

# Faut-il traiter un homme obèse avec de la testostérone?

Dr KYRIAKI GKOUFA<sup>a</sup> et Pr ALAIN GOLAY<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 620-5

Depuis une décennie, nous observons une expansion de l'utilisation de la testostérone chez l'homme surtout contre les différentes composantes du syndrome métabolique. Plus particulièrement, chez l'homme obèse, il n'existe pas d'indications bien définies pour la prescription de cette hormone en raison des études contradictoires qui ne permettent pas d'établir un consensus clair. Cet article propose une démarche diagnostique pour le dépistage de l'hypogonadisme chez l'homme obèse. Il clarifie les indications d'utilisation de la testostérone dans ce contexte particulier mais aussi les circonstances dans lesquelles le spécialiste devrait être consulté.

## Do we have to treat the obese male with testosterone?

Since a decade, we observe an expansion of the use of testosterone against different components of the metabolic syndrome in men. More particularly in the obese man, indications for the prescription of this hormone are not well defined because of the contradictory studies which do not allow the establishment of a clear consensus. This article proposes a diagnostic procedure for the detection of hypogonadism in obese men. It clarifies the indications of use of testosterone in this particular context but also the circumstances in which the specialist should be consulted.

## INTRODUCTION

La testostérone (T), hormone anabolisante initialement utilisée comme agent d'amélioration des performances athlétiques, connaît depuis une décennie une liste croissante d'indications, notamment dans le vieillissement masculin, le syndrome métabolique et même dans le traitement de l'obésité.

Il est estimé, cependant, que plus d'un quart des patients qui reçoivent un traitement de testostérone n'ont même pas bénéficié d'un dosage de cette hormone au préalable et n'ont pas eu un diagnostic précis.<sup>1</sup> Les résultats contradictoires des différentes études et l'absence de consensus clair entre les différentes sociétés savantes quant à l'utilisation de la testostérone dans le traitement de l'obésité génèrent un doute chez le médecin généraliste.<sup>2</sup>

Dans cet article nous clarifions les liens physiopathologiques entre la testostérone et l'obésité, la procédure diagnostique

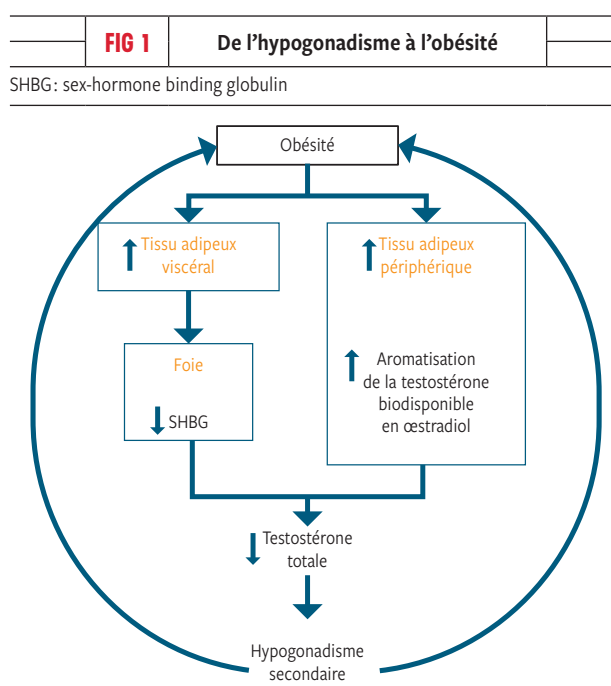
ainsi que l'attitude thérapeutique à entreprendre chez l'homme obèse.

## OBÉSITÉ ET HYPOGONADISME

Une corrélation négative entre la testostérone et l'obésité a pu être démontrée lors de plusieurs études observationnelles. Il s'agit d'une relation bidirectionnelle, ce qui signifie qu'une baisse de la testostérone peut être la cause comme aussi la conséquence d'une obésité.

Parmi les mécanismes physiopathologiques proposés, retons les variations de la sex-hormone binding globulin (SHBG) et du cercle vicieux hypogonadisme-obésité (figure 1).<sup>3</sup> La SHBG est une glycoprotéine plasmatique produite principalement au niveau hépatique et son rôle est de gérer la biodisponibilité des hormones stéroïdiennes sexuelles. Depuis les années 1990, on croyait qu'il existait une corrélation négative entre la SHBG et l'IMC. Dans ce modèle, l'hyperinsulinémie secondaire à l'obésité a été responsable de la baisse de la SHBG.

