

CONFÉRENCE

Mise à jour sur la testostérone de remplacement

Robert Sabbagh

Urologue



OBJECTIFS

- Reconnaître les symptômes associés à la déficience en testostérone;
- Saisir les principes de traitement de l'hypogonadisme;
- Résumer les différentes options de remplacement de la testostérone disponibles sur le marché;
- Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement.



Robert Sabbagh est diplômé d'un baccalauréat en pharmacie et d'une maîtrise en sciences pharmaceutiques. Il obtient son doctorat en médecine en 1998 avec une spécialisation en urologie. Reconnu pour son engagement pédagogique, il enseigne aux cycles de médecine, de chirurgie et de pharmacologie à l'Université de Sherbrooke, ainsi qu'aux étudiants de pharmacie de l'Université de Montréal.

Actif au sein de la communauté médicale, M. Sabbagh a siégé au conseil d'administration du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada en plus d'être examinateur aux examens de spécialité en urologie. Il coprécide également le comité d'évaluation scientifique du centre de recherche du CHUS.

L'approvisionnement des produits de testostérone a été difficile dans les derniers mois, un résumé des notions importantes sur le sujet ne peut qu'être bénéfique.

Une présentation de

teva



Une présentation de

teva



1

Mise à jour sur la testostérone de remplacement

Symposium Familiprix, octobre 2024

Robert Sabbagh, B.Pharm, MSc, MD, FRCSC
Professeur Titulaire
Urologue

Département de chirurgie, Service d'urologie

UDS Université de
Sherbrooke

2

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS RÉELS OU POTENTIELS

- Aucun conflit d'intérêts en lien avec cette présentation.

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

À la fin de cette présentation, les pharmaciennes et pharmaciens seront en mesure de :

1. Reconnaître les symptômes associés à la déficience en testostérone;
2. Saisir les principes de traitement de l'hypogonadisme;
3. Résumer les différentes options de remplacement de la testostérone disponibles sur le marché;
4. Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement.

Référence

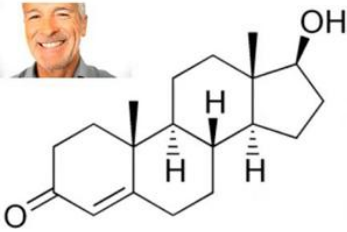
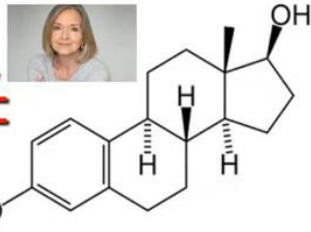
CUA GUIDELINE

Canadian Urological Association guideline on testosterone deficiency in men: Evidence-based Q&A

CUAJ • Mai 2021 • Volume 15, numéro 5
© 2021 l'Association des urologues du Canada

5

5

Molécule de testostérone	Molécule d'œstrogène
	
Testostérone	Œstrogènes
Hommes	Femmes
Non universel. Baisse très graduelle de la signalisation et de la production de testostérone.	Baisse universelle, permanente et rapide de la production ovarienne d'œstrogènes.

Hormones différentes

Sexe différent

Physiologie différente

6

Définition d'un déficit en testostérone ou hypogonadisme

Production insuffisante de testostérone par les testicules (testostérone sérique < 10 nmol/L x 2) qui affecte:

- de nombreux systèmes organiques
 - Sexuels
 - Cognitifs
 - Physiques/structuraux
- pouvant entraîner des conséquences importantes pour la santé
- avoir un effet négatif sur la qualité de vie

Objectif 1: Reconnaître les symptômes associés à la déficience en testostérone

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
Cognitives/ psychologiques	Infertilité
	Fatigue
	Sauts d'humeur
	Dépression
	Insomnie
	Problèmes de concentration/de mémoire
Physiques/ structurales	Irritabilité
	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

