

# **Est-il raisonnable de prescrire des androgènes à l'homme de plus de 50 ans?**

**Jacques Buvat, CETPARP, Lille France**  
**jacques@buvat.org**

**Symposium Vieillesse de l'homme:  
une sexualité jusqu'au bout de son âge**  
**2<sup>ème</sup> congrès GEMVI, Paris, 13 Mai 2011**

# Indication du traitement par la testostérone

*3<sup>ème</sup> International consultation on Sexual Medicine (ICSM), Paris, Juillet 2009*

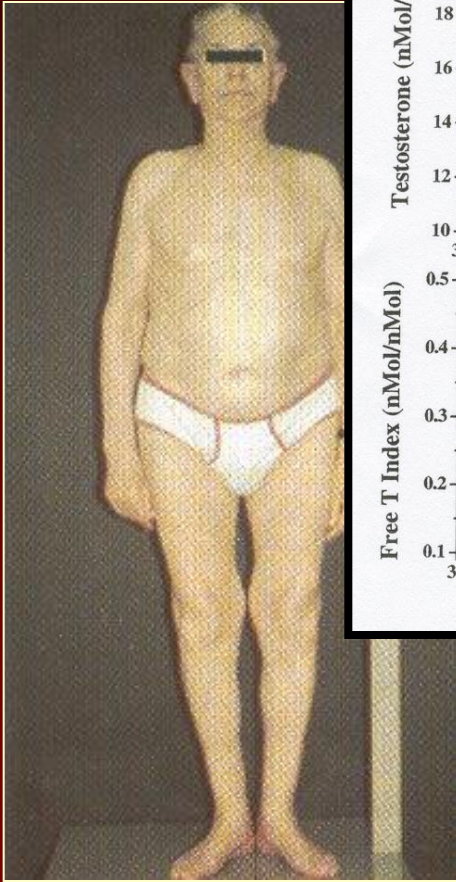
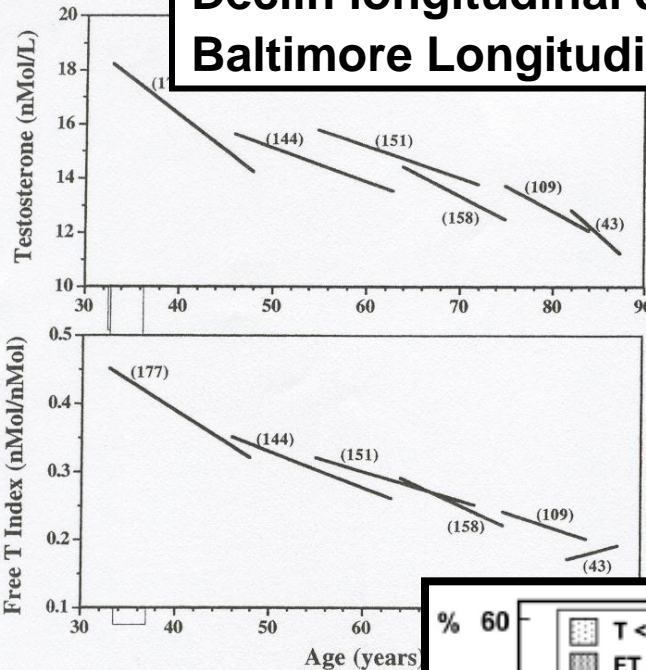
- **L'instauration d'un traitement par la testostérone doit être basée sur un diagnostic de déficit en testostérone (DT) associant:**
  - *symptômes cliniques compatibles avec ce DT*
  - ***ET un taux abaissé de testostérone***

# Signes et symptômes évocateurs de DT

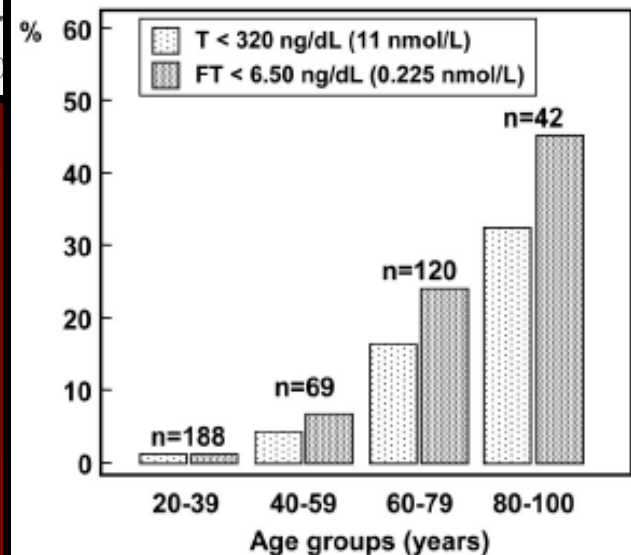
Signes et symptômes les plus spécifiques	Signes et symptômes moins spécifiques	Maladies à prévalence élevée de déficit en T
↓ érections spontanées	Dysfonction érectile	Diabète de type II
↓ désir et activité sexuels	Ejaculation retardée	Syndrome Métabolique
↓ énergie, motivation, initiative	↓ masse et force musculaires	Bronchopneumopathie chronique
↑ corpulence, obésité viscérale	↓ performance physique ou professionnelle	Insuffisance rénale terminale, hémodialyse
Bouffées de chaleur sudations	Humeur dépressive, irritabilité	Ostéoporose
↓ volume testiculaire	Mauvaises concentration mauvaise mémoire	Traitement glucocorticoïde ou opiacé
↓ pilosité pubienne, ↓ nécessité de se raser	Troubles du sommeil, sommolence	SIDA avec perte de poids
↓ taille, fractures atraumatiques, ↓ DMO	Anémie modérée normochrome et normocytaire	Antécédent infertilité masculine

# La prévalence du déficit en testostérone augmente avec l'âge

Déclin longitudinal de la TT et de l'ITL dans la Baltimore Longitudinal Study on Aging (2001)



Prévalence des taux faibles de TT et TL selon l'âge  
(Vermeulen et Kaufman 1997)



# The « Symptomatic Androgen Deficiency »: The MMAS' lessons *(Araujo et al 2004)*

## Definition of SAD:

- ❑ TT < 2 ng/ml  
or < 4 ng/ml and FT < 89 pg/ml
- ❑ AND  $\geq$  3 of the following signs  
and symptoms:
  - Loss of libido
  - ED
  - Depression
  - Lethargy
  - Inability to concentrate
  - Sleep disturbances
  - Irritability
  - Depressive mood

Age (years)	SAD prevalence (%)	SAD incidence /100 person years
40-49	4.1	0.6
50-59	7.1	1.1
60-69	11.5	2.3
70-79	22.8	