A la lumière de nouvelles études, cette association n'a pas pu être confirmée. Plus particulièrement, c'est plutôt la graisse viscérale et notamment intrahépatique (et non pas l'IMC) qui



<sup>a</sup> Service d'enseignement thérapeutique pour maladies chroniques, Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, HUG, 1211 Genève 14  
kyriaki.gkoufa@hcuge.ch | alain.golay@hcuge.ch

serait associée à une baisse de production de la SHBG. Ce phénomène (*downregulation*) serait médié par les cytokines pro-inflammatoires HNF4 qui sont sécrétées davantage lors d'obésité, notamment viscérale. La consommation de certains aliments (graisses saturées) pourrait également accentuer le même phénomène.

Cette diminution de la SHBG va entraîner une augmentation de la testostérone biodisponible (libre et liée à l'albumine) dans un premier temps en présence d'un axe hypothalamo-hypophysaire-gonadal intact chez le sujet obèse.<sup>4</sup> En même temps, le tissu adipeux périphérique présente une forte expression de l'aromatase qui est responsable de la conversion enzymatique de la testostérone biodisponible en œstradiol. Cette aromatisation augmentée en périphérie de la testostérone biodisponible va entraîner une hypotestostéronémie plasmatique par consommation. Chez le patient obèse, la testostérone totale est ainsi diminuée alors que la testostérone libre peut encore rester dans les normes.

Avec l'aggravation de l'obésité et surtout dans des cas d'obésité morbide (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) les œstrogènes qui se trouvent en excès en périphérie vont entraîner un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadal suivant un schéma d'hypogonadisme secondaire. Il se passera ainsi une diminution (*downregulation*) de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) au niveau hypothalamique puis une diminution des LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante) et ensuite une réduction de la production de la testostérone par les gonades. De cette façon, la présence de l'obésité viscérale et de la graisse intrahépatique peut influencer les taux de la testostérone circulante qui renforce le stockage du tissu adipeux (**figure 1**).<sup>3</sup>

Cet «hypogonadisme induit par l'obésité» est un hypogonadisme secondaire et devrait être différencié du «late-onset hypogonadisme» (ou andropause partielle). L'andropause est un déclin physiologique de la sécrétion de la testostérone avec l'âge et notamment à partir de l'âge de 30 ans, en l'absence d'autres causes d'hypogonadisme primaire ou secondaire.<sup>1</sup>

## DÉPISTAGE ET GESTION DE L'HYPOGONADISME CHEZ LE SUJET MASCULIN OBÈSE

### Recherche de symptômes d'hypogonadisme et dépistage biologique

Dans le contexte d'une évaluation globale d'une problématique d'excès pondéral chez le sujet masculin, le dépistage anamnestique et clinique d'un hypogonadisme symptomatique devrait être effectué systématiquement (**tableau 1**).<sup>5</sup> En cas de présence d'un hypogonadisme symptomatique lors de l'évaluation initiale du sujet obèse, on peut procéder au dosage de la testostérone totale matinale (08h00-10h00). Le dépistage biologique de routine (screening) d'un hypogonadisme chez le sujet obèse asymptomatique n'est pas recommandé car un coût-efficacité n'a pas pu être démontré.<sup>1</sup> Un dépistage biologique d'hypogonadisme ne devrait pas être effectué lors d'une maladie aiguë ou subaiguë, par exemple lors d'une hospitalisation (hypogonadisme transitoire).

<b>TABLEAU 1</b>		<b>Signes et symptômes de l'hypogonadisme chez le sujet masculin</b>	
<b>Symptômes aspécifiques d'un hypogonadisme</b>		<b>Symptômes spécifiques d'un hypogonadisme</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fatigue, perte de l'élan vital</b></li> <li>• <b>Diminution de l'énergie, de la motivation et de la confiance en soi</b></li> <li>• <b>Diminution de la masse musculaire</b></li> <li>• <b>Augmentation de la masse grasse</b></li> <li>• <b>Sarcopénie</b></li> <li>• <b>Troubles de la concentration</b></li> <li>• <b>Troubles du sommeil ou somnolence</b></li> <li>• <b>Anémie</b></li> <li>• <b>Diminution des performances professionnelles</b></li> <li>• <b>Dépression</b></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysfonction érectile</li> <li>• Diminution des érections spontanées</li> <li>• Baisse de la libido</li> <li>• Absence ou retard du développement pubertaire</li> <li>• Aspect eunuchoïde</li> <li>• Gynécomastie</li> <li>• Diminution de la pilosité</li> <li>• Diminution de la taille de testicules &lt; 5 ml</li> <li>• Infertilité ou oligo/azoospermie</li> <li>• Fracture osseuse à basse cinétique</li> <li>• Diminution de la densité osseuse</li> <li>• Bouffées de chaleur</li> </ul>	

(Adapté de réf<sup>5</sup>).

