

# **Déficit en testostérone, maladies métaboliques, et maladie cardiovasculaire de l'homme**

**Jacques BUVAT, CETPARP, LILLE**

**[jacques@buvat.org](mailto:jacques@buvat.org)**

**Réunion annuelle des angéiologues Nord-Pas de Calais  
(ANGIONORD), Gosnay, 27 Mars 2010**

# Qu'est-ce qu'un déficit en testostérone ?

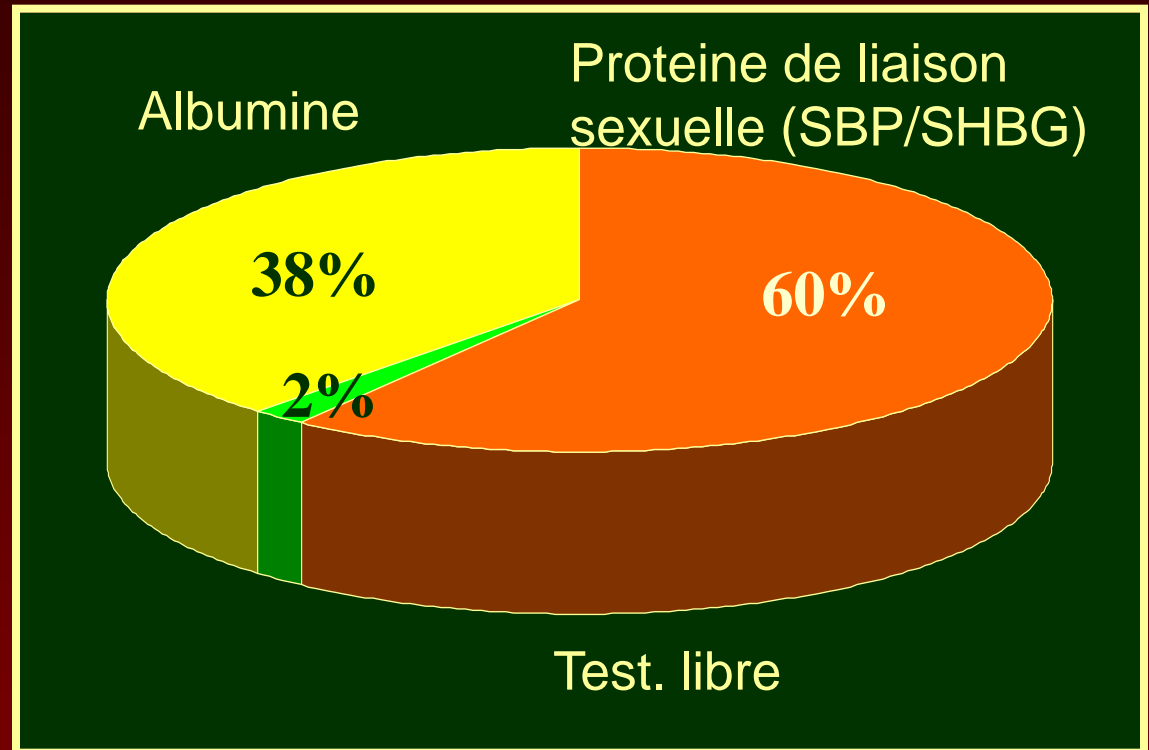
- **Un syndrome biologique ET clinique, souvent associé à l'âge et aux maladies, caractérisé par l'association:**
  - **un taux faible de testostérone**
  - **ET de symptômes en rapport**

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

□ La plupart des auteurs admettent que généralement:

- Les hommes avec T totale < 8 nmol/l ou 2.3 ng/ml tirent bénéfice d'un traitement par la testostérone
- Ceux avec T totale > 12 nmol/l ou 3.5 ng/ml ne sont pas améliorés par ce traitement
- Entre ces taux, certains hommes manquent de T pour un fonctionnement optimal, du fait de:
  - La variabilité individuelle de la sensibilité à la testostérone (polymorphisme des récepteurs)
  - Variations des taux de SHBG faisant qu'un même taux de TT peut être associé des taux différents de T biologiquement active