**50% of men with low testosterone were not symptomatic**

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

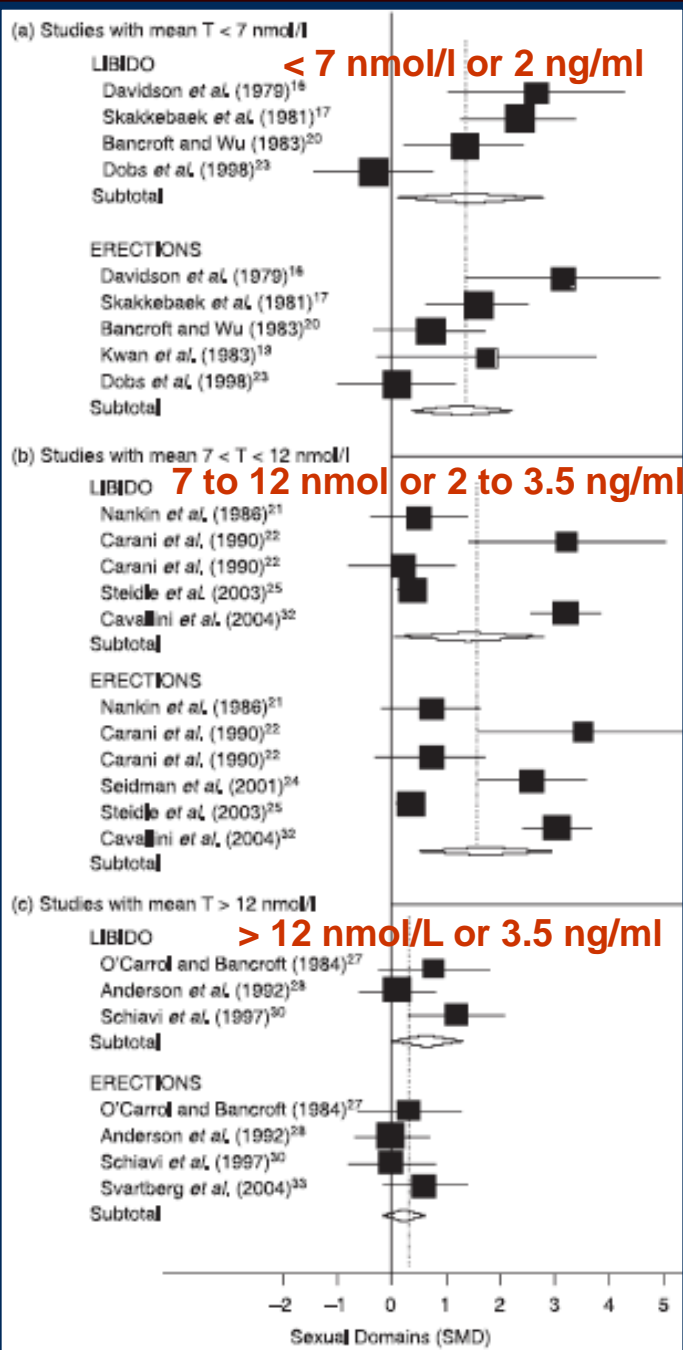
# Bénéfices sexuels?

# Isidori et al 2005

Méta-analyse de 17 essais randomisés avec groupe témoin sous placebo tous âges confondus

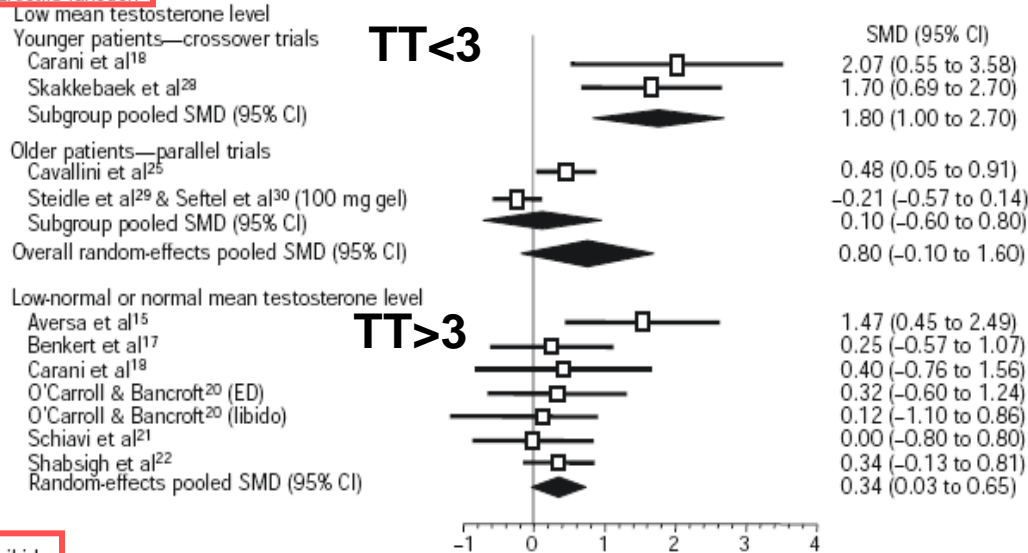
Effets du traitement par la testostérone sur la libido et les érections des hommes selon leur taux basal moyen de testostérone

Le traitement par la T a amélioré significativement désir et érections chez les hommes avec testostérone basale < 3.5 ng/ml (12 nmol/l)

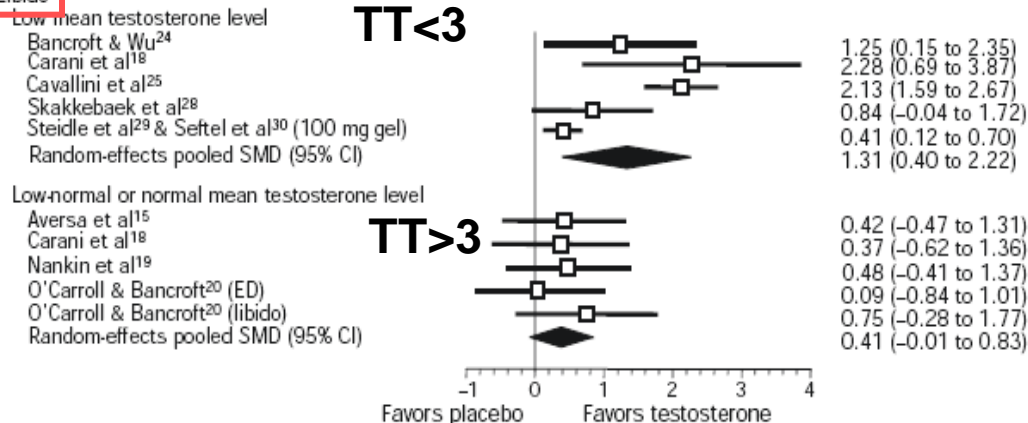


# Méta-analyses des effets du traitement par la T sur la satisfaction de la fonction érectile et sur la libido en fonction du taux basal moyen de la T (< or > 3 ng/ml) dans 15 essais randomisés contre placebo d'hommes avec dysfonction sexuelle (Bolona et al 2007)

## Erectile function



## Libido



## Satisfaction de la fonction érectile

### Testost. basse (<3 ng/ml)

Toutes études: effet modéré et non significatif

Patients jeunes: effet important, significatif

Patients âgés: effet modeste, non significatif

T normale ou nle basse (>3) effet faible, non significatif

## Libido

### Testostérone basse:

Effet important et significat.