Prévalence du déficit en testostérone chez les Canadiens

- Environ 25% chez les hommes de 40 à 62 ans
- Ce taux augmente avec l'âge:
 - 4 à 12% chez les hommes de 50 à 59 ans
 - 9 à 23% chez les hommes de 60 à 69 ans
 - 28 à 49% chez les hommes de plus de 70 ans

Tableau I

Le questionnaire ADAM (Androgen Deficiency in Aging Men)

	Oui	Non
1. Éprouvez-vous une baisse de votre libido ?	☐	☐
2. Éprouvez-vous un manque d'énergie ?	☐	☐
3. Éprouvez-vous une baisse de votre force et de votre endurance ?	☐	☐
4. Est-ce que votre taille (grandeur) a diminué ?	☐	☐
5. Éprouvez-vous une diminution de votre joie de vivre ?	☐	☐
6. Êtes-vous triste ou maussade ?	☐	☐
7. Vos érections sont-elles moins fortes ?	☐	☐
8. Éprouvez-vous une diminution de vos capacités sportives ?	☐	☐
9. Vous endormez-vous après les repas ?	☐	☐
10. Votre rendement professionnel s'est-il dégradé récemment ?	☐	☐

Si le patient répond oui aux questions 1 ou 7 OU à trois questions, il y aurait lieu de procéder à des épreuves biochimiques.

Source : Morley JE, Charlton E, Patrick P et coll. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000 ; 49 : 1239-42. Reproduction autorisée.

Objectif 2:

Saisir les principes de traitement de l'hypogonadisme

Avant d'entreprendre le traitement par testostérone, il faut envisager et traiter toute cause potentiellement réversible du déficit en testostérone:

- Maladie en phase aiguë
- Obésité
- Médicaments (c.-à-d. opioïdes, glucocorticoïdes)
- Carences alimentaires extrêmes et anorexie
- Excès d'exercice
- Apnée du sommeil
- Hyperprolactinémie
- Hémochromatose (taux sériques élevés de ferritine, de fer et de transferrine)
- 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
- les signes et symptômes de déficit en testostérone

11

11

Tableau 2. Causes d'un déficit en testostérone

Maladies concomitantes	Acquises	Diabète sucré 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
	Origine génétique	Syndrome de Kallman Syndrome de Klinefelter Malformation congénitale — anorchidie, dystrophie myotonique, cryptorchidie
	Iatrogène	Radiothérapie Traumatisme Carence nutritionnelle Excès d'exercice

12

12

Tableau 2. Causes d'un déficit en testostérone

Médicaments
ou substances

Opioïdes
Glucocorticoïdes (prednisone)
Chimiothérapie
Anticonvulsivants
Traitement par privation
androgénique
Œstrogènes exogènes
Abus de testostérone exogène
Marijuana
Abus d'alcool

Objectif 2: Saisir les principes de traitement de l'hypogonadisme

- Certaines causes d'hypogonadisme secondaire sont potentiellement réversibles:
 - Obésité
 - ↓ importante du poids est généralement associée à une ↑ du taux de testostérone chez les hommes hypogonadiques atteints de diabète.
 - Exercice, régime alimentaire, chirurgie bariatrique
 - Dans certains cas, cela peut permettre de restaurer l'état eugonadique sans traitement de remplacement de la testostérone
 - Manque de sommeil ↓ 10-15 % Testostérone
 - manière assidue un programme de sommeil structuré
 - Apnée du sommeil → appareil à pression + continue: CPAP ou PPC

Objectif 2:

Saisir les principes de traitement de l'hypogonadisme

Traiter les hommes ayant des manifestations cliniques post-traitement des causes sous-jacentes

