



HAL
open science

Injection de testostérone en sous-cutané : expérience au CHU d'Amiens

Elsa Herbaut

► **To cite this version:**

Elsa Herbaut. Injection de testostérone en sous-cutané : expérience au CHU d'Amiens. Endocrinologie et métabolisme. 2020. dumas-02946799

HAL Id: dumas-02946799

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02946799>

Submitted on 23 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Injection de testostérone en sous cutané : expérience au CHU d'Amiens

Thèse rédigée sous la direction du Professeur Desaillood

Thèse présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Jules Verne Picardie
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par **Elsa HERBAUT**

à Amiens

Soutenue oralement le : 10 juillet 2020

Numéro de thèse : 2020 - 78.

Président du jury de soutenance de thèse : **Monsieur le Pr Lalau**

Membres du jury :

- Monsieur le **Pr Lalau, PU-PH**
- Madame le **Pr Desaillood, PU-PH**
- Madame le **Dr Cabry, MCU-PH**
- Monsieur le **Dr Al Salameh, MCU-PH**
- Madame le **Dr Becquart, Assistante Hospitalo-universitaire**

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Nutrition),
Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition,
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E),
Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service
et de me faire de l'honneur d'être le Président du Jury.

A Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques),
Responsable de l'UF Hôpital de jour multidisciplinaire, CHU d'Amiens Picardie – Site Nord,

Je vous remercie grandement d'avoir été ma directrice de thèse.

De m'avoir encadré tout au long de cette thèse et de partager vos brillantes intuitions.
Également pour vos qualités humaines, par votre gentillesse et votre disponibilité ainsi que
votre professionnalisme.

C'est à vos côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire.

A Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET,
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier,
Histologie et Embryologie
Médecine et Biologie de la Reproduction et CECOS de Picardie,
CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine,
Je vous adresse tous mes remerciements,
de l'honneur que vous me faite en acceptant d'être membre de mon jury de thèse.
Aussi, de m'avoir accueilli dans votre service afin de me faire découvrir
cette spécialité si passionnante tant sur le plan intellectuel qu'humain.

A Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH,
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier Service d’Endocrinologie,
Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU Amiens Picardie – Site Nord,
Je tiens à vous remercier,
d’être présent parmi les membres de mon jury
et aussi pour votre on aide précieuse dans ma recherche bibliographique.

A, Madame le Docteur Noémie BECQUART,

Assistante spécialisée,

Service Urologie et Transplantation, CHU Amiens Picardie,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse
et ainsi de pouvoir bénéficier d'un œil critique sur le versant andrologique.

*A **Samuel**, mon amour, mon canari des îles,
Merci de m'avoir suivi dans mes choix (même jusqu'en Picardie !), de me soutenir même
quand je doute et de toujours m'encourager à poursuivre mes rêves...
Que la vie auprès de toi reste légère, qu'elle soit remplie de rire, de bonheur et d'amour...*

*A ma famille,
A mon père, **Nicolas**,
Tu m'as transmis ta passion et ta détermination, à force de marcher dans tes pas, je suis
certaine qu'un jour nous nous retrouverons à la croisée des chemins !*

*A ma mère, **Maman**,
Merci pour ton soutien durant toutes ces années d'études, de m'avoir emmenée (stressée et
surtout pénible) aux concours, d'avoir cuisiné de bons petits Tupperware en P1,
mais surtout d'avoir su me donner de l'amour, en double...*

*A ma sœur, **Caroline**,
Merci d'être toujours là, de m'accueillir en « R'BNB » sur ton canapé pour mes semaine DU,
de toujours m'encourager et de me donner de bons conseils !
A mon beau-frère **Rémy** et leur petit crapaud **Sacha** qui t'entourent et te rendent heureuse !*

*A mon grand frère, **Yoan**,
Merci de t'être toujours occupé de moi toutes ces années, tu m'as appris à ne jamais baisser
les bras et surtout de toujours me relever quel que soit les circonstances...*

*A mon frère, **Maxime**,
Même si ce fut compliqué pour toi de suivre mon cursus universitaire, désormais c'est plus
simple, tu peux enfin m'appeler « docteur » ! A sa femme **Mathilde**, et leurs trois petits rayons
de soleil **Tessa, Coline et Eloïse** dont les rires remplissent nos cœurs de bonheur !*

*A mon frangin, **Benoît**,
Désormais je mise tout sur toi pour la piscine ou la maison secondaire !
A son épouse **Sophie** et leur petite **Noémie**, désormais vous êtes trois pour partir à l'aventure
à la découverte de nouvelles terres inconnues !*

*A mes grands-parents, **Nicole et Guy,**
Pour votre soutien, votre amour, votre bienveillance et votre sagesse...*

*A ma grand-mère, **Mamiré,**
Tu nous étonneras toujours par ton énergie et ton originalité !*

*A ma marraine, **Aline,**
Mon coach perso, merci de ton soutien inconditionnel et d'avoir ce don si rare de savoir
vraiment écouter...*

*A mon tonton outre-manche, **Raphaël,**
Pour la parfaite traduction de mon résumé !*

Et à tous les autres, mon parrain Pierrot, mes oncles et tantes et mes supers cousins...

***A mes amies d'enfance,**
« L'amitié ne connaît ni feinte ni déguisement, tout y est sincère, tout part du cœur. »*

***A Léa,**
Ma plus grande confidente, toujours là l'une pour l'autre, pour les moins bons et surtout pour
les meilleurs moments ! Un soutien sans faille et une amitié qui n'est pas prête de s'arrêter...*

***A Judith,**
Un verre de vin et quelques tapas... le temps qu'il nous faut pour refaire le monde durant des
heures et se raconter nos dernières histoires !*

***A Fanta,**
Expatriée à Dublin, notre amitié reste solide peu importe les kilomètres...*

*Merci à tous **mes amis de l'externat** « les copains d'abord »,
Pour avoir partagé ces années remplies de soirées déjantées qu'on n'oubliera pas de sitôt (ou
dont on ne s'est jamais souvenue !), des week-ends d'intégration complètement WTF
et de votre soutien pour ne pas craquer dans les grands moments de doute...*

*A toi, **Nicolas**, mon acolyte, mon meilleur ami,
Que de souvenirs partagés mais j'ai trouvé notre file rouge : la danse.
Rappelle-toi, la première année « la danse de la chance » à Montmein avant les concours,
puis ensuite « les danses à contre-temps » sur la scène au Bal Médecine Lyon Sud, et enfin,
les « danses de liberté » sur les plages en voyage à l'autre bout du monde !
Merci pour tous ces moments !*

*A **Hugo**,
Le seul capable à m'emmener dans des soirées chelous, me donner des surnoms
incompréhensibles et surtout profiter de ma naïveté avec cette « fausse blague » pendant des
années !*

*A **Chloé**,
Même si parfois on ne se sent incomprise,
avec autant de caractère toutes les deux c'est normal qu'on se comprennent si bien !*

*A **Marion**, ma Blondie,
Finalement je crois que je peux enfin dire que tu es une « vraie amie »... !*

*A **Emma**,
Une vraie confidente, toujours à l'écoute et surtout avec de bons conseils !*

*A **William**,
Je crois que la vieille dame sans dents au Sénégal t'attend encore pour se marier...*

A Amélie,

Toujours la première motivée, ton énergie et ton sourire sont si communicatifs !