Test normale ou nle basse :

Effet modéré, non significat

Globalement, effet marqué sur libido chez # 50% of patients et sur fonction érectile chez # 25%

# Bénéfices sexuels du traitement par la testostérone chez l'homme > 50 ans avec dysfonction sexuelle et DT

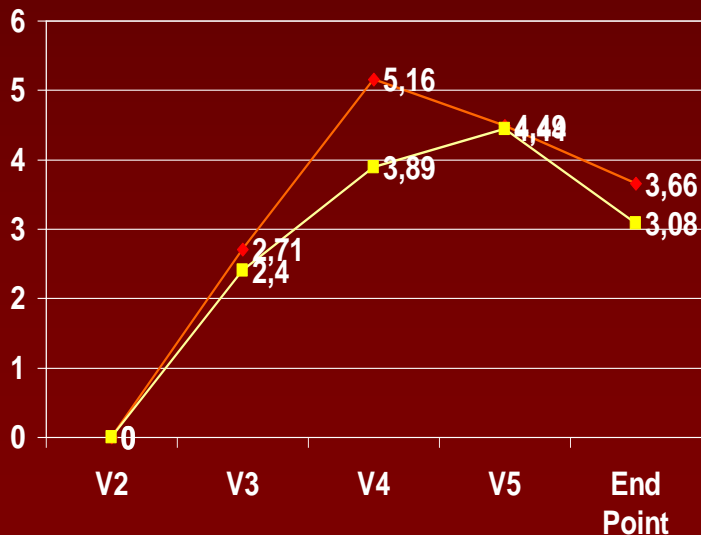
---

- ❖ Certains pour la diminution de la libido
- ❖ Possibles pour l'éjaculation retardée ou de volume réduit
- ❖ Inconstants pour la dysfonction érectile
  - Du fait de la fréquence des anomalies vasculaires associées
  - L'association des IPDE5 est souvent nécessaire

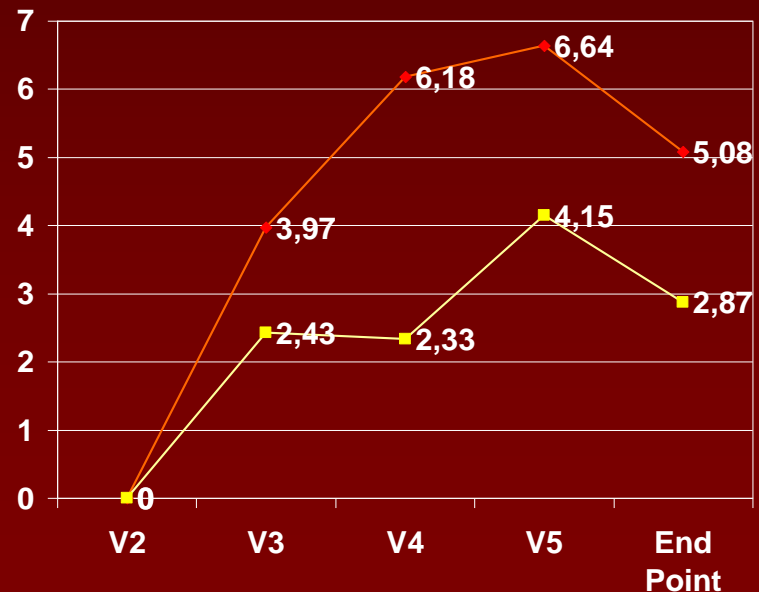
# Les IPDE5 peuvent requérir un taux minimal de testostérone pour une pleine efficacité

Effets de l'association d'un gel de testostérone ou d'un gel placebo sur la réponse au tadalafil chez des hommes avec dysfonction érectile non améliorés par le tadalafil seul (↑ score de la fonction érectile de l'IEF aux différents temps de l'étude )  
(Buvat et al 2011)