ET

dosage sérique de testostérone total < 10 nmol/L

N: 10.4 - 38.2 nmol/L

Cible thérapeutique: 14-17 nmol/L

15

15

Épreuve biochimique

- Dosage testostérone totale prélevée avant 11 h AM ou dans les 3 heures suivant l'éveil x 2.
 - En raison de la variabilité naturelle des taux sériques de testostérone, répéter l'épreuve est souvent utile afin de clarifier le diagnostic.
- Chez les hommes présentant des symptômes d'hypogonadisme, mais dont les taux de testostérone totale demeurent dans les limites inférieures de la normale, la mesure de la testostérone biodisponible peut se révéler utile.
 - Testostérone liée à l'albumine (50%) + libre (2%)

16

16

Épreuve biochimique

- En cas de déficit en testostérone établi $< 10 \text{ nmol/L}$ (10,4 – 38,2)
 - LH devraient être mesurés pour distinguer :
 - un déficit primaire ($\uparrow$ LH)
 - d'un déficit secondaire ($\downarrow$ ou normal LH)
 - prolactine
 - Si $\uparrow$ prolactine $\rightarrow$ trouble endocrinien, prolactinome
- Avant le début du traitement par testostérone:
 - mesurer l'œstradiol sérique chez les patients avec déficit en testostérone qui présentent une gynécomastie ou des douleurs mammaires
 - Si augmentation $\rightarrow$ consultation en endocrinologie

17

17

Vignette clinique

René est âgé de 65 ans, diabétique, il a perdu 50 livres en suivant une diète et de l'exercice physique. Néanmoins, il souffre d'hypogonadisme symptomatique. Sa libido est réduite et il souffre de dysfonction érectile (DÉ).

Il a une nouvelle conjointe de 55 ans. Il a tenté des inhibiteurs de la PDE-5 mais sans succès.

Il souhaiterait avoir un remplacement de testostérone efficace et pas cher.

Quel serait le meilleur traitement pour sa condition?

- A. Androgel 5 g une application die
- B. Andriol 40 mg 2 caps bid
- C. Natesto 5,5 mg 1 actionnement de pompe dans chaque narine bid
- D. Dépôt testostérone 200 mg IM q 2 semaines

18

18

Objectif 3: Résumer les différentes options disponibles sur le marché de remplacement de la testostérone

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	– Bon rapport coût/efficacité – 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 – Grandes fluctuations dans les taux de testostérone nécessitant une surveillance à mi-cycle – Risque accru de polycythémie
Cypionate de testostérone	Depo-testosterone	200 mg aux 2 semaines ou 100 mg par semaine	
Prise orale			
Undécanoate de testostérone	Andriol	Capsules de 40 mg Dose initiale de 120 à 160 mg par jour en 2 doses fractionnées	– Surveillance T: 2-3 heures post-dose – Absorption accrue par une alimentation riche en lipides – Courte demi-vie, nécessite la prise de plusieurs doses par jour – Variabilité de la réponse clinique et biochimique
Transdermique			
Timbre de testostérone	Androderm	2,5 ou 5 mg par jour	– Surveillance T: 3-12 heures post-dose – Eruption/irritation cutanée fréquente (timbre) – Transfert de médicament lors de contacts intimes (gel) – Absorption variable
Gel de testostérone	Androgel Testim	5 à 10 g par jour	Surveillance T: peu importe 1-2 semaine en continue
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	– Approuvé par Santé Canada mais actuellement non disponible en raison d'une modification au processus de fabrication – Inhibition potentiellement moindre de la spermatogenèse Surveillance T: 20 minutes et 2 heures après une dose matinale

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

CUAJ • Mai 2021 Vol 15, numéro 5

19

19

Vignette clinique

Vous suggérez au médecin de famille de René de lui prescrire du dépôt testostérone 400 mg IM q 4 semaines ainsi que tous les éléments nécessaires pour l'injection intramusculaire d'une solution 100 mg /ml i.e:

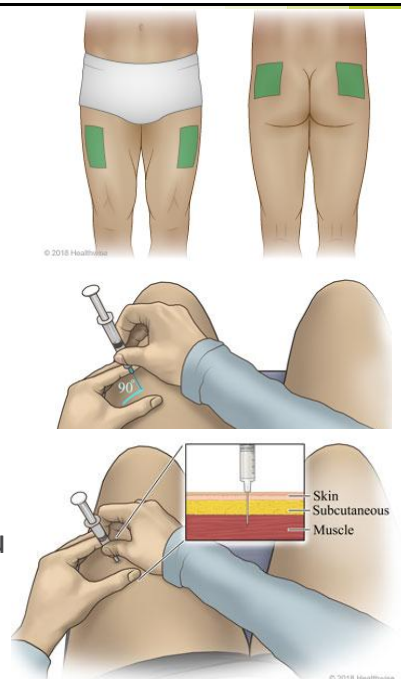
- Des sachets d'alcools iso propylique
- Des seringues de 5 ml
- Des aiguilles 16 ou 18 G pour prélever de l'ampoule à la seringue
- Des aiguilles 22 à 23 G (1-1 ½ po) pour injection au patient
- Un bac pour disposition sécuritaire des aiguilles

20

20

Vignette clinique

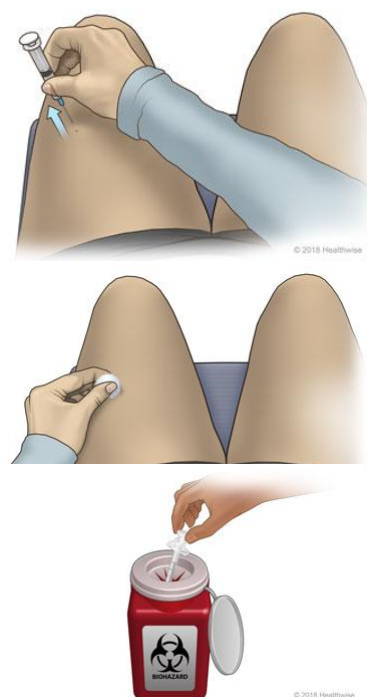
1. Choisir le site d'injection intra-musculaire
2. Utiliser un tampon d'alcool pour nettoyer le site d'injection et laisser sécher
3. Injecter à 90° dans le muscle de la cuisse ou fesse
4. Aspirer pour s'assurer d'aucun retour sanguin. Si retour de sang, alors retirer l'aiguille et la seringue puis préparer une autre seringue pour injection
5. Si pas de retour sanguin, alors injecter lentement au complet



21

Vignette clinique

6. Retirer l'aiguille et la seringue
7. Appliquer une pression sur le site d'injection
8. Jeter dans le bac pour disposition sécuritaire des aiguilles



© 2018 Healthwise

21

22

MATERIEL REQUIS

- 1 tampon d'alcool (ou une compresse imbibée d'alcool isopropylique à 70 %)
- Compresse sèche
- Contenant de récupération des aiguilles (bac jaune)
- Seringue déjà préparée ou stylo injecteur

CHOIX DU SITE ET PRÉPARATION DE LA PEAU

1. Choisir un site où la peau est saine (absence d'ecchymose, de bosse, de cicatrice, etc.).
2. Faire la rotation des sites (abdomen, bras, cuisse) et revenir au même endroit environ une fois tous les mois. Tenter de ne pas injecter 2 fois exactement au même endroit.
3. Choisir le meilleur site selon les directives du médicament qui vous est prescrit.
4. Choisir le site pour l'injection :
 - a. **Abdomen** : laisser un espace de 5 cm autour du nombril.
 - b. **Bras** : dans la zone du tiers moyen.
 - c. **Cuisse** : dans la zone du tiers moyen.
 - d. **Dos** : zone au-dessus des fesses.



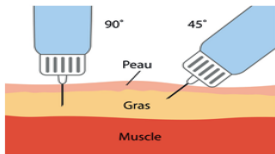
Une fois le site choisi, nettoyer une zone de 5 cm avec le tampon d'alcool avec un mouvement linéaire de va-et-vient.

IMPORTANT

Laisser sécher complètement. Ne pas souffler ni essuyer ni ventiler avec la main.

