

RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR  
LA PRISE EN CHARGE DU DEFICIT EN  
TESTOSTERONE

## Table des matières

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>II. OBJECTIFS DES RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>III. METHODOLOGIE</b> .....	<b>6</b>
RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....	7
1. Sources d'information.....	7
2. Stratégie de recherche.....	7
3. Résultats de la recherche .....	8
LES QUESTIONS CLINIQUES.....	9
<b>IV. DEFINITION</b> .....	<b>9</b>
<b>V. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>10</b>
RECOMMANDATIONS .....	10
<b>VI. SIGNES CLINIQUES D'APPEL</b> .....	<b>11</b>
RECOMMANDATIONS.....	12
<b>VII. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</b> .....	<b>13</b>
RECOMMANDATIONS.....	16
<b>VIII. CONDITIONS CLINIQUES PARTICULIERES</b> .....	<b>18</b>
CARDIO VASCULAIRE .....	18
1. DT et augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de toutes causes .....	18
2. Risque cardiovasculaire sous traitement par la testostérone.....	19
3. Traitements et évènements thromboemboliques.....	20
4. Recommandations.....	20
POLYGLOBULIE .....	21
1. Recommandation .....	21
SYNDROME D'APNEES/HYPOPNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAHOS).....	21
POPULATION PSYCHIATRIQUE .....	21
1. Testostérone et patients suivis en psychiatrie.....	21
2. Dépression et fonction cognitive .....	22
PROSTATE .....	22
1. Testostérone et adénome de la prostate .....	22
2. Testostérone et risque de survenue du cancer de la prostate .....	23
3. Prescription de testostérone chez les hommes ayant un antécédent de cancer de la prostate .....	23
4. Recommandations.....	23
<b>IX. TRAITEMENT PAR LA TESTOSTERONE</b> .....	<b>24</b>
BILAN PRE THERAPEUTIQUE.....	25

FORMES GALENIQUES .....	25
1. <i>Traitement par voie transdermique</i> .....	25
1. <i>Traitement par voie injectable</i> .....	26
2. <i>Traitement par voie orale</i> .....	26
CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT .....	27
EFFETS DU TRAITEMENT .....	30
1. <i>Effets sexuels</i> .....	30
2. <i>Effets sur l'érythropoïèse</i> .....	30
3. <i>Effets sur la densité osseuse</i> .....	30
4. <i>Effets métaboliques</i> .....	30
5. <i>Effets sur la dépression</i> .....	31
6. <i>Cinétique d'apparition des effets du traitement</i> .....	31
7. <i>Effets indésirables du traitement</i> .....	32
RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LA PRESCRIPTION DU TRAITEMENT .....	32
SURVEILLANCE DU TRAITEMENT .....	33
ALTERNATIVES AU TRAITEMENT ET CONSEILS D'HYGIENE DE VIE .....	34
<b>X. REFERENCES</b> .....	<b>35</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations. ....	6
<b>Tableau 2.</b> Signes cliniques évocateurs d'un DT .....	11
<b>Tableau 3.</b> Valeurs seuils permettant de retenir le diagnostic de DT selon les recommandations récentes.....	15
<b>Tableau 4:</b> Formulations disponibles en France. Avantages / inconvénients. ....	26
<b>Tableau 5 :</b> Contre-indications des traitements (ANSM et fiches VIDAL). ....	27
<b>Tableau 6 :</b> Comparaison des contre-indications au traitement selon les recommandations internationales. ....	28

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Organigramme décisionnel pour le diagnostic biologique du DT. ....	17
---	----

## I. INTRODUCTION

Il a été observé de longue date que chez l'homme, le vieillissement pouvait s'accompagner de symptômes évoquant un hypogonadisme [Walter 1932, Heller 1944]. On a parlé historiquement de « *male climacteric* », de « *male menopause* » ou encore d'« *andropause* ».

De nombreux travaux, en particulier ceux de Deslypere et Vermeulen, ont montré que les taux moyens de testostérone (T) plasmatique et libre chez des hommes de plus de 60 ans en bonne santé étaient significativement inférieurs à ceux d'hommes jeunes vivant dans des conditions identiques. Ce phénomène persistait, de manière inconstante, avec les variations nyctémérales de testostéronémie. Les auteurs ont pu mettre en évidence une corrélation linéaire négative significative entre l'âge et les taux plasmatiques de T reflétant une diminution des fonctions testiculaires [Deslypere 1984]. Ce phénomène est d'autant plus net si on s'adresse à la testostérone libre ou biodisponible en raison de l'augmentation concomitante de la SHBG. Le caractère progressif, partiel et inconstant de cette diminution des fonctions testiculaires contraste avec l'arrêt complet et définitif de la fonction ovarienne qui survient de manière systématique à la ménopause [Kaufman 2005]. C'est la raison pour laquelle le terme d'andropause n'a pas été considéré comme adapté pour désigner ce phénomène et diverses autres dénominations ont été proposées pour désigner l'altération des fonctions testiculaires liées à l'âge : *androgen deficiency in ageing male* (ADAM) ou *déficit androgénique lié à l'âge* (DALA), *partial androgen deficiency in ageing male* (PADAM), *late-onset hypogonadism* (LOH) ou *hypogonadisme de survenue tardive, testosterone deficiency syndrome* (TDS) ou *syndrome de déficit en testostérone* (SDT).

Dans ces recommandations, nous utiliserons le terme de déficit en testostérone (DT) qui est le plus unanimement reconnu.

Devant la réticence de certains praticiens à traiter le DT et la demande des patients non pris en charge, des spécialistes se sont réunis pour établir des recommandations basées sur les publications scientifiques validées.

Les premières recommandations françaises ont été publiées en 2003 dans la revue *Andrologie* [Buvat 2003] par un groupe d'experts de différentes disciplines : endocrinologie, urologie, sexologie, hormonologie, rhumatologie et cardiologie. Parallèlement, à la même époque, l'International Society for the Study of the Ageing Male (ISSAM) publiait des

recommandations [**Morales 2002**] qui ont été traduites et commentées pour la communauté française par un groupe multidisciplinaire d'experts français. Elles ont été publiées conjointement dans les Annales d'Endocrinologie [**Cuzin 2003**] et dans Progrès en Urologie [**Cuzin 2004**].

Quelques années plus tard (2008-2009), pour élargir la diffusion des informations, un groupe multidisciplinaire de 15 experts internationaux publiait au nom de 5 sociétés savantes internationales (International Society of Andrology, International Society for the Study of the Ageing Male, European Association of Urology, European Academy of Andrology and American Society of Andrology), le même article de recommandation dans 6 revues internationales [**Wang 2008, 2009b, a, Wang 2009c, d, Wang 2009e**]. Ces publications semblaient représenter un consensus solide entre les diverses spécialités.

Avec l'évolution des connaissances [**Kaufman 2019**], des actualisations des recommandations ont été publiées récemment par différents groupes d'experts [**Dean 2015, Lunenfeld 2015, Dohle 2016, Khera 2016, Hackett 2017d, Bhasin 2018, Mulhall 2018, Morgentaler 2019**]. Contrairement au consensus de 2008-2009, on constate l'apparition de petites divergences entre ces recommandations [**Kwong 2019, Park 2019, Salter 2019**].

Ceci nous a amené à examiner ces publications pour dégager un consensus adapté aux particularités françaises, tenant compte des données récentes de la littérature.

## II. OBJECTIFS DES RECOMMANDATIONS

Ce travail est destiné à l'ensemble de la communauté médicale française, praticiens formés ou non en médecine sexuelle.

Ses buts sont :

- Améliorer la reconnaissance du déficit en testostérone, son diagnostic et sa prise en charge.
- Mieux informer sur le déficit en testostérone (DT)
- Aider au diagnostic
- Mettre en place le traitement
- Assurer la surveillance du traitement
- Définir les bonnes pratiques pour éviter les mésusages de la testostérone.

Ces recommandations sont destinées à la prise en charge du déficit en testostérone de l'homme adulte de plus de 40 ans. Sont exclus les hypogonadismes de l'adulte jeune.

### III. METHODOLOGIE

Les recommandations ont été élaborées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique. Il a réuni un panel d'experts, de différentes disciplines, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations proposées ont pu être classées en grades A, B, C ou AE.

*Tableau 1. Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations.*

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 1</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Études de fort niveau de preuve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de forte puissance.</li> <li>• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés.</li> <li>• Analyse de décision basée sur des études bien menées.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>A</b></p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 2</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Études de niveau intermédiaire de preuve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais comparatifs randomisés de faible puissance.</li> <li>• Études comparatives non randomisées bien menées.</li> <li>• Études de cohorte.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>

<p style="text-align: center;"><b>Niveau 3</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Études de moindre niveau de preuve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études cas-témoins.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>C</b></p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve</p>
<p style="text-align: center;"><b>Niveau 4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Études de moindre niveau de preuve</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études comparatives comportant des biais importants</li> <li>• Études rétrospectives</li> <li>• Séries de cas.</li> </ul>	
<p style="text-align: center;">-</p> <p style="text-align: center;"><b>Absence d'études scientifiques sur le sujet</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>AE</b></p> <p>Accord entre Experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture.</p> <p><i>L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.</i></p>

### *RECHERCHE DOCUMENTAIRE*

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques pour la période 2000 à 2019 inclus.

#### *1. Sources d'information*

Bases de données bibliographiques :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis)

Autres sources :

- Cochrane Library (Grande-Bretagne)
- Sociétés savantes compétentes

#### *2. Stratégie de recherche*

Les termes de recherche utilisés pour rechercher les RPC publiées sur la période de 2000 à 2019 étaient :

*("Androgens/deficiency"[Mesh] OR "Hypogonadism"[Mesh] OR "androgen deficiency"[Title] OR "hypogonadism"[Title]) AND "Male"[Mesh]) AND ("Guideline"[Publication Type] OR*

"Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Evidence-Based Practice"[Mesh] OR "Guideline Adherence"[Mesh] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Health Planning"[Mesh] OR "General Practice"[Mesh] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2019/06/30"[PDAT])) AND (French[lang] OR English[lang]) AND "male"[MeSH Terms])

Les termes de recherche sont, soit issus des descripteurs du MESH pour MEDLINE, soit des termes du titre ou du résumé (mots libres) pour toutes les bases. Seules les références en langue anglaise ou française ont été prises en compte. La première étape de la méthode d'adaptation de recommandations consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique (RPC) existantes.

### 3. Résultats de la recherche

Les différentes étapes de recherche ont conduit à des chevauchements bibliographiques, ce qui explique qu'une référence puisse être comptabilisée plusieurs fois. La recherche sur la base de données MEDLINE a privilégié la sensibilité et a permis d'identifier 151 références. Les recherches bibliographiques complémentaires ciblées ont permis de retrouver 4 références supplémentaires (3 RPC + 1 article comparatifs de RPC existantes). Après examen dans un premier temps des titres et des résumés, 99 références ont été classées hors sujet ou hors du champ strict de ces recommandations.

