

La testostérone : un traitement pour la prévention des maladies cardiovasculaires ?

Rev Med Suisse 2014; 10: 1173-8

B. Gencer
B. Köhler Ballan
J. Philippe
F. Mach

Dr Baris Gencer
Pr François Mach
Service de cardiologie
Dr Bettina Köhler Ballan
Pr Jacques Philippe
Service de diabétologie et
d'endocrinologie
HUG, 1211 Genève 14
baris.gencer@hcuge.ch

Testosterone: a treatment for the prevention of cardiovascular disease?

Testosterone treatment was largely prescribed and marketed as a potential therapy to treat symptoms of aging. Testosterone levels decrease progressively with aging and low testosterone levels were associated with an increase risk of cardiovascular events and death. Controversies persist whether this association is causal or mediated by confounders of the general health. Systematic screening of testosterone is not recommended in a check-up visit, but only in case of suggestive symptoms. Furthermore a recent meta-analysis and large prospective cohort studies have reported a concern regarding the safety of testosterone therapy and the associated risk of major cardiovascular events. The decision to prescribe testosterone should be made with the patient after evaluating the risks and benefits.

La substitution de testostérone est devenue à la mode comme un traitement prometteur des symptômes liés au vieillissement chez l'homme. Les taux de testostérone endogène diminuent progressivement avec l'âge et les hommes avec des taux bas de testostérone présentent un risque augmenté de développer des maladies cardiovasculaires (CV). On ne sait pas si cette association est causale ou le reflet de l'état général du patient. Il n'est pas recommandé de faire un dosage systématique de dépistage de la testostérone, sauf en cas de symptômes cliniques évocateurs. De plus, une récente méta-analyse et de larges études observationnelles ont montré une augmentation du risque d'événements CV après le début d'un traitement de testostérone. La décision de prescrire la testostérone doit se faire avec le patient après une discussion sur les risques et les bénéfices.

INTRODUCTION

Faut-il prescrire de la testostérone aux hommes avec un taux bas de testostérone endogène ? Comment définir si le taux est physiologique ou anormal pour l'âge ? La prescription de testostérone a augmenté de cinq fois durant les vingt dernières années aux Etats-Unis et 3% des hommes de plus de 40 ans seraient traités par un substitut de testostérone. Les raisons sont multifactorielles : a) l'augmentation du diagnostic de déficit en testostérone avec la population vieillissante ; b) l'attention et la publicité des médias pour la prescription de testostérone et c) la mise sur le marché de formulations galéniques intéressantes (gel, oral, patch, par exemple). Cependant, une indication médicalement justifiée ne serait présente que dans 20% des cas, et la testostérone serait utilisée comme le « remède magique » pour accroître l'énergie, l'humeur positive et la sexualité. Les données sur la prescription de la testostérone dérivent principalement des Etats-Unis, et la validité pour la Suisse doit être faite avec prudence. Il existe des controverses concernant l'association entre les taux de testostérone et le risque de maladie cardiovasculaire (MCV), ainsi que de l'impact d'une substitution hormonale sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) ou les événements cardiovasculaires. Le but de cet article est de passer en revue la place de la testostérone pour la prévention cardiovasculaire.

CAUSES, CLINIQUE ET DIAGNOSTIC DE L'HYPAGONADISME

Le tableau clinique d'un déficit en testostérone chez l'homme dépend de l'âge auquel il va se déclarer avec des symptômes et signes d'autant plus spécifiques pour l'homme plus jeune (tableau 1).¹ Le diagnostic d'un hypogonadisme repose sur un dosage de la testostérone qui doit être diminuée sur deux dosages matinaux successifs. Il est à rappeler que 60 à 70% de la testostérone totale est liée à la protéine SHBG (*Sex Hormone-binding globulin*) – forme inactive –, 30% à l'albumine et 1 à 3% sous une forme circulante – forme active.² Il subsiste cependant