Si la testostéronémie totale est dans les limites normales, il n'existe aucun argument pour procéder à d'autres investigations. Un traitement par de la testostérone chez un homme symptomatique mais avec une testostéronémie normale n'a pas pu montrer une amélioration des symptômes. Aucune différence sur les composantes du syndrome métabolique, n'a pu être démontrée.<sup>1,2</sup>

### Confirmation du diagnostic et recherche de l'étiologie

En cas d'un résultat anormal, un deuxième dosage s'impose à distance pour confirmer le diagnostic. Un bilan hormonal de base (LH, FSH, SHBG, T-libre, prolactine, TSH) doit également être effectué pour établir l'origine de l'hypotestostéronémie.

En cas d'hypogonadisme primaire (T-totale basse, LH/FSH supérieures à la norme), le patient doit être référé d'emblée chez un spécialiste en endocrinologie. Une testostéronémie totale basse avec une LH et FSH normales ou basses posent le diagnostic d'un hypogonadisme secondaire. Un bilan étiologique chez le spécialiste devrait être effectué afin d'exclure des pathologies plus complexes qui nécessiteraient une prise en charge particulière (**tableau 2**).

L'hypogonadisme induit par l'obésité reste, donc, un diagnostic d'exclusion en absence d'autres pathologies plus complexes.

### Hypogonadisme induit par l'obésité

Chez l'homme obèse, une testostéronémie totale abaissée est accompagnée par une baisse de la SHBG, comme déjà discuté, mais avec une testostérone libre habituellement normale. Dans ce cas de figure, une substitution n'est pas nécessaire. La perte de poids va permettre d'augmenter la SHBG qui par la suite amplifiera la testostérone totale. L'augmentation de la SHBG est proportionnelle à la perte de poids avec les méthodes combinées ou chirurgicales affichées en tête de liste.<sup>3,4</sup>

Chez une minorité de patients obèses, la testostérone libre se révélera abaissée. Cette situation est plus fréquemment

**TABLEAU 2**

**Etiologie d'un hypogonadisme secondaire chez le sujet masculin**

<b>Congénital</b>
<b>Déficit isolé en gonadotrophines</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Kallman</li> <li>• Mutation DAX1</li> <li>• Mutation GPR54</li> <li>• Mutation de la leptine ou de son récepteur</li> <li>• Syndrome de Prader-Willi</li> <li>• Idiopathique</li> </ul>
<b>Déficit de plusieurs hormones pituitaires</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutations génétiques sur la différenciation des cellules pituitaires</li> </ul>
<b>Acquis</b>
<b>Suppression des gonadotrophines</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperprolactinémie</li> <li>• Administration de testostérone</li> <li>• Traitement par des glucocorticoïdes</li> <li>• Maladie aiguë et critique</li> <li>• Maladie chronique systémique</li> <li>• Opiacés</li> <li>• Diabète de type 2</li> <li>• Obésité</li> <li>• Traitement avec des analogues GnRH</li> </ul>
<b>Destruction des cellules gonadotropes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs et kystes bénins</li> <li>• Tumeurs malignes</li> <li>• Maladies infiltratives</li> <li>• Infections</li> <li>• Apoplexie pituitaire</li> <li>• Traumatisme crânien</li> <li>• Chirurgie au niveau de la selle turcique</li> <li>• Irradiation de la selle turcique</li> </ul>

rencontrée dans les cas d'obésité morbide dus à une suppression des gonadotrophines. Le risque est proportionnel à la gravité de l'obésité.<sup>6</sup>

Un traitement de substitution de testostérone pourrait donc être envisagé en plus d'un programme de perte de poids (**figure 2**).