A quand un nouveau raid sous la pluie déguisée en tortue ?!

A Ania,

Ma tutrice en PI et toutes ces années, merci pour ces supers moments ensemble...

A Camille,

Ma bizuth préférée, j'ai été fière d'avoir été ton coach !

*Merci à toutes ses belles rencontres durant mes années d'internat,
Hugo, Robin, Marine, Geoffrey, Florian, Albane, Pia, Anthony qui mettent un peu de soleil
dans cette région et rendent le dépaysement un peu moins long...*

*Aussi à ma colocataire du feu, Chloé, bébé Herreman,
pour ces repas en amoureux, ces soirées films et ton rire si communicatif !*

*Merci à mes co-internes d'endocrinologie, Thomas, Sébastien, Noémie, Nacera, Joe
ou autrement surnommé « les glandus », avec qui j'ai partagé joies et galères d'internat !*

*Je souhaite tout particulièrement remercier Nacera (et sa coloc) pour les codes Inserm,
sans lesquels je n'aurai jamais pu écrire cette thèse...*

Aussi, pour tout le temps passé à me motiver, m'aider et corriger mes fautes !

*Merci à tous les chefs, assistants et infirmières rencontrés lors de mon passage dans les
différents services d'endocrinologie ou de gynécologie au cours de mon parcours,
de m'avoir accueilli, de m'avoir transmis vos connaissances et de votre temps si précieux...*

Résumé

Introduction : De multiples voies d'administration existent pour substituer ou compléter un **déficit androgénique**. Le choix dépend de l'efficacité, de la sécurité, du coût, ainsi que de l'acceptabilité par les patients. La **voie sous-cutanée (SC)**, qui permet une auto-administration, est peu développée jusqu'à présent.

Objectifs : Cette étude monocentrique, rétrospective réalisée au CHU d'Amiens, a évalué l'efficacité de **la testostérone** administrée par voie sous-cutanée, ainsi que sa tolérance, notamment locale, et son acceptabilité par les patients.

Matériel et méthode : Un relai ou une introduction a été proposé à 15 patients, sous la forme d'une **injection SC** hebdomadaire d'un quart d'ampoule d'Antrodardyl® (soit 62,5 mg) à la place d'une injection intramusculaire (IM) bimensuelle d'une demi-ampoule d'Antrodardyl® (soit 125 mg). Les injections SC étaient plus rapprochées, de sorte à limiter le volume injecté. Un questionnaire leur a été remis afin d'évaluer leurs motivations, leurs appréhensions et les difficultés rencontrées.

Résultats : Au total, 7 patients ont accepté le relai. L'efficacité est correcte avec des taux de testostérone biodisponible dans les objectifs et avec une moindre variation des taux circulants (versus IM). Les patients ont été séduits par l'**autonomie** et la facilité d'organisation permises par l'auto-administration (décalage de dose, indépendance). L'observance est meilleure et les injections sont moins douloureuses. Seul un patient a repris son schéma initial suite à des problèmes de manipulation et de douleur ; un second l'envisage du fait d'effets indésirables cutanés (hématomes abdominaux).

Conclusion : L'injection de testostérone par voie SC semble être une alternative intéressante, présentant de nombreux avantages, notamment pour tous les patients souhaitant bénéficier de plus d'autonomie.

Mots clés : **déficit androgénique – testostérone – sous-cutanée – injection – autonomie**

Summary

Introduction : Multiple routes of administration exist to replace or supplement an **androgenic deficit**. The choice depends on efficacy, safety, cost, and patient acceptability. The **subcutaneous pathway (SC)**, which allows self-administration, has so far been poorly developed.

Objectives : This monocentric, retrospective study conducted at the Amiens University Hospital evaluated the efficacy of subcutaneous **testosterone**, its particular local tolerance and its acceptability by patients.

Material and method : A trial or introduction were proposed to 15 patients, in the form of a weekly SC **injection** of a quarter of an Antrodardyl® ampoule (or 62.5 mg) instead of an intra-muscular (IM) bimonthly injection of half an ampoule of Antrodardyl® (or 125 mg). SC injections were more frequent to limit the volume injected. They were given a questionnaire to assess their motivations, apprehensions and difficulties.

Results : A total of 7 patients accepted the trial. Efficacy is correct with bioavailable testosterone levels in the goals and with less variation in circulating levels (versus IM). Patients were attracted by the **autonomy** and ease of organization allowed by self-administration (dose shift, independence). Compliance is better and injections are less painful. Only one patient resumed his initial pattern following problems with administering and pain; a second considers it due to adverse skin reaction (abdominal hematomas).

Conclusion : Injection of testosterone by SC seems to be an interesting alternative, with many benefits, especially for all patients wishing to benefit from more autonomy.

Keywords: androgenic deficit - testosterone - subcutaneous - injection – autonomy

Tables des matières

I. Introduction	p 21 - 41
1) Généralités	p 21 - 32
A) Histoire de la découverte de la testostérone et de la substitution androgénique	p 21 - 22
B) Rôles physiologiques de la testostérone chez l'homme et signe clinique d'un déficit androgénique -	p 23 - 25
C) Valeurs normales de testostérone chez l'homme et description de la sécrétion nyctémérale ---	p 26
D) Diagnostic clinico-biologique d'un déficit en testostérone	p 27 - 29
E) Étiologies d'un déficit en testostérone	p 30 - 32
2) Les diverses voies de supplémentation disponibles	p 33 - 41
A) Voie orale / buccale	p 33
B) Voie transdermique : patch et gel	p 34
C) Voie nasale	p 35
D) Voie sous-cutanée	p 35
E) Voie intramusculaire	p 36 - 37
F) Tableau synthétique des différentes voies d'administration proposées	p 38
G) Illustration de la pharmacocinétique de la testostérone selon la voie d'administration	p 39 - 41
II. Matériel et méthode	p 42 - 44
1) Matériel	p 41
A) Présentation de l'étude et objectifs	p 41
B) Critères d'inclusion et d'exclusion	p 41
2) Méthode	p 42 - 44
A) Recueil des données	p 42
B) Questionnaire	p 42
C) Considération éthique	p 43
D) Statistiques	p 43
III. Résultats	p 45 - 49
1) Caractéristiques des patients	p 46
2) Données biologiques liées à la supplémentation	p 47
3) Résultats du questionnaire	p 48 - 49
IV. Discussion	p 50 - 56
1) Efficacité de la voie sous-cutanée	p 51 - 52
2) Innocuité de la voie sous-cutanée	p 52 - 53
3) Qualité de vie et difficultés rencontrées	p 53
4) Education à l'injection	p 53 - 54
5) Aspect écologique	p 54
6) Aspect économique	p 55
7) Forces et limites	p 55 - 56
8) Perspectives	p 56
V. Conclusion	p 57
VI. Références bibliographiques	p 59 - 64
VII. Annexes	p 65 - 67