La deuxième étape consiste à sélectionner les RPC les plus pertinentes au regard des questions cliniques à adapter en contexte local.

La troisième étape consiste à évaluer le contenu des RPC sélectionnés au travers de la grille AGREE II [Agree Collaboration 2001], y compris la méthodologie, les questions cliniques, les articles retenus, les synthèses, les conclusions et les recommandations formulées.

Au total, 10 RPC ont été évaluées à travers la grille AGREE II. Parmi ces RPC, 4 se sont révélées pertinentes pour l'adaptation. La bibliographie de ces RPC a constitué la base de références complémentaires pour l'adaptation. Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon MÉTHODE ET PROCESSUS D'ADAPTATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE EXISTANTE publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 [**Haute Autorité de Santé 2007**]. Cette base de références a été complétée par des articles considérés comme pertinents par le groupe d'experts, notamment au sein de la littérature la plus récente.

Le groupe a délimité le champ de ces recommandations, et proposé des professionnels de santé susceptibles de participer aux groupes de relecture.

### *LES QUESTIONS CLINIQUES*

Le groupe d'experts en charge de la rédaction des recommandations a déterminé les questions cliniques suivantes :

1. Définir le déficit en testostérone
2. Connaître l'épidémiologie
3. Savoir reconnaître les signes d'appel cliniques
4. Savoir faire le diagnostic biologique
5. Connaître les particularités de certaines populations cliniques
6. Savoir traiter le déficit en testostérone
7. Savoir organiser le suivi et évaluer l'efficacité et la tolérance.

## **IV. DEFINITION**

Le DT est une entité reconnue qui a fait l'objet de nombreuses recommandations internationales par différentes sociétés scientifiques [**Dean 2015, Lunenfeld 2015, Dohle 2016, Khera 2016, Hackett 2017d, Bhasin 2018, Mulhall 2018, Morgentaler 2019, Shin 2019**].

Le DT est caractérisé par des signes et des symptômes cliniques associés à une diminution des concentrations ou de l'activité des androgènes sériques. Les hommes atteints de DT présentent souvent des symptômes sexuels, d'où son importance pour les spécialistes de la médecine sexuelle. [**Khera 2016**]. Le DT peut également avoir des effets négatifs sur de

multiples autres fonctions et entraîner une baisse importante de la qualité de vie. [Dean 2015, Khera 2016, Dohle 2017a] (N2, Grade B).

## V. EPIDEMIOLOGIE

Trois études en population générale font référence : L'étude Massachusetts Male Ageing Study (MMAS) [Araujo 2004], l'étude BACH 1 [Araujo 2007] et la *European Male Ageing Study* (EMAS) [Wu 2010].

La prévalence du DT varie selon les études publiées de 2 à 18% en fonction de l'âge, des populations étudiées et de critères diagnostics [Dean 2015].

### RECOMMANDATIONS

#### Recommandation

Un dépistage systématique du DT dans la population générale n'est pas recommandé (AE).

Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence du DT dans les circonstances suivantes :

- Maladies métaboliques associées à l'insulinorésistance : obésité, syndrome métabolique (SMET), diabète de type 2 (DT2) [Corona 2011]. Les résultats de l'étude HIM (Hypogonadism In Male) ont montré que 50% des hommes diabétiques avaient un DT [Mulligan 2006].
- Maladies cardio-vasculaires : hypertension, maladie coronarienne, cérébro-vasculaire, insuffisance cardiaque chronique, fibrillation auriculaire.
- Antécédents andrologiques : cryptorchidie, antécédent de cancer du testicule, varicocèle, hypotrophie testiculaire quelle qu'en soit la cause, syndrome de Klinefelter (dans ce cas, l'hypogonadisme est souvent diagnostiqué chez l'homme jeune.
- Autres maladies chroniques : Maladie pulmonaire obstructive chronique, apnées du sommeil, insuffisance rénale terminale, cirrhose, ostéoporose, arthrite rhumatoïde, HIV, cancer, dépression, blessés médullaires [Behnaz 2017].

- Certains traitements : corticoïdes, opioïdes [Ajo 2017], antipsychotiques, anticonvulsivants thérapie anti rétrovirale, chimiothérapie, radiothérapie.

### Recommandations

La recherche d'un DT est recommandée en cas de signes ou symptômes évocateurs dans les populations sus -citées (AE)

## VI. SIGNES CLINIQUES D'APPEL

Le DT peut se manifester, sur le plan clinique, par différents symptômes d'importance et de spécificité variables selon les individus et l'importance du déficit hormonal. Ils peuvent concerner la fonction sexuelle, mais ce n'est pas toujours le cas [Khera 2016, Hackett 2017d, Bhasin 2018]. Ces symptômes sont regroupés dans le tableau 2 [Wu 2010, Khera 2016, Dohle 2017b, Hackett 2017d].

Tableau 2. Signes cliniques évocateurs d'un DT

Sexuels	Physiques
Diminution du désir et de l'activité sexuelle	Fatigue
Pensées sexuelles moins fréquentes	Gynécomastie
Dysfonction érectile	Diminution de la masse musculaire
Diminution ou absence d'érections spontanées	Bouffées de chaleur
Hypospermie Troubles du sommeil	
Éjaculation retardée	Diminution de la pilosité
Petits testicules Ostéoporose,	
Infertilité	Diminution de la taille
Puberté retardée	Fractures pathologiques
Cardiométaboliques	Psychologiques
Augmentation de l'IMC * ou obésité	Anxiété, irritabilité, humeur dépressive
Obésité viscérale	Diminution de la sensation de bien être
Syndrome métabolique	troubles cognitifs (concentration, mémorisation verbale et spatiale)
Résistance à l'insuline et diabète type 2	

\*IMC index de masse corporelle ; Synthèse des données des articles [Wu 2010, Buvat 2013, Khera 2016, Dohle 2017b, Hackett 2017d]

Les troubles sexuels sont souvent le signe d'appel principal amenant au diagnostic de DT car la T régule toute la fonction sexuelle masculine (désir, excitation, plaisir et orgasme) [Buvat 2013]. Les symptômes les plus évocateurs sont la baisse du désir sexuel et la disparition des érections spontanées nocturnes. Les symptômes non sexuels les plus évocateurs étant la fatigue et la perte de la force musculaire. L'augmentation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est souvent retrouvée. Une obésité, en particulier viscérale, un syndrome métabolique, une insulino-résistance et/ou un diabète de type 2 sont également des circonstances évocatrices. Sur le plan psychologique, on retrouve souvent une humeur dépressive, de l'anxiété, une irritabilité ou plus simplement diminution de la sensation de bien-être.

### RECOMMANDATIONS

#### Recommandations

Les signes cliniques évocateurs d'un DT sont :

- Dysfonction sexuelle : baisse du désir sexuel, dysfonction érectile, diminution des érections spontanées (N1, Grade A). Inefficacité ou de perte d'efficacité des IPDE5 sur la dysfonction érectile (AE)
- Fatigue, troubles du sommeil, perte de force physique, perte d'énergie et de motivation, humeur dépressive (N1, Grade B).
- Bouffées de chaleur et changements sur le plan cognitif et de la mémoire (N3, Grade C).
- Obésité viscérale et diminution de la masse musculaire et de la densité minérale osseuse (N1, Grade A)
- Diminution de la pilosité, diminution de la taille des testicules, gynécomastie (N1, grade B).
- Tous ces symptômes ne sont pas forcément présents de manière simultanée et leur intensité est variable selon les individus (N2, Grade D).

## VII. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il y a différentes **formes circulantes de la T** :

- La T totale (TT)
- La T libre (TL)
- La T biodisponible (TBD)

Dans le sang, la T se lie avec (1) la SHBG (*Sex Hormon Binding Globulin*) avec une forte affinité, et (2) l'albumine avec une faible affinité, et un petit pourcentage de T circule sous forme libre (T libre ou TL). La T biodisponible (TBD) correspond à la somme TL + T liée à l'albumine. La TL diffuse dans les cellules cibles, et la fraction liée à l'albumine se libère facilement pour diffuser dans les cellules cibles. Par contre, la T liée à la SHBG ne diffuse quasiment pas. Ainsi la TL et la TBD sont les fractions circulantes les plus représentatives de la T qui va agir sur les cellules cibles.

Il faut tout de même garder à l'esprit que les taux de T ne peuvent être qu'un reflet approximatif de l'effet de la T, dans la mesure où les récepteurs tissulaires ne sont pas pris en compte.

Les dosages de la TL et de la TBD permettent de s'affranchir des variations de la SHBG, qui sont fréquentes [**Goldman 2017**]:

- La SHBG augmente avec l'avancée en âge, en cas de déficit pondéral, d'hépatopathie, de prise d'anticonvulsivants, d'hyperthyroïdie, de traitement œstrogénique.
- La SHBG diminue en cas d'obésité, insulino-résistance, syndrome néphrotique, hypothyroïdie, traitement par glucocorticoïdes, progestatifs, stéroïdes androgéniques, insuffisance hépatique.

Les recommandations internationales ont proposé d'utiliser en première intention le dosage de T totale avec des seuils variables (Tableau 3). Ce choix peut être motivé par le fait qu'il s'agit de la méthode de dosage la plus répandue et la plus facilement réalisable partout. Toutefois, une majorité des recommandations [**Lunenfeld 2013, Dohle 2016, Hackett 2017d,**

**Morgentaler 2019]** signalent les écueils du dosage de T totale et indiquent que pour des valeurs limites il convient d'envisager les variations de la SHBG.

**Tableau 3.** Valeurs seuils permettant de retenir le diagnostic de DT selon les recommandations récentes.

Références	Société ou Groupe d'Experts	Seuil de T totale justifiant un traitement	Conditions alternatives justifiant un traitement
<b>Dean et al., 2015</b>	ISSM (International Society for Sexual Medicine)	T totale < 2,3 ng/ml - 8 nmol/l	T totale < 3,5 ng/ml - 12 nmol/l et SHBG > Nle ou Symptômes
<b>Lunenfeld et al., 2015</b>	ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male)	T totale < 3,5 ng/ml - 12 nmol/l	T BioD ou T libre < Nle
<b>Khera et al., 2016</b>	ICSM (International Consultation for Sexual Medicine)	T totale < 3,5 ng/ml - 12 nmol/l	Symptômes
<b>Dohle et al., 2016</b>	EAU (European Association of Urology)	T totale < 2,3 ng/ml - 8 nmol/l	T totale < 3,5 ng/ml - 12 nmol/l et T libre calculée < 220 pmol/l
<b>Hackett et al., 2017</b>	BSSM (British Society for Sexual Medicine)	T totale < 2,3 ng/ml - 8 nmol/l	T totale < 3,5 ng/ml - 12 nmol/l et T libre calculée < 225 pmol/l ou LH > Nle
<b>Bhasin et al., 2018</b>	Endocrine Society	T totale < 2 ng/ml - 6,9 nmol/l	T libre calculée < Nle
<b>Mulhall et al., 2018</b>	AUA (American Urological Association)	T totale < 3,00 ng/ml - 10,4 nmol/l	-
<b>Morgentaler et al., 2019</b>	ICSM (International Consultation for Sexual Medicine)	T totale < 3,5 ng/ml - 12 nmol/l	T libre ou T bioD < Nle

## RECOMMANDATIONS

### Recommandations

La présentation clinique peut aider au diagnostic. On ne conseille pas l'application rigide d'un seuil diagnostique basé sur les valeurs de T totale. (N2, Grade B)

Les symptômes de DT correspondent plus aux concentrations de T libre ou bio disponible qu'aux concentrations de T totale (N2, Grade B).