**PARTICULARITÉS DU TRAITEMENT DE TESTOSTÉRONE CHEZ L'HOMME OBÈSE**

**Effets bénéfiques**

Les patients obèses qui reçoivent un traitement substitutif par de la testostérone devraient être suivis régulièrement afin de détecter l'efficacité de ce traitement sur la testostéronémie ainsi que d'éventuels changements des composantes du syndrome métabolique.

En fonction de l'origine de l'hypogonadisme, la normalisation des symptômes et d'autres paramètres biologiques permet de déterminer la dose thérapeutique. Des changements significatifs au niveau du poids ne sont pas attendus. Par contre, un traitement par de la testostérone changera notamment la composition corporelle en diminuant la masse grasseuse et en augmentant la masse musculaire. Ces transformations seront d'autant plus visibles si elles sont accompagnées d'un programme d'activité physique. Dans la pratique quotidienne,

ce type de changement peut se refléter par une diminution du périmètre abdominal.

Une diminution de la graisse viscérale est à l'origine d'une amélioration de la stéatose hépatique et des tests hépatiques par conséquence. Des études ont montré une amélioration de la résistance à l'insuline et une diminution du risque de développer un diabète chez des patients prédiabétiques, obèses et hypogonadiques.<sup>3</sup>

Les effets de la testostérone sur le profil lipidique des sujets obèses sont contradictoires, ce qui est dû principalement à l'hétérogénéité des différentes études. Il est important de noter qu'un traitement de substitution par de la testostérone seule ne suffira pas pour améliorer un syndrome métabolique. Son utilisation à des moments précis de la prise en charge de l'obésité pourrait potentialiser les résultats obtenus par une modification des habitudes alimentaires et de l'activité physique.

**Formes galéniques du traitement**

Les préparations transdermiques sont le mode d'administration le plus populaire de la testostérone car elles sont faciles à utiliser et permettent le maintien de taux sanguins hormonaux constants générant ainsi des résultats clinicobiologiques plus stables.

Les préparations injectables de longue et d'extra-longue durée d'action qui génèrent des taux sanguins fluctuants de l'hormone seraient à utiliser sous surveillance médicale et sont contre-indiquées chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires actives.

La testostérone orale présente une bonne absorption intestinale, mais en raison d'une métabolisation hépatique rapide, son utilisation pour le traitement de l'hypogonadisme n'est pas recommandée. En janvier 2018, la FDA a encore rejeté ce qui prétendait être le premier traitement substitutif de testostérone par voie orale. La mise en danger inutile des patients, surtout sur le plan cardiovasculaire, a été retenue comme motif principal.

**Durée du traitement**

Un minimum de trois mois de traitement en continu est nécessaire avant de pouvoir évaluer les premiers résultats. Il n'existe pas à l'heure actuelle de durée idéale de ce traitement mais il est clair qu'une diminution progressive devrait être effectuée lors de situations telles que:

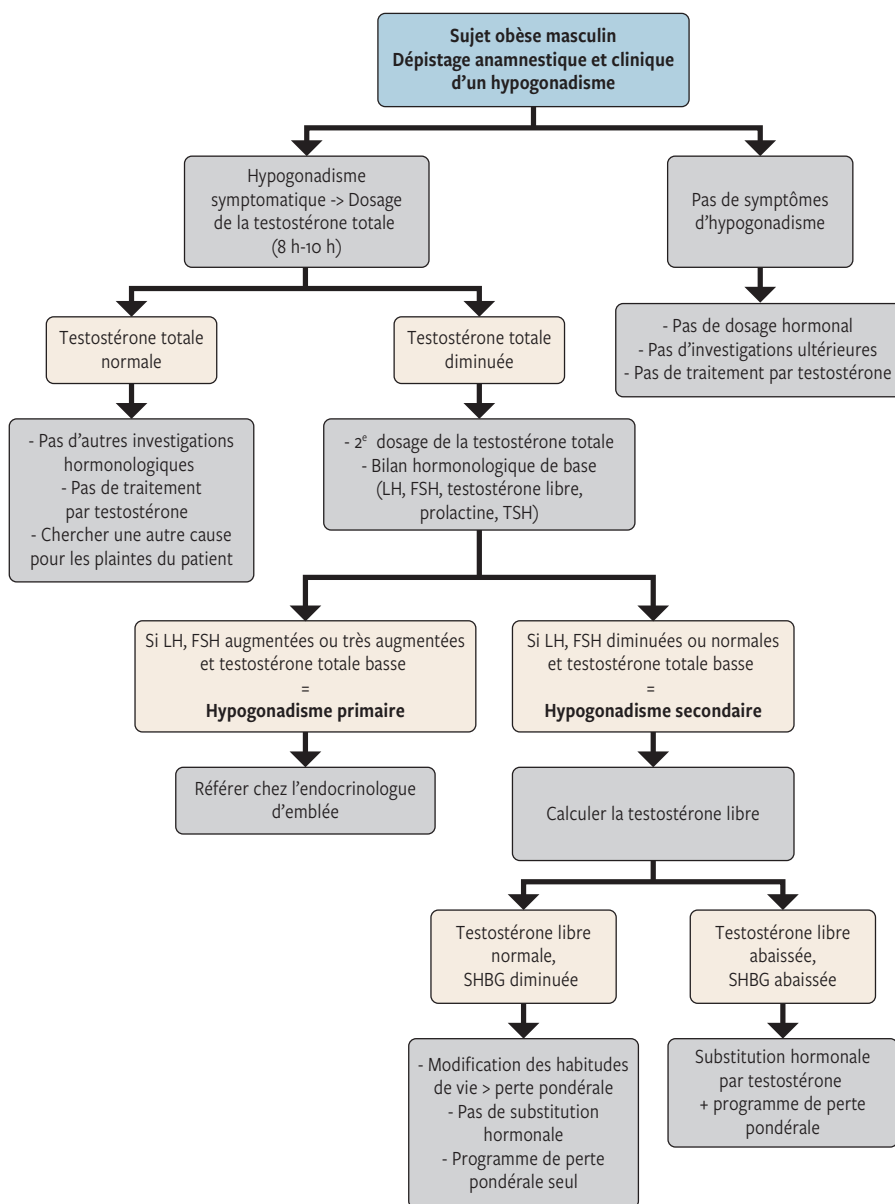
- Une perte de poids significative avec une amélioration du profil hormonologique.
- Une absence de résultats au niveau métabolique ou composition corporelle après au moins 3-6 mois de traitement continu.
- L'apparition d'effets secondaires (**tableau 3**).

**Effets secondaires**

Un dépistage des effets secondaires de ce traitement devrait être effectué systématiquement tous les 6-12 mois. Ceux-ci peuvent varier en fonction de la forme galénique et de l'administration du médicament.<sup>1</sup>

**FIG 2** Protocole de dépistage et gestion de l'hypogonadisme chez le sujet masculin et obèse

LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante; TSH: thyroïdostimuline; SHBG: sex hormone-binding globulin.



Il est primordial de noter que les résultats des études sur les événements cardiovasculaires sont discordants.<sup>3</sup> Un effet favorable d'un traitement par de la testostérone sur la mortalité

cardiovasculaire n'a pas pu être clairement démontré. Bien au contraire, une augmentation des événements cardiovasculaires majeurs a été mise en évidence. Ce phénomène est retrouvé plus fréquemment chez les patients avec des symptômes liés à l'âge et qui reçoivent de la testostérone malgré l'absence d'un hypogonadisme biologique. Ceci souligne l'importance de bien cibler les patients obèses qui pourraient bénéficier d'un traitement de remplacement par testostérone.

**TABLEAU 3**

**Effets secondaires d'un traitement de substitution par testostérone**

- Augmentation du volume prostatique et du risque de développer un cancer de la prostate
- Syndrome d'apnées du sommeil
- Erythrocytose
- Augmentation du risque thrombotique (veineux)
- Augmentation du risque d'événement cardiovasculaire majeur
- Irritations cutanées
- Suppression de la spermatogenèse et infertilité

**Comment augmenter la production endogène de testostérone?**

Quand un traitement pharmacologique n'est pas indiqué ou non souhaité par le patient obèse, l'amélioration des taux de