Abréviations

- **SC** : sous-cutanée
- **IM** : intramusculaire
- **GnRH** : Gonadotrophine Released Hormon
- **FSH** : Follicle Stimulating Hormone
- **LH** : Luteinizing Hormone
- **hCG** : Human chorionic gonadotropin
- **OGE** : organes génitaux externes
- **HTA** : hypertension artérielle
- **DT2** : diabète de type 2
- **EPO** : érythropoïétine
- **TeBG** : testosterone binding-globulin
- **SHBG** : sex hormone binding globulin
- **CBG** : corticosteroid binding globulin
- **TT** : testosterone totale
- **Tbio** : testosterone biodisponible
- **FT** : free testosterone
- **CTC** : corticoïdes
- **ICSI** : intracytoplasmic sperm injection
- **BT** : biopsie testiculaire
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine
- **KS** : Klinefelter syndrome
- **IHH** : idiopathique hypogonadisme-hypogonadotrope
- **KM** : Kallmann-de Morsier
- **IRC** : insuffisance rénale chronique
- **HDLc** : high density lipoprotein cholesterol
- **LDLc** : low density lipoprotein cholesterol
- **TGs** : Tryglycérides
- **CT** : cholestérol total
- **PSA** : antigène prostatique spécifique
- **C max** : Concentration maximale
- **C min** : Concentration minimale
- **TU** : testosterone undecanoate
- **TC** : testosterone cypionate
- **TE** : testosterone enanthate
- **POME** : pulmonary oil microembolisation
- **Hb** : hémoglobine
- **Ht** : hématocrite
- **IDM** : Infarctus du Myocarde
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **FTM** : female to male
- **IMC** : indice de masse corporel
- **NASH** : Non-Alcoholic SteatoHepatitis
- **IDE** : infirmière diplômée d'Etat
- **AIS** : Actes Infirmiers de Soins ; IFD :
- **IFD** : Indemnisation Forfaitaire de Déplacement
- **DASRI** : déchets d'activités de soins à risques infectieux

I. Introduction

I.1) Généralités

A) Histoire de la découverte de la testostérone et de la substitution androgénique [1] [2] [3]

Les effets biologiques de la testostérone sont connus depuis l'Antiquité. En effet, la castration a été pratiquée au fil des siècles à des fins socio-culturelles et politiques diverses (création d'esclaves obéissants dociles ou comme châtements), d'automutilation (désir de chasteté) ou comme moyen de vengeance de la séduction et de l'adultère.

L'ablation des testicules provoquant des symptômes d'hypogonadisme, dont l'impuissance, l'ingestion de testicules ou d'extraits pour y remédier fut un réflexe inhérent. Des balbutiements de la médecine jusqu'au XXème siècle, ces potions ont été prescrites et consommées. Cependant, dans la mesure où les testicules synthétisent la testostérone sans la stocker, et que la testostérone administrée par voie orale est inactivée par un effet de premier passage hépatique ; toutes ces thérapies sont en fait inutiles. Malgré tout, l'organothérapie a littéralement explosé à la fin du XIXe siècle lorsque Charles E. Brown-Séquard (1847-1894), qui était jusqu'alors un scientifique réputé et membre de plusieurs académies, a publié des résultats probants de sa célèbre auto-expérience d'auto-injection hypodermique d'extraits de testicule de chien et de cochon d'Inde dans le Lancet. Un véritable engouement pour ces produits est alors né. Heureusement, des médecins soucieux de l'image de l'endocrinologie ont commencés à s'inquiéter. Le célèbre neurochirurgien Harvey W. Cushing (1869-1939) et le président de l'Association pour l'étude des sécrétions internes, Edward H. Rynearson (1901-1987) a même parlé d'"endocrinologie" dans le contexte de cette l'organothérapie. Finalement, ce type de charlatanisme a stimulé la science et les entreprises pharmaceutiques décentes pour rechercher de vrais traitements.

Après l'organothérapie, une autre approche pour traiter l'hypogonadisme est apparue : la transplantation testiculaire. Des expérimentations furent réalisées sur des animaux (S.Voronoff 1866-1951), des donneurs (G. Frank Lydston 1858-1923) ou sur des prisonniers (L. Stanley 1913-1951). Cette technique a mis en évidence des signes de revirilisation chez les animaux ou les patients transplantés. L'idée de transplanter des tissus et des cellules s'est poursuivie par la "thérapie cellulaire" en injectant des suspensions de cellules fraîches d'embryons de moutons, y compris des cellules de testicule, pendant une bonne partie de la

deuxième moitié du XXe siècle. Entre-temps, la science a progressé et, à l'ère de la biologie cellulaire, la transplantation testiculaire se poursuit dans le but d'induire la fertilité mais en utilisant désormais des cellules germinales isolées.

Les plus grandes découvertes scientifiques concernant le testicule ont été marquées par R. De Graaf (1641-1673) qui a décrit et dessiné précisément l'anatomie de l'appareil reproducteur masculin ; ou par Antoni A. Leeuwenhoek (1632-1723), qui grâce au microscope, a détaillé les différentes morphologies des spermatozoïdes. Cependant, il fallut attendre un autre siècle avant que L. Spallanzani (1729-1799), prêtre et scientifique de Modène, ne démontre la réelle fonction du sperme avec la réalisation d'insémination artificielle sur des animaux (grenouilles et chiens). L'anatomiste F. Leydig (1821-1908) a décrit les cellules interstitielles des testicules en 1850. Enfin, en 1865, E. Sertoli (1842-1910) a découvert les cellules de soutien dans les tubules séminifères. Ainsi, en deux siècles environ, les éléments morphologiques de base des testicules et des spermatozoïdes, ainsi que leurs fonctions avaient été élucidés, de sorte que le moment était venu d'explorer les bases de la fonction endocrinienne testiculaire.

Le concept des quatre humeurs hipocratiques corporelles (sang, phlegme, bile jaune, bile noire) a prévalu pendant une bonne partie du XIXe siècle. Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que l'idée d'une hormone fonctionnant comme un signal transmis par le sang circulant a mis si longtemps à naître. C'est notamment grâce aux travaux de castration et de transplantation ectopique de testicules sur des poules, réalisés par J. Hunter (1728-1793) ou par A. Berthold (1803-1861), que les premières virilisations de coqs ont pu être constatées. Devant l'absence de connexion nerveuse avec les testicules, ils spéculèrent l'existence d'un autre mécanisme : une relation des testicules par leur action sur le sang, puis du sang sur l'organisme dans son ensemble. Cette découverte a été appuyée par d'autres expériences et la recherche de la substance androgène active dans les testicules a commencé. L'hormone masculine, encore hypothétique, était appelée "androkinine". Simultanément, la biochimie des stéroïdes est apparue et la grande percée fut la révélation de la structure en anneau des stéroïdes. En 1931, A. Butenandt (1903-1995) réussit à isoler l'androstérone provenant d'urines de jeunes policiers. En 1935, E. Laqueur (1866-1947) et son groupe à Amsterdam ont extrait et isolé 10mg d'une molécule à partir de 100kg de testicules de taureaux, plus active que l'androstérone, et l'a nommé "testostérone". La même année, A. Butenandt (1903-1995) et R. Hanisch (1884-1937) à Göttingen, ainsi que L. Ruzicka (1887-1976) et Wettstein à Bâle ont publié la synthèse chimique de la testostérone. Cela a marqué le début de la pharmacologie clinique moderne et de la physiologie endocrinienne masculine.