L'interprétation clinique de la T totale est perturbée par la variabilité interindividuelle importante des concentrations de SHBG (N2, Grade B)

Le diagnostic de DT peut être fait sur la base des concentrations de TL ou de TBD, même si les concentrations de T totale apparaissent normales (N2, Grade B). A titre indicatif, le seuil de 3,5 ng/ml ou 12 nmol/l peut être utilisé en pratique.

Un test thérapeutique empirique par la T peut être proposé sur une durée de 6 mois chez un homme présentant des symptômes évocateurs de DT mais présentant des concentrations de T totale ou libre en apparence normale. Le traitement devrait être arrêté après 6 mois si aucune amélioration des symptômes n'a été obtenue (N4, Grade C)

Nous recommandons 2 dosages le matin à jeun à 1 mois d'intervalle. (AE)

Nous proposons d'utiliser comme valeur de référence les valeurs des hommes jeunes (20 à 40 ans) (AE)

En accord avec les recommandations récentes nous préconisons une démarche diagnostique en 2 temps :

- 1) Une première détermination de la concentration de TL ou TBD est demandée devant une symptomatologie évocatrice.

2) Si la valeur est basse ou douteuse, un deuxième dosage sera demandé en même temps que des dosages complémentaires : LH, Prolactine, PSA, Hématocrite/Hémoglobine.

Le dosage de la LH permet de différencier les hypogonadismes d'origine testiculaire qualifiés d'hypogonadismes hypergonadotropes ou primaires (avec élévation de LH), des hypogonadismes d'origine hypothalamo-hypophysaires qualifiés d'hypogonadismes hypogonadotropes ou secondaires. Par contre, une valeur normale de LH peut coexister avec une carence en T, en particulier chez l'homme âgé, chez qui une insuffisance gonadotrope relative peut expliquer que la LH n'augmente pas malgré un DT.

Une élévation de la prolactine doit avant tout être recontrôlée par un dosage réalisé en milieu de matinée après 20 à 30 mn de repos. L'hyperprolactinémie confirmée s'accompagne généralement d'une diminution des gonadotrophines incite à rechercher une pathologie hypothalamo-hypophysaire par IRM, des dosages thyroïdiens et demander un avis spécialisé.

incite à rechercher une pathologie hypothalamo-hypophysaire par IRM et demander un avis spécialisé.

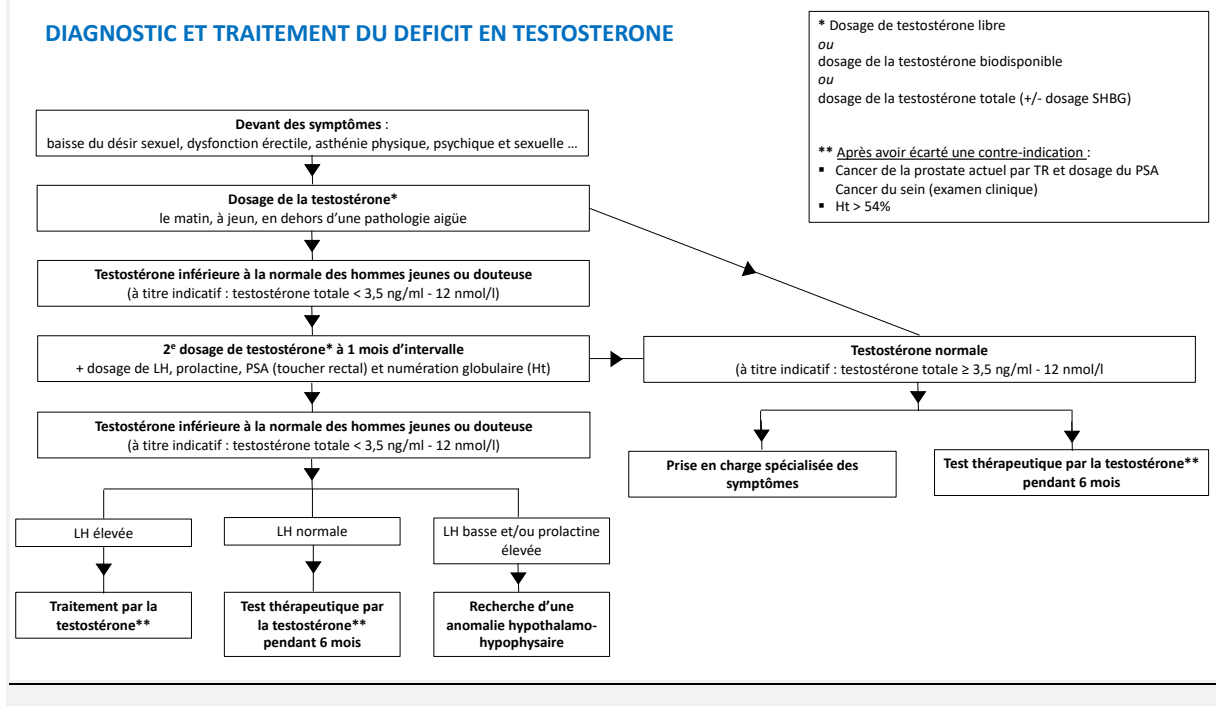
La recherche d'un DT implique une évaluation prostatique par toucher rectal et dosage du PSA de façon à avoir une évaluation basale (qui sera utile pour le suivi) et pour éliminer un cancer de la prostate. En cas de doute, prendre un avis urologique.

La T ayant un effet érythropoïétique, une numération globulaire est indiquée pour dépister une éventuelle polyglobulie préexistante et surtout pour avoir des valeurs d'hématocrite et d'hémoglobine avant traitement, permettant la surveillance.

Nous proposons l'algorithme décisionnel suivant pour le diagnostic biologique du DT (**Figure 1**)

*Figure 1. Organigramme décisionnel pour le diagnostic biologique du DT.*

## DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU DEFICIT EN TESTOSTERONE



## VIII. CONDITIONS CLINIQUES PARTICULIERES

### CARDIO VASCULAIRE

Ce chapitre vise à faire le point sur les liens entre T et risque cardio vasculaire (CV), selon deux thématiques : (1) la relation entre un faible taux de testostérone et la morbi-mortalité CV et (2) la relation entre traitement par T et risque CV.

#### 1. DT et augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de toutes causes

De nombreuses études épidémiologiques longitudinales et méta-analyses ont fourni des preuves de l'association entre le DT et une augmentation de la mortalité cardio vasculaire (CV) et de toutes causes, [Haring 2010, Araujo 2011, Ruige 2011, Muraleedharan 2013, Yeap 2014, Daka 2015, Hackett 2017a], notamment chez le diabétique de type 2 [Muraleedharan 2013], en dépit de l'absence de preuves d'un lien physiopathologique [Hackett 2016a, 2017a].

Des études ont révélé des corrélations inverses entre taux de T et sévérité de la maladie CV [Haider 2014, Hackett 2016c]. Certains auteurs ont conclu qu'une T basse pouvait être un « marqueur » de la maladie CV [Muraleedharan 2013]. Cependant, ces études ne permettent pas de déterminer si une T totale ou TL basse était cause ou conséquence de la maladie CV [Hackett 2016a].

## 2. Risque cardiovasculaire sous traitement par la testostérone

Certaines études avaient conclu à une association significative entre le traitement par la testostérone et l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, ou la mortalité [Basaria 2010] [Hackett 2017a]. Une alerte importante concernant le traitement par T chez les hommes âgés a notamment suivi l'arrêt prématuré de l'essai « *Testosterone in older Male with Mobility Limitations (TOM)* » [Basaria 2010] qui portait sur des hommes âgés traités par des doses supraphysiologiques de T, et dans lequel les auteurs ont observé une augmentation des événements CV dans le groupe traité. Cependant, ces événements ont été jugé comme ayant une signification discutable, et se sont principalement produits chez les sujets recevant les doses les plus élevées [Traish 2014a, Hackett 2017a]. En conclusion, le faible niveau de preuve de la littérature ne permet pas de statuer sur un éventuel sur-risque cardiovasculaire chez les patients traités par la testostérone.

A l'opposé plusieurs études suggèrent une réduction du risque cardiovasculaire lors du traitement par la T d'hommes présentant un DT [Hackett 2016b, Hackett 2017b, Traish 2017] [Baillargeon 2014, Sharma 2015, Anderson 2016, Wallis 2016, Cheetham 2017], notamment chez les hommes diabétiques de type 2 [Shores 2012, Muraleedharan 2013, Haider 2014]. Plusieurs méta-analyses [Corona 2013, Alexander 2017] ont conclu que le traitement par la T n'était pas associé à une augmentation du risque d'événements CV ou de la mortalité. Une autre méta-analyse récente, [Corona 2018, Rastrelli 2018] a même conclu que le traitement par la T était associé à une réduction de la mortalité globale et CV. De plus, un rôle protecteur du traitement par la T sur la morbidité CV était visible chez les patients obèses. Ces données présentent les preuves les plus convaincantes à ce jour de l'innocuité (voire d'un bénéfice) cardio vasculaire du traitement par la T, avec une diminution de la mortalité quand le DT est clairement défini et traité jusqu'à un remplacement à un niveau physiologique. Cela suggère que les études ayant eu des résultats inverses avaient pu inclure des patients chez lesquels l'indication thérapeutique et/ou traitement et/ou le suivi n'avait pas été correctement menés. Il n'est d'autre part pas exclu que la possibilité qu'un risque accru ait été lié au déficit en testostérone et non à son traitement [Hackett 2016c].

### 3. Traitements et évènements thromboemboliques

Certaines études ont suggéré que le risque thromboembolique veineux (TEV) peut être augmenté en présence d'une thrombophilie même sans hématoците augmenté, surtout dans les 6 premiers mois après le début du traitement [Baillargeon 2015, Glueck 2016, Martinez 2016, Walker 2019]

Cependant, les études cas-témoins et pharmaco-épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque thromboembolique veineux (TEV) sous traitement [Baillargeon 2015, Martinez 2016].