—◆ tadalafil +  
testosterone  
—■ tadalafil + placebo



Ensemble des sujets avec DE



Sujets avec DE et TT < 3 ng/ml

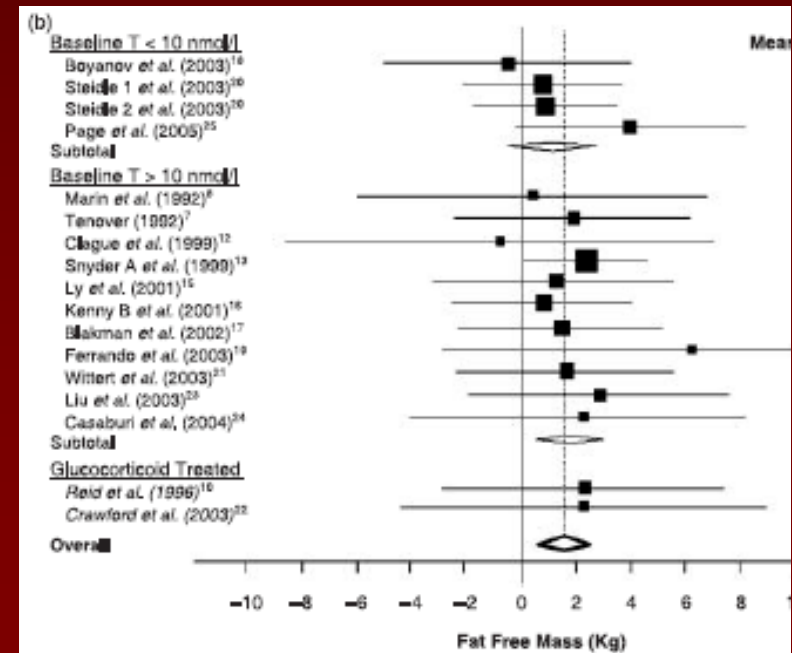
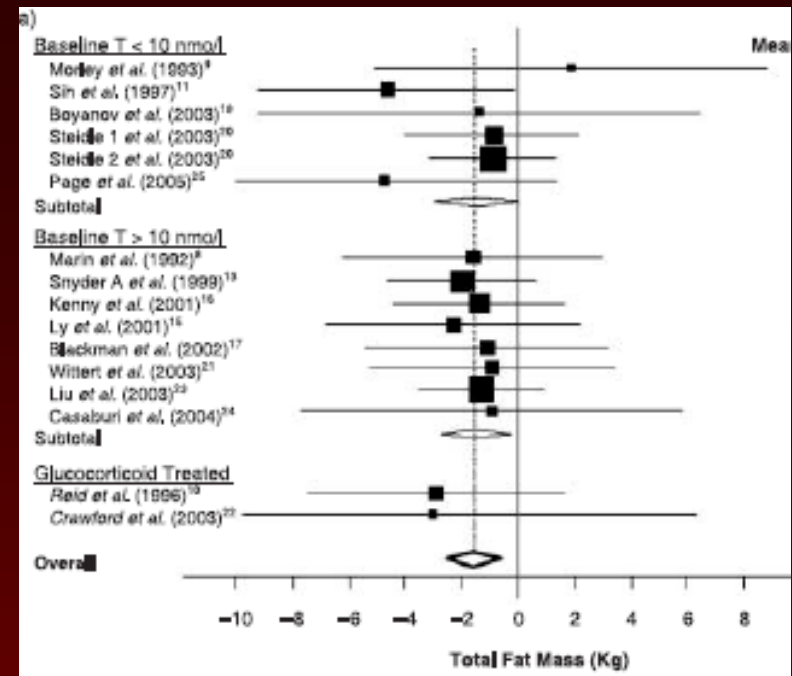
# Effets sur la structure corporelle et les paramètres métaboliques

# 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:

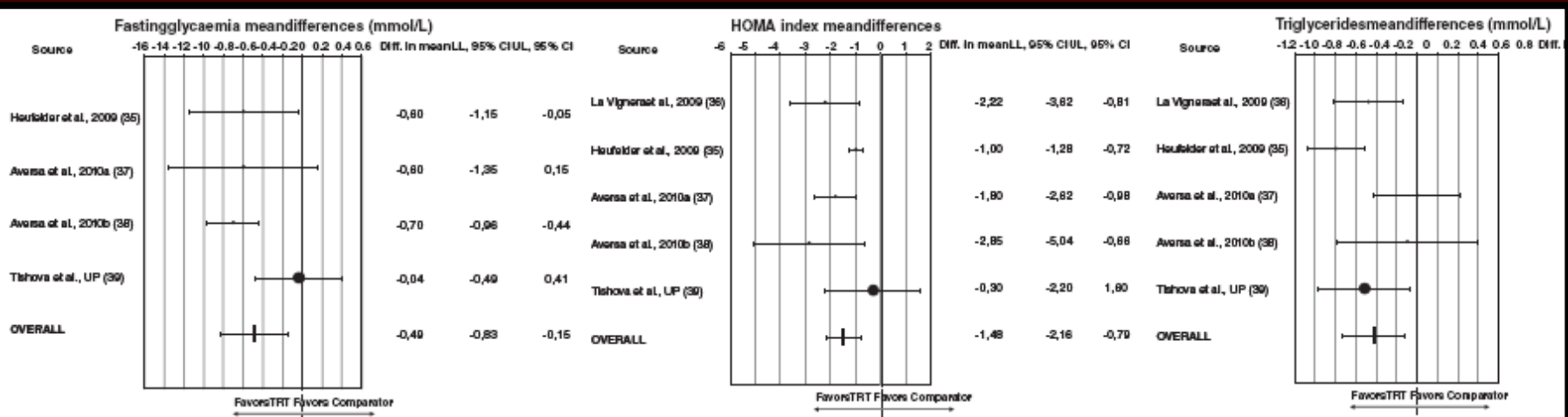
Meta-Analysis of 17 Randomized Controlled Trials (Isidori et al 2005)