B) Rôles physiologiques de la testostérone chez l'homme et signes cliniques d'un déficit androgénique

La testostérone possède un large spectre d'effet sur l'organisme masculin, tant sur la fonction sexuelle [4] que sur la composition corporelle dans sa globalité [5] [6]. Ainsi, en connaissant ses effets physiologiques sur l'organisme, les symptômes d'un déficit en testostérone sont facilement compréhensibles.

Ces signes cliniques sont résumés dans le tableau 1.

* Action sur la fonction sexuelle :

La testostérone endogène exerce tout d'abord un rôle primordial sur la fertilité en agissant sur la barrière testiculaire. Elle favorise l'achèvement de la méiose, l'adhésion des spermatides aux cellules de Sertoli et la libération de spermatozoïdes [7]. Malheureusement, cette fonction n'est pas rétablie par l'action de la testostérone exogène. En effet, la spermatogenèse est inhibée de façon réversible par le traitement à long terme et à fortes doses [8]. En fonction de la cause et de la profondeur du déficit, certains patients peuvent avoir accès à d'autres traitements pour relancer la spermatogénèse et répondre au désir de paternité. Un agoniste de la GnRH (Gonadotrophine Released Hormon), de l'hCG (Human chorionic gonadotropin) ou d'une combinaison de gonadotrophines FSH (Follicle Stimulating Hormone) associée à l'hCG sont des traitements qui peuvent aider à la maturation complète des spermatozoïdes [9].

Aussi, la testostérone contrôle et régule la synchronisation du désir et de l'excitation sexuelle masculine. Son effet s'exerce à de multiples niveaux. Elle module presque tous les composants organiques impliqués dans la fonction érectile : les ganglions pelviens, les muscles lisses et les cellules endothéliales des corps caverneux. Elle coordonne également le moment du processus érectile en fonction du désir sexuel [10]. Les symptômes les plus sensibles et les plus spécifiques d'un déficit en testostérone sont le dysfonctionnement érectile et la diminution de la fréquence des pensées sexuelles. De nombreuses études ont prouvé que la supplémentation en testostérone exogène améliore de manière significative la libido et les troubles de la potentia [11] [12].

* Action sur le métabolisme :

Par ailleurs, la testostérone joue un rôle important sur le métabolisme énergétique et glucido-lipidique. Son effet anaboligène engendre une augmentation la masse corporelle maigre et une diminution de la masse grasseuse. Les androgènes favorisent l'engagement des cellules pluripotentes mésenchymateuses dans la lignée myogénique et inhibent l'adipogénèse, par une voie médiée par les récepteurs androgéniques [13] [14] [15].

Certains récepteurs aux androgènes sont localisés dans plusieurs noyaux de l'hypothalamus. Ces régions du cerveau sont connues pour réguler l'homéostasie du glucose et de l'énergie, notamment en augmentant l'expression des peptides orexigènes et en créant une résistance à la leptine (hormone anorexigène) [16]. Ainsi, un déficit en testostérone risque de favoriser l'apparition d'un syndrome métabolique associant une obésité viscérale, une résistance à l'insuline et un sur-risque de diabète de type 2. Des études observationnelles prouvent que la supplémentation en testostérone chez des hommes hypogonadiques permet une réduction significative du tour de taille et du poids, ainsi qu'une amélioration du bilan lipidique, du profil glycémique et de la pression artérielle [17] [18].

* Action neuropsychologique :

Cette hormone androgénique possède un effet anxiolytique et antidépresseur, via une action sur les neurotransmetteurs impliqués dans les troubles de l'humeur. Elle augmente la libération de dopamine dans le système mésolimbique, et protège contre la dépression et l'anhédonie [19]. Ses bénéfices ont été démontrés dans l'étude réalisée par U. Aydogan *et al* où les patients hypogonadiques naïfs de traitement présentaient des symptômes plus graves d'anxiété, de dépression et une plus mauvaise qualité de vie [20].

La testostérone aurait un effet sur la mémoire et la concentration. Même si certaines études ont clairement démontré que la testostérone augmente la neurogenèse adulte avec des effets neuro-protecteurs, par une voie dépendante des androgènes agissant au niveau de la région du gyrus denté de l'hippocampe [21] ; ces données sont controversées. En effet, S. M. Resnick *et al.* [22] n'ont pas retrouvé d'amélioration sur la mémoire ou les fonctions cognitives malgré un traitement par testostérone réalisé durant un an (versus placebo) chez des hommes souffrant d'un déficit gonadique associé à des troubles de la mémoire. Nonobstant, une autre étude murine a démontré la restauration d'une mémoire spatiale avec une réponse dose-dépendante complexe [23].

* Action cutanée :

Les androgènes et les œstrogènes affectent l'unité pilo-sébacée de la peau. Leurs récepteurs sont exprimés dans les sébocytes et dans le follicule pileux de la papille dermique. Ils induisent le développement de la pilosité pubienne/axillaire et le développement des glandes sébacées [24]. Cette action de la testostérone est rapidement visible notamment chez les personnes transgenres female to male (FTM) traités par testostérone exogène [25].

*Action osseuse :

L'ostéogenèse est influencée par les androgènes. Des études cellulaires ont prouvé que les androgènes stimulent la prolifération des préostéoblastes et la différenciation des ostéoblastes ; les œstrogènes suppriment la formation d'ostéoclastes et l'activité de résorption [26]. Ainsi, le maintien d'un niveau optimal d'androgènes est essentiel pour prévenir l'ostéoporose et ses complications [27] [28].

* Action hématologique :

Les androgènes jouent un rôle dans l'hématopoïèse en augmentant la production d'érythropoïétine (EPO) au niveau rénal et en stimulant l'incorporation du fer dans les globules rouges [29]. Ceci explique qu'il est fréquent d'observer un tableau d'anémie chez les patients insuffisants gonadotropes [6].

Tableau 1 : Effets physiologiques de la testostérone et signes cliniques d'hypogonadisme

Effets physiologiques de la testostérone	Signes cliniques d'hypogonadisme
Fertilité (spermatogenèse)	Infertilité
Désir sexuel, libido et érection	Trouble de la libido Difficulté à initier et maintenir une érection
Pilosité/glandes sébacées	Dépilation
Augmentation masse maigre	Diminution force musculaire / endurance
Diminution masse grasse	Augmentation masse grasse / répartition androïde
Homéostasie énergétique et du glucose	Syndrome métabolique (adiposité viscérale, hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie) Trouble de l'humeur / dépression / asthénie / anhédonie / irritabilité
Neurogenèse	Trouble de la concentration / mémoire
Ostéogenèse	Ostéopénie/ostéoporose
Stimulation érythropoïétine /incorporation du fer	Anémie

C) Valeurs de testostérone chez l'homme et description de la sécrétion nyctémérale

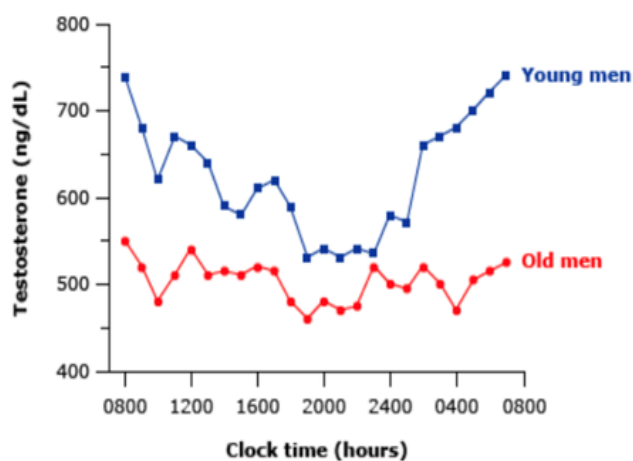
Les valeurs normales de l'adulte jeune sont mentionnées dans le tableau 2. En raison des variations interindividuelles [30], diurnes [31], et saisonnières [32] de la testostérone, la définition d'une valeur normale ou anormale est difficile à définir. Ainsi, les valeurs de références sont assez larges.