Une revue systématique avec méta analyses récente ayant inclus six essais randomisés (n=2 236) et 5 études observationnelles (n=1 249 640) n'a pas montré de preuve d'une association statistiquement significative entre le TEV et la T [Houghton 2018]. L'association est demeurée non significative lorsque l'analyse a été stratifiée par type d'étude : ECR (2,05, IC à 95 % 0,78-5,39) ; cohorte (1,06, IC à 95 % 0,85-1,33) ; et cas-témoins (1,34, IC à 95 % 0,78-2,28). Le risque global de biais était modéré.

Par précaution, la FDA a cependant demandé aux fabricants d'inclure un avertissement sur le risque de TEV pour les produits contenant de la T.

### 4. Recommandations

#### Recommandations

Les cliniciens doivent informer les patients avec un DT qu'une T basse est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire. (N2 ; Grade B)

Il convient d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaires avant de commencer le traitement par T, et ainsi d'optimiser la prévention secondaire chez les hommes atteints d'une maladie CV établie (N1a ; Grade A)

Le traitement par la T ne semble pas associé à un risque accru de MCV (N1, Grade A), il pourrait même apporter des bénéfices cardiovasculaires (N1, Grade A)

Par précaution, le traitement par la T ne doit pas être administré pendant une période de trois à six mois chez les patients après un événement cardiovasculaire. (AE)

Le traitement par la T améliore un certain nombre de paramètres métaboliques associés à un risque accru de MCV, tels que la masse grasse, la dyslipidémie et la résistance à l'insuline (N1, Grade A)

Les patients doivent être informés que la littérature actuelle n'apporte pas la preuve d'un lien entre traitement par la T et survenue d'événements thromboemboliques veineux. (N1 ; Grade A)

### *POLYGLOBULIE*

La prescription de T augmente l'hémoglobine et l'hématocrite par un mécanisme complexe, impliquant l'inhibition de l'hepcidine [Bachman 2010]. L'action de la T sur la sécrétion d'érythropoïétine est controversée [Maggio 2013] [Bachman 2010]. Les périodes où la T est à un taux supraphysiologique (comme c'est le cas par exemple dans les suites immédiates d'une injection) en serait responsable.

#### *1. Recommandation*

##### **Recommandation**

Un taux d'hématocrite supérieur à 54% contre-indique l'initiation d'un traitement par la T (AE)

### *SYNDROME D'APNEES/HYPOPNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAHOS)*

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre des recommandations de dépistage du DT en cas de SAHOS, et concernant la prescription de T dans cette population.

### *POPULATION PSYCHIATRIQUE*

#### *1. Testostérone et patients suivis en psychiatrie*

Les patients traités en psychiatrie peuvent présenter des signes non spécifiques de baisse de T indissociables de ceux des troubles de l'humeur et de l'anxiété. De plus, plusieurs médicaments couramment prescrits en psychiatrie entraînent également une diminution du

taux de testostérone, notamment les opioïdes et de nombreux antidépresseurs [Smith 2018].

Plusieurs auteurs [Dean 2015, Lunenfeld 2015, Smith 2018] propose que les patients suivis en psychiatrie pour dépression et symptômes neuro-végétatifs associés soient soumis à un dépistage des symptômes sexuels, et recommandent de réaliser un dosage de testostérone totale matinale pour les personnes présentant au moins 3 symptômes sexuels.

## 2. *Dépression et fonction cognitive*

Le traitement par la T réduit les symptômes de dépression chez les hommes hypogonadiques, y compris ceux d'âge moyen atteints de syndrome métabolique [Giltay 2010], ceux présentant un DT et ceux utilisant des antidépresseurs [Khera 2012].

L'effet de la T sur la fonction cognitive demeure controversé [Morley 1997, Maggio 2012].

### *Recommandations*

#### **Recommandations**

La recherche d'un DT est souhaitable chez les patients présentant un état dépressif. (AE)

Le traitement par la T chez les hommes présentant une dépression, peut être évalué et surveillé de la même manière que chez les autres hommes. (AE)

Les psychiatres doivent rester impliqués dans la gestion des hommes ayant des symptômes dépressifs et un DT (AE)

## *PROSTATE*

Ce chapitre a pour but de faire le point sur les relations entre T et pathologies prostatiques bénignes ou malignes.

### 1. *Testostérone et adénome de la prostate*

De nombreuses études et méta-analyses n'ont montré aucune aggravation des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) chez les hommes traités par testostérone [Sih 1997, Marks 2006, Kenny 2010, Baas 2016, Kohn 2016, Yucel 2017, Haider 2018, Shim 2018].

Des données récentes tendraient même à montrer que la supplémentation en T pouvait avoir un effet positif sur certains symptômes de l'HBP [DeLay 2016, Okada 2018].

Le traitement par testostérone ne semble pas augmenter la proportion d'hommes ayant des SBAU sévères. [Snyder 2014].

La supplémentation en T n'entraîne qu'une augmentation limitée et initiale (dans les 6 premiers mois) du volume prostatique et du PSA [Okada 2018].

#### 2. *Testostérone et risque de survenue du cancer de la prostate*

Le traitement par T ne paraît pas augmenter le risque de développer un cancer de la prostate. [Santella 2019]. Une étude de cohorte portant sur 38 340 hommes a montré que le risque de diagnostiquer un cancer de la prostate était plus faible chez les hommes traités par testostérone que chez les hommes hypogonadiques non traités, et une durée plus longue de traitement par testostérone était associée à une plus grande réduction du risque de diagnostic. [Wallis 2016].

Les hommes ayant un cancer de la prostate et une testostérone basse paraissent avoir un risque augmenté de cancer agressif, (Gleason élevé, stades avancés) [Stattin 2004, Severi 2006].

#### 3. *Prescription de testostérone chez les hommes ayant un antécédent de cancer de la prostate*

Le rôle de la T dans le développement et la progression du cancer de la prostate est controversé depuis la première description en 1941 par Huggins et Hodges de l'effet de la castration sur le cancer de la prostate [Huggins 1941].

Le modèle de saturation, initialement décrit par Morgentaler et Traish postule que les récepteurs des androgènes dans la prostate sont saturés à des niveaux relativement faibles de T, et donc qu'une supplémentation en T supérieure au seuil de saturation ne semble pas favoriser la croissance d'un cancer de la prostate [Morgentaler 2009].

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses preuves cliniques ont validé ce modèle [Khera 2011].

Plusieurs études rétrospectives tendent à démontrer l'innocuité de la supplémentation en T chez les hommes ayant eu une prostatectomie radicale, une radiothérapie ou une surveillance active [Pastuszak 2013, Pastuszak 2015, Kacker 2016].

#### 4. *Recommandations*

---

### Recommandations

L'HBP contrôlée n'est pas une contre-indication au traitement par T puisque les symptômes du bas appareil urinaire ne sont pas aggravés sous traitement, même s'ils sont sévères. (N2, Grade B)

Le traitement par la T entraîne une augmentation du PSA, limitée et initiale (dans les 6 premiers mois) . (N3, Grade C)

Le traitement par la T ne paraît pas augmenter le risque de survenue d'un cancer de la prostate (N2, GB).

Les hommes ayant un cancer de la prostate et une testostérone basse paraissent avoir un risque augmenté de cancer agressif, (Gleason élevé, stades avancés) (N3, Grade C)

En cas de difficulté d'interprétation, un avis urologique doit être demandé. (AE)

L'évaluation du risque prostatique d'un homme ayant un déficit en T comporte un toucher rectal et un dosage de PSA, tout comme pour les hommes n'ayant pas de déficit en T, et ceci lors de l'évaluation initiale ou du suivi sous traitement. (AE)

Un traitement par la T peut être envisagé chez les hommes qui ont eu une prostatectomie radicale avec une histologie favorable (des marges saines, vésicules séminales et ganglions lymphatiques négatifs), une tumeur de bas risque ou de risque intermédiaire et qui présentent un PSA post-opératoire indétectable, ceci dans le cadre d'un projet personnalisé de soin, et après un intervalle de sécurité d'au moins 1 an. (AE)

De même, un traitement par T peut être envisagé au cas par cas dans les situations suivantes :

- Après radiothérapie externe ou curiethérapie, avec ou sans antécédent de traitement androgéno-suppresseur, après obtention du PSA nadir et tumeur de bas risque ou intermédiaire (AE).
- Cancer en surveillance active. (AE)

Les patients présentant un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique, ne doivent pas être traités, en dehors des protocoles de recherche. (AE)

## IX. TRAITEMENT PAR LA TESTOSTERONE

La prise en charge du DT a pour objectif l'amélioration symptomatique avec le moins d'effets secondaires possibles. Elle inclue des modifications du mode de vie et une optimisation des comorbidités. Elle prend en compte les contre-indications aux traitements. La prise de

décision doit être partagée avec le patient dans le choix de la formulation appropriée [Dean 2015, Hackett 2017d, Bhasin 2018, Dohle 2018, Mulhall 2018, Kwong 2019].

Le traitement par la T est un traitement de substitution hormonale, au long cours. En France, 5 spécialités sont disponibles (**Tableau 4**). Elles diffèrent selon leur formulation, leur mode d'administration, et l'intervalle de leur utilisation.

Il est à noter que la première prescription est restreinte en France, limitée actuellement aux spécialistes en urologie, endocrinologie et gynécologie. Le renouvellement du traitement, par contre, n'est pas restreint.

Le répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que les fiches VIDAL des différentes préparations ne tiennent pas compte des recommandations internationales, en particulier en ce qui concerne les contre-indications au traitement, qui par ailleurs peuvent être discordantes d'une formulation à l'autre. (**Tableau 5**).

Ce chapitre abordera : le bilan pré thérapeutique, les formes galéniques disponibles, les contre-indications, les effets du traitement, les effets indésirables. Seront présentées enfin les recommandations internationales et les recommandations supplémentaires du groupe.

### *BILAN PRE THERAPEUTIQUE*

Le bilan pré thérapeutique d'un patient devant recevoir un traitement par la T est clinique et biologique :

Sur le plan clinique : un examen général, de la prostate par toucher rectal, une palpation mammaire et testiculaire. (AE)

Sur le plan biologique : le dosage de la T, du PSA, et de l'Hb/Ht. (AE)

### *FORMES GALENIQUES*

#### *1 Traitement par voie transdermique*

Ces formulations permettent d'obtenir un taux de testostérone stable pour 24 heures [Swerdloff 2000]. Ce sont des gels hydro alcooliques, conçus pour être utilisés quotidiennement. Leur efficacité et sécurité est bien documentée [Gooren 2004, Buvat

**2013]**. Après application, le gel sèche en quelques minutes et la baignade est possible 2 heures après. Ces formulations ont pour inconvénient le risque de transfert et d'irritation cutanée.