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



# 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)



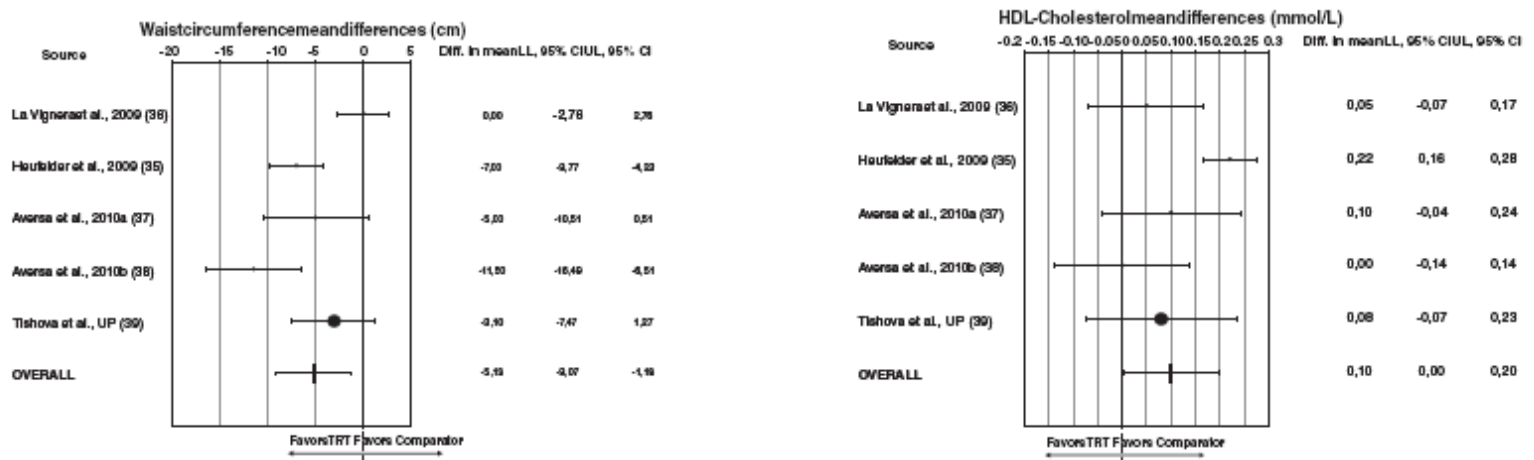
**Glycémie basale**

**Tour de taille**

**Resistance à Insuline  
(index HOMA)**

**HDL cholesterol**

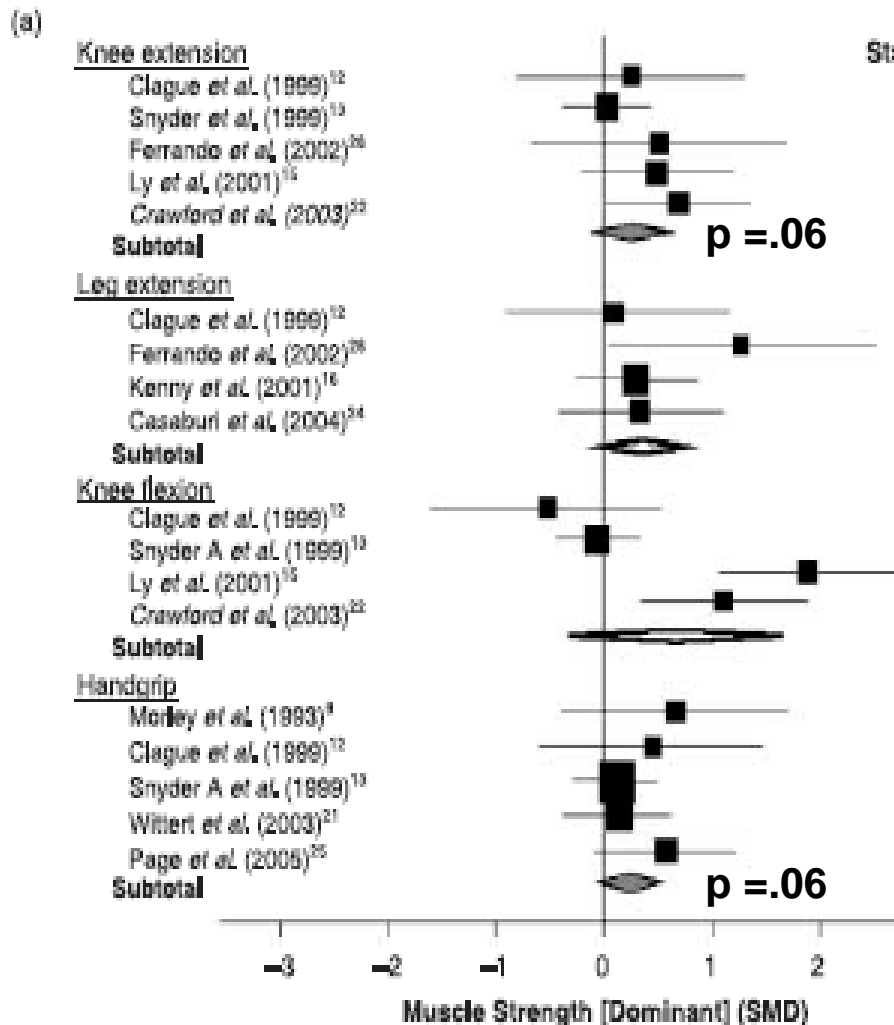
**Triglycérides**



# 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)**

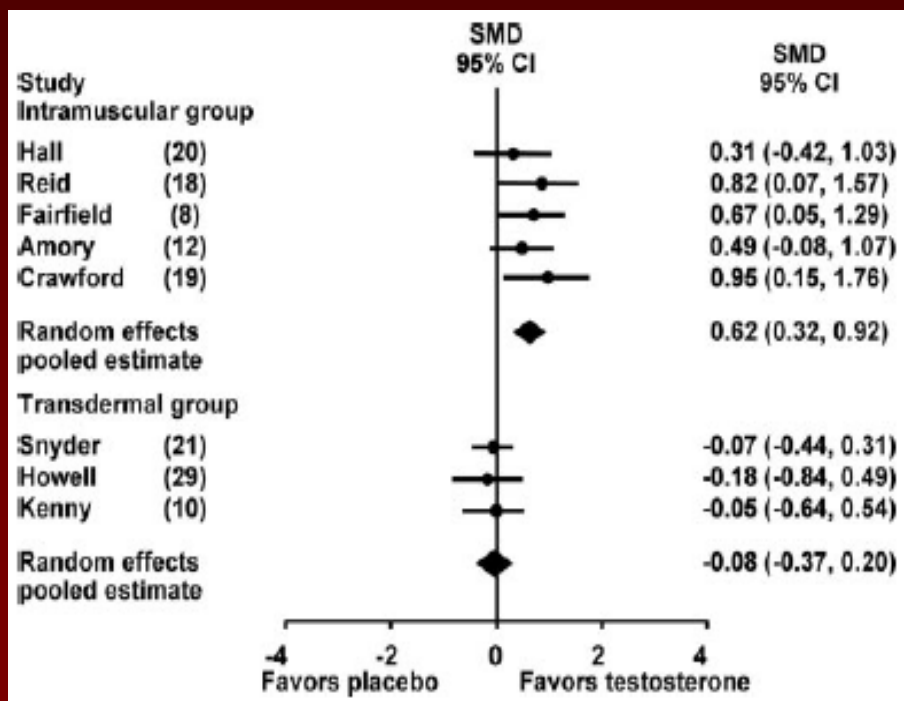


- Augmentation modérée mais significative de la force musculaire
- Effet plus important au niveau des membres inférieurs que des membres supérieurs
- Effet plus important des préparations injectables

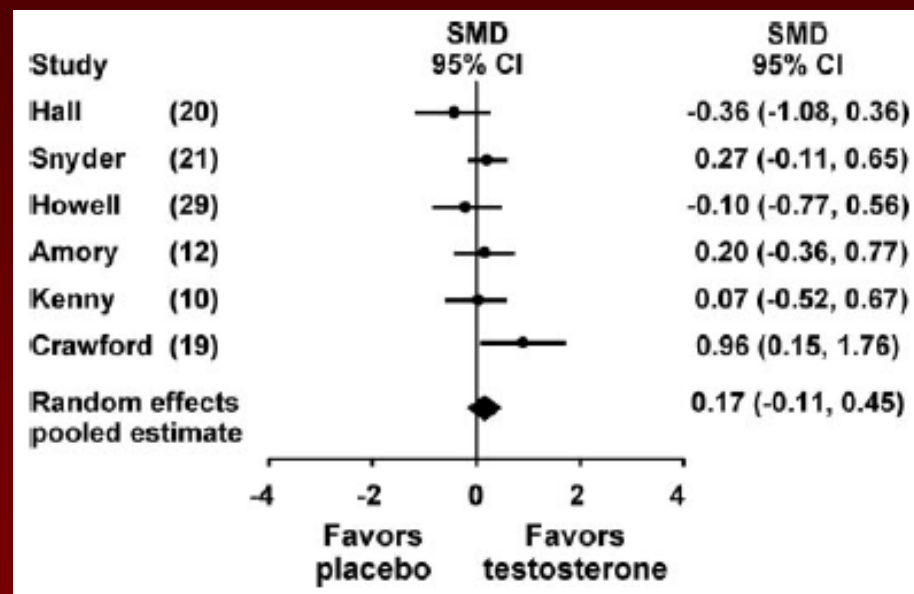
**CONCLUSION: l'effet sur la force musculaire est moins net qu'il ne l'est sur la masse musculaire mais il tend vers la significativité statistique**