Tableau 2 : Valeurs normales de la testostérone totale/biodisponible/SHBG chez l'homme au CHU d'Amiens. Les valeurs de référence de la testostérone libre sont tirées de l'article [34].

Forme de testostérone	Taux plasmatique
	Fourchette min - max
T totale	1,65 – 7,53 ng/ml
T biodisponible calculée	0,92 – 2,59 ng/ml
T libre [30]	0,07 – 0,42 ng/ml
SHBG	10.0 – 57.0 nmol/l

La figure 1 illustre la sécrétion nyctémérale de testostérone chez l'homme.

Schématiquement, on observe chez les hommes jeunes sains une augmentation progressive de la concentration de testostérone durant la nuit avant d'atteindre un pic au réveil (entre 8 et 10 heures) ; puis une diminution au long de la journée avant d'atteindre son nadir vers 20 heures. Chez le sujet âgé, ce cycle se lisse avec moins de variations au long de la journée. Chez les hommes hypogonadiques, non seulement les valeurs de base sont plus basses, mais l'amplitude de la variation est également plus faible [33].



**Figure 1 : Cycle nyctéméral de la sécrétion de testostérone (ng/dL).
Courbe bleue (supérieure) : homme jeune ; Courbe rouge (inférieure) : homme âgé.**

D) Diagnostic clinico-biologique d'un déficit en testostérone

Dans le plasma, la testostérone circule sous 3 formes (résumé dans la figure 2) [34]. La forme libre, environ 2%, correspond à la forme active qui est la seule forme utilisable directement par les tissus. La majorité de la testostérone est liée à des protéines de transports : protéine de transport des stéroïdes sexuels (45 à 75 %) appelée TeBG (testosterone binding-globulin) ou SHBG (sex hormone binding globulin) [35], la protéine CBG (corticosteroid-binding globulin) (4%) [36] et l'albumine (30 à 55%). La testostérone liée à la SHBG ou à la CBG, qui sont produites par le foie, se dissocie difficilement et n'est pas disponible pour l'utilisation tissulaire. Elle correspond à la réserve en stéroïdes.

La testostérone totale (TT) correspond à l'ensemble de ces 3 formes. La testostérone biodisponible (Tbio) représente la somme de la testostérone libre (FT pour Free Testosterone) et de la testostérone liée à l'albumine, soit 40 à 50% de la testostérone totale.

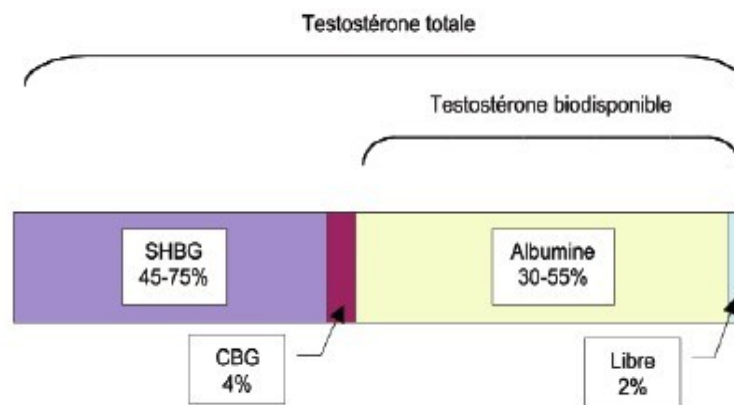


Figure 2 : Composition biologique de la testostérone [34].

SHBG : sex hormone binding globulin; CBG : corticosteroid-binding globulin

Le diagnostic d'un déficit en testostérone est clinico-biologique. Il se réalise de manière précise avec :

- Un taux de testostérone (totale/biodisponible/libre) en-dessous du seuil inférieur, contrôlé le matin au réveil entre 8 heures et 10 heures, à deux occasions distinctes à quelques semaines d'intervalles
- Uniquement chez les hommes symptomatiques, ou à envisager chez des patients avec certaines comorbidités et/ou antécédents (anémie, ostéopénie, diabète, suite à l'exposition à la chimiothérapie et/ou aux radiations, atteint du VIH, faisant usage chronique de narcotiques ou de corticostéroïdes, devant une infertilité masculine ou un dysfonctionnement hypophysaire).

L'Endocrine Society (Société d'endocrinologie savante et médicale internationale d'origine américaine) [5] et l'AUA (American Urological Association) Guideline [37] basent leur diagnostic sur le taux de testostérone totale avec un seuil fixé à 300 ng/dl. Ce dosage, rapide et peu coûteux, s'effectue directement sur le sérum par une technique d'immuno-chimie.

Cependant, dans certaines situations (résumées dans le tableau 3), le taux de TT est ininterprétable car la protéine de liaison principale, la SHBG, peut varier [37]. Il est alors préconisé de doser le taux de FT, ajusté sur l'âge. Il existe diverses méthodes pour obtenir la FT. Elle peut être dosée par des techniques telles que l'ultrafiltration ou la dialyse à l'équilibre, qui reste néanmoins délicates à mettre en œuvre et dépendent du ressort de quelques laboratoires spécialisés [38] [39] [40].

Les cliniciens peuvent se référer à la FT calculée [40]. Ce sont des calculs basés sur la loi d'action de masse mettant en jeu l'équilibre entre la testostérone et les protéines de transport afin d'estimer le taux de FT. On peut citer en exemple l'indice d'androgènes libres ou Free Androgen Index (FAI) correspondant au quotient entre le taux de TT et la concentration en SHBG. La formule est : $[TT/SHBG] \times 100$. Une autre formule est : $FT = TT - SHBG - albumine$. Leurs résultats, restant dépendants des analytes, sont approximatifs et ne sont donc pas recommandés. D'autres équations empiriques complexes ont été définies par les laboratoires selon leurs techniques de dosage. Ces calculs montrent une bonne corrélation avec les techniques de référence mais nécessitent une mise au point longue et requièrent des centaines d'échantillons de patients.

Tableau 3 : Situations associées à une diminution ou une augmentation du taux de SHBG (liste non exhaustive) [37]

Augmentation du taux de SHBG	Diminution du taux de SHBG
DT2	Age
Obésité	Infection VIH
Traitement par CTC, progestérone, testostérone	Hépatite et cirrhose
Syndrome néphrotique	Hyperthyroïdie
Hypothyroïdie	Traitement par anticonvulsivants, œstrogènes
Acromégalie	
Polymorphisme du gène de la SHBG	

DT2 : diabète de type 2 ; CTC : corticoïdes ; VIH : human immunodeficiency viruses ;
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin ; SHBG : sex hormone binding globulin

La société française d'urologie [41] préconise, quant à elle, le dosage de la Tbio en première intention, avec un seuil < 0,8 ng/ml. En effet, du fait de son indépendance aux fluctuations du taux de SHBG, la mesure du taux de Tbio permet un meilleur reflet de l'« androgénicité » plasmatique. Ce dosage nécessite une élimination préalable de la fraction liée à la TeBG et à la CBG par une précipitation au sulfate d'ammonium à 50 % de saturation. La FT et la testostérone liée à l'albumine, retrouvées dans le surnageant, sont dosées par une technique sensible, fiable et d'exécution aisée d'ultrafiltration.