2 produits sont disponibles en France :

- ANDROGEL<sup>®</sup> 16,2 mg/gel en flacon pompe. La posologie initiale recommandée est de 2 pressions (40,5 mg de T) appliquées le matin tous les jours, puis sera adaptée en fonction du résultat.
- FORTIGEL<sup>®</sup> 2% en flacon doseur. La posologie initiale recommandée est de 6 pressions (60 mg de T) appliquées le matin tous les jours, puis sera adaptée en fonction du résultat.

### *1. Traitement par voie injectable*

L'administration de T par voie intramusculaire (solution huileuse). 2 types d'injections sont disponibles :

- L'ENANTATE de TESTOSTERONE dosé à 250 mg/ml (ANDROTARDYL<sup>®</sup>) : après injection, des taux supra physiologiques sont obtenus en quelques jours puis diminuent en 2 à 3 semaines. La posologie initiale est d'une injection toutes les 2 à 4 semaines, puis adaptée en fonction du résultat.
- L'UNDECANOATE de TESTOSTERONE (NEBIDO<sup>®</sup>), dosé à 1000 mg/4ml est de longue durée d'action, les injections étant renouvelées toutes les 10 à 14 semaines sauf pour la 2eme injection qui sera pratiquée 6 semaines après la 1<sup>ère</sup>. Cette posologie sera puis adaptée en fonction du résultat

### *2. Traitement par voie orale*

L'UNDECANOATE de TESTOSTERONE (PANTESTONE<sup>®</sup>) se présente sous forme de capsules molles dosées à 40 mg en boîtes de 60, sous plaquettes. La posologie initiale est de 3 à 4 capsules par jour pendant 2 à 3 semaines puis adaptée en fonction du résultat. Elles doivent être prises au cours d'un repas pour favoriser l'absorption qui se fait par les lymphatiques intestinaux, ce qui évite la dégradation hépatique. Les capsules doivent être avalées sans être croquées avec, si besoin, de l'eau ou une autre boisson.

*Tableau 4: Formulations disponibles en France. Avantages / inconvénients.*

PRODUIT	VOIE	POSOLOGIE	AVANTAGES	INCONVENIENTS
TESTOSTERONE 1,62 % gel (ANDROGEL <sup>®</sup> )	Voie cutanée	2 pressions par jour (40,5 mg de T)	Concentrations stables  Moins de polyglobulies qu'avec les formes injectables	Risque de transfert  Risque d'irritation cutanée  Pas de prise en charge SS.
TESTOSTERONE 2 % gel (FORTIGEL <sup>®</sup> )	Voie cutanée	6 doses par jour (60 mg de T)	Concentrations stables  Moins de polyglobulies qu'avec les formes injectables	Risque de transfert  Risque d'irritation cutanée  Pas de prise en charge SS.
TESTOSTERONE ENANTATE 250 mg/1 ml sol inj (ANDROTARDYL <sup>®</sup> )	Intra musculaire	1 injection de 1ml (250 mg) toutes les 2 à 4 semaines	Injections espacées de 2 à 4 semaines  Prise en charge SS	Variabilité des taux dans l'intervalle des injections.
TESTOSTERONE UNDECANOATE 1 000 mg/4 ml sol inj (NEBIDO <sup>®</sup> )	Intra musculaire	1 ampoule toutes les 12 semaines sauf pour la 2 <sup>e</sup> injection qui sera pratiquée à 6 semaines de la 1 <sup>e</sup> .	Espacement des injections	Pas de prise en charge SS
TESTOSTERONE UNDECANOATE 40 mg caps molle (PANTESTONE <sup>®</sup> )	Voie orale	2 capsules 3 fois par jour au cours d'un repas.	Facilité de la voie orale  Prise en charge SS	Absorption variable selon la teneur en lipides des repas  Fluctuation des concentrations plasmatiques

### CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT

En France, les contre-indications indiquées par l'ANSM et le VIDAL sont fonction de la spécialité. Elles sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Contre-indications des traitements (ANSM et fiches VIDAL).

PRODUIT	CONTRE INDICATIONS ANSM et VIDAL
TESTOSTERONE 1,62 % gel (ANDROGEL <sup>®</sup> )	En cas de cancer de la prostate ou de carcinome mammaire, suspecté ou confirmé. En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

TESTOSTERONE 2 % gel (FORTIGEL <sup>®</sup> )	En cas de cancer de la prostate ou de carcinome mammaire, suspecté ou confirmé ; En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
TESTOSTERONE ENANTATE 250 mg/1 ml sol inj (ANDROTARDYL <sup>®</sup> )	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Cancer androgéno-dépendant de la prostate ou du sein chez l'homme. Adénome prostatique. Hypercalcémie associée à une tumeur maligne. Tumeur hépatique ou antécédents de tumeur hépatique. Insuffisance cardiaque, rénale ou hépatiques sévères.
TESTOSTERONE UNDECANOATE 1 000 mg/4 ml sol inj (NEBIDO <sup>®</sup> )	Cancer androgénodépendant de la prostate ou des glandes mammaires chez l'homme ; Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques ; Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
TESTOSTERONE UNDECANOATE 40 mg caps molle (PANTESTONE <sup>®</sup> )	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Présence ou antécédent de cancer de la prostate ou de cancer du sein. Adénome prostatique suspecté ou confirmé. Présence ou antécédent de tumeur hépatique. En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'huile de ricin.

Les recommandations internationales divergent légèrement en ce qui concerne les contre-indications. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

*Tableau 6 : Comparaison des contre-indications au traitement selon les recommandations internationales.*

	ISSM 2015	CMAJ 2015	BSSM 2017	AUA 2018	ES 2018	EAU 2018
<b>Fertilité</b>	Désir de paternité	Désir de paternité	Désir de paternité	Désir de paternité	Désir de paternité	Désir de paternité
<b>Cancer de la prostate</b>	Cancer de la prostate actuel ou antécédent de cancer de la prostate	Risque élevé de récurrence d'un cancer de la prostate  Cancer de la prostate	Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique	A discuter au cas par cas	Antécédents de cancer de la prostate; nodule prostatique, induration ; PSA > 4 ng/mL ou > 3	Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique

		métastatique			ng/mL chez les patients à risque élevé	
<b>Cancer du sein</b>	Cancer du sein masculin	Cancer du sein masculin	Cancer du sein masculin	Cancer du sein masculin	Cancer du sein masculin	Cancer du sein masculin
<b>Hypertrophie bénigne de la prostate</b>			Troubles du bas appareil urinaire graves (IPSS > 19)		Troubles du bas appareil urinaire graves (IPSS > 19) <sup>v</sup>	
<b>Hématocrite</b>	polycythémie, érythrocytose		Hct > 54 %		Hct > 48 %, thrombophilie	Hct >54%
<b>Apnées</b>	Apnées du sommeil graves non traitées ;		Apnées du sommeil graves non traitées		Apnées du sommeil graves non traitées	
<b>Cardiovasculaires</b>			Insuffisance cardiaque de classe IV selon la NYHA	Dans les 3 à 6 mois suivant l'événement cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque non maîtrisée, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral dans les 6 derniers mois	Insuffisance cardiaque NYHA classe IV
<b>Autres</b>	Affection non maîtrisée mettant la vie en danger	Aucune amélioration malgré un essai de traitement adéquat		Aucune amélioration malgré un essai de traitement adéquat		Aucune amélioration malgré un essai de traitement adéquat

Les points de convergence sont les suivants :

- Désir actuel de paternité [Dean 2015, Morales 2015, Hackett 2017d, Bhasin 2018, Dohle 2018, Mulhall 2018].
- Cancer de la prostate actuel [Dean 2015, Morales 2015, Hackett 2017d, Bhasin 2018, Dohle 2018, Mulhall 2018].
- Cancer du sein de l'homme [Dean 2015, Morales 2015, Hackett 2017d, Bhasin 2018, Dohle 2018, Mulhall 2018].
- Polyglobulie : il n'y a pas de consensus quant au seuil du taux d'hématocrite au-delà duquel le traitement est contre indiqué [Kwong 2019].
- Syndrome d'apnées du sommeil (SAHOS) grave non traité [Dean 2015, Hackett 2017d, Bhasin 2018].

- Évènement cardiovasculaire dans les 3 à 6 derniers mois et maladie cardiovasculaire non contrôlée [Dean 2015, Hackett 2017d, Bhasin 2018, Dohle 2018, Mulhall 2018].

## *EFFETS DU TRAITEMENT*

### *1. Effets sexuels*

Le traitement par la T peut améliorer le désir, la qualité de l'érection et d'autres symptômes sexuels (N1, Grade A).

Le traitement par la T peut améliorer la fonction érectile chez les hommes pour qui les IPDE5 ont été inefficaces (N2, Grade B).

### *2. Effets sur l'érythropoïèse*

Les taux de T doivent être déterminés chez les hommes présentant une anémie inexpliquée (N2, Grade B).

Le traitement par la T doit être considéré comme un traitement possible de l'anémie (N2, Grade B).

### *3. Effets sur la densité osseuse*

La densité osseuse par absorptiométrie biphotonique (densitométrie osseuse) devrait être envisagée chez les hommes de plus de 50 ans ayant eu un diagnostic de DT et présentant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose (AE).

Les taux de T devraient être déterminés chez les hommes présentant des fractures pour de faibles traumatismes (N2, Grade C).

Le traitement par la T augmente la DMO et la solidité des os (N2, Grade A).

La réduction de la masse osseuse peut être une indication raisonnable de traitement par la T, même chez un homme asymptotique avec un déficit en T (N2, Grade C).

### *4. Effets métaboliques*

Le rôle des androgènes dans le métabolisme est d'une importance capitale, avec des implications cliniques concernant le syndrome métabolique, l'obésité, la résistance à l'insuline (IR), le DT2 et les changements dans la composition corporelle et les paramètres anthropométriques.

Le DT est associé à une réduction de la masse maigre, à une augmentation de la masse grasse, à l'hyperglycémie, à l'hyperlipidémie et à l'insulinorésistance, ce qui contribue à de nombreux dysfonctionnements métaboliques, dont le syndrome métabolique. Un grand nombre d'études, y compris des essais cliniques randomisés, des études d'observation et de registre, ainsi que des méta-analyses, ont documenté le fait que le DT est un facteur de risque indépendant pour le syndrome métabolique [Laaksonen 2004, Antonio 2015].

De plus, il existe une relation complexe et multifactorielle entre le DT et l'obésité, ce qui donne à penser que la relation entre DT et l'obésité est bidirectionnelle [Kelly 2013, Traish 2015]. Il existe des preuves considérables qui suggèrent que le traitement par la T améliore les composantes du syndrome métabolique, améliore les profils lipidiques, réduit la glycémie et l'hémoglobine glyquée (HbA1c), améliore la sensibilité à l'insuline, réduit l'inflammation, diminue la tension artérielle systolique et diastolique et améliore les fonctions cardiométaboliques [Traish 2014b, Saad 2016, Anaissie 2017, Traish 2017].

#### *Recommandations*

##### **Recommandations**

Le traitement par la T entraîne une réduction de la masse grasse et augmentation de la masse maigre (N1, Grade A).

