

## Guide de pratique de l'Association des urologues du Canada sur le déficit en testostérone chez l'homme : Questions et réponses

D<sup>r</sup> Ethan D. Grober<sup>1</sup>; D<sup>r</sup> Yonah Krakowsky<sup>2</sup>; D<sup>r</sup> Mohit Khera<sup>3</sup>; D<sup>r</sup> Daniel T. Holmes<sup>4</sup>; D<sup>r</sup> Jay C. Lee<sup>5</sup>;  
D<sup>r</sup> John E. Grantmyre<sup>6</sup>; D<sup>r</sup> Premal Patel<sup>7</sup>; D<sup>r</sup> Richard A. Bebb<sup>8</sup>; D<sup>r</sup> Ryan Fitzpatrick<sup>9</sup>; D<sup>r</sup> Jeffrey D. Campbell<sup>10</sup>;  
D<sup>r</sup> Serge Carrier<sup>11</sup>; D<sup>r</sup> Abraham Morgentaler<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Division d'urologie, Women's College Hospital & Sinai Health System, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; <sup>2</sup>Division d'urologie, Women's College Hospital & Sinai Health System, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; <sup>3</sup>Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, États-Unis; <sup>4</sup>Département de pathologie et de médecine de laboratoire, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; <sup>5</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université de Calgary, Calgary (Alb.), Canada; <sup>6</sup>Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada; <sup>7</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université du Manitoba, Winnipeg (Man.), Canada; <sup>8</sup>Division d'endocrinologie et Département des sciences urologiques, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; <sup>9</sup>Division d'urologie, Women's College Hospital & Sinai Health System, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; <sup>10</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université Western, London (Ont.), Canada; <sup>11</sup>Division d'urologie, Département de chirurgie, Université McGill, Montréal (Qc), Canada; <sup>12</sup>Département d'urologie, Faculté de médecine de Harvard, Boston, Mass., États-Unis

Citer comme suit à l'origine: Grober ED, Krakowsky Y, Khera M *et al.* Canadian Urological Association guideline on testosterone deficiency in men: Evidence-based Q&A. *Can Urol Assoc J* 2021;15(5):E234-43. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7252>

Publication en ligne (version anglaise) le 23 février 2021

### Introduction

Conformément à son engagement envers l'éducation et l'atteinte des plus hautes normes de pratique, l'Association des urologues du Canada (AUC) a demandé l'élaboration d'un guide de pratique clinique sur le déficit en testostérone chez l'homme.

Le traitement androgénique courant de nos jours est né essentiellement lorsque la testostérone a été synthétisée en laboratoire en 1935<sup>1</sup>. Cette percée scientifique (jumelée à la découverte d'autres hormones sexuelles — les œstrogènes et la progestérone — a valu à son auteur le Prix Nobel de la chimie en 1939<sup>2</sup>. Pendant la plus grande partie de son histoire, le concept de déficit en testostérone et de substitution de cette hormone a baigné dans la confusion et la controverse. En effet, de nombreux fournisseurs de soins sont réticents à diagnostiquer et traiter cette affection en raison d'inquiétudes concernant la santé cardiovasculaire et de la prostate, de l'usage de stéroïdes pour améliorer les performances et de la perception voulant que le déficit en testostérone fasse simplement partie du vieillissement « normal »<sup>3</sup>.

En 2013, une évaluation exhaustive des besoins menée à la grandeur du Canada a révélé que plus de 25 % des médecins au pays n'étaient pas à l'aise avec le diagnostic et le traitement du déficit en testostérone et a cerné des

lacunes importantes dans les connaissances sur la prise en charge des patients<sup>4</sup>. Pour combler ces lacunes, les *Canadian clinical practice guideline on the diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in adult males* ont été publiées (en anglais seulement) dans le *CMAJ*<sup>5</sup>. En lien avec ses objectifs, ces lignes directrices étaient présentées comme un « document évolutif » qui sera mis à jour de façon périodique dans un effort constant pour incorporer les percées scientifiques et cliniques. Le présent guide de pratique de l'AUC a été élaboré dans la même veine et se veut un outil éducatif s'appuyant sur les connaissances actuelles et offrant une mise à jour de la littérature.

### Méthodologie

Le présent guide de pratique est structuré autour d'une série de questions et réponses sur le diagnostic et la prise en charge du déficit en testostérone. Le guide offre ainsi un survol pratique et factuel du sujet et des recommandations concernant le diagnostic, le traitement et le suivi du déficit en testostérone, et les risques et les bienfaits du traitement. C'est un guide simple et convivial à l'intention des spécialistes (urologues, endocrinologues, psychiatres, gériatres) et des omnipraticiens, et des patients qu'ils traitent. Il présente du contenu canadien ciblé en ce qui a trait aux connaissances et aux attitudes envers le déficit en testostérone, aux tests diagnostiques de laboratoire, aux préparations approuvées par Santé Canada et aux considérations liées au remboursement.

Les auteurs sont un groupe d'experts du Canada et d'ailleurs dans les domaines de la santé des hommes et du déficit en testostérone. En plus de représenter plusieurs provinces et disciplines, ils couvrent les domaines de l'urologie, de la médecine interne/endocrinologie et de la biochimie clinique.

Les publications pertinentes sur le déficit en testostérone et son traitement ont été cernées par des recherches combinées dans Medline, EMBASE, le registre central Cochrane des essais cliniques (CENTRAL) et PubMed. La stratégie de recherche reposait sur une série de mots clés en anglais, dont les suivants : *testosterone deficiency, hypogonadism, low testosterone, androgen deficiency, andropause* et *testosterone replacement therapy*. Les filtres de recherche incluaient la langue anglaise, les études menées chez des sujets humains et une date de référence allant jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2020. Les lignes directrices publiées récemment par la Fondation pour la santé des hommes du Canada, l'American Urological Association, The Endocrine Society et l'Association européenne d'urologie ont été incluses à titre de données sommaires à l'appui<sup>5-9</sup>.

Dans la mesure du possible, on a attribué aux énoncés et recommandations de ce guide de pratique des niveaux de preuve (NP) fondés sur ceux du groupe de travail GRADE (NP : élevé, modéré, faible ou très faible)<sup>10</sup>. En résumé, les données tirées d'essais contrôlés avec répartition aléatoire (ECRA) ont d'abord été considérées comme étant de qualité élevée et celles tirées d'études d'observation, comme étant de faible qualité. Par ailleurs, la force ou l'importance des recommandations était cotée comme étant « forte » ou « faible » selon la quantité, la qualité et la cohérence des données publiées.

Après une recherche systématique, on a demandé aux membres du groupe de passer en revue les articles dénichés et les lignes directrices existantes afin de faire ressortir les domaines appropriés pour une revue et une mise à jour factuelles<sup>11</sup>. De plus, chaque membre a été sondé et chargé de dégager de manière indépendante une série de questions fondamentales sur le déficit en testostérone auxquelles il fallait répondre dans ce guide de pratique (c.-à-d. des questions courantes que les collègues se posent entre eux, ou que les patients posent à leurs médecins). Les questions proposées ont été colligées et les thèmes courants, déterminés. La liste de questions proposées a été revue par l'ensemble du groupe et finalisée par consensus. Les questions ont été réparties entre les auteurs en fonction des domaines d'expertise clinique en vue de la rédaction de réponses factuelles, puis les réponses ont été passées en revue par l'ensemble du groupe pour rétroaction, éclaircissement et consensus.