# FRACTIONS BIODISPONIBLES DE LA TESTOSTERONE



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

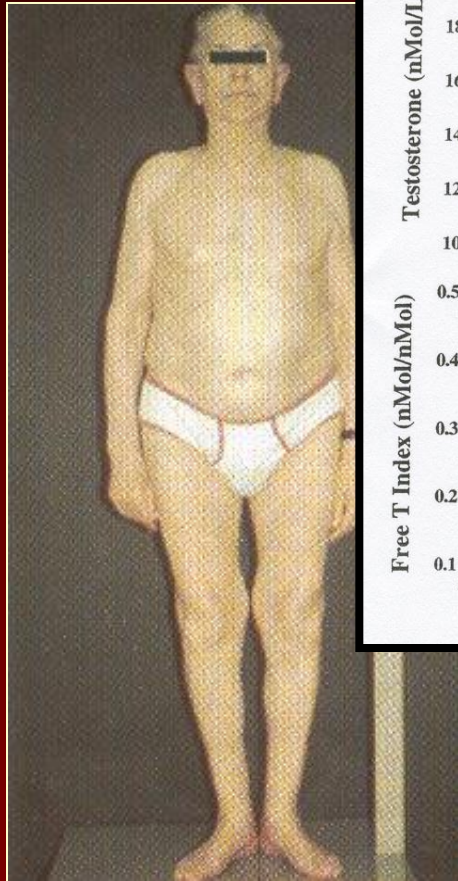
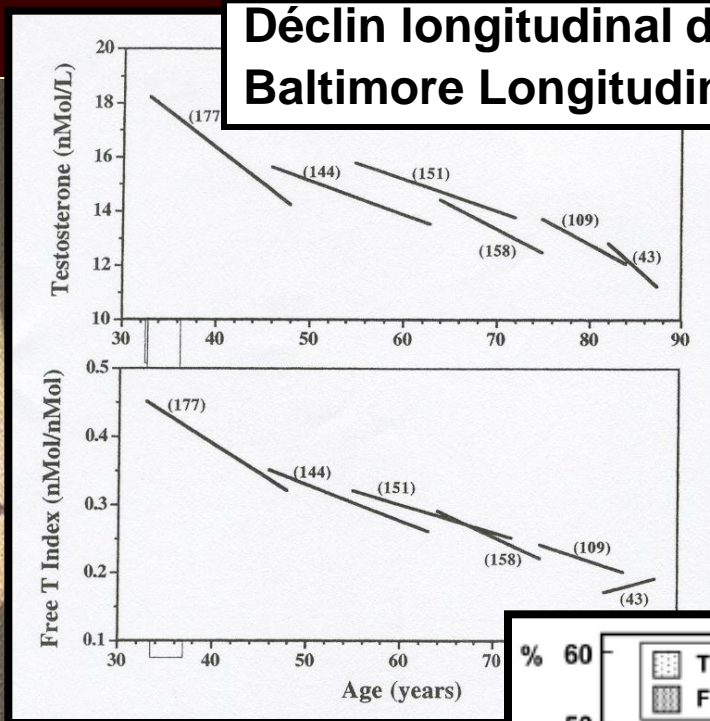
**Testostérone libre calculée:**  
à partir de la TT et de la SBP  
<http://www.issam.ch/freetesto.htm>  
TB corrélat. avec dialyse à l'équilibre

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

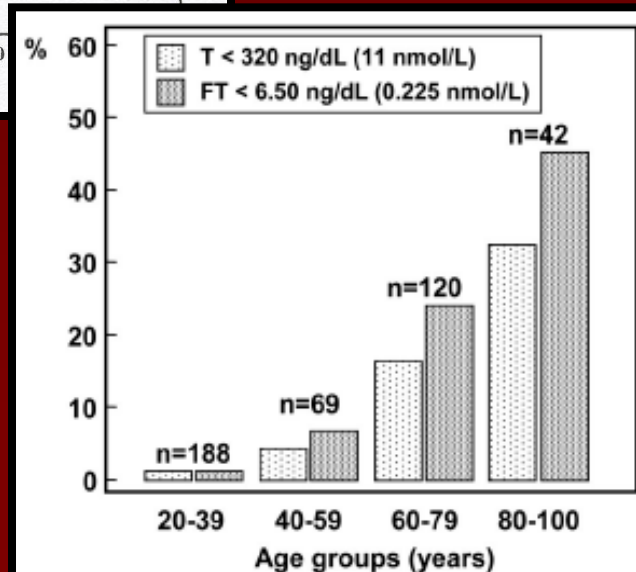
- ❑ **Pour ces raisons, chez les hommes qui se situent dans la zone « grise » (2.3 à 3.5 ng/ml):**
  - **Calculer la T libre à partir de la TT et de la SHBG** (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) (limite de la normale le plus souvent acceptée 225 pmol/l ou 65 pg/ml),  
**ou mesurer la T biodisponible peut être utiles**
  - **Un test thérapeutique par la testostérone peut être envisagé pendant 3 mois**