TECHNIQUE D'INJECTION

1. Pincer doucement un repli de peau entre le pouce et l'index de la main non dominante et prendre la mesure du pli cutané.
2. Retirer le capuchon de l'aiguille et tenir la seringue comme un crayon dans la main dominante avec le biseau vers le haut.
3. Insérer rapidement et fermement l'aiguille dans les tissus à angle de 90 ° ou 45 ° selon la longueur de l'aiguille et l'épaisseur du tissu sous-cutané. L'aiguille ne devrait plus être visible.
4. Relâcher la peau.
5. Injecter doucement le médicament jusqu'à ce qu'il n'y en ait plus.
6. Retirer l'aiguille, ne pas masser et appliquer une compresse sèche sur la peau.
7. Ne pas remettre le bouchon sur l'aiguille.
8. Disposer la seringue dans un contenant approprié (bac jaune : disponible au CLSC et en pharmacie).
9. Utiliser du matériel neuf à chaque fois.

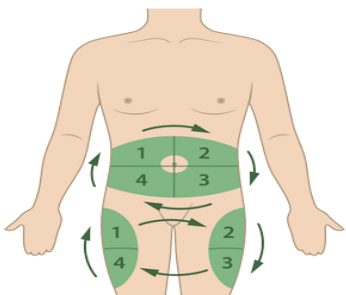


ANGLES D'INSERTION

Angle	Explications	Cocher l'angle choisi
45°	• Pli cutané de moins de 2,5 cm • Aiguille de 1/2 pouce	☐
90°	• Pli cutané de plus ou moins 5 cm • Tendre la peau si le pli cutané mesure plus de 5 cm. • Aiguille de 5/8pouce	☐

La rotation des sites est recommandée afin de :

- Prévenir la perte du tissu adipeux ou l'accumulation de tissu adipeux;
- Minimiser les dommages aux tissus;
- Favoriser l'absorption du médicament;
- Réduire l'inconfort.



Objectif 3: Résumer les différentes options de remplacement de la testostérone disponibles sur le marché

• **Gel de testostérone:**

- Application sur les épaules, membres supérieurs ou abdomen
- Éviter de se baigner ou prendre une douche 2 heures après l'application du gel
- Bien se laver les mains avec du savon post-application
- Couvrir les sites d'applications afin d'éviter un contact direct avec les enfants et les femmes

Objectif 3: Résumer les différentes options de remplacement de la testostérone disponibles sur le marché

• Timbres de testostérone:

- Application sur les membres supérieurs, dos, abdomen et cuisses
 - Rotation q 7 jours
- Si appliqué au coucher:
 - Éviter de se baigner ou prendre une douche 3 heures après l'application du timbre
 - Respecte le cycle circadien de la testostérone

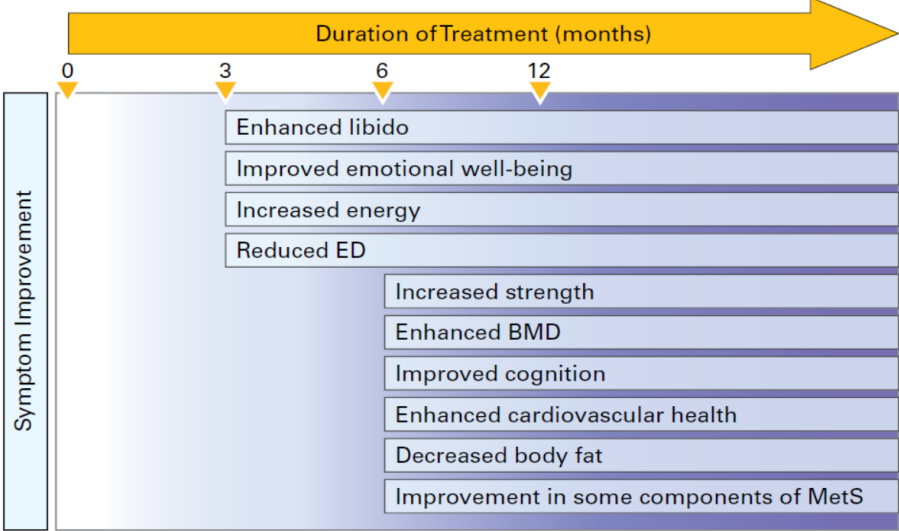
Objectif 2: Saisir les principes de traitements de l'hypogonadisme