## Liste de questions et réponses

### Questions générales

#### 1. Quelle est la définition d'un déficit en testostérone?

Le déficit en testostérone est un ensemble de manifestations cliniques et biochimiques pouvant survenir chez les hommes en parallèle avec le vieillissement; cela dit, il peut aussi

apparaître chez des hommes plus jeunes atteints de certaines maladies. Le déficit est caractérisé par une production insuffisante de testostérone par les testicules, avec ou sans modification de la sensibilité des récepteurs aux androgènes. Il peut affecter de nombreux systèmes organiques et entraîner des conséquences importantes pour la santé, en plus d'avoir un effet négatif sur la qualité de vie<sup>5,12</sup>.

#### 2. Quelle est la prévalence du déficit en testostérone chez les Canadiens?

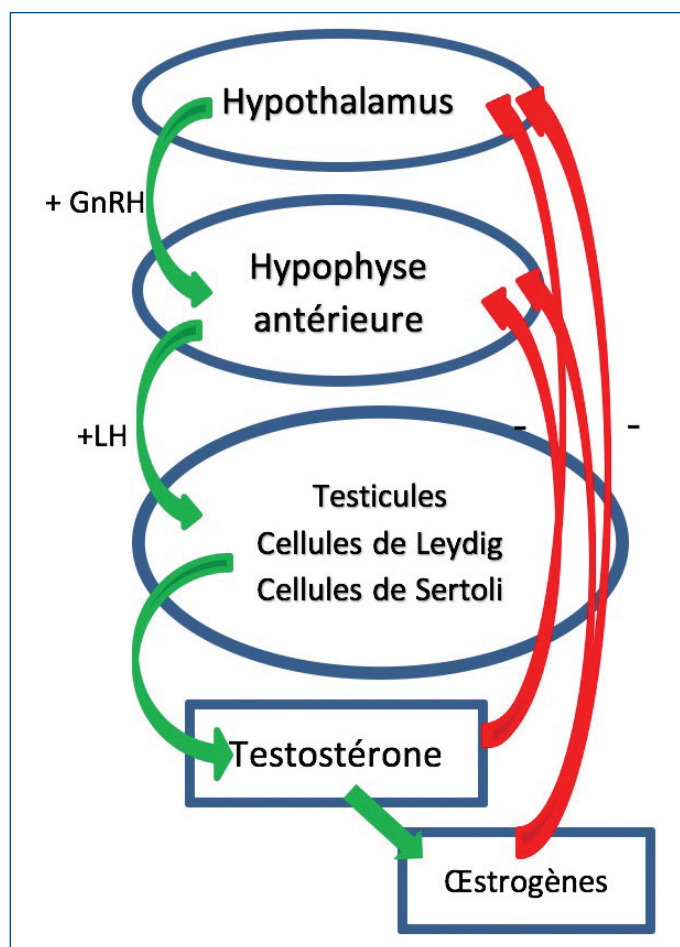
La prévalence du déficit en testostérone varie d'une population à l'autre, et est difficile à établir en l'absence d'un dépistage systématique de grande envergure, qui n'est pas la norme de soins à l'heure actuelle. Des études courantes évaluant la véritable prévalence de ce déficit donnent des résultats contradictoires en raison de différences dans les paramètres de déclaration, les seuils de testostérone utilisés et les protocoles de dépistage. On estime que la prévalence brute au Canada d'un déficit en testostérone selon les analyses biochimiques est d'environ 25 % chez les hommes de 40 à 62 ans<sup>13</sup>. Ce taux augmente avec l'âge. Sachant que les taux de prévalence varient selon les définitions et les seuils biochimiques de testostérone, on estime que la prévalence est de 4 à 12 % chez les hommes de 50 à 59 ans, de 9 à 23 % chez les hommes de 60 à 69 ans, et de 28 à 49 % chez les hommes de plus de 70 ans<sup>6,14,15</sup>.

#### 3. Quels sont les signes et symptômes courants du déficit en testostérone?

Le déficit en testostérone peut se manifester par divers symptômes cliniques, y compris des signes et symptômes sexuels, cognitifs et physiques/structuraux (tableau 1). Les signes courants incluent une baisse de la libido et des niveaux d'énergie, un dysfonctionnement sexuel, de la fatigue et des changements d'humeur<sup>5,16</sup>. Les signes et symptômes de déficit en testostérone ne sont pas exclusifs à ce syndrome et sont souvent associés à d'autres affections liées au vieillissement chez l'homme. Ainsi, le tableau clinique doit être accompagné d'une confirmation par analyse biochimique de taux sériques faibles/équivoques de testostérone<sup>6</sup>.

#### 4. Qu'est-ce qui cause un déficit en testostérone?

La production de testostérone se fait surtout dans les cellules de Leydig des testicules et est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique (HHG) (figure 1)<sup>17</sup>. En cas de production normale de testostérone, la gonadostimuline (GnRH) est libérée de façon pulsatile par l'hypothalamus. La GnRH stimule la production et la libération d'hormone lutéinisante (LH) et de la folliculo-stimuline (FSH) par l'hypophyse antérieure. La LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig dans les testicules. L'axe HHG est régulé par une boucle de rétroaction négative selon laquelle la



**Fig. 1.** Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique. GnRH : gonadolibérine; LH : hormone lutéinisante.

présence de taux élevés de testostérone envoie un message (par l'œstradiol et la testostérone) à l'hypophyse et à l'hypothalamus amenant une inhibition de la production de testostérone<sup>17</sup>. Cette voie est essentielle pour la production de testostérone, et toute perturbation peut causer des effets en aval et inhiber la production de testostérone.

Un déficit clinique en testostérone survient lorsque l'organisme n'arrive pas à produire des taux suffisants de testostérone. On parle d'hypogonadisme primaire s'il y a une déficience intrinsèque au niveau du testicule dans la production de testostérone. Au contraire, en présence d'une déficience hormonale/en gonadotrophines signalant un problème d'origine cérébrale (hypothalamus ou hypophyse), on parlera d'hypogonadisme secondaire. L'hypogonadisme primaire entraîne de faibles taux de testostérone mais des taux élevés de gonadotrophines (LH, FSH), puisque le cerveau tentera d'amplifier son signal vers les testicules pour qu'ils produisent de la testostérone.

L'hypogonadisme secondaire, quant à lui, résulte d'une mauvaise signalisation neuronale et se manifeste sur le plan clinique par de faibles taux de testostérone et des taux

**Tableau 1. Manifestations cliniques d'un déficit en testostérone**

	Manifestation clinique
Sexuelles	Baisse de la libido Retard de l'éjaculation Diminution du volume d'éjaculat Diminution de l'intensité des orgasmes Dysfonction érectile Absence d'érection matinale Infertilité
Cognitives/ psychologiques	Fatigue Sauts d'humeur Dépression Insomnie Problèmes de concentration/de mémoire Irritabilité
Physiques/ structurales	Perte de vitalité/baisse du niveau d'énergie Anémie Gynécomastie Bouffées de chaleur Perte de masse musculaire et de force Augmentation de la graisse viscérale Baisse de la densité minérale osseuse/ ostéopénie Atrophie testiculaire Perte des poils faciaux, axillaires et pubiens

faibles ou normaux de gonadotrophines. Il n'est pas rare qu'un patient présente simultanément les formes primaire et secondaire (hypogonadisme mixte). Le déficit en testostérone ou l'hypogonadisme survient en parallèle au vieillissement en raison de plusieurs facteurs, notamment une diminution de taille ou une perte de sensibilité à la LH des cellules de Leydig, une augmentation des taux d'œstrogènes circulants et une diminution de la pulsatilité de la GnRH<sup>18,19</sup>. Bon nombre de médicaments et de problèmes de santé entraînent aussi un déficit en testostérone (tableau 2).

## Diagnostic

### 5. Quelle est la meilleure façon d'établir le diagnostic de déficit en testostérone à partir des antécédents et de l'examen physique?

