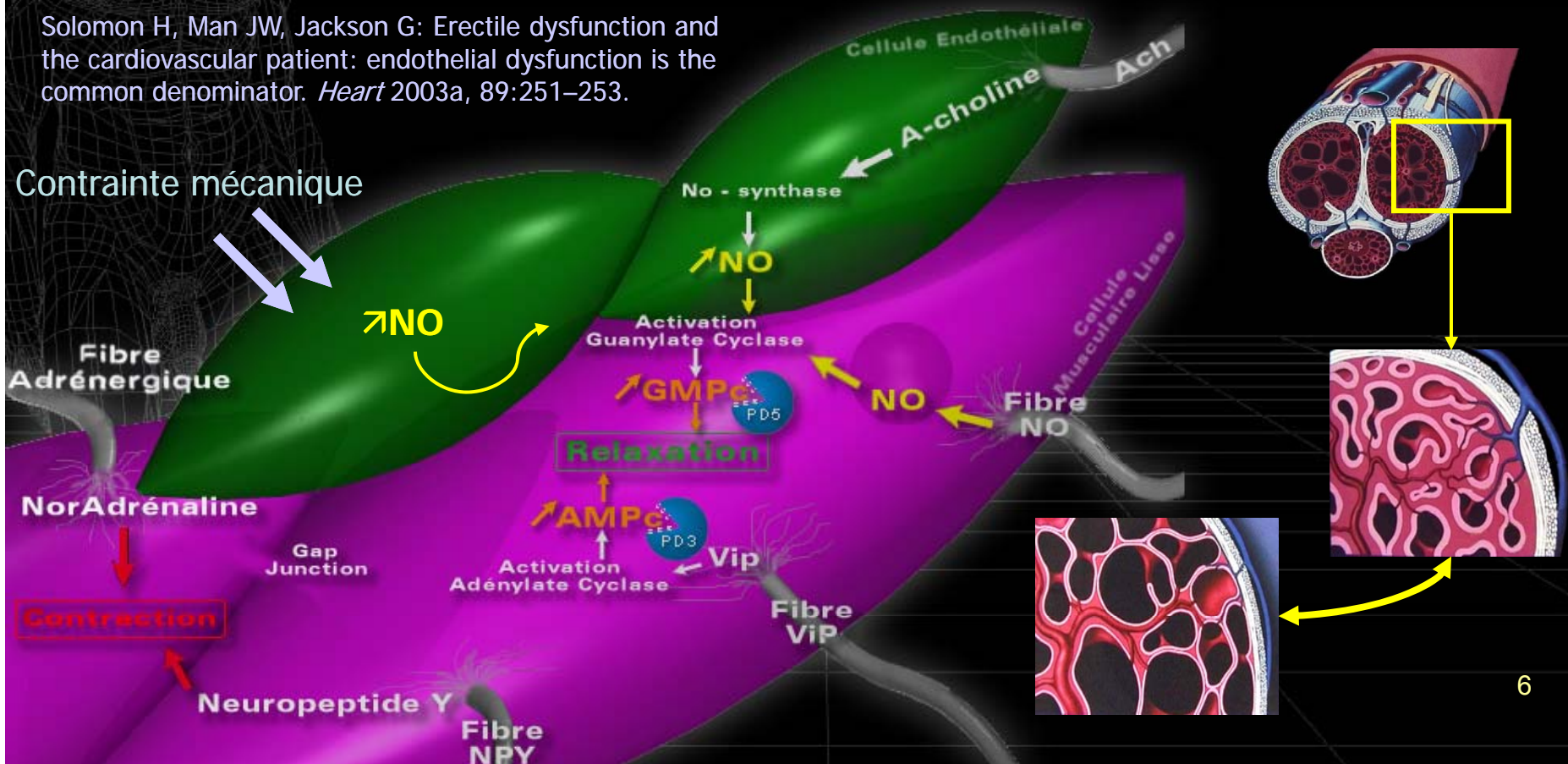
Physiologie de l'érection

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288: 373–376.

I Saenz de Tejada, I Goldstein, K Azadzoï, R Krane and R Cohen
Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence *N Engl J Med* 1989; 320:1025-30

Solomon H, Man JW, Jackson G: Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 2003a, 89:251–253.