Ce traitement vise surtout à:

- atténuer les signes et symptômes du déficit en testostérone
- améliorer la qualité de vie tout en ramenant les taux de testostérone à des niveaux normaux (cible: 14 à 17 nmol/L)

Les bienfaits du traitement varieront en fonction de la constellation de symptômes de chaque patient.

Amélioration anticipée des signes et symptômes d’hypogonadisme selon la durée du traitement



A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. CUAJ • August 2010 • Volume 4, Issue 4

27

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

CUAJ • Mai 2021 Volume 15, numéro 5

28

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

Il faut vérifier l'hématocrite des patients pour éliminer une polycythémie (hématocrite >55 % - N: 0.4-0.5 L/L)

- C'est un effet secondaire fréquent du traitement par la testostérone et peut être associé à des manifestations thromboemboliques.
- Si polycythémie persistante liée au traitement
 - ↓ de la dose de testostérone ou ↓ la fréquence d'administration
 - un changement de préparation
 - un prélèvement de sang/une phlébotomie.

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

- Ne pas attribuer des hausses importantes de l'APS à l'usage exclusif de la testostérone.
- Il faut procéder à l'investigation d'une ↑ APS, que le traitement par testostérone soit poursuivi ou interrompu.

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

Les contre-indications au traitement par testostérone:

- Allergie ou hypersensibilité au traitement prescrit
- Cancer du sein connu ou soupçonné chez l'homme
- 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 qui veulent préserver leur fertilité
- Patients atteints d'une maladie cardiovasculaire instable

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

Les effets indésirables au traitement par testostérone:

- Gynécomastie → aromatisation surtout chez les obèses
- Polycythémie → voie parentérale
- Dermatite de contact → timbres
 - Crème à base de cortisone
 - Formulation gel de testostérone
- Infertilité

Objectif 4: Discuter des interactions associées à l'hormonothérapie de remplacement

- **Insuline:** Chez les patients diabétiques, les effets métaboliques des androgènes peuvent ↓ la glycémie et, par conséquent, le besoin d'insuline.
- **Propranolol:** Dans une étude pharmacocinétique publiée sur un produit de testostérone injectable, on mentionne que l'administration de cypionate de testostérone a entraîné ↑ de la clairance du propranolol chez la majorité des hommes évalués. On ignore si cela pourrait s'appliquer aux gels.
- **Corticostéroïdes:** L'administration simultanée de testostérone et d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou de corticostéroïdes peut favoriser la formation d'œdèmes; ainsi, il faut administrer ces médicaments qu'avec précaution, particulièrement chez les patients ayant une maladie cardiaque, rénale ou hépatique.
- **Anticoagulants:** Les androgènes peuvent ↑ la sensibilité aux anticoagulants oraux. Par conséquent, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR chez les patients qui prennent des anticoagulants, particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par des androgènes.

Monographies androgel, depo testostérone

33

33

Vignette clinique

Un homme de 67 ans souffre d'un cancer de la prostate et il est sous surveillance active. Son médecin de famille lui a diagnostiqué récemment un déficit en testostérone symptomatique.

Il lui a prescrit des timbres de testostérone 5 mg die.

Quelle sera votre opinion pharmaceutique?