Tableau 1. Symptômes et signes cliniques d'un déficit en testostérone

Spécifiques
• Développement incomplet des organes sexuels • Diminution de la libido et de l'activité sexuelle • Diminution des érections spontanées • Gynécomastie et douleurs mammaires • Diminution de la pilosité axillaire et pubienne • Diminution de la fertilité • Perte de poids • Fracture pathologique ou hypodensité minérale osseuse • Sudations, bouffées de chaleur
Non spécifiques
• Diminution de l'énergie, de motivation ou d'initiative • Humeur dépressive • Troubles de la concentration et de la mémoire • Troubles du sommeil • Anémie • Diminution de la masse musculaire • Augmentation de la masse grasse ou IMC • Diminution des performances physiques
IMC: indice de masse corporelle. Tableau adapté des recommandations de la Société d'endocrinologie américaine.¹

une controverse à propos du dosage de la testostérone qu'il est préférable d'utiliser (totale vs libre) pour évaluer l'activité hormonale endogène et l'association avec les MCV.²

De plus, avec l'âge, la production de testostérone diminue de 1 à 2% par an à partir de l'âge de 30 ans.³ On ne sait pas si cette diminution est due à un processus physiologique normal ou en lien avec certaines comorbidités ou des styles de vie. Il y a également une augmentation de la SHBG, ce qui diminue la forme de testostérone libre. A noter toutefois qu'il n'y a pas de seuil biologique fiable qui définisse l'hypogonadisme tardif.^{2,4} On ne sait pas si le taux baisse suite à la maladie, ou au contraire si la maladie survient suite à la baisse du taux.⁵ En effet, le taux de testostérone est plus bas chez des patients atteints de maladie chronique, tels l'insuffisance rénale terminale, l'infection par VIH, les maladies pulmonaires obstructives, le diabète de type 2 et l'obésité.⁶ Il n'est cependant pas recommandé de faire un dépistage systématique du taux de testostérone, sauf en cas de symptômes suggestifs (tableau 1) ou lors de certaines situations cliniques spécifiques (tableau 2).^{1,4} Les guidelines de la Société américaine d'endocrinologie recommandent une substitution en testostérone pour tout homme symptomatique présentant un déficit classique en

testostérone pour améliorer ou maintenir les caractères sexuels secondaires, la fonction sexuelle, la densité minérale osseuse, la masse maigre et la force musculaire. Dans le cas de figure d'une maladie chronique (par exemple, VIH ou substitution au long court en glucocorticoïdes) ou chez l'homme âgé symptomatique avec taux de testostérone bas, le niveau d'évidence pour la substitution est plus faible.¹

La testostérone a également des effets bénéfiques sur les composantes du syndrome métabolique (diminution de la masse grasse, de la résistance à l'insuline, des taux de lipoprotéines de basse densité et des triglycérides).² Toutefois, le traitement principal du syndrome métabolique et du diabète de type 2 repose sur le respect des mesures hygiéno-diététiques (alimentation et activité physique).

Après le début de la substitution en testostérone, un premier suivi à trois mois, puis annuel, est recommandé pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement. Le but est de viser un taux de testostérone dans les intervalles physiologiques. La présence d'une MCV est une situation nécessitant une précaution particulière dans le début du traitement.

TESTOSTÉRONE ENDOGÈNE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'hypogonadisme tardif n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire classique, mais la question se pose, car les hommes augmentent le risque de MCV avec l'âge en parallèle de la diminution des taux de testostérone. D'où la question d'une possible association entre les taux bas de testostérone et la survenue de MCV? Des études observationnelles ont montré des résultats controversés sur une éventuelle association entre les taux bas de testostérone et le risque de développer des MCV, car les mesures de la testostérone (totale vs libre) ou la standardisation de la récolte des événements cardiovasculaires présentaient des différences entre les études. Une récente méta-analyse de sept études (11 831 individus) a montré une association entre des taux bas de testostérone et la mortalité totale (risque relatif (RR): 1,35; intervalle de confiance (IC) 95%: 1,13-1,62), ainsi qu'une probable association avec la mortalité cardiovasculaire (RR: 1,25; IC 95%: 0,97-1,6) (tableau 3).⁷ L'association était plus marquée chez les hommes de plus de 60 ans et potentiellement chez les diabétiques. Une autre étude récente a montré que l'association entre les taux de testostérone et la mortalité pourrait avoir une forme en U chez des hommes âgés entre 70 et 89 ans, la mortalité étant la plus basse autour de 300-350 ng/dl.⁸ Des études cas-contrôles ont également montré que les taux de testostérone étaient plus bas chez des individus avec une maladie coronarienne confirmée à l'angiographie et pouvaient être corrélés avec la sévérité des lésions coronariennes.^{9,10} Les taux de testostérone étaient aussi plus bas chez des patients avec un diabète de type II et une obésité.¹¹ La testostérone basse pourrait avoir un impact considérable au niveau de la santé publique avec un million de nouveaux cas de diabète les vingt prochaines années aux Etats-Unis,¹² et aggraver les composantes du syndrome métabolique, comme la résistance à l'insuline, l'hypertension, les dyslipidémies, l'obésité tronculaire et les marqueurs