Le diagnostic de déficit en testostérone repose sur l'ensemble des observations tirées des antécédents et de l'examen physique et sur les taux sériques de testostérone (*NP : modéré; forte recommandation*). Les manifestations cliniques du déficit en testostérone ne sont pas spécifiques de cette maladie, et varient d'un patient à l'autre. Le tableau 1 présente les signes et symptômes cliniques fréquemment associés au déficit en testostérone; les antécédents médicaux doivent servir surtout à en cerner les manifestations cognitives, sexuelles et physiques/structurales<sup>5-7,9</sup>.

Il faut procéder à un examen physique, portant surtout attention aux tissus et organes suivants, dépendants de la testostérone :

**Tableau 2. Causes d'un déficit en testostérone**

Médicaments ou substances		Opioides
		Glucocorticoïdes (prednisone)
		Chimiothérapie
		Anticonvulsivants
		Traitement par privation androgénique
		Œstrogènes exogènes
		Abus de testostérone exogène
		Marijuana
		Abus d'alcool
		Diabète sucré
Maladies concomitantes	Acquises	Syndrome métabolique
		Virus d'immunodéficience humaine
		Hyperprolactinémie
		Néphropathie terminale
		Maladie du foie
		Hémochromatose
		Maladie pulmonaire obstructive chronique Apnée du sommeil
		Orchite (oreillons)
		Sarcoïdose
		Tumeur/adénome hypophysaire
		Hypothyroïdie primaire
		Syndrome de Kallman
		Syndrome de Klinefelter
		Malformation congénitale — anorchidie, dystrophie myotonique, cryptorchidie
		Origine génétique
	latrogène	Traumatisme
		Carence nutritionnelle
		Excès d'exercice

- Testicules (taille, fermeté, emplacement)
- Développement du pénis (longueur, emplacement du méat urinaire)
- Taille et consistance de la prostate par toucher rectal
- Caractères sexuels secondaires : poils faciaux et corporels, changements liés à la puberté
- Développement du tissu mammaire (gynécomastie)
- Poids et distribution du tissu adipeux
- Masse musculaire et structure/fonction osseuse

#### 6. Existe-t-il des questionnaires validés de dépistage du déficit en testostérone? Sont-ils utiles dans l'établissement du diagnostic?

Il existe plusieurs questionnaires de dépistage validés, y compris les questionnaires ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male), qADAM (Quantitative ADAM), AMS (Aging Males' Symptom) et MMAS (Massachusetts Male Aging Study), ainsi que des questionnaires portant sur un aspect précis du déficit en testostérone (p. ex. la dysfonction érectile [DE]), y compris les questionnaires IIEF (International Index of Erectile Function), SHIM (Sexual Health Inventory for Men) et EHS (Erection Hardness Score)<sup>13,20-24</sup>.

En raison de leur manque de spécificité (environ 20 %), les questionnaires de dépistage seuls ne doivent pas rem-

placer des antécédents détaillés, un examen physique et une analyse biochimique dans le diagnostic du déficit en testostérone<sup>6,9,25</sup>. Les questionnaires normalisés sont souvent utiles en milieu universitaire/pour la recherche et peuvent permettre une première évaluation pour faciliter la discussion et faire ressortir les domaines sur lesquels axer les futures évaluations (*NP : faible; faible recommandation*).

#### 7. Quelle est l'analyse de laboratoire recommandée pour le diagnostic du déficit en testostérone?

Il a toujours été difficile de mesurer la testostérone avec précision à l'aide de tests commerciaux par rapport aux méthodes validées, les tests de référence étant la dialyse à l'équilibre et la spectrométrie de masse<sup>26</sup>. La création du programme HoST (Hormone Standardization) des Centres for Disease Control ([https://www.cdc.gov/labstandards/hs\\_standardization.html](https://www.cdc.gov/labstandards/hs_standardization.html)) a forcé de nombreux distributeurs d'appareils de dosage à améliorer l'étalonnage et l'exactitude des mesures de la testostérone<sup>27</sup>. La mesure de la testostérone totale (échantillon matinal : entre 7 h et 11 h) demeure le meilleur test de dépistage initial du déficit en testostérone<sup>5,6</sup>. On peut aussi mesurer la testostérone libre ou biodisponible calculée selon les normes liées à l'âge des taux de testostérone totale, la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et l'albumine afin de trancher dans les cas de taux équivoques de testostérone totale en présence de symptômes<sup>5</sup> (*NP : modéré; forte recommandation*).

#### 8. Quel est le taux ou seuil biochimique permettant d'établir un diagnostic de déficit en testostérone?

Le diagnostic clinique de déficit en testostérone repose sur la corrélation entre des signes et symptômes reconnus et la confirmation par analyse biochimique de taux sériques insuffisants de testostérone. Il est difficile d'établir un seuil biochimique absolu pour le diagnostic en raison de plusieurs facteurs : limites dans l'exactitude des mesures, variabilité entre laboratoires et tests de dosage, absence de valeurs de référence en fonction de l'âge, taux initiaux de testostérone inconnus chez les patients individuels, et sensibilité variable des récepteurs situés sur les organes cibles à la testostérone en circulation. La majorité des cliniciens experts et des lignes directrices déjà publiées laissent entendre qu'un taux de testostérone totale < 10 nmol/L représente un seuil diagnostique raisonnable pour le déficit en testostérone, tout en reconnaissant que certains patients peuvent présenter des symptômes à des taux plus élevés<sup>5,6,12</sup>. Les mesures de la testostérone peuvent servir d'outil complémentaire (plutôt que comme outil absolu ou diagnostique) pour appuyer le diagnostic de déficit en testostérone en présence de signes et symptômes repérés lors d'une évaluation clinique détaillée (*NP : faible; faible recommandation*).

### 9. En plus de la mesure de la testostérone, quel autre test de laboratoire est indiqué?

En cas de déficit en testostérone établi, les taux sériques de LH devraient être mesurés pour distinguer un déficit primaire (taux élevé de LH) d'un déficit secondaire (taux faible ou normal de LH)<sup>5,6,12</sup>

Il faut mesurer les taux sériques de prolactine chez les patients chez qui on soupçonne un déficit secondaire (faibles taux de testostérone associés à des taux faibles ou faibles/normaux de LH). Il faut vérifier la présence d'un trouble endocrinien en cas de taux constamment élevés de prolactine de cause indéterminée afin d'écartier la possibilité d'un prolactinome<sup>6</sup>.

Avant le début du traitement par testostérone, mesurer l'œstradiol sérique chez les patients avec déficit en testostérone qui présentent des symptômes au niveau de la poitrine ou une gynécomastie<sup>6</sup> (NP : modéré; forte recommandation).

### 10. Quelles sont les causes potentiellement réversibles de déficit en testostérone que les médecins doivent envisager?

Avant d'entreprendre le traitement par testostérone, les médecins doivent envisager et traiter toute cause potentiellement réversible du déficit en testostérone<sup>5</sup> (NP : modéré; forte recommandation). Ces causes peuvent inclure :

- Maladie en phase aiguë
- Obésité
- Médicaments (c.-à-d. opioïdes, glucocorticoïdes)
- Carences alimentaires extrêmes et anorexie
- Excès d'exercice
- Apnée du sommeil
- Hyperprolactinémie
- Hémochromatose
- Troubles hypothalamiques et hypophysaires (chirurgie, traumatisme, radiothérapie, pathologies infiltratives)

Après un traitement ou la stabilisation de ces maladies, il est recommandé de réévaluer les taux sériques de testostérone et les signes et symptômes de déficit en testostérone.

### 11. Quelles sont les maladies concomitantes souvent associées au déficit en testostérone?

Le déficit en testostérone est associé à plusieurs problèmes de santé précis dont la confirmation et la prise en charge peuvent exiger la mesure et la normalisation des taux sériques de testostérone<sup>5,7</sup>.