Nous avons fait le choix de doser la Tbio dans notre pratique au CHU. Pour des raisons de coût, et ce depuis un an, le Dr Soyez, biologiste au CHU d'Amiens, et son équipe ont remplacé la Tbio mesurée par la Tbio calculée. Cette estimation est calculée à partir des taux de TT, de la SHBG et de l'albumine à partir d'un calcul optimisé de l'équation de Vermeulen par Giton *and al* [42]. Aucune différence significative n'a été observée entre les Tbio mesurées ou calculées. Les valeurs de référence chez l'homme sont ajustées sur l'âge, basées sur l'étude de Giton *and al* [43].

E) Étiologies d'un déficit en testostérone

Les causes d'hypogonadismes sont résumées dans le tableau 4.

La classification de l'hypogonadisme peut reposer sur une classification anatomique ou fonctionnelle [37] [5] :

- La classification anatomique classe les atteintes testiculaires (primaire) ou supra-testiculaires (secondaire) touchant l'hypophyse ou l'hypothalamus. Cette classification induit des implications thérapeutiques. En effet, en cas d'hypogonadisme secondaire, la spermatogenèse peut être stimulée grâce à l'action des gonadotrophines et par conséquent la fertilité. Inversement, les options thérapeutiques devant une infertilité primaire sont réduites avec, dans certains cas la possibilité d'une ICSI (intracytoplasmic sperm injection) et/ou d'une biopsie testiculaire (BT) voire l'utilisation de sperme de donneur.
- La seconde classification distingue les causes organiques (irréversibles) des causes fonctionnelles (réversibles). Ces dernières sont causées par des conditions particulières qui suppriment l'action des gonadotrophines et/ou de la testostérone. Dans ces cas, le traitement de l'étiologie sous-jacente peut potentiellement permettre une restauration des taux physiologiques.

Pour déterminer l'étiologie du déficit en testostérone il faut :

- Réaliser un interrogatoire et un examen clinique complet, notamment des OGE (organes génitaux externes).
- Décrire l'apparition des symptômes et leur sévérité et rechercher des intoxications/comorbidités associées.
- Mesurer les gonadotrophines FSH et LH (Luteinizing Hormone) afin d'orienter le diagnostic vers une cause primaire (gonadotrophines élevées) ou secondaire (gonadotrophines basses ou anormalement normales).

Tableau 4 : Classification des hypogonadismes [37]

Hypogonadisme PRIMAIRE	Hypogonadisme SECONDAIRE
ORGANIQUE*	
Syndrome de Klinefelter (KS)	Tumeur hypothalamique/hypophysaire
Cryptorchidie, anorchie, orchite	Maladies infiltrantes/destructives de l'hypothalamus ou de l'hypophyse
Torsion/traumatisme testiculaire	Hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique
Dystrophie myotonique	Syndrome de Kallman-de-Morsier (KM)
Cancers/chimiothérapie/radiothérapie	
Age	
FONCTIONNELLE*	
Médicamenteux (inhibiteurs de la synthèse des androgènes)	Hyperprolactinémie
Insuffisance rénale chronique (IRC)	Médicamenteux (opioïdes, stéroïdes anabolisants, glucocorticoïdes)
	Addictions (alcool, cannabis)
	Maladie systémique
	Déficit nutritionnel/exercice intensif
	Obésité sévère
	Défaillance d'organe (cœur, poumons et foie)
	Comorbidités associées à l'âge

*liste non exhaustive

L'association d'un hypogonadisme primaire à des caractéristiques phénotypiques évocatrices (grande taille, gynécomastie, timidité...) doit faire évoquer le syndrome de Klinefelter (KS) [44]. Un caryotype 47, XXY pose le diagnostic. Il s'agit de la manifestation congénitale la plus courante et celle-ci affecte environ un homme sur 500. Les autres causes d'hypogonadisme primaire sont décelables à partir de l'histoire clinique du patient (torsion testiculaire, cryptorchidie, radiothérapie ou chimiothérapie, IRC, âge...) [45].

Le diagnostic étiologique d'un hypogonadisme secondaire est plus complexe [45]. Les formes congénitales se distinguent selon la présence ou non de l'odorat, correspondant respectivement à l'hypogonadisme-hypogonadotrope normosmique congénital isolé (ou idiopathique hypogonadisme-hypogonadotrope ou IHH) et au syndrome de Kallmann-de Morsier (KM) [46]. Les formes acquises résultent de lésions hypophysaires pouvant être de nature infiltrantes (comme par exemple le fer [47]), ou destructives (causes infectieuses, radiothérapie ou traumatisme). L'hypogonadisme hypogonadotrope peut être la conséquence

d'une hyperprolactinémie [48] (résultant d'une inhibition de la sécrétion de GnRH par la prolactine), induit par des maladies systémiques (hémochromatose, sarcoïdose, histiocytose) ou d'abus de consommation d'alcool ou de drogues illicites. En fonction de la symptomatologie, un bilan complémentaire avec des dosages spécifiques (prolactine, bilan ferrique) et une imagerie par IRM permettent dans la majorité des cas de poser un diagnostic.

Ci-dessous, un arbre diagnostic proposé dans l'Endocrine Society, qui résume la conduite à tenir face à un hypogonadisme. (Figure 3).