- Angiopathie
 - Neuropathie
- Dysfonction endothéliale





Pénis et récepteurs à la testostérone

- Présence de récepteurs à la testostérone et à l'estradiol dans les corps caverneux (Stief 2003)
 - Stroma et cultures cellulaires endothéliales
 - Présence des récepteurs n'est pas liée à l'âge
 - Toujours détectés sur un groupe de patients âgés de 19 à 63 ans
 - 3 à 7 fois plus de récepteurs à la testostérone qu'aux estrogènes

Schultheiss D, Badalyan R, Pilatz A, Gabouev AI, Schlote N, Wefer J, von Wasielewski R, Mertsching H, Sohn M, Stief CG, Jonas U. Androgen and estrogen receptors in the human corpus cavernosum penis immunohistochemical and cell culture results. World J Urol 2003;21:320–324

Testostérone et architecture caverneuse

Chez l'animal

- Castration induit:
 - ↗ apoptose cellulaire des corps caverneux et spongieux (1)
 - ↗ tissu conjonctif et accumulation d'adypocytes sous albuginéaux (2)
- La différenciation des cellules souches caverneuses est influencée par Testo
 - Castration → cellules souches → adipocytes
 - Testo → cellules souches → cellules musculaires lisses (3 – 4)
- Castration chez le rat ⇒ impuiss. par dysfonction veino-occlusive
 - Corrigée par testost. (Rogers et al 2001)
 - Mais pas par iPDE5 (Traish et al 2004)

1 Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H, Tang Y, McKenna KE, McVary KT. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 4011-27

2. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim NN. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl* 2005; 26: 242-8

3. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology*. 2003 ;144:5081-8

4. Bhasin S, Taylor WE, Singh R, Artaza J, Sinha-Hikim I, Jasuja R, Choi H, Gonzalez-Cadavid NF. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:1103-10

Testostérone et médiateurs pro-érectiles

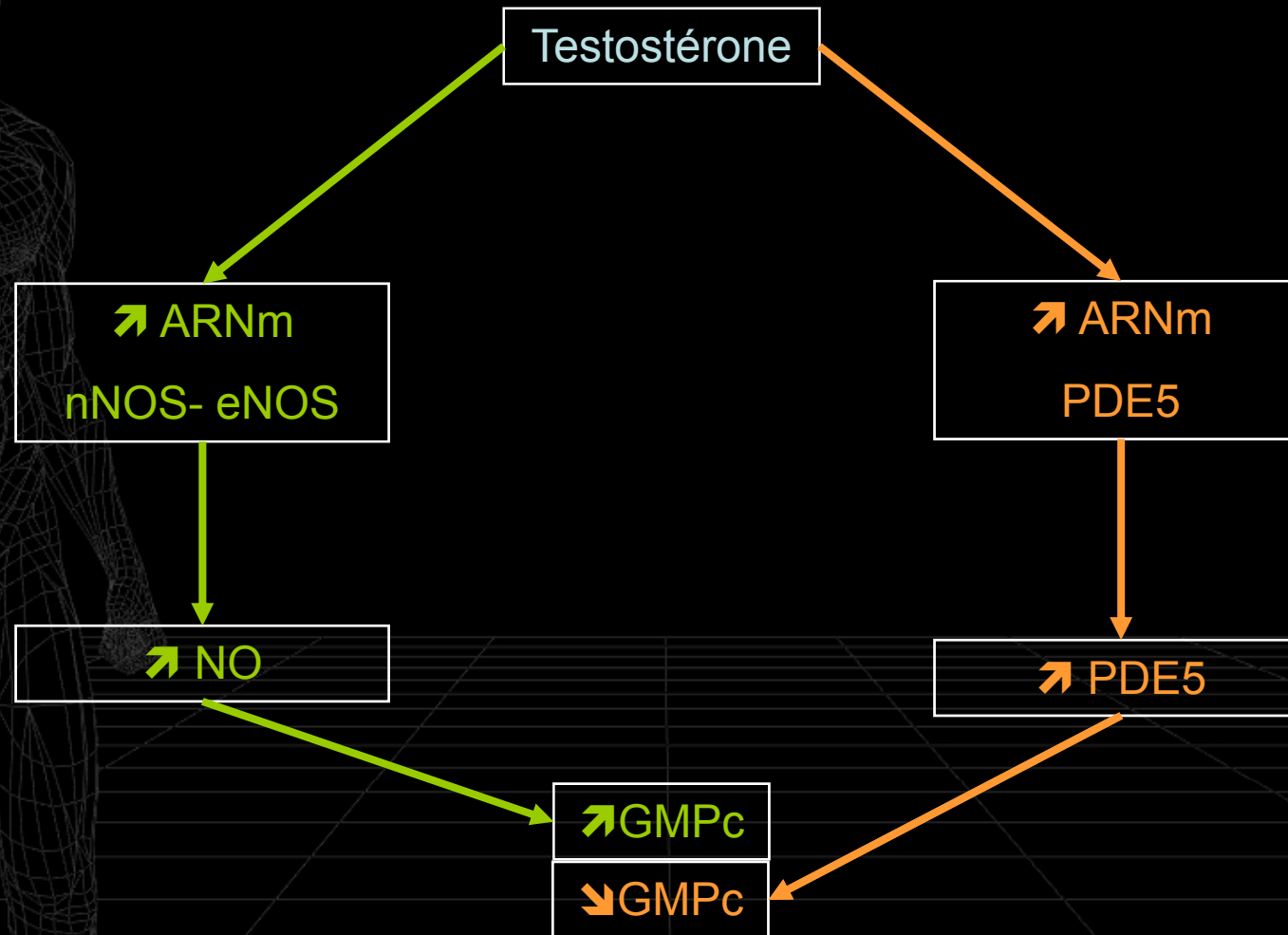
- La testostérone régule l'expression de la NOS (expression de l' ARNm)
 - Au niveau neuronal nNOS (1)
 - Au niveau endothélial eNOS (2)
- La testostérone régule la PDE5.
 - La castration diminue l'expression de l' ARNm
 - Réversible sous testo (3)