Tableau 2. Situations cliniques où le dosage de la testostérone est recommandé

• Masse ou irradiation au niveau de la selle turcique • Traitement par corticoïdes et opioïdes • Perte de poids dans contexte de VIH • Insuffisance rénale chronique • Bronchite pulmonaire chronique obstructive • Infertilité • Ostéoporose ou fracture pathologique • Diabète de type 2
Tableau adapté des recommandations de la Société d'endocrinologie américaine.¹



Tableau 3. Association entre les taux de testostérone et la mortalité cardiovasculaire dans des cohortes populationnelles

Années	Journaux	Nombre de patients	Pays	Résultats* RR (IC 95%)
1988	Circulation ²¹	872	Etats-Unis	0,87 (0,61-2,08)
2005	Circulation ²⁵	2323	Grande-Bretagne	1,39 (1,00-1,93)
2007	Annals of Internal Medicine ²⁰	1686	Etats-Unis	0,81 (0,52-1,31)
2007	Circulation ²³	2314	Grande-Bretagne	1,82 (1,17-2,74)
2010	European Heart Journal ²²	1954	Allemagne	4,93 (1,21-20,26)
2010	American Journal of Epidemiology ²⁴	1114	Etats-Unis	1,24 (0,85-1,78)
2010	European Journal of Endocrinology ²⁶	1568	Norvège	1,09 (0,74-1,63)
Effet combiné des études décrites ci-dessus				1,25 (0,97-1,60)

Tableau adapté des études incluses dans la méta-analyse de réf.⁷.
 *RR: risque relatif, a été obtenu en comparant le tertile maximum avec le tertile minimum; IC: intervalle de confiance.

inflammatoires, tels que la protéine C-réactive, l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale alpha ou l'athérosclérose subclinique (mesure de l'épaisseur intima-média des carotides).^{13,14}

SUBSTITUTION DE TESTOSTÉRONE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Sur la base de toutes ces données, l'hypothèse d'un potentiel effet bénéfique de la testostérone et la nécessité d'études randomisées contrôlées chez les hommes avec hypogonadisme tardif ont été évoquées. Malgré l'absence de données solides, la prescription de testostérone a continué à augmenter ces dernières années.¹⁵ Une méta-analyse de 27 études de faible puissance et sur des populations hétérogènes a montré un risque augmenté d'événements CV dans le groupe traité par testostérone pendant douze semaines au minimum en comparaison du placebo (odds ratio (OR): 1,54; IC 95%: 1,09-2,18) sur 2994 hommes âgés (tableau 4).¹⁶ Les auteurs ont par ailleurs fait une analyse stratifiée selon la source de financement: le taux de survenue d'événements CV était de 4% dans des études financées par l'industrie et de 8% dans les études non sponsorisées par l'industrie, correspondant à un OR de 2,06 (IC 95%: 1,34-3,17). En 2010, une étude randomisée, évaluant la testostérone chez des hommes âgés avec une MCV, avait dû être interrompue prématurément à cause d'une augmentation des événements CV après l'inclusion de 209 patients sur trois ans, car 23 participants dans le groupe traitement versus 5 dans le groupe placebo ont présenté des événements CV.¹⁷ Cette étude avait pour but d'analyser l'efficacité et la sécurité d'un traitement de testostérone chez les hommes âgés présentant une mobilité réduite, car la testostérone augmentait la masse et la force musculaires. Une récente étude rétrospective a analysé les données de 8709 hommes avec un taux moyen de testostérone inférieur à 300 ng/dl et investigués par une coronarographie.¹⁸ 1223 patients étaient sous traitement substitutif et 7486 ne l'étaient pas. Les sujets non traités avaient davantage de comorbidités (plus âgés, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne sévère, hypertension, hypercholestérolémie, antécédent d'infarctus du myocarde, maladie vasculaire périphérique et maladie pulmonaire obstructive). Le groupe