- Aviser le médecin de famille que le patient a un cancer de la prostate et que les remplacements de testostérone sont contre-indiqués
- Remplir la prescription et donner les conseils d'usages au patient
- Recommander au médecin la formulation IM qui exacerbe moins la progression du cancer de la prostate
- Recommander au médecin de prescrire plutôt un rehausseur « booster » de testostérone à base de plantes médicinales naturelles

34

34

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

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.

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

Une méta-analyse de 22 études prospectives randomisées 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.

- Aucune association entre le risque de cancer de la prostate et les taux sériques de testostérone.
 - Les hommes dont les taux sériques 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.

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

De récents articles publiés prétendent 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)
- progression locale ou métastatique
- la mortalité:
 - liée au cancer de la prostate
 - globale

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

Les hommes atteints de déficit en testostérone symptomatique qui ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate localisé et qui sont:

- 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 supervision médicale.

(NP: faible; faible recommandation)

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

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).

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

À l'heure actuelle, les rehausseurs « *boosters* » de testostérone ne peuvent être recommandés, et il faut informer les patients:

1. que l'on ne connaît pas l'efficacité et l'innocuité de ces produits
2. que l'on ne connaît pas tous les ingrédients
 - Puisque certains rehausseurs de testostérone contiennent des substances interdites/illicites, y compris des stéroïdes
 - Pouvant manifester des effets indésirables graves comme:
 - l'agressivité,
 - des thromboses secondaires à la polycythémie,
 - hypertension artérielle,
 - des événements cardiaques.

Il faut plutôt offrir des traitements factuels et homologués aux hommes atteints d'hypogonadisme symptomatique

(NP: modéré; forte recommandation).

Vignette clinique

Un homme de 65 ans souffre de symptômes urinaires secondaires à de l'HBP.

Son profil pharmaceutique indique du tamsulosin 0,4 mg po die.

Son médecin de famille lui a prescrit du dépôt-testostérone 200 mg IM q 2 semaines pour un déficit en testostérone symptomatique.

Quelle sera votre opinion pharmaceutique?

- A. Aviser le médecin que la testostérone aggrave les symptômes urinaires
- B. Aviser le médecin que la testostérone augmentera le volume de sa prostate
- C. Donner les conseils d'usage à l'application de la testostérone IM
- D. Refuser d'exécuter l'ordonnance puisque la testostérone réduit le débit urinaire

41

41

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

- Une revue des données récemment publiée porte à croire que le traitement par testostérone n'augmente pas le risque de symptômes mictionnels liés à l'HBP.
- Ainsi, le traitement par testostérone peut être administré sans danger aux hommes atteints d'Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP) et de Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU).

42

42

Vignette clinique

Un de vos patients âgé de 72 ans connu pour DLPD, MCAS, stents x 3, DB II et syndrome métabolique, vous demande conseil sur sa nouvelle ordonnance de testostérone de remplacement. En fait, il souhaiterait avoir votre opinion avant de remplir sa prescription.

Laquelle des réponses ci-dessous serait la plus appropriée?

- A. Le traitement par testostérone n'a que des bienfaits cardiovasculaires chez les hommes atteints d'hypogonadisme
- B. Le traitement par testostérone permet une meilleure masse musculaire maigre
- C. Le traitement par testostérone permet un meilleur équilibre glycémique
- D. Une évaluation individualisée du rapport risque/avantages est une approche prudente

43

43

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

- 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.

44

44

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

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:

- une meilleure masse musculaire maigre
- ↓ du tissu adipeux total et du tour de taille
- un meilleur équilibre glycémique (taux d'hémoglobine A1c)
- moins d'événements cardiovasculaires
- ↓ mortalité

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

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:

- l'infarctus du myocarde, l'AVC et le décès.

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:

- mises en garde qui ont grandement attiré l'attention des médias et des médecins.

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

- Jusqu'à présent, aucun essai contrôlé par placebo, de grande envergure et de longue durée n'a été mené pour permettre à formuler des énoncés définitifs sur le traitement par la testostérone et le risque cardiovasculaire.
- Les articles publiés prétendent que les hommes atteints de déficit en testostérone non traité courent un risque accru
 - de maladie cardiaque
 - d'événements cardiovasculaires
 - de décès

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

- Si l'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.
- Une évaluation individualisée du rapport risques/avantages est une approche prudente.
(NP: faible; faible recommandation).