1. Baba K, Yajima M, Carrier S, Morgan DM, Nunes L, Lue TF, Iwamoto T. Delayed testosterone replacement restores nitric oxide synthase-containing nerve fibres and the erectile response in rat penis. BJU Int. 2000;85:953-8.

2. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. Biol Reprod. 1999;61:1012-6.

3. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, Vannelli GB, Aversa A, Natali A, Forti G, Giorgi M, Jannini EA, Ledda F, Maggi M. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. Endocrinology. 2004 ;145 :2253-63.

Testostérone et régulation GMPc



Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, Vannelli GB, Aversa A, Natali A, Forti G, Giorgi M, Jannini EA, Ledda F, Maggi M. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*. 2004 ;145 :2253-63.

Testostérone et risque artériel

- Taux bas de testo. Totale et biodisponible ont été rattachés à un risque accru d'athérome aortique dans une vaste population masculine (N=650)

Hak A.E., Witteman J.C., De Jong F.H., Geerlings M.I.: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87: 3632-3639

- Diminution du taux de testostérone s'associe à une augmentation de la fréquence du diabète de type 2

Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N. M., Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 2002, 25: 55 - 60

- Le rapport intima média est altéré chez l'homme carencé en testostérone et en surpoids, sans diabète

De Pergola G, Pannacciulli N et al. Free testosterone plasma levels are negatively associated with intima media thickness of the common carotid artery in overweight and obese glucose tolerant young adult men. *Int Obes. Relat. Metab Disord.* 2003 jul; 27 (7): 803 – 807

Testostérone et coronaropathie

2 essais contrôlés contre placebo:

L'administration de testostérone à dose unique (1) ou pendant 15 jours (2) entraîne une amélioration des performances d'effort chez des coronariens avérés.

(1) Rosano G.M., Leonardo F., Pagnotta P. et al: Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation*, 1999, 99: 1666 - 1670

(2) English K.M., Steeds R.P., Jones T.H. Diver M.J.: Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*, 2000, 102:1906 - 1911



Testostérone: fonction cardiaque et mortalité globale

Le traitement par testostérone améliore les symptômes et la capacité fonctionnelle chez les insuffisants cardiaques modérés à sévères.

Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial : Chris J. Malkin, Peter J. Pugh, John N. West, Edwin J.R. van Beek, T. Hugh Jones, and Kevin S. Channer. European Heart Journal 2006 27(1):57-64

Un taux abaissé de testostérone est associé à un risque de surmortalité chez l'homme de plus de 40 ans.

Testostérone < 2.5 ng/ml OR 1.88

Low Serum Testosterone and Mortality in Male Veterans : Molly M. Shores, MD; Alvin M. Matsumoto, MD; Kevin L. Sloan, MD; Daniel R. Kivlahan, PhD Arch Intern Med. 2006;166:1660-1665

Testostérone et lipides

1. Diminution du Cholestérol total et LDL chez le sujet jeune hypogonadique traité
2. Idem chez le sujet âgé
3. Diminution du HDL cholestérol chez le sujet jeune hypogonadique traité
4. **Non retrouvé chez les sujets plus âgés**

Matsumoto AM. : Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men.
J. Gerontol. A.Biol. Sci. Med. Sci. , 2002, 57 : 76 -99

Testostérone et hémoglobine 1

- Dans la plupart des études l'hématocrite moyen augmente de 2,5 à 5% par rapport aux valeurs de base
- mais entre 6 et 25% des patients développent un hématocrite supérieur à la normale (> 52 %, Hb > 18g/l)

CLAGUE J.E., WU F.C., HORAN M.A.: Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int J Androl*, 1999, 22, 261-265.

DRINKA P.J., JOCHEN A., CUISINIER M., BLOOM R., RUDMAN I., RUDMAN D.: Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc*, 1995, 43, 899-901.

SIH R., MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M., 3RD, PATRICK P., ROSS C.: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 1661-1667.

SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., HOLMES J.H., DLEWATI A., STALEY J., SANTANNA J., KAPOOR S.C., ATTIE M.F., HADDAD J.G., JR., STROM B.L.: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 1966-1972.

WANG C., CUNNINGHAM G., DOBS A., IRANMANESH A., MATSUMOTO A.M., SNYDER P.J., WEBER T., BERMAN N., HULL L.,

SWERDLOFF R.S.: Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 2085-2098.

Testostérone et hémoglobine 2

- Chez des hommes de plus de 65 ans, exempt de cancer, insuffisance rénale ou traitement par anti-androgènes, le fait d'avoir un taux de testostérone totale ou biodisponible dans le quartile inférieur prédispose au risque d'anémie:
 - OR 5.4 en tenant compte de la **testostérone totale** CI95%
 - OR 13.1 en tenant compte de la **testostérone biodisponible** CI95%

Luigi Ferrucci, MD, PhD; Marcello Maggio, MD; Stefania Bandinelli, MD; Shehzad Basaria, MD; Fulvio Lauretani, MD; Alessandro Ble, MD; Giorgio Valenti, MD; William B. Ershler, MD; Jack M. Guralnik, MD, PhD;
Low Testosterone Levels and the Risk of Anemia in Older Men and Women Arch Intern Med. 2006;166:1380-1388

Testostérone et coagulation

- Testostérone à taux physiologiques: pas d'action néfaste sur le fibrinogène, l'activateur tissulaire du fibrinogène (tPA) et son inhibiteur (PAI-1).

A M Smith, K M English, C J Malkin, R D Jones, T H Jones and K S Channer. Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. *European Journal of Endocrinology* 152 285–291

Jin H, Lin J, Fu L, Mei YF, Peng G, Tan X, Wang DM, Wang W, Li YG. Physiological testosterone stimulates tissue plasminogen activator and tissue factor pathway inhibitor and inhibits plasminogen activator inhibitor type 1 release in endothelial cells. *Biochem Cell Biol.* 2007 Apr;85(2):246-51.

Conclusion

- Les effets cardiovasculaires de la testostérone sont peu connus de la communauté médicale
- Souvent opinion négative, souvent fondée sur des études anciennes, avec des modèles d'études inadaptés
- **A dose physiologique la testostérone**
 - agit comme un co-facteur vasodilatateur
 - ne semble pas perturber les paramètres de la coagulation
 - Ne perturbe pas le profil lipidique chez le sujet âgé
 - Augmente le taux d'hémoglobine, **cependant attention à l'hématocrite ++**