traité par testostérone présentait une augmentation de la survenue d'événements combinés (mortalité globale, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) de 25,7% vs 19,9%, soit un hazard ratio (HR) de 1,29 (IC 95%: 1,04-1,58) sur une durée de suivi médiane de trois ans, et cela indépendamment de la présence d'une maladie coronarienne, du contrôle des facteurs de risque CV ou de la forme d'administration du produit (gel, injection, patch). Ce dernier aspect peut être un point important, car la forme injectable de testostérone est caractérisée par des pics non physiologiques lors des injections. Cette étude était particulièrement importante, car elle décrivait le monde réel incluant des hommes avec comorbidités, qui sont en général moins bien représentés dans les études randomisées contrôlées. Néanmoins, au vu de la nature observationnelle, les auteurs ont conclu qu'il existe bien une association, mais la causalité ne peut être définie. Une autre étude épidémiologique à large échelle (55 593 participants) a également montré une association entre le début de la substitution de testostérone et le risque d'événements CV dans les 90 jours suivant la prescription avec un risque ratio (RR: 1,36; IC 95%: 1,03-1,81) en comparaison avec la période avant la prescription. Le risque était plus élevé dans le groupe > 65 ans (RR: 2,19; IC 95%: 1,27-3,77), voire dans le groupe > 75 ans (RR: 3,43; IC 95%: 1,54-7,56).¹⁹ Pour ceux âgés < 65 ans, le risque était significatif chez ceux avec une maladie cardiovasculaire préexistante (RR: 2,90; IC 95%: 1,49-5,62). En comparaison, la prescription de sildénafil (Viagra) n'était pas associée avec une augmentation du risque d'événements CV avant et après la période prescription. Les explications potentielles biologiques des effets indésirables de la prescription de testostérone pourraient être les suivantes: l'augmentation ou l'aggravation: a) de l'agrégation plaquettaire; b) de l'activation des cellules inflammatoires; c) de la pression artérielle; d) de la viscosité sanguine; e) du syndrome d'apnées du sommeil préexistant et f) de la réduction des lipoprotéines de haute intensité (mauvais cholestérol).

PERSPECTIVES

Les taux bas de testostérone pourraient être le reflet de l'état général diminué de l'organisme et de la présence

Tableau 4. Etudes cliniques randomisées contrôlées évaluant l'effet indésirable de la testostérone sur les événements cardiovasculaires

Années	Journaux	Nombre de patients	Contextes	Pays	Résultats OR (IC 95%)
1986	Hepatology ²⁷	221	Cirrhose alcoolique	Danemark	2,22 (0,78-6,31)
1993	Obesity Research ²⁸	21	Obésité	Danemark	3,00 (0,11-82,40)
1996	British Journal of Rheumatology ²⁹	35	Polyarthrite rhumatoïde	Grande-Bretagne	0,19 (0,01-4,23)
1997	Journal of Clinical Endocrinology Metabolism ³⁰	32	Hypogonadisme	Etats-Unis	0,88 (0,05-15,33)
2000	Circulation ³¹	50	Maladie coronarienne	Grande-Bretagne	5,43 (0,25-118,96)
2001	American Journal of Medicine ³²	108	Hypogonadisme	Etats-Unis	1,96 (0,61-6,29)
2004	Journal of Clinical Endocrinology Metabolism ³³	48	Hypogonadisme	Etats-Unis	0,29 (0,01-7,74)
2004	Journal of Gerontology Biological and Medical Sciences ³⁴	11	Fragilité/hypogonadisme	Etats-Unis	0,23 (0,01-7,05)
2004	Respiration Medicine ³⁵	29	BPCO	Norvège	3,13 (0,12-80,68)
2006	American Journal of Kidney Disease ³⁶	40	Insuffisance rénale	Etats-Unis	1,20 (0,34-4,18)
2006	European Heart Journal ³⁷	76	Insuffisance cardiaque	Grande-Bretagne	1,06 (0,25-4,59)
2006	International Journal of Andrology ³⁸	39	Hypogonadisme	Grande-Bretagne	0,30 (0,01-7,85)
2006	New England Journal of Medicine ³⁹	62	Hypogonadisme	Etats-Unis	1,32 (0,39-4,50)
2008	Journal of American Medical Association ⁴⁰	237	Hypogonadisme	Pays-Bas	2,71 (0,70-10,49)
2008	International Journal of Impotence Research ⁴¹	38	Hypogonadisme	Norvège	3,16 (0,12-82,64)
2009	Journal of American College of Cardiology ⁴²	70	Insuffisance cardiaque	Italie	2,06 (0,18-23,83)
2009	American Journal of Clinical Nutrition ⁴³	23	Dénutrition	Australie	1,10 (0,06-20,01)
2009	European Journal of Endocrinology ⁴⁴	316	Hypogonadisme	Europe	1,01 (0,04-25,01)
2010	Journal of Sexual Medicine ⁴⁵	50	Diabète et hypogonadisme	Italie	0,08 (0,00-2,07)
2010	New England Journal of Medicine ¹⁷	209	Fragilité/hypogonadisme	Etats-Unis	6,05 (2,22-16,51)
2010	Journal of Clinical Endocrinology Metabolism ⁴⁶	274	Hypogonadisme	Etats-Unis	2,52 (0,48-13,21)
2010	Clinical Endocrinology ⁴⁷	184	Hypogonadisme	Russie	0,12 (0,01-2,59)
2011	Diabetes Care ⁴⁸	220	Diabète et hypogonadisme	Europe	0,40 (0,14-1,19)
2011	British Journal of Urology International ⁴⁹	120	Hypogonadisme	Malaisie	1,00 (0,06-16,37)
2011	Journal of Sexual Medicine ⁵⁰	274	Hypogonadisme	Etats-Unis	4,17 (0,24-72,13)
2012	European Journal of Endocrinology ⁵¹	67	Obésité avec apnée du sommeil	Australie	3,18 (0,13-81,01)
2012	Annals of Internal Medicine ⁵²	140	Dysfonction érectile	Etats-Unis	2,06 (0,37-11,63)