Le traitement par la T peut avoir un rôle à jouer dans la gestion des troubles métaboliques y compris l'obésité (N3, Grade C).

#### *5. Effets sur la dépression*

Les effets positifs de la T sur les symptômes dépressifs commencent généralement à se faire sentir au bout de 3 à 6 semaines, mais il faut le plus souvent de 18 à 30 semaines pour que le patient ressente une amélioration significative [Saad 2011].

#### *6. Cinétique d'apparition des effets du traitement*

Dans les 3 premiers mois, on note une amélioration du désir sexuel et de l'état général. A partir de 3 mois, il y a un effet sur l'humeur alors que l'effet sur la masse grasseuse s'installe aux alentours de 6 mois, de même que sur l'insulinorésistance. La densité minérale osseuse est améliorée à partir de 9 mois.

Ceci implique que le traitement par la T doit se concevoir comme un traitement au long cours, à adapter à chaque patient, en fonction de l'efficacité clinique et des contrôles biologique [Lunenfeld 2015].

### 7. Effets indésirables du traitement

Les effets indésirables graves liés au traitement par la T sont rares. Ils sont plus significatifs chez les patients âgés et dépendent souvent du mode d'administration. Certains événements indésirables sont liés à des taux supra physiologiques et peuvent être réduits ou disparaître en ajustant la dose ou en passant à une formulation différente [Khera 2016].

Les injections intramusculaires sont associées à une douleur au site d'injection, à des changements d'humeur, d'énergie et de désir sexuel et, rarement, à une toux immédiatement après l'injection. [Hackett 2017c].

Les gels transdermiques comportent un risque théorique de transfert interpersonnel, d'irritation de la peau et de fluctuation de l'absorption [Hackett 2017c].

D'autres effets secondaires peuvent survenir, indépendamment de la formulation : une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine (plus fréquente chez les hommes âgés traités avec des préparations de T injectable) [Wylie 2010], une gynécomastie, un œdème, et de l'acné [Hackett 2017c].

Les hommes obèses sont plus susceptibles de développer des effets indésirables du traitement par la T que les hommes de poids normal [Wylie 2010].

## RECOMMANDATIONS GENERALES SUR LA PRESCRIPTION DU TRAITEMENT

- **Recommandations internationales retenues par le groupe [Khera 2016] [Mulhall 2018] [Morgentaler 2019]**

- Les préparations disponibles sont efficaces et sûres (N1, Grade A).
- Le prescripteur doit avoir une bonne connaissance des avantages et inconvénients de chaque préparation (N2, Grade C).
- Le patient doit participer activement au choix de son traitement (N2, Grade C)

- Les cliniciens devraient discuter du risque de transfert avec les patients utilisant des gels / crèmes à la testostérone. (N1, Grade A)

### Recommandations supplémentaires du groupe

Les fiches cliniques de l'ANSM et du Vidal ne sont pas homogènes entre les différents traitements. Il est à noter qu'elles ne suivent pas les recommandations internationales en ce qui concerne les contre-indications (**Tableau 5**). En particulier, le groupe d'experts souligne l'absence de mise à jour sur certaines contre-indications qui ne sont pas retenues dans les différentes recommandations : adénome de prostate, antécédent de cancer de prostate traité avec succès, toxicité hépatique et pathologies cardiovasculaires (se reporter au paragraphe sur les populations particulières).

- *Le groupe recommande une révision de ces mentions concernant les contre-indications et précautions d'emploi afin de tenir compte des données actuelles de la littérature.*
- *Le groupe recommande d'adapter les posologies en fonction des résultats cliniques et biologiques.*

### SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance d'un patient sous traitement par la T est clinique et biologique. Elle évalue l'effet du traitement et vérifie l'absence d'effets indésirables. (AE)

La surveillance se fait à 3, 6 et 12 mois de traitement, puis au-delà, tous les ans (grade 2-B) [Khera 2016, Hackett 2017d].

Sur le plan clinique, le suivi nécessite un examen de la prostate par toucher rectal, et une palpation mammaire (sensibilité des mamelons, apparition d'une gynécomastie, recherche d'un nodule) tous les ans. (AE)

La surveillance biologique comporte : le dosage de la T, du PSA, et de l'Hb/Ht. (AE)

L'objectif du traitement est de rétablir le niveau de T sérique dans la fourchette moyenne normale des hommes jeunes. (AE)

Un calendrier optimal de surveillance du niveau de T sérique dépend de la formulation du traitement utilisé. (AE)

Pour les patients utilisant une voie transdermique, le prélèvement sanguin doit être fait entre 2 et 4 heures après l'application. (AE)

Pour les patients utilisant les injections intramusculaires, le dosage de contrôle doit être effectué à mi-distance entre 2 injections. (AE)

L'hématocrite doit toujours rester inférieur à 54% (N2, Grade B). Il est à noter que l'augmentation de l'hématocrite est plus fréquente chez les patients traités par injections.

En cas de dépassement, il convient d'ajuster les prises de testostérone, ou de changer de forme galénique, ou de faire des phlébotomies, voire même d'interrompre le traitement jusqu'à retrouver une valeur normale. (AE)

Les hommes présentant une augmentation jugée inquiétante du PSA doivent être explorés pour exclure un cancer de la prostate. (AE)

Il n'est pas nécessaire de vérifier la glycémie et le bilan lipidique pour la surveillance standard (N2, Grade A)

La surveillance hépatique n'apparaît pas nécessaire dans le suivi (N2, Grade A).

En cas d'épisode thromboembolique, il est recommandé d'arrêter le traitement par testostérone et de démarrer une anticoagulation. (AE)

Chez les sujets qui auraient une diminution de la DMO avant la mise en place du traitement par testostérone, un contrôle absorptiométrique (densitométrie osseuse) est indiqué après 1 à 2 ans de traitement. (AE)

#### *ALTERNATIVES AU TRAITEMENT ET CONSEILS D'HYGIENE DE VIE*

Il n'est pas recommandé de réaliser de traitement par T chez les hommes ayant un projet de paternité car l'apport en T exogène provoque une diminution de la spermatogénèse (Grade A)

Il n'est pas recommandé de prescrire de la dihydrotestostérone (ANDRACTIM®) ou de la déhydroépiandrostérone (DHEA) pour le traitement du DT. (AE)

Il est recommandé d'instaurer le traitement par la T, en association avec des conseils de perte de poids, de modification du mode de vie, reprise d'une activité physique régulière et le traitement des comorbidités (N2, Grade A)

Les patients doivent être informés que la perte de poids et la modification du mode de vie n'ont pas démontré une amélioration significative des symptômes cliniques à eux seuls. (AE)

## X. REFERENCES

- Agree Collaboration (2001). "Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument." <http://www.agreecollaboration.org/>.
- Ajo, R., A. Segura, L. Mira, M. D. Inda, R. Alfayate, A. Sanchez-Barbie, C. Margarit and A. M. Peiro (2017). "The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD)." *Aging Male* **20**(1): 1-8.
- Alexander, G. C., G. Iyer, E. Lucas, D. Lin and S. Singh (2017). "Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Am J Med* **130**(3): 293-305.
- Anaissie, J., N. H. Roberts, P. Wang and F. A. Yafi (2017). "Testosterone Replacement Therapy and Components of the Metabolic Syndrome." *Sex Med Rev* **5**(2): 200-210.
- Anderson, J. L., H. T. May, D. L. Lappe, T. Bair, V. Le, J. F. Carlquist and J. B. Muhlestein (2016). "Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System." *Am J Cardiol* **117**(5): 794-799.
- Antonio, L., F. C. Wu, T. W. O'Neill, S. R. Pye, E. L. Carter, J. D. Finn, M. K. Rutter, M. R. Laurent, I. T. Huhtaniemi, T. S. Han, M. E. Lean, B. G. Keevil, N. Pendleton, G. Rastrelli, G. Forti, G. Bartfai, F. F. Casanueva, K. Kula, M. Punab, A. Giwercman, F. Claessens, B. Decallonne, D. Vanderschueren and E. S. Group (2015). "Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men." *J Clin Endocrinol Metab* **100**(4): 1396-1404.
- Araujo, A. B., J. M. Dixon, E. A. Suarez, M. H. Murad, L. T. Guey and G. A. Wittert (2011). "Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis." *J Clin Endocrinol Metab* **96**(10): 3007-3019.
- Araujo, A. B., G. R. Esche, V. Kupelian, A. B. O'Donnell, T. G. Travison, R. E. Williams, R. V. Clark and J. B. McKinlay (2007). "Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men." *J Clin Endocrinol Metab* **92**(11): 4241-4247.
- Araujo, A. B., A. B. O'Donnell, D. J. Brambilla, W. B. Simpson, C. Longcope, A. M. Matsumoto and J. B. McKinlay (2004). "Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study." *J Clin Endocrinol Metab* **89**(12): 5920-5926.
- Baas, W. and T. S. Kohler (2016). "Testosterone Replacement Therapy and BPH/LUTS. What is the Evidence?" *Curr Urol Rep* **17**(6): 46.
- Bachman, E., R. Feng, T. Travison, M. Li, G. Olbina, V. Ostland, J. Ulloor, A. Zhang, S. Basaria, T. Ganz, M. Westerman and S. Bhasin (2010). "Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis." *J Clin Endocrinol Metab* **95**(10): 4743-4747.
- Baillargeon, J., R. J. Urban, Y. F. Kuo, K. J. Ottenbacher, M. A. Raji, F. Du, Y. L. Lin and J. S. Goodwin (2014). "Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy." *Ann Pharmacother* **48**(9): 1138-1144.

Baillargeon, J., R. J. Urban, A. Morgentaler, C. J. Glueck, G. Baillargeon, G. Sharma and Y. F. Kuo (2015). "Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy." Mayo Clin Proc **90**(8): 1038-1045.

Basaria, S., A. D. Coviello, T. G. Travison, T. W. Storer, W. R. Farwell, A. M. Jette, R. Eder, S. Tennstedt, J. Ulloor, A. Zhang, K. Choong, K. M. Lakshman, N. A. Mazer, R. Miciek, J. Krasnoff, A. Elmi, P. E. Knapp, B. Brooks, E. Appleman, S. Aggarwal, G. Bhasin, L. Hede-Brierley, A. Bhatia, L. Collins, N. LeBrasseur, L. D. Fiore and S. Bhasin (2010). "Adverse events associated with testosterone administration." N Engl J Med **363**(2): 109-122.

Behnaz, M., Z. Majd, M. Radfar, H. Ajami, M. Qorbani and A. Kokab (2017). "Prevalence of androgen deficiency in chronic spinal cord injury patients suffering from erectile dysfunction." Spinal Cord **55**(12): 1061-1065.