# Déficit en Testostérone (DT) « lié à l'âge »

## Déclin longitudinal des T totale et libre dans la Baltimore Longitudinal Study on Aging (2001)



Prévalence des taux abaissés  
T totale et libre selon l'âge ⇨  
(Vermeulen et Kaufman 1997)



# Qu'est-ce que les maladies métaboliques ?

❖ **Obésité**

❖ **Diabète de type II**

❖ **Syndrome métabolique (Sd X)**

❖ **Principaux points communs**

- **Obésité viscérale/abdominale, très fortement corrélée à la MCV**
- **Résistance à l'insuline/hyperinsulinisme**
- **Déficit en testostérone**



# Qu'est-ce que le Syndrome Métabolique?

- ❑ **Un groupe de facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire (MCV) trouvés très souvent associés**
- ❑ **Mais 3 définitions différentes dans la littérature, basées sur des regroupements et des seuils différents des 5 mêmes critères:**
  - **WHO (World Health Organization)**
  - **NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) (2001)**
  - **IDF (International Diabetes Federation) (2005)**
- ❑ **Récemment tentative d'harmonisation des définitions à l'occasion d'une réunion de consensus de 7 sociétés scientifiques dont la Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention**

# Harmonizing the Metabolic Syndrome

(Joint Interim Statement of 7 scientific societies, *Alberti et al, 2009*)

Syndrome Métabolique = association de 3 des 5 paramètres suivants

PARAMETRE	HOMME	FEMME
<b>↑ Tour de taille:</b> risque ↑ risque ↑ ↑	≥ 94 cm * ≥ 102 cm	≥ 80 cm ≥ 88 cm
<b>↑ Glycémie basale</b> ou traitement hypoglycémiant	≥ 1.00 g/l	≥ 1.00 g/l
<b>↑ Triglycérides</b> ou traitement hypotriglycéridémiant	≥ 1.50 g/l, ou 1.7 nmol/l	≥ 1.50 g/l, ou 1.7 nmol/l
<b>↓ HDL cholesterol</b> ou traitement visant à ↑ HDL-CT	≤ 0.40 g/l, ou 1.0 nmol/l	≤ 0.50 g/l, ou 1.3 nmol/l
<b>↑ Tension artérielle</b> ou traitement hypotenseur	Syst. ≥ 130 et/ou diast ≥ 85 mm Hg	Syst. ≥ 130 et/ou diast ≥ 85 mm Hg