Effet combiné des études décrites ci-dessus

1,54 (1,09-2,18)

Tableau adapté des études incluses dans la méta-analyse de réf.¹⁶.

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; IC: intervalle de confiance; OR: odds ratio.

d'autres facteurs confondants. La question de considérer la testostérone comme un facteur de risque traditionnel, ou additionnel ou causal des MCV reste toujours ouverte.² Les données à disposition sont certes nombreuses, mais avec des biais méthodologiques et des résultats montrant une hétérogénéité au sein des populations étudiées. Plusieurs explications potentielles: a) les études observationnelles présentent des facteurs confondants inconnus; b) les indications à la testostérone ne sont pas clairement expliquées dans les études et c) la mesure des événements CV peut être différente entre les études. Il n'existe pas de données de l'impact du dosage de testostérone dans l'estimation du risque CV ni dans la décision médicale des traitements des facteurs de risque traditionnels. La substitution de testostérone pourrait améliorer la force, les per-

formances sexuelles, la densité osseuse, les composantes du syndrome métabolique, mais aux dépens d'une augmentation des événements CV. Pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la substitution de testostérone, des études randomisées contrôlées sont nécessaires. Les résultats de l'étude Trial in Older Men (NCT00799617), à laquelle participent 800 hommes de 65 ans, sont attendus pour les prochaines années.

CONCLUSION

La testostérone et le système CV présentent une relation complexe. D'un côté, des taux bas de testostérone endogène sont associés à un risque augmenté de maladie ou mortalité CV, et d'un autre côté les traitements substitutifs



pour restaurer des taux normaux n'ont montré aucun bénéfice, voire même une augmentation des événements CV. La substitution de testostérone a été largement relayée au niveau marketing pour ses effets anabolisants, et son potentiel d'améliorer la qualité de vie chez les hommes âgés avec un taux de testostérone bas (< 300 ng/dl). Bien qu'une substitution de testostérone puisse aider certains hommes, on ne sait pas qui pourrait bénéficier de ce type de traitement. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Les taux de testostérone diminuent avec l'âge, plus d'un homme sur trois après 45 ans présentent des valeurs basses
- > Les taux bas de testostérone endogène, comparés à des taux normaux, sont associés avec un risque augmenté de syndrome métabolique, de mortalité totale et cardiovasculaire
- > La prescription de testostérone a augmenté ces dernières années pour soulager les symptômes liés au vieillissement chez l'homme, mais l'impact au niveau du pronostic clinique reste peu étudié
- > Des données récentes d'études randomisées et observationnelles montrent un risque augmenté d'événements cardiovasculaires avec la prescription de testostérone en comparaison avec le placebo
- > Le dépistage systématique de testostérone en routine n'est pas recommandé, mais uniquement en cas de symptômes cliniques évocateurs d'hypogonadisme