- Diabète de type 2 et résistance à l'insuline
- Syndrome métabolique
- Obésité
- Ostéopénie/ostéoporose
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

- Apnée du sommeil
- Virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/sida)

## Traitement

### 12. Quels sont les objectifs et les avantages du traitement par testostérone?

Ce traitement vise surtout à atténuer les signes et symptômes du déficit en testostérone et à améliorer la qualité de vie tout en ramenant les taux de testostérone à des niveaux normaux<sup>5</sup>.

Les bienfaits du traitement varieront en fonction de la constellation de symptômes de chaque patient. Le programme d'essais appelé Testosterone Trials — essais multicentriques contrôlés mené avec répartition aléatoire et à double insu de plus grande envergure menés sur le traitement par testostérone chez des hommes âgés atteints d'hypogonadisme symptomatique — a montré des améliorations significatives concernant l'activité sexuelle, la libido, la fonction érectile, l'humeur et les symptômes dépressifs, l'anémie et la densité minérale osseuse chez les hommes traités par testostérone<sup>28,29</sup>.

### 13. Quelles sont les options thérapeutiques actuelles contre le déficit en testostérone au Canada?

Le tableau 3 résume les préparations de testostérone approuvées à l'heure actuelle par Santé Canada.

Les produits à base de testostérone sont offerts par de nombreuses pharmacies offrant des services de préparation magistrale ou des pharmacies en ligne Canada, mais les données publiées montrent une variabilité importante de la teneur en testostérone dans ces produits, engendrant des inquiétudes concernant l'efficacité et l'innocuité<sup>30</sup>.

Le traitement par testostérone et la voie d'administration doivent être déterminés conjointement par le médecin et le patient. Les facteurs influençant ce choix incluent l'innocuité, l'efficacité, la tolérabilité, la disponibilité, la préférence et le coût/la couverture d'assurance.

### 14. Quelle est l'approche recommandée pour traiter un patient présentant des symptômes caractéristiques de déficit en testostérone mais ayant des taux « normaux » de testostérone?

Les patients peuvent présenter un tableau clinique évoquant un déficit en testostérone tout en ayant des taux sériques de testostérone dans les valeurs de la « normale ». Il faut s'efforcer d'écartier toute maladie caractérisée par des symptômes semblables (c.-à-d. dépression, hypothyroïdie, troubles du sommeil).

La présence de symptômes en dépit de taux sériques dans les valeurs de la normale peut s'expliquer par la difficulté à mesurer la testostérone sérique, la variabilité des fourchettes de valeurs normales d'un laboratoire à l'autre, l'absence de

**Tableau 3. Préparations de testostérone exogène approuvées par Santé Canada**

Dénomination commune	Marque de commerce	Posologie	Commentaires
Injectables			
Énanthate de testostérone	Delatestryl	100 à 200 mg aux 1 à 4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bon rapport coût/efficacité</li> <li>– Normalement administré par voie intramusculaire (i.m.) dans un gros muscle, y compris le muscle de la cuisse ou le muscle fessier. Peut nécessiter des visites régulières à la clinique</li> </ul>
Cypionate de testostérone	Depo-testosterone	200 mg aux 2 semaines ou 100 mg par semaine	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grandes fluctuations dans les taux de testostérone nécessitant une surveillance à mi-cycle</li> <li>– Risque accru de polycythémie</li> </ul>
Prise orale			
Undécanoate de testostérone	Andriol	Capsules de 40 mg Dose initiale de 120 à 160 mg par jour en 2 doses fractionnées	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Absorption accrue par une alimentation riche en lipides</li> <li>– Courte demi-vie, nécessite la prise de plusieurs doses par jour</li> <li>– Variabilité de la réponse clinique et biochimique</li> </ul>
Transdermique			
Timbre de testostérone	Androderm	2,5 ou 5 mg par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Éruption/irritation cutanée fréquente (timbre)</li> <li>– Transfert de médicament lors de contacts intimes (gel)</li> <li>– Absorption variable</li> </ul>
Gel de testostérone	Androgel Testim	5 à 10 g par jour	
Gel intranasal			
	Natesto 4,5 %	5,5 mg (1 actuation de la pompe) appliquée dans chaque narine (11 mg au total), 2 f.p.j., à au moins 6 heures d'intervalle. Dose quotidienne totale de 22 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Approuvé par Santé Canada mais actuellement non disponible en raison d'une modification au processus de fabrication</li> <li>– Inhibition potentiellement moindre de la spermatogenèse</li> </ul>

D'après les monographies publiées d'Androgel, Testim, Natesto, Androderm, Andriol, Delatestryl, Depo-testosterone.

valeurs « initiales » obtenues plus tôt dans la vie du patient, la sensibilité variable des récepteurs des androgènes à un taux donné de testostérone et la capacité de taux élevés de SHBG de neutraliser de manière efficace la testostérone circulante. Dans les cas équivoques, la mesure de la SHBG et le calcul de la testostérone libre et/ou biodisponible pourraient fournir des données supplémentaires permettant de mieux interpréter les taux de testostérone et de rationaliser le traitement<sup>7,27,31</sup>.

En raison de telles limites, il est recommandé de faire un essai supervisé du traitement par testostérone (trois mois) avec suivi étroit de la réponse au traitement par analyse biochimique et évaluation des symptômes<sup>5</sup> (*NP : faible; faible recommandation*).

### 15. Quelle est l'approche recommandée pour traiter un patient atteint de déficit en testostérone sans symptôme mais avec de « faibles » taux de testostérone?

En général, il ne faut pas prescrire de traitement par testostérone aux hommes atteints d'hypogonadisme qui ne présentent aucun symptôme et dont la qualité de vie n'est pas affectée. Il faut procéder à des examens et envisager un traitement dans les cas d'anémie ou de sarcopénie inexplicables, d'usage à long terme de glucocorticoïdes ou d'opioïdes, ainsi que chez les patients porteurs du VIH qui présentent une perte de poids, en présence ou non d'autres

symptômes de déficit en testostérone<sup>5,7</sup> (*NP : modéré; faible recommandation*).

### 16. Quelle est la probabilité que mon patient réponde au traitement ou en tire des bienfaits?

Les taux de réponse clinique peuvent varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment les taux initiaux de testostérone, le traitement choisi, la dose et la voie d'administration, de même que la nature et la gravité des symptômes de chaque patient donné. Il a été montré que dans l'ensemble, le traitement par testostérone normalisait efficacement les taux sériques de testostérone chez la majorité (> 90 %) des hommes traités<sup>29,32</sup>. En raison du spectre clinique variable associé au déficit en testostérone et aux limites rattachées à la mesure objective des symptômes, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de suffisamment de données pour quantifier de façon précise la proportion générale d'hommes atteints d'hypogonadisme qui répondront au traitement, et si une caractéristique en particulier rend un patient plus susceptible de bénéficier du traitement<sup>6</sup>. Les praticiens sont donc invités à surveiller les réponses des patients par rapport aux symptômes initiaux et les variations dans les taux sériques de testostérone pendant le traitement. Les patients présentant une réponse favorable selon les symptômes et l'analyse biochimique doivent poursuivre le traitement. Il faut envisager un diagnostic différent chez les patients dont

les symptômes ne s'atténuent pas malgré la normalisation des taux de testostérone et un essai adéquat du traitement — environ trois mois (*NP : faible; faible recommandation*).

### 17. Quelle est la meilleure démarche thérapeutique pour un patient atteint de déficit en testostérone qui veut préserver sa fertilité?