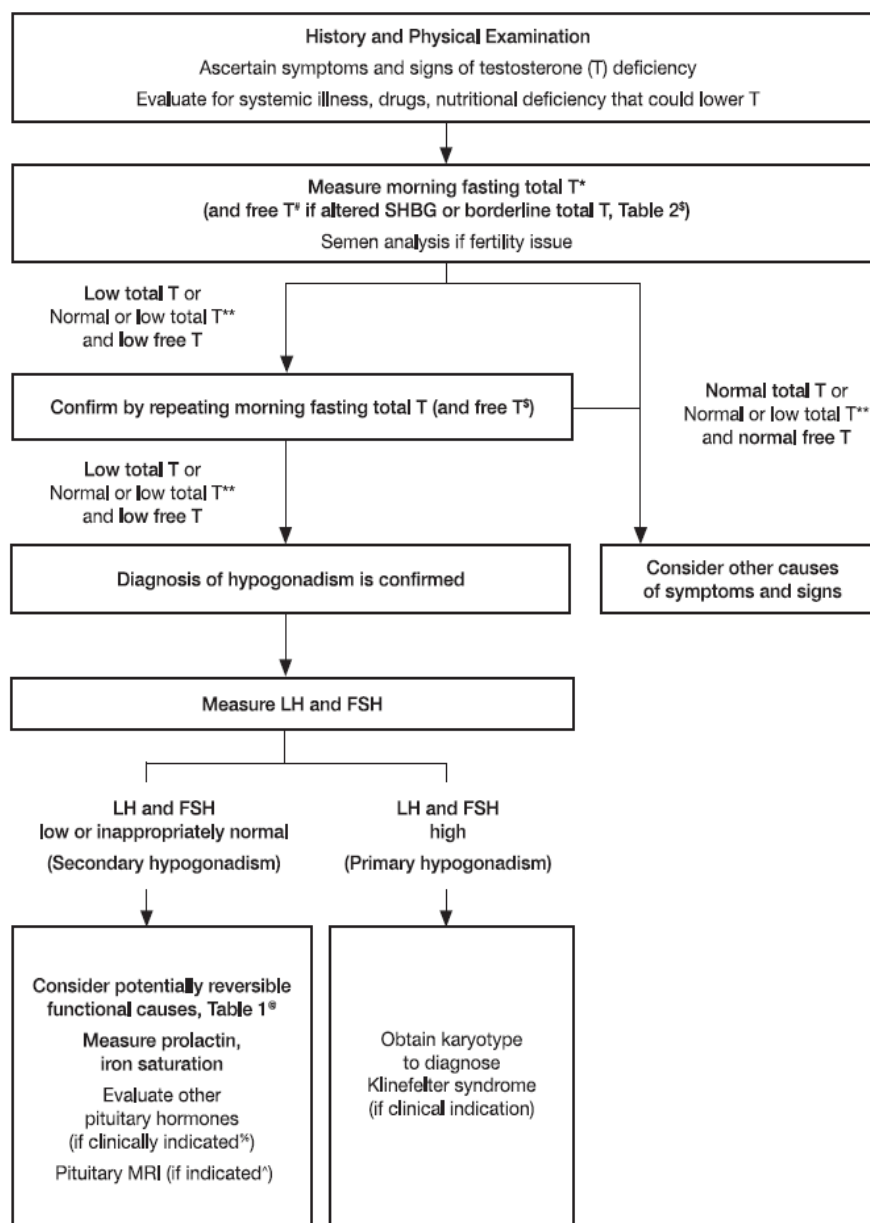


Figure 3 : Démarche étiologique devant un déficit en testostérone, proposée par l'Endocrine Society Clinical Practice Guideline. [5]

I.2) Les diverses voies de suppléments disponibles

La thérapie idéale d'une supplémentation en testostérone doit offrir aux patients : la sécurité, l'efficacité clinique, un bon profil de libération, l'absence de comorbidités induites, une flexibilité du dosage et la normalisation efficace des niveaux de testostérone. Au fil des années, diverses voies d'administration ont été développées créant un véritable arsenal thérapeutique à la disposition du patient et du praticien [49] [50] [51] [52].

A) Voie orale/buccale

L'administration orale de testostérone physiologique est inefficace du fait d'un effet de premier passage hépatique [49]. L'alkylation de la testostérone a permis de produire la 17 α -méthyltestostérone avec la capacité de contourner le métabolisme du premier passage hépatique. Cependant, cette molécule entraîne une toxicité hépatique importante (perturbations enzymatiques, cholestase hépatique et tumeurs bénignes ou malignes) [53] et une diminution du cholestérol HDLc (high density lipoprotein cholesterol) [54]. Sa commercialisation est interdite en France depuis 1988, même si elle est toujours commercialisée aux États-Unis.

Depuis 1977, la testostérone undecanoate (Pantestone®) est commercialisée [50]. Une estérification en position 17 par une longue chaîne d'acides gras permet une absorption par le système lymphatique évitant ainsi le passage hépatique. Cette formulation a une efficacité limitée : faible biodisponibilité, fluctuation des niveaux sériques et une demi-vie courte. De ce fait, de fortes doses pluri-quotidiennes sont nécessaires, entraînant des effets indésirables gastro-intestinaux et des perturbations hépatiques [55]. D'autres dérivés ont été créés, mais compte tenu d'une toxicité hépatique, leur commercialisation a disparu en Europe.

En 2004, une nouvelle voie d'administration buccale a été développée aux États-Unis [56] [57] [58]. Il s'agit d'un comprimé muco-adhésif, contenant 30 mg de testostérone, à appliquer sur les gencives toutes les 12 heures en alternant les côtés de la bouche : Striant®. Ce système évite l'effet de premier passage hépatique et délivre la testostérone directement dans la circulation systémique. Cette voie respecte le rythme circadien et est bien tolérée. Les effets indésirables rapportés sont une irritation buccale ou une gingivite. C'est une méthode non invasive, sans risque de transfert secondaire.

B) Voie transdermique : patch et gel

La peau sert de réservoir pour la libération de testostérone dans la circulation systémique. Cette voie d'administration, déjà couramment utilisée pour de nombreux médicaments, présente l'avantage d'une bonne biodisponibilité, de l'absence de premier passage hépatique, d'une efficacité thérapeutique accrue et d'une stabilité des concentrations dans le plasma [59].

En 1992, la première préparation transdermique a été testée : les patchs scrotaux (Testoderm®) [49]. Cette localisation permettait une absorption maximale (peau fine), néanmoins devant la petite surface de peau disponible et des défis d'application qu'elle impliquait, elle a peu à peu perdu sa popularité au profit d'autres timbres transdermiques apparus vers les années 1995. Un patch est encore commercialisé aux États-Unis : Androderm®. Il s'applique de manière quotidienne, sur le dos, l'abdomen, le haut des bras ou les cuisses seulement. Le patient doit éviter le contact avec l'eau (douche/natation) pendant au moins 3 heures après l'application du patch. Ses avantages comprennent une application non invasive, facile, une inversion rapide dès le retrait, l'absence de transfert à d'autres personnes (film occlusif) et réalise le schéma circadien normal. En raison d'effets secondaires dermatologiques importants (cloques, prurit, brûlures ou irritations), le patch transdermique est peu utilisé [60].

A partir des années 2000, [50] une multitude de gels ont été développés : Androgel® en France ou Testim®, Fortesta® etc [61]. Le gel doit être appliqué quotidiennement le matin sur la peau propre et sèche, au niveau des épaules et des bras, de l'abdomen et/ou des flancs. Il sèche en moins de cinq minutes sans laisser de trace visible sur la peau. Chacun d'entre eux possède des ajustements de dose et des sites d'applications spécifiques. Il est impératif de se laver les mains immédiatement après l'utilisation et de couvrir le site d'application avec des vêtements après le séchage. Des effets indésirables cutanés sont possibles (irritation minime) mais nettement moins sévères qu'avec les patchs transdermiques. Les inconvénients de ces gels sont un risque de transfert par contact aux femmes et aux enfants, et la pollution environnementale (eau, sols) par les agents hormonaux [62].

C) Voie nasale

Il s'agit de la voie d'administration la plus récente, commercialisée depuis 2014 aux Etats-Unis ou au Canada : Natesto® [63]. Le produit s'injecte dans les narines via un applicateur à pompe doseuse qui délivre 5,5 mg de testostérone. La dose recommandée est de deux pompes (une pulvérisation par narine) trois fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 33 mg. La concentration maximale (Cmax) est atteinte dans les 40-60 minutes suivant l'administration [64]. L'absorption se réalise au niveau de la muqueuse nasale évitant ainsi le premier passage hépatique. Le traitement est bien toléré, avec un faible taux d'abandon. Il s'agit d'une méthode non invasive, sans risque de transfert secondaire. Les effets indésirables décrits sont l'augmentation de l'antigène prostatique spécifique (PSA), des céphalées, des rhinorrhées, des épistaxis, un inconfort nasal, des infections des voies respiratoires, des sinusites ou bronchites et la gale nasale.