Bibliographie

- 1 * 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.
- 2 * Oskui PM, French WJ, Herring MJ, et al. Testosterone and the cardiovascular system: A comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000272.
- 3 Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
- 4 Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-43.
- 5 Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60:762-9.
- 6 Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:333-48.
- 7 Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007-19.
- 8 Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E9-18.
- 9 Dobrzycki S, Serwatka W, Nadlewski S, et al. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males. *J Med Invest* 2003;50:162-9.
- 10 Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:701-6.
- 11 Farrell JB, Deshmukh A, Baghaie AA. Low testosterone and the association with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2008;34:799-806.
- 12 Moskovic DJ, Araujo AB, Lipshultz LI, Khera M. The 20-year public health impact and direct cost of testosterone deficiency in U.S. men. *J Sex Med* 2013;10:562-9.
- 13 Vikan T, Johnsen SH, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men: The Tromso study. *Eur J Epidemiol* 2009;24:289-95.
- 14 Muller M, van den Beld AW, Bots ML, et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004;109:2074-9.
- 15 ** Cappola AR. Testosterone therapy and risk of cardiovascular disease in men. *JAMA* 2013;310:1805-6.
- 16 Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013;11:108.
- 17 * Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *New Engl J Med* 2010;363:109-22.
- 18 * Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;310:1829-36.
- 19 Finkle VVD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS One* 2014;9:e85805.
- 20 Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med* 2007;167:1252-60.
- 21 Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988;78:539-45.
- 22 Haring R, Volzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 2010;31:1494-501.
- 23 Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694-701.
- 24 Menke A, Guallar E, Rohrmann S, et al. Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. *Am J Epidemiol* 2010;171:583-92.
- 25 Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, et al. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: Prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation* 2005;112:332-40.
- 26 Vikan T, Schirmer H, Njolstad I, Svartberg J. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur J Endocrinol* 2010;162:747-54.
- 27 Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: A double-blind study. The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. *Hepatology* 1986;6:807-13.
- 28 Marin P, Holmang S, Gustafsson C, et al. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res* 1993;1:245-51.
- 29 Hall GM, Larbre JP, Spector TD, Perry LA, Da Silva JA. A randomized trial of testosterone therapy in males with rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1996;35:568-73.
- 30 Sih R, Morley JE, Kaiser FE, et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: A 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1661-7.
- 31 English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Chanter KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000;102:1906-11.
- 32 Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in older men with low serum of age. *Am J Med* 2001;111:255-60.
- 33 Amory JK, Watts NB, Easley KA, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503-10.
- 34 Kenny AM, Fabregas G, Song C, Biskup B, Bellantonio S. Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:75-8.
- 35 Svartberg J, Aasebo U, Hjalmsen A, Sundsfjord J,



- Jorde R. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med* 2004; 98:906-13.
- 36 Brockenbrough AT, Ditttrich MO, Page ST, et al. Transdermal androgen therapy to augment EPO in the treatment of anemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:251-62.
- 37 Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: Retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open* 2012; 2:e000540.
- 38 Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl* 2006;29:381-91.
- 39 Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *New Engl J Med* 2006;355:1647-59.
- 40 Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:39-52.
- 41 Svartberg J, Agledahl I, Figenschau Y, et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *Int J Impot Res* 2008;20:378-87.
- 42 Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 919-27.
- 43 Chapman IM, Visvanathan R, Hammond AJ, et al. Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:880-9.
- 44 Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, et al. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: Effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:821-31.
- 45 Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: Results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010;7:3495-503.
- 46 Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639-50.
- 47 Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: The double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol* 2010;73:602-12.
- 48 Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1669-75.
- 49 Ho CC, Tong SF, Low WY, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 2012;110:260-5.
- 50 Kaufman JM, Miller MG, Garwin JL, et al. Efficacy and safety study of 1.62% testosterone gel for the treatment of hypogonadal men. *J Sex Med* 2011;8:2079-89.
- 51 Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: A randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2012;167:531-41.
- 52 Spitzer M, Basaria S, Travison TG, et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: A parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:681-91.
- * à lire
- ** à lire absolument