De nombreux patients et cliniciens ignorent qu'un traitement par testostérone exogène peut avoir des propriétés contraceptives et entraîner une inhibition de la production de spermatozoïdes, menant vers l'infertilité<sup>33,34</sup>. Un récent sondage mené auprès d'urologues a noté qu'environ 25 % d'entre eux traiteraient l'infertilité par l'administration de testostérone pendant que l'homme cherche à concevoir<sup>34</sup>. L'administration de testostérone exogène déclenche une boucle de rétroaction négative (surtout par la conversion de la testostérone en œstradiol) vers l'hypophyse, entraînant l'inhibition de la signalisation primaire stimulant la production de spermatozoïdes (FSH) et de testostérone (LH) au niveau du testicule (figure 1)<sup>17</sup>. Les patients atteints d'hypogonadisme qui veulent préserver leur fertilité doivent être mis en garde contre l'emploi isolé de testostérone exogène et suivre plutôt des traitements qui stimulent la production endogène de testostérone (*NP : élevé; forte recommandation*). La gonadotrophine chorionique humaine (HCG), les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM : clomiphène, tamoxifène) et les inhibiteurs de l'aromatase (IA : anastrozole, létrozole, testolactone) sont des options thérapeutiques de rechange (hors des indications approuvées) pour provoquer une hausse des taux sériques de testostérone endogène sans altérer la fertilité<sup>5,6,33,35,36</sup>.

En tant que préparation unique à courte durée d'action, le gel intranasal de testostérone (Natesto<sup>®</sup>) peut entraîner une inhibition moindre des gonadotrophines (LH/FSH) et des paramètres du sperme et peut représenter une option thérapeutique pour les hommes atteints d'hypogonadisme symptomatique qui veulent préserver leur fertilité<sup>37,38</sup>. Il est recommandé de consulter un spécialiste en fertilité masculine.

### 18. Quel est le taux de testostérone à viser avec le traitement?

Les médecins traitants devraient viser à prescrire la dose minimale permettant d'améliorer les taux sériques de testostérone et d'atténuer les symptômes d'hypogonadisme. Tenant compte du fait qu'il existe des variations dans les intervalles normaux utilisés par les laboratoires au pays, les recommandations actuelles dictent de viser à ramener les taux sériques dans les valeurs moyennes de la normale (taux de testostérone totale de 14 à 17 nmol/L) (*NP : faible; faible recommandation*)<sup>5,39</sup>. On peut songer à augmenter la dose chez les patients dont les symptômes ne s'atténuent pas de manière considérable et dont les taux sériques de testostérone demeurent sous les valeurs moyennes de la normale,

afin d'améliorer l'efficacité clinique. L'expérience clinique appuie l'augmentation du taux de testostérone jusqu'à ce qu'il se situe dans le tiers supérieur de la normale chez les patients dont les symptômes ne s'atténuent pas lorsque leurs taux sont inférieurs à ces valeurs<sup>6</sup>. Les patients présentant une disparition satisfaisante de leurs symptômes mais dont les taux sériques de testostérone se situent sous les valeurs cibles recommandées n'ont normalement pas besoin d'ajustement posologique<sup>28</sup>. Il faut réduire la dose chez les patients dont les taux sériques de testostérone se situent constamment au-dessus des valeurs de la normale pendant le traitement.

### 19. Que disent les données sur les remèdes naturels ou à base de plantes médicinales dits « boosters » de testostérone dans le traitement du déficit en testostérone?

Les revues des données actuelles portant sur les ingrédients courants des rehausseurs (« boosters ») de testostérone sur le marché rapportent peu de données, voire aucune, étayant leur efficacité<sup>40</sup>. Bien des ingrédients dans de tels composés n'ont jamais fait l'objet d'études vérifiant leur innocuité et leur efficacité chez l'humain. Dans les essais menés chez les humains, seulement 30 % ont signalé une hausse des taux de testostérone, 2 %, une diminution des taux de testostérone, et 68 %, un effet indéterminé ou nul sur les taux de testostérone<sup>41</sup>. Fait inquiétant, plusieurs études de cas ont noté des manifestations indésirables graves associées à des rehausseurs de testostérone contenant des substances interdites/illicites, y compris des stéroïdes<sup>42,43</sup>. À l'heure actuelle, les rehausseurs de testostérone ne peuvent être recommandés par les fournisseurs de soins, et il faut informer les patients qu'on ne connaît pas l'efficacité et l'innocuité de ces produits, et que des manifestations indésirables graves peuvent survenir. Il faut plutôt offrir des traitements factuels et homologués aux hommes atteints d'hypogonadisme symptomatique (*NP : modéré; forte recommandation*).

### 20. À part la testostérone, y a-t-il d'autres traitements contre le déficit en testostérone?

À l'instar d'autres maladies chroniques, les modifications au style de vie peuvent jouer un rôle dans la prise en charge du déficit en testostérone (*NP : faible; faible recommandation*). Une corrélation bidirectionnelle entre l'obésité et les taux de testostérone a été montrée. Par mécanisme, l'obésité fait baisser les taux de testostérone par une libération réduite de LH et une aromatisation accrue de la testostérone en œstradiol dans les tissus adipeux<sup>44,45</sup>. Il a été montré que la perte de poids, les restrictions alimentaires et une chirurgie bariatrique augmentaient toutes de manière significative les taux sériques de testostérone<sup>46,47</sup>. Il a été montré que l'exercice, y compris la musculation, amenait des hausses relativement

modestes des taux sériques de testostérone<sup>48,49</sup>. Finalement, on a observé que les habitudes de sommeil influent sur les taux de testostérone, un manque persistant de sommeil ou une restriction persistante des heures de sommeil entraînant une baisse des taux de testostérone d'environ 10 à 15 %<sup>50,51</sup>. On peut annuler l'impact du manque de sommeil sur les taux de testostérone en suivant de manière assidue un programme de sommeil structuré. Certains symptômes précis du déficit en testostérone peuvent être pris en charge par des traitements ciblés (par exemple, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 [PDE5] pour traiter la DE)<sup>52</sup>.

## Risques associés aux traitements

### 21. Le traitement de remplacement de la testostérone augmente-t-il le risque de cancer de la prostate?

Malgré les données antérieures sur la corrélation entre l'effet de la testostérone sur la biologie du cancer de la prostate et le risque de contracter un tel cancer, nous disposons maintenant de nouvelles données cohérentes montrant que le traitement par testostérone n'augmente pas le risque de cancer de la prostate. Dans le programme d'ECRA de plus grande envergure mené jusqu'à présent (Testosterone Trials), comptant 790 hommes de 65 ans et plus traités pendant 12 mois avec un gel de testostérone ou un placebo, un seul homme a présenté un cancer de la prostate pendant l'étude, malgré un suivi étroit de tous les patients<sup>29</sup>. À l'appui de telles observations, une méta-analyse de 22 ECRA comptant 2351 hommes n'a révélé aucun risque accru de cancer de la prostate chez ceux qui avaient reçu un traitement par testostérone comparativement à ceux qui avaient reçu un placebo<sup>53</sup>. On n'a noté aucune association entre le risque de cancer de la prostate et les taux sériques de testostérone. Les hommes dont les taux naturels (endogènes) de testostérone sont les plus élevés n'affichent pas de taux considérablement plus élevés d'antigène prostatique spécifique (APS) ou un risque subséquent de cancer de la prostate plus élevé que le risque noté chez les hommes ayant les taux les plus faibles de testostérone endogène<sup>54,55</sup>. Finalement, les articles plus récemment publiés laissent entendre que chez des patients bien sélectionnés atteints d'hypogonadisme et dont le cancer de la prostate est pris en charge par surveillance active, prostatectomie radicale ou radiothérapie, le traitement par testostérone ne semble pas augmenter de façon significative le risque de progression biochimique (APS) ou de progression locale ou métastatique, la mortalité globale et la mortalité liée au cancer<sup>56-58</sup>.