**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**

**A quel prix ces bénéfices  
certains, mais modestes ?**

**Traitement par la testostérone après 50 ans:**

**Les risques prostatiques et  
cardiovasculaires**

# TESTOSTERONE ET SANTE PROSTATIQUE

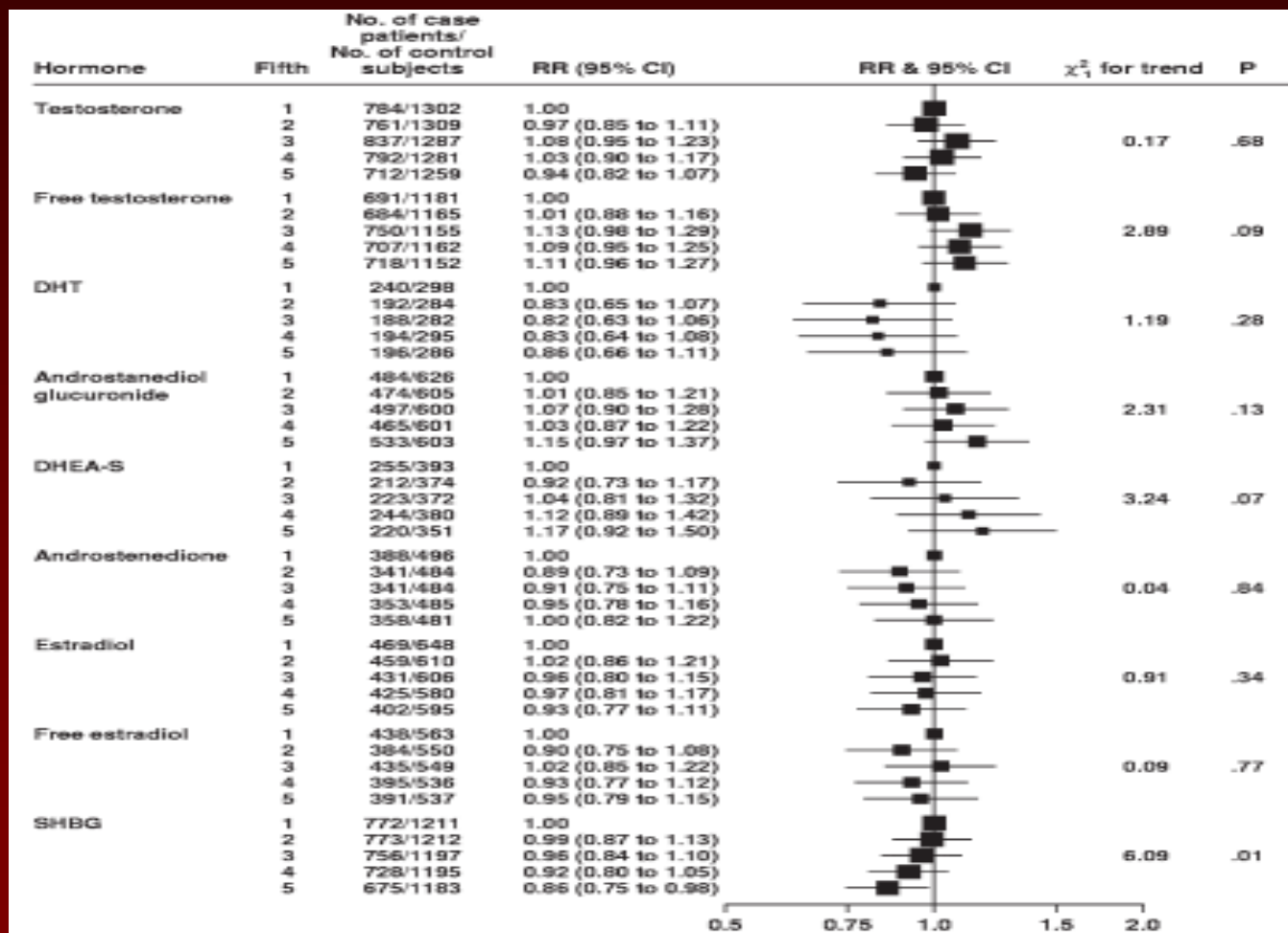
---

- ❑ Depuis l'article de Huggins et Hodge en 1941 suggérant une corrélation directe entre T et cancer de la prostate (PCa), la plupart des médecins se sont alignés sur le principe suivant:
  - Diminuer le niveau de la testostérone réduit le risque de PCa, ou conduit à une régression du Pca
  - Augmenter son niveau augmente le risque de Pca ou sa croissance
- ❑ Cependant de nombreuses observations cliniques sont en contradiction avec cette façon de voir les choses

# Analyse poolée de 18 études prospectives: aucune corrélation entre taux des 6 androgènes circulants et risque futur de cancer prostatique

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, n'a prédit le risque de cancer de la prostate

# Taux de T sérique inversement corrélés avec prévalence et sévérité du cancer prostatique

## □ Risque de PCa ↑ chez hommes avec T basse (LE3):

- **Corrélation inverse entre taux de T et prévalence du PCa occulte à la biopsie prostatique chez hommes avec PSA  $\leq$  4 ng/ml** (*Morgentaler et Rhoden 2006*)

## □ Sévérité du PCa ↑ chez hommes avec T basse (LE3):

### ➤ Une T basse est associée à:

- **Des scores de Gleason plus élevés** (*Schatzl et al 2001, Massengill et al 2003, Imamoto et al 2005, Issom-Batz et al 2005, Yamamoto et al 2007, Yano et al 2007*)
- **Un stade plus avancé lors de la découverte** (*Teloken et al 2005*)
- **Un risque de récurrence du PSA plus élevé** (*Yamamoto et al 2007*)
- **Une survie moindre** (*Ribeiro et al 1997*)
- **Mais études discordantes: taux plus élevés de T libre associés avec cancer plus agressif** (*Pierorazio 2010*)
- **Taux intraprostatiques DHT significativement plus bas chez les hommes avec PCa de haut grade** (*Nishimaya et al 2006*).