Vignette clinique

Un homme de 36 ans souffre d'hypogonadisme symptomatique. Il souhaiterait recevoir un traitement tout en préservant sa fertilité.

Lequel des choix ci-dessous serait approprié?

- A. La gonadotrophine chorionique humaine (HCG)
- B. Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM : clomiphène, tamoxifène)
- C. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA : anastrozole, létrozole, testolactone)
- D. Toutes ces options thérapeutiques

49

49

Vignette clinique

Un de vos patients est sous testostérone en gel depuis un an et vous demande quand et comment faut-il mettre fin à un traitement par testostérone.

Lequel des choix ci-dessous serait approprié?

- A. En cas d'apparition de manifestations indésirables importantes
- B. En l'absence d'amélioration clinique malgré la normalisation des taux sériques de testostérone après un essai thérapeutique adéquat
- C. Il n'est pas nécessaire de réduire la dose graduellement au moment de mettre fin au traitement
- D. Toutes ces réponses sont bonnes

50

50

Objectif 4: Discuter des contre-indications, des effets indésirables et des interactions associés à l'hormonothérapie de remplacement

Il faut mettre fin au traitement par testostérone en cas:

- d'apparition de manifestations indésirables importantes
- d'apparition de contre-indications importantes
- en l'absence d'amélioration clinique malgré la normalisation des taux sériques de testostérone après un essai thérapeutique adéquat (> 6 mois)

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose graduellement au moment de mettre fin au traitement.

(NP: élevé; forte recommandation)

MESSAGES À RETENIR

Messages à retenir

Syndrome de la déficience en testostérone ou hypogonadisme:

- ≠ andropause/ménopause
- signes et des symptômes sexuel, psychologique et/ou physique
ET testostérone sérique < 10 nmol/L

53

53

Message à retenir

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	– Bon rapport coût/efficacité – 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 – Grandes fluctuations dans les taux de testostérone nécessitant une surveillance à mi-cycle – Risque accru de polycythémie
Cypionate de testostérone	Depo-testosterone	200 mg aux 2 semaines ou 100 mg par semaine	
Prise orale			
Undécanoate de testostérone	Andriol	Capsules de 40 mg Dose initiale de 120 à 160 mg par jour en 2 doses fractionnées	– Surveillance T: 2-3 heures post-dose – Absorption accrue par une alimentation riche en lipides – Courte demi-vie, nécessite la prise de plusieurs doses par jour – Variabilité de la réponse clinique et biochimique
Transdermique			
Timbre de testostérone	Androderm	2,5 ou 5 mg par jour	– Surveillance T: 3-12 heures post-dose – Eruption/irritation cutanée fréquente (timbre) – Transfert de médicament lors de contacts intimes (gel) – Absorption variable
Gel de testostérone	Androgel Testim	5 à 10 g par jour	Surveillance T: peu importe 1-2 semaine en continue
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	– Approuvé par Santé Canada mais actuellement non disponible en raison d'une modification au processus de fabrication – Inhibition potentiellement moindre de la spermatogenèse Surveillance T: 20 minutes et 2 heures après une dose matinale

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

54

54

Messages à retenir

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

NON

- 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)?

NON

Messages à retenir

- Le traitement de remplacement de la testostérone augmente-t-il le risque de **maladie cardiovasculaire**?
 - Les articles publiés portant sur l'effet du traitement par la testostérone sur le risque cardiovasculaire offrent des données **CONTRADICTOIRES**
 - Avant 2010: bienfaits cardiovasculaires
 - Après 2010: risques accrus:
 - infarctus du myocarde
 - AVC
 - décès

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Questions/commentaires

57

Une présentation de

teva

58