Les hommes atteints de déficit en testostérone symptomatique qui ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate local et traité (chirurgie, radiothérapie) ou suivi par surveillance active sans preuve de maladie évolutive peuvent être considérés pour un essai d'un traitement par testostérone sous la super-

vision d'un médecin (*NP : faible; faible recommandation*). Il est recommandé de consulter un urologue. Il ne faut pas prescrire de traitement par testostérone aux patients atteints de cancer de la prostate métastatique ou à risque élevé qui sont susceptibles d'avoir besoin d'un traitement par privation androgénique (*NP : modéré; forte recommandation*)<sup>5</sup>.

### 22. Est-ce que le traitement de remplacement de la testostérone augmente le risque de progression d'une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU)?

Une revue collective des données récemment publiées porte à croire que le traitement par testostérone n'augmente pas le risque de symptômes mictionnels liés à l'HBP<sup>5-61</sup>. Conformément aux méta-analyses antérieures, dans le programme Testosterone Trials — le programme d'ECRA de plus grande envergure mené jusqu'à maintenant, comptant 790 participants de 65 ans et plus — un taux similaire d'aggravation des symptômes mictionnels, évoquant une HBP, a été noté sur la période de l'étude d'un an chez les patients sous traitement par testostérone comparativement aux patients qui ont reçu le placebo<sup>29</sup>. De plus, dans une revue de 16 ECRA comptant 1030 hommes, le traitement par testostérone n'a eu aucune répercussion significative sur le volume prostatique<sup>61</sup>. Plusieurs études ont montré une atténuation des symptômes mictionnels et une diminution des débits urinaux maximaux et des volumes mictionnels après l'instauration d'un traitement par testostérone chez les hommes atteints d'hypogonadisme, en théorie liées à son effet sur la fonction musculaire (du détrusor)<sup>59,60,62,63</sup>.

Les réponses individuelles à tout traitement, y compris par la testostérone, varient, mais les données laissent entendre que le traitement par testostérone n'augmente pas de façon générale le risque d'aggravation des symptômes mictionnels. Ainsi, le traitement par testostérone peut être administré sans danger aux hommes atteints d'HBP et de SBAU (*NP : modérée; faible recommandation*).

### 23. Le traitement de remplacement de la testostérone augmente-t-il le risque de maladie cardiovasculaire?

Les données portent à croire que de faibles taux endogènes (naturels) de testostérone sont associés à un risque cardiovasculaire accru, y compris des taux plus élevés d'obésité, de diabète, de dyslipidémie et de syndrome métabolique, et à un risque accru de décès d'origine cardiovasculaire<sup>64-66</sup>.

Les articles publiés portant sur l'effet du traitement par la testostérone sur le risque cardiovasculaire offrent des données contradictoires; de nouvelles données sont constamment publiées. Avant 2010, la plupart des études et des méta-analyses de grande envergure laissaient entendre que le traitement par testostérone avait des bienfaits cardiovasculaires chez les hommes atteints d'hypogonadisme, y compris



une meilleure masse musculaire maigre, une diminution du tissu adipeux total et du tour de taille, un meilleur équilibre glycémique (taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub>), moins d'événements cardiovasculaires et une mortalité réduite<sup>67-69</sup>.

Depuis 2010, une série d'articles à fort impact a soulevé des inquiétudes concernant l'emploi du traitement par la testostérone et un risque accru d'événements cardiovasculaires, y compris l'infarctus du myocarde, l'AVC et le décès<sup>70,71</sup>. Malgré que ces études comportaient des lacunes importantes sur le plan méthodologique et de la déclaration des événements, en 2014, la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada ont formulé des mises en garde concernant l'emploi du traitement par la testostérone et le risque possible d'événements cardiovasculaires<sup>72,73</sup>, mises en garde qui ont grandement attiré l'attention des médias et des médecins.

Jusqu'à présent, aucun essai contrôlé par placebo, de grande envergure et de longue durée n'a été mené pour aider à formuler des énoncés définitifs sur le traitement par la testostérone et le risque cardiovasculaire. Les articles publiés laissent entendre que les hommes atteints de déficit en testostérone non traité courent un risque accru de maladie cardiaque, d'événements cardiovasculaires et de décès<sup>64-66</sup>. Si on se fie aux meilleures données probantes, un essai sous la supervision d'un médecin d'un traitement par testostérone convient aux hommes atteints d'hypogonadisme symptomatique atteints d'une maladie cardiovasculaire stable<sup>5</sup>. Une évaluation individualisée du rapport risque/avantages est une approche prudente (*NP : faible; faible recommandation*).

#### 24. Quelles sont les contre-indications au traitement par la testostérone?

Les contre-indications au traitement par testostérone incluent<sup>5-8,11</sup> :

- Allergie ou hypersensibilité au traitement prescrit
- Cancer du sein connu ou soupçonné chez l'homme
- Patients qui veulent préserver leur fertilité (voir la question n° 17)
- Patients atteints de cancer de la prostate métastatique ou à risque élevé qui sont susceptibles d'avoir besoin d'un traitement par privation androgénique
- Patients atteints d'une maladie cardiovasculaire instable

### Surveillance

#### 25. Quelle surveillance est requise pendant un traitement par testostérone?

Après l'instauration du traitement par la testostérone, il faut surveiller la réponse au traitement et l'apparition de manifestations indésirables chez les patients de façon périodique. Le tableau 4 présente un aperçu d'un calendrier de suivi pour les patients sous traitement par testostérone<sup>5-7,9</sup>.

Des ajustements de la dose et de la voie d'administration du traitement peuvent être apportés en fonction de la réponse

**Tableau 4. Calendrier de surveillance du traitement par testostérone**

	Début	3 mois	6 mois	Chaque année
Évaluation des symptômes	X	X	X	X
Suivi des manifestations indésirables		X	X	X
Testostérone sérique	X	X	X	X
Hématocrite	X	X		X
Antigène prostatique spécifique (APS)	X	X	X	X
Toucher rectal	X			X

du patient, des manifestations indésirables et des résultats des analyses sanguines. Il faut mesurer les taux de testostérone ( $\pm$  les gonadotrophines) afin de déterminer l'observance et l'absorption du traitement (*NP : modéré; forte recommandation*)<sup>5,6</sup>. L'intervalle recommandé de mesure de la testostérone par rapport à la dernière dose du traitement variera en fonction de la préparation utilisée (c.-à-d. au milieu du cycle pour les préparations injectables) et il faut bien conseiller les patients afin de s'assurer d'obtenir une interprétation exacte des résultats et de la réponse au traitement.

Il faut vérifier l'hématocrite des patients pour s'assurer qu'il n'y a pas apparition d'une polycythémie. La polycythémie est un effet secondaire courant du traitement par la testostérone et peut être associée à des manifestations thromboemboliques (*NP : modéré; forte recommandation*)<sup>69,74</sup>. Les stratégies de prise en charge d'une polycythémie persistante liée au traitement (hématocrite de 55 % ou plus) peuvent inclure une réduction de la dose de testostérone (baisse de la teneur ou de la fréquence d'administration), une fenêtre thérapeutique, un changement de préparation ou un prélèvement de sang/une phlébotomie.

Il faut procéder à la mesure de l'APS et à un toucher rectal pour surveiller la santé de la prostate conformément aux lignes directrices factuelles pour le dépistage du cancer de la prostate (*NP : faible; faible recommandation*)<sup>75</sup>. Le guide de pratique de l'AUC sur le dépistage et le diagnostic initial du cancer de la prostate peut servir de référence dans la prise en charge des paramètres cinétiques de l'APS chez les hommes traités par la testostérone<sup>75</sup>. Il peut être conseillé d'interrompre le traitement par testostérone pendant qu'on cherche les causes d'une hausse du taux d'APS, mais il ne faut pas attribuer à l'usage de la testostérone seul des hausses importantes de l'APS pendant ce traitement et il faut procéder à des évaluations, que le traitement par testostérone soit poursuivi ou interrompu.