testostérone peut être médiée par celle de l'hygiène de vie. Des méta-analyses ont montré qu'une perte pondérale et notamment une diminution de la graisse viscérale peuvent induire de façon significative une augmentation de la testostérone circulante. Celle-ci est proportionnelle à la perte de poids.<sup>3,6</sup> Une diminution du poids induite par des interventions alimentaires (apports protéiniques suffisants, légumes et fruits riches en fibres, apports en graisse diminués) peut provoquer une augmentation de la testostérone endogène.<sup>8</sup> Une perte pondérale induite seulement par l'activité physique peut également augmenter la production endogène de testostérone. D'ailleurs, l'activité physique elle-même avec ou sans perte de poids peut entraîner le même résultat. Il a été démontré que l'activité physique type HIIT (high-intensity interval training) ainsi que le renforcement musculaire sont les deux types d'activité physique les plus efficaces.<sup>9</sup> Une combinaison des interventions alimentaires et d'activité physique augmente encore plus les taux de testostérone, particulièrement si la perte de poids est conséquente. De la même façon, il a pu être démontré que la perte de poids importante induite via la chirurgie bariatrique augmentait le taux de testostérone circulante d'au moins 2-3 fois.<sup>3</sup>

Au niveau préventif, maintenir un poids stable permet de freiner le déclin de la testostérone circulante. Enfin, une activité physique régulière, la gestion du stress, l'amélioration de la qualité du sommeil ainsi qu'éviter l'abus des opiacés peuvent conduire au même résultat.<sup>10</sup>

## CONCLUSION

Un traitement de substitution par de la testostérone ne peut pas être utilisé à l'aveugle chez tout sujet masculin souffrant d'une problématique d'excès pondéral. Le dépistage positif d'un hypogonadisme symptomatique devrait amener à un bilan étiologique approfondi afin d'établir le diagnostic de l'hypogonadisme induit par l'obésité, qui reste un diagnostic d'exclusion. Le rôle du spécialiste est primordial afin de ne

pas passer à côté de pathologies complexes qui nécessitent une prise en charge hormonale particulière. Toute perte de poids va améliorer la testostérone des patients obèses. Chez certains patients bien ciblés un traitement par de la testostérone pourrait être bénéfique pour améliorer les différentes composantes du syndrome métabolique avec notamment une modification de la composition corporelle.

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

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Seulement lors de la présence des symptômes et signes d'un hypogonadisme, un dosage hormonal devrait être effectué chez l'homme obèse (testostérone totale). Un deuxième dosage hormonal s'impose afin de vérifier la présence d'un hypogonadisme biologique mais aussi établir l'étiologie de la problématique (T-totale, SHBG (sex hormone-binding globulin), LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante), TSH (thyroïdostimuline), prolactine)
- Une diminution de la testostérone totale et de la SHBG peut être attendue chez l'homme obèse sans perturbation de la testostérone libre forcement. L'intensité de la perturbation de l'axe gonadotrope est proportionnelle à la sévérité de l'obésité
- Lors d'un hypogonadisme induit par l'obésité, un traitement de substitution par testostérone pourrait être ajouté à un programme de perte de poids. Les modalités du traitement sont à décider surtout en fonction de la présence d'une maladie cardiovasculaire active
- Un traitement de plusieurs mois est nécessaire avant de pouvoir évaluer l'efficacité du traitement. En dehors de l'amélioration des symptômes initiaux et de différentes composantes du syndrome métabolique, une amélioration de la composition corporelle est plus fréquente qu'une perte de poids isolée

1 \* Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H, et al. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas* 2016;84:94-9.

2 Nieschlag E. Current topics in testosterone replacement of hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:77-90.

3 \*\* Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev* 2015;16:581-606.

4 \* Simo R, Saez-Lopez C, Barbosa-Desongles A, Hernandez C, Selva DM. Novel

insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:376-83.

5 Xu C, Marino L, Pitteloud N. Hypogonadisme chez l'homme. *Forum Med Suisse* 2015;15:218-24.

6 \* Grasa MD, Gulfo J, Camps N, et al. Modulation of SHBG binding to testosterone and estradiol by sex and morbid obesity. *Eur J Endocrinol* 2017;176:393-404.

7 Traish AM, Abdou R, Kypreos KE.

Androgen deficiency and atherosclerosis: The lipid link. *Vascul Pharmacol* 2009;51:303-13.

8 Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S, et al. Long-term effects of a randomised controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016;11:e0161297.

9 Herbert P, Hayes LD, Sculthorpe NF, Grace FM. HIIT produces increases in

muscle power and free testosterone in male masters athletes. *Endocr Connect* 2017;6:430-6.

10 Le B, Chen H, Zirkin B, Burnett A. New targets for increasing endogenous testosterone production: clinical implications and review of the literature. *Andrology* 2014;2:484-90.

\* à lire

\*\* à lire absolument