\* Asiatiques 85 - 90 cm

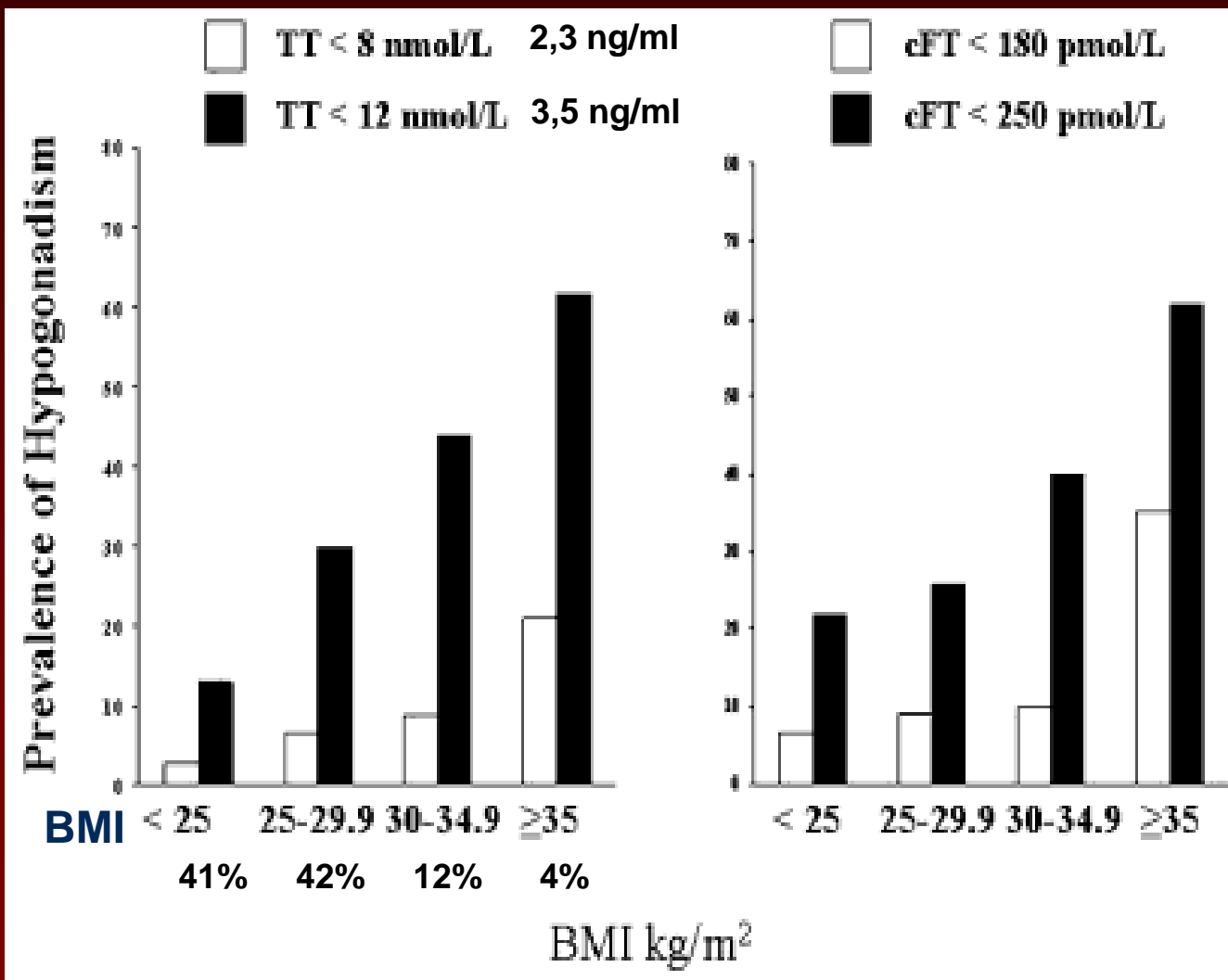
# DT et maladies métaboliques sont souvent associés selon les études épidémiologiques

## □ 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*)
- **Résistance à insuline** (*Muller 2005*)
- **Particulièrement chez hommes avec DE: la triade DE+SM+DT est très fréquente** (*Corona 2006, 2008, Guay 2007, Shabsigh 2008*)

# Corrélation obésité-DT chez l'homme avec DE

Prévalence du DT chez 2435 patients avec DE selon leur degré d'obésité : 59% avaient un excès de poids (*Corona et al 2008*)



# DT et maladies métaboliques sont souvent associés selon les études épidémiologiques (suite)

## □ 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, Trivison 2007*)

# Le traitement par privation androgénique chez l'homme avec cancer de la prostate évolué: un modèle expérimental du DT chez l'homme

□ Diminue la mortalité liée au cancer

□ Mais induit en quelques mois une altération métabolique sévère:

➤ **En 3-6 mois obésité abdominale et résistance à insuline**  
*(Lee 2005, Smith 2006, Shahani 2008)*

➤ **Après 6 mois, ↑ incidence diabète type II & Sd Métabolique**  
*(Chodak 2002, Shahani 2006, 2008)*

➤ **Détérioration profil lipidique** *(Dockery 2003)*

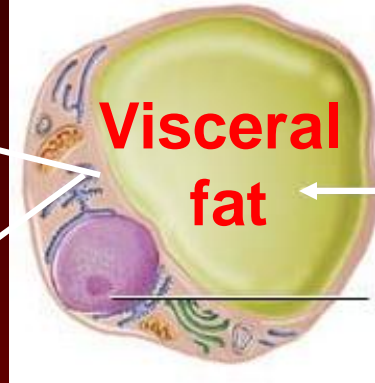
➤ **Après 6-12 mois ↑ morbidité CV dans certaines études** *(Saigal 2007, D'Amico 2008)*