#### 26. Quel serait un intervalle raisonnable pour commencer à voir apparaître une atténuation des signes et des symptômes de déficit en testostérone?

On sait qu'après l'instauration d'un traitement par la testostérone, la correction des taux sériques de cette hormone

précède l'atténuation des signes physiques, structuraux et métaboliques associés au déficit en testostérone<sup>76,77</sup>. Ainsi, il faut aviser les patients que la réponse ne sera pas perceptible immédiatement, et établir avec chaque patient les bonnes attentes à cet égard. Les patients peuvent s'attendre à des atténuations de bon nombre des symptômes courants du déficit en testostérone (libido, niveaux d'énergie, fonction sexuelle) après trois mois de traitement ou plus. Les changements métaboliques et structuraux (composition corporelle, masse musculaire, densité osseuse) peuvent mettre jusqu'à six mois avant d'apparaître<sup>77</sup>. De plus, il faut aviser les patients que l'alimentation et l'exercice, en association avec le traitement par la testostérone, sont recommandés pour amener des modifications à la composition corporelle.

Il est fondamental de comprendre ce schéma de réponse au traitement par la testostérone pour déterminer l'impact du traitement et le moment approprié des évaluations de suivi pendant le traitement. Par exemple, si les patients subissent une évaluation des symptômes et une mesure des taux de testostérone trop tôt (avant 3 mois), cela peut amener les médecins et les patients à conclure que le traitement n'a pas eu d'impact (c'est-à-dire taux normaux de testostérone sans bienfait symptomatique/structural/métabolique). En revanche, si la même évaluation a lieu 3 à 6 mois après le début du traitement, la réponse clinique tend à refléter davantage les niveaux normalisés de testostérone sérique.

## 27. Comment et quand faut-il mettre fin à un traitement par testostérone?

Chez la plupart des hommes, l'instauration du traitement par testostérone est à la discrétion du médecin et dépend de la nature des signes et des symptômes, du niveau d'incapacité et des répercussions sur la qualité de vie. Il faut mettre fin au traitement par testostérone en cas d'apparition de manifestations indésirables importantes ou en cas de contre-indications importantes, ou en l'absence d'amélioration clinique malgré la normalisation des taux sériques de testostérone après un essai thérapeutique adéquat (environ trois mois)<sup>5</sup>. Il n'est pas nécessaire de réduire la dose graduellement au moment de mettre fin au traitement (*NP : élevé; forte recommandation*).

## Résumé

Le déficit en testostérone est une affection courante chez les hommes canadiens et est associé à des problèmes de santé importants qui ont des répercussions négatives sur la qualité de vie. Selon une évaluation des besoins menée à l'échelle nationale auprès de médecins, le diagnostic, la prise en charge et les risques associés au déficit en testostérone ont été cernés comme étant des domaines où des outils informatifs et des normes étaient requis pour améliorer la qualité de la pratique clinique. Le présent guide de pratique est offert en tant qu'outil de référence factuel et convivial pour

appuyer les fournisseurs de soins et s'assurer que les hommes ayant besoin d'un traitement par testostérone reçoivent le bon diagnostic et un traitement efficace et sûr.

**Conflits d'intérêts :** Le Dr Grober a reçu un soutien financier à l'éducation et à la recherche de la part de Boston Scientific; il a investi dans MHB Labs et a agi à titre de conférencier et de consultant pour Paladin Labs. Le Dr Krakowsky a été consultant pour Felix et Paladin Labs; il a été conférencier pour Pfizer et a reçu un soutien à la recherche de la part de Boston Scientific. Le Dr Khera a été consultant pour AbbVie, Acerus, Boston Scientific, Clarus et Metuchen. Le Dr Holmes a agi à titre de consultant pour Dian Diagnostics; il a reçu un soutien à la recherche de la part de SCIEX, et a reçu des honoraires de l'American Association for Clinical Chemistry et de MSACL.org. Le Dr Lee a été conférencier pour Acerus, Astellas, Paladin et Pfizer, et il a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Acerus et Paladin. Le Dr Patel a été consultant pour Boston Scientific et Nestle Health; il a reçu des honoraires de Boston Scientific et de Paladin, et une subvention pour appuyer une étude à l'initiative des chercheurs de la part de Coloplast. Le Dr Carrier a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Paladin; il a agi à titre de conférencier pour Acerus, Coloplast, Endo et Paladin; il a reçu des subventions de recherche de SMSNA/Boston Scientific et Urotronic, et a participé à des essais cliniques appuyés par ces mêmes sociétés; il a été surveillant pour le compte de Red Leaf Canada. Le Dr Morgentaler a été consultant pour Acerus et Marius; il a reçu des honoraires de conférencier de la part de Bayer et a reçu un soutien à la recherche de la part d'Endo. Les autres auteurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en lien avec le présent rapport.

Avant d'être publié, ce guide de pratique a été passé en revue et approuvé par le Comité des guides de pratique de l'AUC, les membres à titre particulier de l'AUC et le Conseil d'administration de l'AUC.

## Références

1. Nieschlag E, Nieschlag S. The history of discovery, synthesis, and development of testosterone for clinical use. *Eur J Endocrin* 2019;180:R201-12. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0071>
2. Morales A. The long and tortuous history of the discovery of testosterone and its clinical application. *J Sex Med* 2013;10:1178-83. <https://doi.org/10.1111/jsm.12081>
3. Grober ED. Testosterone deficiency and replacement: Myths and realities. *Can Urol Assoc J* 2014;8:S145-7. <https://doi.org/10.5489/cuaj.2309>
4. Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on TDS. Data on File. 2013.
5. Morales A, Bebb RA, Manjoo P *et al*. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: Clinical practice guideline. *CMAJ* 2015;187:1369-77. <https://doi.org/10.1503/cmaj.150033>
6. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE *et al*. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018;200:423-32. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>
7. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR *et al*. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715-44. <https://doi.org/10.1210/nc.2018-00229>
8. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ *et al*. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59. <https://doi.org/10.1210/nc.2009-2354>
9. Dohle G, Arver S, Bettocchi C *et al*. Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology (2015). À l'adresse : <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>. Consulté le 23 février 2021.
10. Schünemann H, Broek J, Guyatt G *et al*. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations (2013). À l'adresse : <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Consulté le 23 février 2021.
11. Kwong JCC, Krakowsky Y, Grober E. Testosterone deficiency: A review and comparison of current guidelines. *J Sex Med* 2019;16:812-20. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.03.262>
12. Morales A, Bella AJ, Chun S *et al*. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. *Can Urol Assoc J* 2010;4:269-75. <https://doi.org/10.5489/cuaj.880>
13. Morley JE, Charlton E, Patrick P *et al*. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42. <https://doi.org/10.1053/meta.2000.8625>

14. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V *et al.* Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4241-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1245>
15. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD *et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>
16. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM *et al.* Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363:123-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
17. Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Urol Clin N Am* 2016;43:151-62. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.001>
18. Golan R, Scovell JM, Ramasamy R. Age-related testosterone decline is due to waning of both testicular and hypothalamic-pituitary function. *Aging Male* 2015;18:201-4. <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1052392>
19. Rubens R, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:40-5. <https://doi.org/10.1210/jcem-39-1-40>
20. Mohamed O, Freundlich RE, Dakik HK *et al.* The quantitative ADAM questionnaire: A new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2010;22:20-4. <https://doi.org/10.1038/ijir.2009.35>
21. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A *et al.* A new «aging males» symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999;2:105-14. <https://doi.org/10.3109/13685539909003173>
22. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG *et al.* Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)34871-1)
23. Mulholl JP, Goldstein I, Bushmakin AG *et al.* Validation of the erection hardness score. *J Sex Med* 2007;4:1626-34. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00600.x>
24. Rosen RC, Riley A, Wagner G *et al.* The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00238-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00238-0)
25. Tancredi A, Reginster JY, Schleich F *et al.* Interest of the Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol* 2004;151:355-60. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510355>
26. Fiers T, Wu F, Moghetti P *et al.* Reassessing free-testosterone calculation by liquid chromatography-tandem mass spectrometry direct equilibrium dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2167-74. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02360>
27. Vesper HW, Botelho JC. Standardization of testosterone measurements in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:513-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.032>
28. Snyder PJ, Ellenberg SS, Cunningham GR *et al.* The testosterone trials: Seven coordinated trials of testosterone treatment in elderly men. *Clin Trials* 2014;11:362-75. <https://doi.org/10.1177/1740774514524032>
29. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR *et al.* Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016;374:611-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>
30. Grober ED, Garbens A, Božovi A *et al.* Accuracy of testosterone concentrations in compounded testosterone products. *J Sex Med Sexual* 2015;12:1381-8. <https://doi.org/10.1111/jsm.12898>
31. Krokowsky Y, Connors W, Morgentaler A. Serum concentrations of sex hormone-binding globulin vary widely in younger and older men: Clinical data from a men's health practice. *Eur Urol Focus* 2019;5:273-9. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.05.007>
32. Reyes-Vallejo L, Lazarou S, Morgentaler A. Subjective sexual response to testosterone replacement therapy based on initial serum levels of total testosterone. *J Sex Med* 2007;4:1757-62. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00381.x>
33. Crosnoe LE, Grober E, Ohl D *et al.* Exogenous testosterone: A preventable cause of male infertility. *Transl Androl Urol* 2013;2:106-13.
34. Samplaski MK, Loai Y, Wong K *et al.* Testosterone use in the male infertility population: Prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters. *Fertil Steril* 2014;101:64-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.003>
35. Coviello AD, Matsumoto AM, Bremner WJ *et al.* Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2595-602. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0802>
36. Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril* 2012;98:1359-62. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.10.023>
37. Gronski MA, Grober ED, Gottesman IS *et al.* Efficacy of nasal testosterone gel (Natesto<sup>®</sup>) stratified by baseline endogenous testosterone levels. *J Endocr Soc* 2019;3:1652-62. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00183>
38. Ramasamy R, Masterson TA, Best JC *et al.* Effect of Natesto on reproductive hormones, semen parameters, and hypogonadal symptoms: A single-center, open-label, single-arm trial. *J Urol* 2020;204:557-63. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001078>
39. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:557-79. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.002>
40. Clemesha CG, Thaker H, Samplaski MK. 'Testosterone boosting' supplements composition and claims are not supported by the academic literature. *World J Mens Health* 2020;38:115-22. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190043>
41. Balasubramanian A, Thirumavalavan N, Srivatsav A *et al.* Testosterone imposters: An analysis of popular online testosterone boosting supplements. *J Sex Med* 2019;16:203-12. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.12.008>
42. Pokrywka A, Obmi ski Z, Malczewska-Lenczowska J *et al.* Insights into supplements with tribulus terrestris used by athletes. *J Hum Kinet* 2014;41:99-105. <https://doi.org/10.2478/hukin-2014-0037>
43. Almainan AA. Effect of testosterone boosters on body functions: Case report. *Int J Heal Sciences* 2018;12:83-7.
44. Lima N, Cavaliere H, Knobel M *et al.* Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2000;24:1433-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801406>
45. Pastuszak AW, Mittakanti H, Liu JS *et al.* Pharmacokinetic evaluation and dosing of subcutaneous testosterone pellets. *J Androl* 2012;33:927-37. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.016295>
46. Corona G, Rastrelli G, Monami M *et al.* Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168:829-43. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0955>
47. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC *et al.* Effect of roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1329-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1598>
48. Khoo J, Tian HH, Tan B *et al.* Comparing effects of low- and high-volume moderate-intensity exercise on sexual function and testosterone in obese men. *J Sex Med* 2013;10:1823-32. <https://doi.org/10.1111/jsm.12154>
49. Altiainen JP, Pakarinen A, Kraemer WJ *et al.* Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in strength athletes vs. non-athletes. *Can J Applied Physiol* 2004;29:527-43. <https://doi.org/10.1139/h04-034>
50. Leproult R, Van Cauter E. Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men. *JAMA* 2011;305:2173-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.710>
51. Cignarelli A, Castellana M, Castellana G *et al.* Effects of CPAP on testosterone levels in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis study. *Front Endocrinol* 2019;10:551. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00551>
52. Burnett AL, Nehra A, Breau RH *et al.* Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200:633-41. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>
53. Cui Y, Zong H, Yan H *et al.* The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:132-43. <https://doi.org/10.1038/pcan.2013.60>
54. Roddam AW, Allen NE, Appleby P *et al.* Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170-83. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm323>
55. Grober ED, Lamb DJ, Khera M *et al.* Correlation between simultaneous PSA and serum testosterone concentrations among eugonadal, untreated hypogonadal, and hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 2008;20:561-5. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.40>
56. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N *et al.* Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *J Urol* 2015;194:1271-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.05.084>
57. Khera M, Grober ED, Najari B *et al.* Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009;6:1165-70. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01161.x>
58. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R *et al.* Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011;185:1256-61. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.084>
59. Kalinchenko S, Vishnevskiy EL, Koval AN *et al.* Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: A pilot study. *Aging Male* 2008;11:57-61. <https://doi.org/10.1080/13685530801953994>
60. Pearl JA, Berhanu D, François N *et al.* Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2013;190:1828-33. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.111>
61. Cui Y, Zhang Y. The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:811-22. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2013.03.042>
62. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H *et al.* Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: A randomized controlled study. *Aging Male* 2011;14:53-8. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.518178>
63. Haider KS, Haider A, Doros G *et al.* 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* 2018;199:257-65. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.07.039>

64. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30:23-32. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005751>
65. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW *et al.* Characteristics of androgen deficiency in Late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging study (emas). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1508-16. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
66. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC *et al.* Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60:762-9. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x>
67. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW *et al.* Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2591>
68. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM *et al.* Testosterone and cardiovascular risk in men: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:20-8. <https://doi.org/10.4065/82.1.29>
69. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M *et al.* Adverse effects of testosterone therapy in adult men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2560-75. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2575>
70. Basaria S, Coviello AD, Travison TG *et al.* Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000485>
71. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE *et al.* Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;10:1829-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280386>
72. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products. FDA(USA). Published online 2014.
73. Health Canada: Information Update - Possible cardiovascular problems associated with testosterone products. Published 2014. Available at: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/40587a-eng.php>. Accessed Feb. 23, 2021.
74. Calof OM, Singh AB, Lee ML *et al.* Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1451-7. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1451>
75. Rendon RA, Mason RJ, Marzouk K *et al.* Canadian urological association recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis. *Can Urol Assoc J* 2017;11:298-309. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4888>
76. Marbury T, Hamill E, Bachand R *et al.* Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone topical gel formulation, TestinTM, compared to AndroGel®. *Biopharm Drug Dispos* 2003;24:115-20. <https://doi.org/10.1002/bdd.345>
77. Saad F, Aversa A, Isidori AM *et al.* Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011;165:675-85. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0221>

**Correspondance:** Dr Ethan Grober, Division d'urologie, Women's College Hospital & Sinai Health System, Département de chirurgie, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; [Ethan.Grober@sinaihealth.ca](mailto:Ethan.Grober@sinaihealth.ca)