# **Biopsies prostatiques répétées chez hommes avec DT lié à l'âge recevant de la T ou un placebo pendant 6 mois** (*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 PCa chez 2 hommes sur 21 men dans le groupe T et 4 sur 19 dans le groupe placebo.**

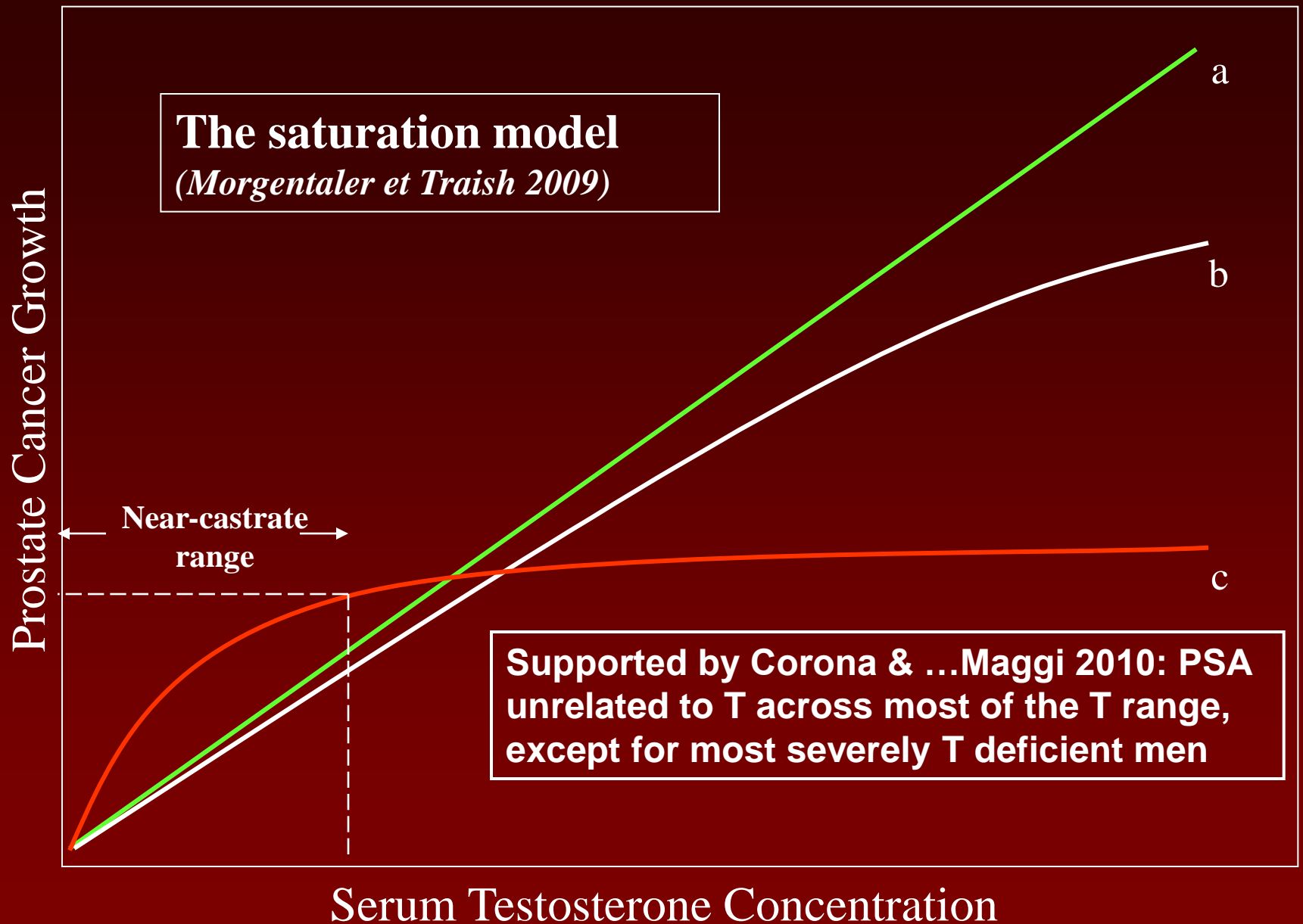
**Relative risks of prostatic adverse events associated with testosterone therapy in adult men of any age.**  
**Meta-Analysis of 51 randomized, placebo-controlled trials**

*(Fernandez-Balsells et al 2010)*

**No significant difference**

	<b>Relative Risk</b>	<b>95% Confidence Interval</b>
<b>PSA levels &gt; 4 ng/ml</b>	1.22	0.67-2.21
<b>Significant increase in PSA**</b>	1.56	0.87-2.80
<b>Prostate biopsy</b>	3.82	0.97-15
<b>Prostate cancer</b>	0.79	0.28-2.28
	<b>Weighted mean difference (mg/dl)</b>	
<b>PSA change</b>	0.10	-0.01-0.21

\*\* > 1.5 ng/ml



*Courtesy of A Morgentaler*

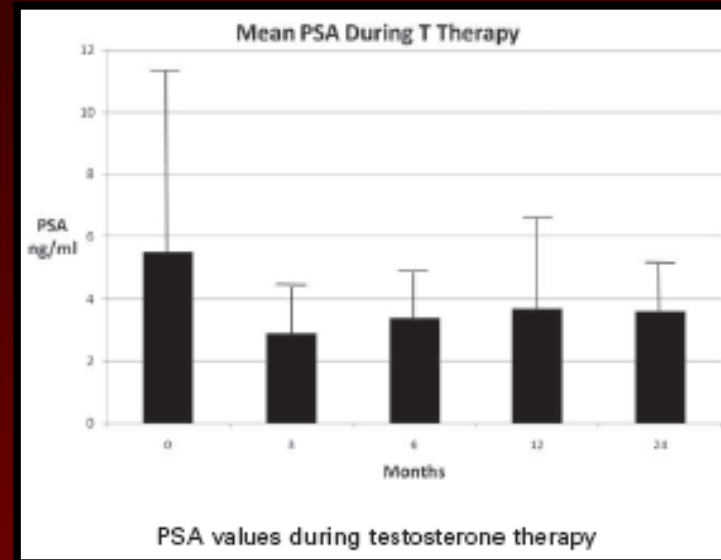
# Reports on the effects of TRT in men with symptomatic TD after curative PCa treatment

Treatment of prostate cancer	studies	patients	Follow-up (months)	Recurrence clinical	PSA
Radical prostatectomy (1-5)	5	116	1659 + study 1	0	1
Brachytherapy (6)	1	31	1860	0	0
Radiotherapy (5,7)	2	11	127	0	0
<b>All treatments</b>	<b>7</b>	<b>158</b>	<b>3646 + study 1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

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. Sarosdy 2007 (mixed with RT), 7. Morales et al 2009.

# Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer *(Morgentaler et al, J Urol 2011)*

- ❖ Retrospective study
- ❖ 13 symptomatic testosterone deficient men, mean age 58.8, undergoing active surveillance for prostate cancer, received T therapy for a median duration of 2.5 y
- ❖ Serum T 2.38 ng/ml at baseline, 6.64 on treatment
- ❖ No increase in mean prostate size
- ❖ No change in PSA
- ❖ Mean number of follow-up biopsies: 2
  - no cancer in 56%
  - 2 biopsies suggested upgrading, not confirmed at repeat biopsy or radical prostatectomy



# Sécurité prostatique: Recommandation 18

- ❑ Historiquement, l'administration d'androgènes a été absolument contraindiquée chez les hommes suspects de, ou avec ATCD, 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 cancer de la prostate ou sa progression chez l'homme non castré
- ❑ 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
- ❑ 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

# Traitement par la testostérone et risque cardiovasculaire

# ***Effects of testosterone therapy on cardiovascular risk factors in adult men of any age.***

***Meta-Analysis of 51 randomized, placebo-controlled trials***

***(Fernandez-Balsells et al 2010)***

	<b>Weighted mean difference (mg or g/dl)</b>	<b>95% Confidence Interval</b>	<b>Statistical significance</b>
<b>Fasting glucose (mg/dl)</b>	0.20	-0.02,0.43	<b>No</b>
<b>Triglycerides (mg/dl)</b>	-11.34	-26.86,4.17	<b>No</b>
<b>Total cholesterol (mg/dl)</b>	3.00	0.32-27.94	<b>No</b>
<b>LDL cholesterol (mg/dl)</b>	0.34	-4.53,5.21	<b>No</b>
<b>HDL cholesterol (mg/dl)</b>	-0.49	-0.85,-0.13	<b>Yes (↓)</b>
<b>Hematocrit (%)</b>	3.18	1.35,5.01	<b>Yes (↑)</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	0.8	0.45,1.14	<b>Yes (↑)</b>

**Relative risks (RR) of Adverse Events associated with testosterone therapy in adult men of any age.**  
**Meta-Analysis of 51 randomized, placebo-controlled trials**  
**(Fernandez-Balsells et al 2010)**

**Important patients clinical outcomes: no significant difference**

	<b>Relative Risk</b>	<b>95% Confidence Interval</b>
<b>All cause mortality</b>	1.12	0,70-1,81
<b>Arrhythmia</b>	3.00	0.32-27.94
<b>Coronary bypass surgery</b>	1.35	0.26-6,96
<b>Myocardial infarction</b>	0.91	0.29-2.82
<b>Newly diagnosed diabetes</b>	0.67	0.12-3.67
<b>Prostate biopsy</b>	3.82	0.97-15
<b>Prostate cancer</b>	0.79	0.28-2.28

## Traitement par la T et sécurité cardiovasculaire: Recommandation 26.

- ❑ Le traitement par la testostérone n'est pas associé à une augmentation marquée du risque cardiovasculaire jusque 36 mois d'utilisation, et peut être recommandé sur les bases habituelles. Cependant la possibilité qu'il induise une polyglobulie doit être prise en compte (GrB)
- ❑ Des résultats préliminaires suggèrent la possibilité d'effets bénéfiques du traitement par la T sur la fonction cardiovasculaire. Les données actuelles plaident en faveur d'essais cliniques de remplacement à long terme, randomisés contre placebo, chez des hommes hypogonadiques, avec évaluation de la morbidité et de la mortalité (GrA).

# Cardiovascular Adverse Events associated with T administration

*(Basaria et al NEJM 2010: TOM trial)*

- ❑ Parallel group, randomized, placebo-controlled, double blind
- ❑ 209 men  $\geq 65$ , mean 74 y, with limitations in mobility, and TT 1 to 3.5 ng/ml, mean 2.43, or FT < 50 pg/ml, mean 46 (high prevalence of chronic diseases)
- ❑ Randomized to T gel or placebo, starting from 10g/d, with titration to 5 or 15g/d to attain the target serum T of 5 to 10 ng/ml (mean  $5,74 \pm 4$  in T group vs  $2.92 \pm 1.6$  on Placebo)
- ❑ Trial discontinued early because significantly higher rate of CV related AEs in the T group (23/106 vs 6/103 in Plac. gr)
- ❑ Significantly greater improvement in leg press & chest press strength, and in stair climbing when carrying a load

# Données objectives quant à l'efficacité du traitement par la T chez l'homme > 50 ans

- ❑ ↑ désir sexuel et à un moindre degré érections (facteurs vasculaires associé)
- ❑ ↑ efficacité IPDE5 chez non-répondeurs avec DT
- ❑ Amélioration de la structure corporelle
  - ↓ masse grasse (moyenne -1.6 kg)
  - ↑ masse maigre (moyenne 1.6 kg)
  - Amélioration paramètres métaboliques (à confirmer)
  - ↑ modérée DMO rachis lombaire (mais non col fémoral)
- ❑ ↑ modérée et inconstante force musculaire
- ❑ D'autres bénéfices potentiels restent à confirmer

# Données objectives quant à sécurité d'emploi traitement par la T après 50 ans

- ❑ Dans ensemble données sont rassurantes, particulièrement en ce qui concerne:
  - Risque prostatique, probablement limité aux hypogonadismes sévères
  - Risque cardiovasculaire, à l'exception d'un essai ayant porté sur hommes > 65 ans, fragiles, avec nombreuses co-morbidités, et recherche de taux circulants relativement élevés (↑ effets indésirables cardio-vasculaires)
- ❑ Recul reste cependant limité
  - Durée maximum études randomisées 3 ans
  - Pas encore de résultats d'études prospectives ayant choisi comme critère principal critères cardiovasculaires et prostatiques
- ❑ La grande étude qui tranchera reste à réaliser

# Traiter le vieillissement de l'homme ne peut se limiter à donner de la testostérone

- Arrêt du tabac, réduction alcool,
- Alimentation équilibrée, perte de poids,
- Exercice physique régulier
- Sont encore plus essentiels et peuvent  $\uparrow$  T
- Cependant lorsque prescrit à bon escient le traitement par la T, éventuellement associé aux IPDE5 en cas de DE, améliore la qualité de vie
- Complications, essentiellement  $\uparrow$ Ht, sont prévisibles limitées et facilement gérables à condition d'un suivi biannuel ou annuel, selon la presque totalité des études de la littérature