**Principaux mécanismes invoqués pour expliquer l'association obésité viscérale- déficit en testost.**



↑ **estrogens**

↑ **aromatase**

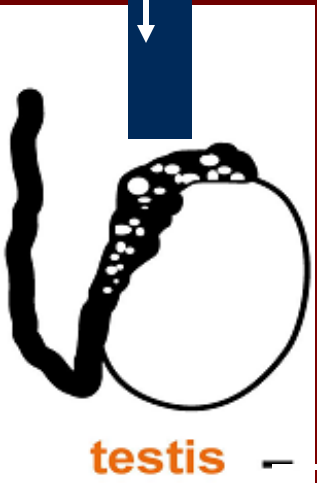


-TNF $\alpha$  & other adipokines

-Triglyceride uptake

-Lipoprotein lipase

↓ LH



↑ leptin

↑ insulin

↓ SHBG

↓ circulating total T

↓ circulating free T

↓ Testosterone production

**Testosterone deficiency**

# Troisième Consultation Internationale sur les Dysfonctions Sexuelles, Paris, Juillet 2009

## Comité Aspects Endocriniens des DSM *(Buvat et al)*

---

### □ **Recommandation 3: DT et maladies métaboliques**

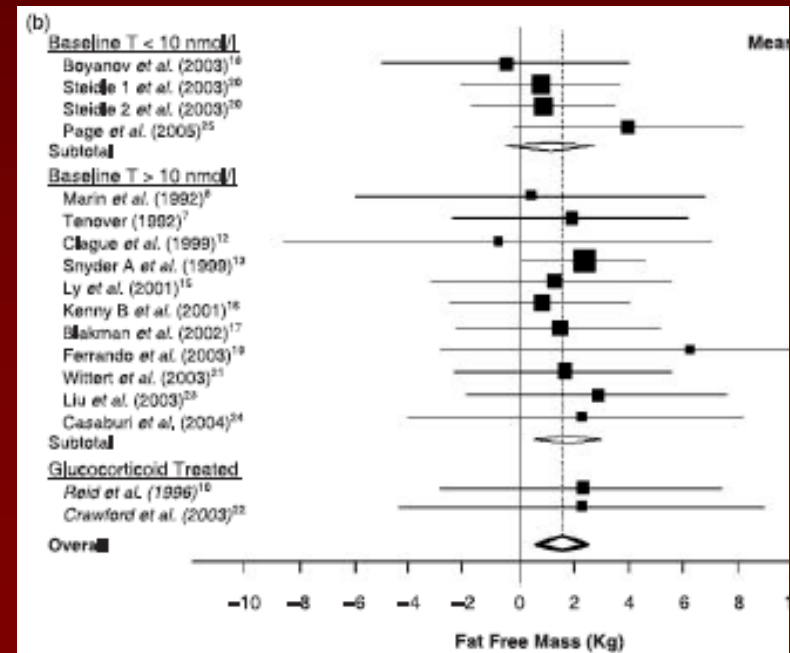
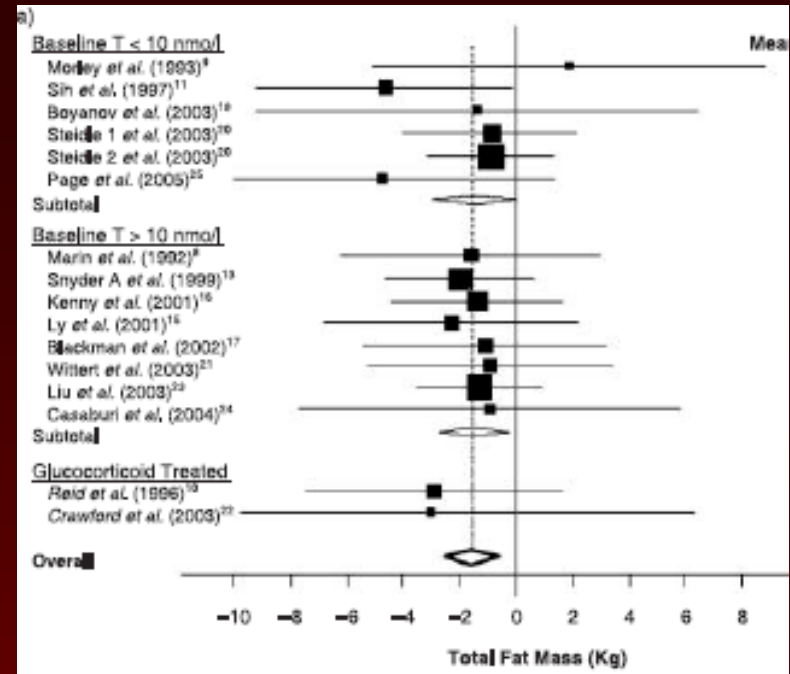
- **Les patients présentant des pathologies associées à une résistance à l'insuline (obésité, diabète de type II, syndrome métabolique) devraient bénéficier d'un dosage de T** puisqu'un déficit en T leur est souvent associé.
- **Dans ces pathologies, il est important de mesurer la Sex Hormone Binding 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>