Bhasin, S., J. P. Brito, G. R. Cunningham, F. J. Hayes, H. N. Hodis, A. M. Matsumoto, P. J. Snyder, R. S. Swerdloff, F. C. Wu and M. A. Yialamas (2018). "Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." J Clin Endocrinol Metab **103**(5): 1715-1744.

Buvat, J., P. Costa, T. Flam, F. Giuliano, J.-M. Kuhn, E. Legrand, H. Lejeune, S. Mimoun, M. Roger and S. Weber (2003). "Réflexion multidisciplinaire sur la prise en charge du déficit androgénique lié à l'âge." Andrologie **13**(1): 11.

Buvat, J., M. Maggi, A. Guay and L. O. Torres (2013). "Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment." J Sex Med **10**(1): 245-284.

Cheetham, T. C., J. An, S. J. Jacobsen, F. Niu, S. Sidney, C. P. Quesenberry and S. K. VanDenEeden (2017). "Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency." JAMA Intern Med **177**(4): 491-499.

Corona, G., M. Monami, G. Rastrelli, A. Aversa, A. Sforza, A. Lenzi, G. Forti, E. Mannucci and M. Maggi (2011). "Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study." Int J Androl **34**(6 Pt 1): 528-540.

Corona, G., G. Rastrelli, G. Di Pasquale, A. Sforza, E. Mannucci and M. Maggi (2018). "Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies." J Sex Med **15**(9): 1260-1271.

Corona, G., G. Rastrelli and M. Maggi (2013). "Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **27**(4): 557-579.

Cuzin, B., F. Giuliano, C. Jamin, J. J. Legros, H. Lejeune, J. M. Rigot and M. Roger (2003). "[Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: the official guidelines of the International Society for the Study of the Study of the Aging Male (ISSAM) with comments]." Ann Endocrinol (Paris) **64**(4): 289-304.

Cuzin, B., F. Giuliano, C. Jamin, J. J. Legros, H. Lejeune, J. M. Rigot, M. Roger and M. International Society for the Study of the Aging (2004). "Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme : recommandations officielles de l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) et commentaires." Prog Urol **14**(1): 1-14.

Daka, B., R. D. Langer, C. A. Larsson, T. Rosen, P. A. Jansson, L. Rastam and U. Lindblad (2015). "Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus." BMC Endocr Disord **15**: 35.

Dean, J. D., C. G. McMahon, A. T. Guay, A. Morgentaler, S. E. Althof, E. F. Becher, T. J. Bivalacqua, A. L. Burnett, J. Buvat, A. El Meliegy, W. J. Hellstrom, E. A. Jannini, M. Maggi, A. McCullough, L. O. Torres and M. Zitzmann (2015). "The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men." J Sex Med **12**(8): 1660-1686.

DeLay, K. J. and T. S. Kohler (2016). "Testosterone and the Prostate: Artifacts and Truths." Urol Clin North Am **43**(3): 405-412.

Deslypere, J. P. and A. Vermeulen (1984). "Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity." J Clin Endocrinol Metab **59**(5): 955-962.

Dohle, G., S. Arver, C. Bettocchi, T. Jones and S. Kliesch (2017a). "European Association of Urology Guidelines on Male Hypogonadism."

Dohle, G., S. Arver, C. Bettocchi, T. Jones and S. Kliesch (2018). "Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology 2018." Available at: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Hypogonadism-2018-large-text.pdf>.

Dohle, G., S. Arver, C. Bettocchi, T. Jones, S. Kliesch and M. Punab (2016). Guidelines on male hypogonadism 2015, European Association of Urology. Retrieved from <https://Uroweb.Org/Wp> ....

Dohle, G., S. Arver, C. Bettocchi, S. Kliesch, M. Punab and W. de Ronde (2017b). "Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology 2017." Available at: <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/View>

Giltay, E. J., Y. A. Tishova, G. J. Mskhalaya, L. J. Gooren, F. Saad and S. Y. Kalinchenko (2010). "Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome." J Sex Med **7**(7): 2572-2582.

Glueck, C. J., M. Prince, N. Patel, J. Patel, P. Shah, N. Mehta and P. Wang (2016). "Thrombophilia in 67 Patients With Thrombotic Events After Starting Testosterone Therapy." Clin Appl Thromb Hemost **22**(6): 548-553.

Gooren, L. J. and M. C. Bunck (2004). "Androgen replacement therapy: present and future." Drugs **64**(17): 1861-1891.

Hackett, G. (2016a). "An update on the role of testosterone replacement therapy in the management of hypogonadism." Ther Adv Urol **8**(2): 147-160.

Hackett, G. (2017a). "The Graham Jackson Memorial Lecture ISSM 2016-"The Man Who Knew Too Much": Time to Recognize Erectile Dysfunction and Low Testosterone as Independent Risk Factors for Cardiovascular Disease." Sex Med Rev **5**(3): 256-265.

Hackett, G., A. H. Heald, A. Sinclair, P. W. Jones, R. C. Strange and S. Ramachandran (2016b). "Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins." Int J Clin Pract **70**(3): 244-253.

Hackett, G., P. W. Jones, R. C. Strange and S. Ramachandran (2017b). "Statin, testosterone and phosphodiesterase 5-inhibitor treatments and age related mortality in diabetes." World J Diabetes **8**(3): 104-111.

Hackett, G., M. Kirby, D. Edwards, T. H. Jones, J. Rees and A. Muneer (2017c). "UK policy statements on testosterone deficiency." Int J Clin Pract **71**(3-4).

Hackett, G., M. Kirby, D. Edwards, T. H. Jones, K. Wylie, N. Ossei-Gerning, J. David and A. Muneer (2017d). "British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice." J Sex Med **14**(12): 1504-1523.

Hackett, G. I. (2016c). "Testosterone Replacement Therapy and Mortality in Older Men." Drug Saf **39**(2): 117-130.

Haider, A., A. Yassin, G. Doros and F. Saad (2014). "Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabesity": results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes." Int J Endocrinol **2014**: 683515.

Haider, K. S., A. Haider, G. Doros and A. Traish (2018). "Long-Term Testosterone Therapy Improves Urinary and Sexual Function, and Quality of Life in Men with Hypogonadism: Results from a Propensity Matched Subgroup of a Controlled Registry Study." J Urol **199**(1): 257-265.

Haring, R., H. Volzke, A. Steveling, A. Krebs, S. B. Felix, C. Schofl, M. Dorr, M. Nauck and H. Wallaschofski (2010). "Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79." Eur Heart J **31**(12): 1494-1501.

Haute Autorité de Santé (2007). "Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes." Guide Méthodologique, HAS.

Heller, C. G. and G. B. Myers (1944). "The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment: use of urinary gonadotropins, therapeutic test with testosterone propionate and testicular biopsies in delineating the male climacteric from psychoneurosis and psychogenic impotence." Journal of the American Medical Association **126**(8): 472-477.

Huggins, C. and C. V. Hodges (1941). "Studies on prostatic cancer." Cancer Res **1**: 297.

Kacker, R., M. Hult, I. F. San Francisco, W. P. Connors, P. A. Rojas, W. C. Dewolf and A. Morgentaler (2016). "Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results." Asian J Androl **18**(1): 16-20.

Kaufman, J. M., B. Lapauw, A. Mahmoud, G. T'Sjoen and I. T. Huhtaniemi (2019). "Aging and the Male Reproductive System." Endocr Rev **40**(4): 906-972.

Kaufman, J. M. and A. Vermeulen (2005). "The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications." Endocr Rev **26**(6): 833-876.

Kelly, D. M. and T. H. Jones (2013). "Testosterone: a metabolic hormone in health and disease." J Endocrinol **217**(3): R25-45.

Kenny, A. M., A. Kleppinger, K. Annis, M. Rathier, B. Browner, J. O. Judge and D. McGee (2010). "Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty." J Am Geriatr Soc **58**(6): 1134-1143.

Khera, M., G. Adaikan, J. Buvat, S. Carrier, A. El-Meliegy, K. Hatzimouratidis, A. McCullough, A. Morgentaler, L. O. Torres and A. Salonia (2016). "Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015)." J Sex Med **13**(12): 1787-1804.

Khera, M., R. K. Bhattacharya, G. Blick, H. Kushner, D. Nguyen and M. M. Miner (2011). "Changes in prostate specific antigen in hypogonadal men after 12 months of testosterone replacement therapy: support for the prostate saturation theory." J Urol **186**(3): 1005-1011.

Khera, M., R. K. Bhattacharya, G. Blick, H. Kushner, D. Nguyen and M. M. Miner (2012). "The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRiUS)." Aging Male **15**(1): 14-21.

Kohn, T. P., D. A. Mata, R. Ramasamy and L. I. Lipshultz (2016). "Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis." Eur Urol **69**(6): 1083-1090.

Kwong, J. C. C., Y. Krakowsky and E. Grober (2019). "Testosterone Deficiency: A Review and Comparison of Current Guidelines." J Sex Med **16**(6): 812-820.

Laaksonen, D. E., L. Niskanen, K. Punnonen, K. Nyyssonen, T. P. Tuomainen, V. P. Valkonen, R. Salonen and J. T. Salonen (2004). "Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men." Diabetes Care **27**(5): 1036-1041.

Lunenfeld, B., G. Mskhalaya, S. Kalinchenko and Y. Tishova (2013). "Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men - a suggested update." Aging Male **16**(4): 143-150.

Lunenfeld, B., G. Mskhalaya, M. Zitzmann, S. Arver, S. Kalinchenko, Y. Tishova and A. Morgentaler (2015). "Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men." Aging Male **18**(1): 5-15.

Maggio, M., E. Dall'Aglio, F. Lauretani, C. Cattabiani, G. Ceresini, P. Caffarra, G. Valenti, R. Volpi, A. Vignali, G. Schiavi and G. P. Ceda (2012). "The hormonal pathway to cognitive impairment in older men." J Nutr Health Aging **16**(1): 40-54.

Maggio, M., P. J. Snyder, G. P. Ceda, Y. Milaneschi, M. Luci, C. Cattabiani, S. Masoni, A. Vignali, R. Volpi, F. Lauretani, H. Peachey, G. Valenti, A. R. Cappola, D. Longo and L. Ferrucci (2013). "Is the haematopoietic effect of testosterone mediated by erythropoietin? The results of a clinical trial in older men." Andrology **1**(1): 24-28.

Marks, L. S., N. A. Mazer, E. Mostaghel, D. L. Hess, F. J. Dorey, J. I. Epstein, R. W. Veltri, D. V. Makarov, A. W. Partin, D. G. Bostwick, M. L. Macairan and P. S. Nelson (2006). "Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial." JAMA **296**(19): 2351-2361.

Martinez, C., S. Suissa, S. Rietbrock, A. Katholing, B. Freedman, A. T. Cohen and D. J. Handelsman (2016). "Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study." BMJ **355**: i5968.

Morales, A., R. A. Bebb, P. Manjoo, P. Assimakopoulos, J. Axler, C. Collier, S. Elliott, L. Goldenberg, I. Gottesman, E. D. Grober, G. H. Guyatt, D. T. Holmes, J. C. Lee and D. Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone

(2015). "Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline." CMAJ **187**(18): 1369-1377.