# Le traitement par la testost. peut-t-il améliorer les maladies métaboliques?

Effets du traitement par la testostérone sur la masse grasse totale, et sur la masse maigre chez des hommes de 50 à 75 ans:

Meta-Analyse de 17 essais randomisés contre placebo  
(Isidori et al 2005)

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



# Effets du traitement par la testostérone sur la résistance à l'insuline et l'équilibre glucidique (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:*

- Buvat et al 2008, TIMES 2 study, vs placebo, 102 hommes, diabète type II ou syndrome métabolique, et hypogonadisme,
  - ↓ index HOMA

## Recommandation 4.

### Déficit en T et Maladies Métaboliques Bénéfices potentiels du traitement par la T

- ❑ L'obésité viscérale devrait être traitée de façon appropriée car elle est associée de façon significative à la survenue ultérieure d'évènements cardiovasculaires.
- ❑ L'obésité viscérale semble à la fois la cause et la conséquence du déficit en testostérone.
- ❑ Chez les sujets avec DT, le traitement par la Testostérone améliore la composition corporelle en ↓ modérément la masse grasse et en ↑ la masse maigre.
- ❑ Des données préliminaires suggèrent un effet positif sur le contrôle glycémique. Cependant, ce type de bénéfice doit être confirmé par des études ultérieures à plus grande échelle.

# **TESTOSTÉRONE ET SANTÉ CARDIOVASCULAIRE**

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

# 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*)
    - **2 études d'hommes avec athérome aortique** (*Hak et al 2002*) ou artérite des membres inférieurs (*Tivesten et al 2007*)
  - T inversement corrélée à la plupart des facteurs de risque vasculaire (*Stanworth et Jones 2008*) 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 de doses physiologiques a amélioré:
  - L'ischémie clinique et ECG dans 4 études en DI / placebo d'hommes coronariens ( $\leq 12$  semaines) (*Jaffe 1977, Wu et Wang 1993, English et al 2000, Malkin et al 2004*)
  - Les index cardiaques dans 3 études en DI/placebo d'hommes insuffisants cardiaques (*Pugh et al 2004, Malkin et al 2006, Caminiti et al 2009*)
- ❑ Mais pas de données à long terme

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

- **18 études de ce type ont cherché des corrélations entre taux de TT et morbidité et mortalité CV ultérieures:**
  - **12 études (67%) (5 à 31 années): pas corrélation significative TT et insuffisance coronarienne, ou vasculaire cérébrale, ou insuffisance cardiaque fatales ou non fatales** (*Abbot 2007, Araujo 2007, Arnlov 2006, Barret-Connor 1988, Cauley 1987, Contoreggi 1990, Harman 2001, Hautanen 1994, Maggio 2007, Philips 1988, Vikan 2009, Yarnell 1993*)
  - **Dans l'une des études précédentes corrélation faible entre T libre élevée et mortalité CV** (*Araujo 2007*)
  - **5 études (28%): corrélations significatives entre taux faibles de T and soit mortalité CV (et de tous types)** (*Corona 2009, Khaw 2007, Laughlin 2008*), **soit AVC transitoires ou non** (*Yeap 2009*) **soit progression athérome carotidien** (*IMT:Muller 2004*)
  - **1 étude: faible corrélation entre rapport cortisol/T et morbidité et mortalité coronariennes** (*Smith 2005*)

# **En conclusion, les études prospectives observationnelles ne confirment pas rôle causal du déficit en T 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**

## Recommandation 5.

### Testostérone et maladie cardiovasculaire

- ❑ La maladie cardiovasculaire est souvent associée à un taux faible de testostérone. Tous les hommes qui présentent un déficit en T, devraient bénéficier d'une évaluation et d'un traitement de leurs facteurs de risque cardiovasculaires.
- ❑ Le dosage systématique de la testostérone n'est pas recommandé chez les hommes avec maladie cardiovasculaire en l'absence de symptômes associés de DT comme désir sexuel hypoactif, DE, obésité viscérale ou diabète, jusqu'à ce que des essais cliniques de traitement par la T, randomisés et avec groupe témoin aient confirmé son utilité.

# 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**