Morales, A., B. Lunenfeld and M. International Society for the Study of the Aging (2002). "Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male." Aging Male **5**(2): 74-86.

Morgentaler, A., A. Traish, G. Hackett, T. H. Jones and R. Ramasamy (2019). "Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine." Sexual medicine reviews.

Morgentaler, A. and A. M. Traish (2009). "Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth." Eur Urol **55**(2): 310-320.

Morley, J. E., F. Kaiser, W. J. Raum, H. M. Perry, 3rd, J. F. Flood, J. Jensen, A. J. Silver and E. Roberts (1997). "Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(14): 7537-7542.

Mulhall, J. P., L. W. Trost, R. E. Brannigan, E. G. Kurtz, J. B. Redmon, K. A. Chiles, D. J. Lightner, M. M. Miner, M. H. Murad, C. J. Nelson, E. A. Platz, L. V. Ramanathan and R. W. Lewis (2018). "Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline." J Urol **200**(2): 423-432.

Mulligan, T., M. F. Frick, Q. C. Zuraw, A. Stemhagen and C. McWhirter (2006). "Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study." Int J Clin Pract **60**(7): 762-769.

Muraleedharan, V., H. Marsh, D. Kapoor, K. S. Channer and T. H. Jones (2013). "Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes." Eur J Endocrinol **169**(6): 725-733.

Okada, K., H. Miyake, T. Ishida, K. Sumii, N. Enatsu, K. Chiba, K. Matsushita and M. Fujisawa (2018). "Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism." Am J Mens Health **12**(5): 1403-1408.

Park, H. J., S. T. Ahn and D. G. Moon (2019). "Evolution of Guidelines for Testosterone Replacement Therapy." J Clin Med **8**(3).

Pastuszak, A. W., A. Khanna, N. Badhiwala, A. Morgentaler, M. Hult, W. P. Conners, M. F. Sarosdy, C. Yang, R. Carrion, L. I. Lipshultz and M. Khera (2015). "Testosterone Therapy after Radiation Therapy for Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer." J Urol **194**(5): 1271-1276.

Pastuszak, A. W., A. M. Pearlman, W. S. Lai, G. Godoy, K. Sathyamoorthy, J. S. Liu, B. J. Miles, L. I. Lipshultz and M. Khera (2013). "Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy." J Urol **190**(2): 639-644.

Rastrelli, G., M. Dicuio, Y. Reismann, A. Sforza, M. Maggi and G. Corona (2018). "Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism." Expert Rev Cardiovasc Ther **16**(9): 617-625.

Ruige, J. B., A. M. Mahmoud, D. De Bacquer and J. M. Kaufman (2011). "Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis." Heart **97**(11): 870-875.

Saad, F., A. Aversa, A. M. Isidori, L. Zafalon, M. Zitzmann and L. Gooren (2011). "Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved." Eur J Endocrinol **165**(5): 675-685.

Saad, F., A. Yassin, G. Doros and A. Haider (2016). "Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies." Int J Obes (Lond) **40**(1): 162-170.

Salter, C. A. and J. P. Mulhall (2019). "Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency." BJU Int **124**(5): 722-729.

Santella, C., C. Renoux, H. Yin, O. H. Y. Yu and L. Azoulay (2019). "Testosterone Replacement Therapy and the Risk of Prostate Cancer in Men With Late-Onset Hypogonadism." Am J Epidemiol **188**(9): 1666-1673.

Severi, G., H. A. Morris, R. J. MacInnis, D. R. English, W. Tilley, J. L. Hopper, P. Boyle and G. G. Giles (2006). "Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **15**(1): 86-91.

Sharma, R., O. A. Oni, K. Gupta, G. Chen, M. Sharma, B. Dawn, R. Sharma, D. Parashara, V. J. Savin, J. A. Ambrose and R. S. Barua (2015). "Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men." Eur Heart J **36**(40): 2706-2715.

Shim, J. S., J. H. Kim, Y. S. Yoon, H. Choi, J. Y. Park and J. H. Bae (2018). "Serum Testosterone Levels Are Negatively Correlated with International Prostate Symptom Score and Transitional Prostate Volume." Low Urin Tract Symptoms **10**(2): 143-147.

Shin, Y. S. and J. K. Park (2019). "The Optimal Indication for Testosterone Replacement Therapy in Late Onset Hypogonadism." J Clin Med **8**(2).

Shores, M. M., N. L. Smith, C. W. Forsberg, B. D. Anawalt and A. M. Matsumoto (2012). "Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels." J Clin Endocrinol Metab **97**(6): 2050-2058.

Sih, R., J. E. Morley, F. E. Kaiser, H. M. Perry, 3rd, P. Patrick and C. Ross (1997). "Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial." J Clin Endocrinol Metab **82**(6): 1661-1667.

Smith, J. B., J. Rosen and A. Colbert (2018). "Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism." Sex Med Rev **6**(1): 69-76.

Snyder, P. J., S. S. Ellenberg, G. R. Cunningham, A. M. Matsumoto, S. Bhasin, E. Barrett-Connor, T. M. Gill, J. T. Farrar, D. Cella, R. C. Rosen, S. M. Resnick, R. S. Swerdloff, J. A. Cauley, D. Cifelli, L. Fluharty, M. Pahor, K. E. Ensrud, C. E. Lewis, M. E. Molitch, J. P. Crandall, C. Wang, M. J. Budoff, N. K. Wenger, E. R. R. Mohler, D. E. Bild, N. L. Cook, T. M.

Keaveny, D. L. Kopperdahl, D. Lee, A. V. Schwartz, T. W. Storer, W. B. Ershler, C. N. Roy, L. J. Raffel, S. Romashkan and E. Hadley (2014). "The Testosterone Trials: Seven coordinated trials of testosterone treatment in elderly men." Clin Trials **11**(3): 362-375.

Stattin, P., S. Lumme, L. Tenkanen, H. Alfthan, E. Jellum, G. Hallmans, S. Thoresen, T. Hakulinen, T. Luostarinen, M. Lehtinen, J. Dillner, U. H. Stenman and M. Hakama (2004). "High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study." Int J Cancer **108**(3): 418-424.

Swerdloff, R. S., C. Wang, G. Cunningham, A. Dobs, A. Iranmanesh, A. M. Matsumoto, P. J. Snyder, T. Weber, J. Longstreth and N. Berman (2000). "Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men." J Clin Endocrinol Metab **85**(12): 4500-4510.

Traish, A. M. (2014a). "Outcomes of testosterone therapy in men with testosterone deficiency (TD): part II." Steroids **88**: 117-126.

Traish, A. M., A. Haider, G. Doros and F. Saad (2014b). "Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study." Int J Clin Pract **68**(3): 314-329.

Traish, A. M., A. Haider, K. S. Haider, G. Doros and F. Saad (2017). "Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism: A Real-Life Observational Registry Study Setting Comparing Treated and Untreated (Control) Groups." J Cardiovasc Pharmacol Ther **22**(5): 414-433.

Traish, A. M. and M. Zitzmann (2015). "The complex and multifactorial relationship between testosterone deficiency (TD), obesity and vascular disease." Rev Endocr Metab Disord **16**(3): 249-268.

Walker, R. F., N. A. Zakai, R. F. MacLehose, L. T. Cowan, T. J. Adam, A. Alonso and P. L. Lutsey (2019). "Association of Testosterone Therapy With Risk of Venous Thromboembolism Among Men With and Without Hypogonadism." JAMA Intern Med.

Wallis, C. J., K. Lo, Y. Lee, Y. Krakowsky, A. Garbens, R. Satkunasivam, S. Herschorn, R. T. Kodama, P. Cheung, S. A. Narod and R. K. Nam (2016). "Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study." Lancet Diabetes Endocrinol **4**(6): 498-506.

Walter, K. (1932). "The accidents of the male climacteric." Br Med J. **1**(3705): 50-53.

Wang, C., E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Behre, W. J. Hellstrom, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J. J. Legros, B. Lunenfeld, A. Morales, J. E. Morley, C. Schulman, I. M. Thompson, W. Weidner and F. C. Wu (2008). "Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations." Eur J Endocrinol **159**(5): 507-514.

Wang, C., E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Behre, W. J. Hellstrom, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J. J. Legros, B. Lunenfeld, A. Morales, J. E. Morley, C. Schulman, I. M. Thompson, W. Weidner and F. C. Wu (2009a). "Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males." Int J Androl **32**(1): 1-10.

Wang, C., E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Behre, W. J. Hellstrom, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J. J. Legros, B. Lunenfeld, A. Morales, J. E. Morley, C. Schulman, I. M. Thompson,

W. Weidner and F. C. Wu (2009b). "ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males." Int J Impot Res **21**(1): 1-8.

Wang, C., E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Behre, W. J. Hellstrom, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J. J. Legros, B. Lunenfeld, A. Morales, J. E. Morley, C. Schulman, I. M. Thompson, W. Weidner, F. C. Wu, A. International Society of, M. International Society for the Study of Aging, U. European Association of, A. European Academy of and A. American Society of (2009c). "Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations." Eur Urol **55**(1): 121-130.

Wang, C., E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Behre, W. J. Hellstrom, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J. J. Legros, B. Lunenfeld, A. Morales, J. E. Morley, C. Schulman, I. M. Thompson, W. Weidner, F. C. Wu, A. International Society of, M. International Society for the Study of Aging, U. European Association of, A. European Academy of and A. American Society of (2009d). "Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations." J Androl **30**(1): 1-9.

Wang, C., E. Nieschlag, R. S. Swerdloff, H. Behre, W. J. Hellstrom, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J. J. Legros, B. Lunenfeld, A. Morales, J. E. Morley, C. Schulman, I. M. Thompson, W. Weidner and F. C. Wu (2009e). "ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males." Aging Male **12**(1): 5-12.

Wu, F. C., A. Tajar, J. M. Beynon, S. R. Pye, A. J. Silman, J. D. Finn, T. W. O'Neill, G. Barffai, F. F. Casanueva, G. Forti, A. Giwercman, T. S. Han, K. Kula, M. E. Lean, N. Pendleton, M. Punab, S. Boonen, D. Vanderschueren, F. Labrie, I. T. Huhtaniemi and E. Group (2010). "Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men." N Engl J Med **363**(2): 123-135.

Wylie, K., M. Rees, G. Hackett, R. Anderson, P. Bouloux and M. Kust (2010). "Guidelines on the management of sexual problems in men: The role of androgens." British Society for Sexual Medicine.

Yeap, B. B. and L. Flicker (2014). "Hormones and cardiovascular disease in older men." J Am Med Dir Assoc **15**(5): 326-333.

Yucel, C., M. Z. Keskin and C. L. Peskircioglu (2017). "The Effect of Transdermal Testosterone Administration on Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial." Curr Urol **11**(1): 4-8.