D) Voie sous-cutanée

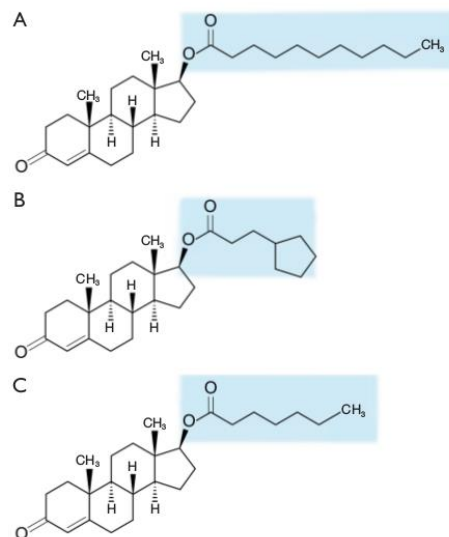
L'implant sous-cutané est la plus ancienne voie d'administration de la testostérone. Disponible depuis les années 1940, elle est toujours utilisée aux États-Unis [50]. L'implant est disposé tous les 4-6 mois, ainsi, faisant de lui un traitement confortable pour le patient. Il est globalement bien toléré et permet une parfaite observance. Initialement, ce dispositif engendrait des taux de testostérone supérieurs aux valeurs thérapeutiques visées [65] [66]. L'adaptation de la dose et du nombre d'implants insérés a permis d'obtenir au final des taux thérapeutiques [67]. Des événements indésirables mineurs ont été décrits tel que de la douleur lors de l'implantation, des troubles sensitifs locaux, des gonflements, des ecchymoses ainsi que des infections cutanées lors de l'insertion ou du retrait. Actuellement, le seul traitement disponible est Testopel ®, qui contient 75 mg de testostérone par pastille [68].

Depuis octobre 2018, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé la première mise sur le marché d'un stylo auto-injecteur par voie SC de testostérone énanthate, avec plusieurs dosages disponibles de 50, 75 ou 100 mg [69]. Le nom commercial est Xyosted ®. L'injection s'effectue de manière hebdomadaire. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les effets classiques d'augmentation du taux d'hématocrite, une hypertension, une augmentation du taux de PSA, des ecchymoses au point d'injection et des céphalées. (lien internet et illustration du stylo consultable en annexe : annexe 1).

E) Voie intra-musculaire

a) Molécules disponibles

Les 3 principales molécules (voir figure 4) utilisées par voie IM sont : la testostérone undecanoate (TU) (molécule A) ; la testostérone cypionate (TC) (molécule B) et la testostérone énanthate (TE) (molécule C) [51]. Ces produits diffèrent en fonction de leur teneur en carbone estérifié à la position 17 β de la testostérone. La TU possède la plus grande chaîne latérale d'acide hydrophobe (11 atomes de carbone), ce qui augmente ses propriétés lipophiles et la demi-vie par rapport aux autres esters [70] [71]. La TC et la TE possèdent respectivement 7 et 8 atomes de carbone.



*Figure 4 : Illustration des molécules chimiques des testostérone utilisées en IM. [51]
A : T undecanoate ; B : T cypionate ; C : T énanthate*

b) Utilisation

Utilisée depuis les années 1950 [50], il s'agit d'une voie d'administration largement prescrite, probablement en raison de son faible coût et de la commodité de surveillance peu fréquente.

La TC est commercialisée sous le nom de Depo-Testosterone® au Canada et aux États-Unis. Deux dosages sont disponibles : 100 mg/mL (10 ml) et 200 mg/mL (1 et 10 ml), préparés dans de l'huile de coton. Elle est contre-indiquée chez les personnes ayant une hypersensibilité au soja. La dose initiale recommandée est de 75-100 mg par semaine ou 150-200 mg toutes les deux semaines. De fortes fluctuations du taux de testostérone sérique sont décrites (dosage de

200 mg) avec une Cmax supra-thérapeutique entre les quatrième et cinquième jours après l'injection. Après le cinquième jour, les taux de testostérone commencent à diminuer, avec des valeurs infra-thérapeutiques au quatorzième jour [72] [73].

La TE est disponible, en France sous le nom commercial d'Androtardyl®, avec un seul dosage de 200 mg/mL préparé dans de l'huile de sésame. La dose recommandée est une injection tous les quatorze jours. Tout comme la TC, de fortes fluctuations des taux ont été décrites, avec un pic supra-thérapeutique survenant plus tôt entre trente-six/quarante-huit heures après l'injection [74] [75].

Les avantages et les effets indésirables sont communs à la TC et à la TE. Le rythme d'application du médicament et la surveillance biologique sont moins fréquents que pour les médicaments topiques. En revanche, la nécessité d'une tierce personne (soignant) pour réaliser les injections, une inflammation ou des douleurs au site d'injection ainsi que les variations d'humeur/de libido sont les principaux inconvénients [51].

La TU, commercialisée sous le nom de Avedo® (aux États-Unis) [71] [76] ou Nebido® (Europe) [77], est réalisée toutes les dix à quatorze semaines avec un dosage de 750 mg ou 1000 mg respectivement, préparés dans de l'huile de ricin. Cela permet de réduire le nombre d'injections à environ 5 par an (versus entre 26 à 52 injections par an pour les autres molécules). Les études pharmacocinétiques ne démontrent pas de pics supra-thérapeutiques post-injection mais des taux infra-thérapeutiques sont observés à partir de la huitième semaine environ [78] [79]. En raison d'effets indésirables graves avec des réactions de micro-embolie pulmonaire à l'huile (POME) et de l'anaphylaxie [80], son utilisation reste très rare et elle n'est disponible que par le biais d'un programme à usage restreint.

F) Tableau synthèse des différentes voies d'administration proposées

Voie d'administration de la T	Dosage initial	Profil pharmaceutique	Avantages	Inconvénients	Effets indésirables	Surveillance biologique
Buccal	1 cp mucoadhésif de 30 mg toutes les 12h	Cmax : 10-12h Cmin : chute en 2-4h après retrait	Reproductif du rythme circadien Application facile Réversible	Application pluri-quotidienne	Troubles gengives (irritation, gingivite)	Immédiatement avant ou après la dose
	2 fois/jour					
Nasal	1 pulvérisation de 5,5 mg dans chaque narine	Cmax : 40 min	Non invasif Application facile Pas de transfert	Application pluri-quotidienne	Rhinorrhée, épistaxis Inflammation et inconfort nasal Augmentation du PSA Infection respiratoire haute / bronchite	Périodiquement puis mensuel
	3 fois/jour					
Gel	Dosages multiples (40-50 mg)	C max : 2 - 24h	Reproductif du rythme circadien Application facile	Risque de transfert à l'entourage	Irritation cutanée Augmentation du taux de PSA Acné	14 et 28 jours après initiation
	1 appli/j le matin					
Patch transdermique	Dosages multiples (2,5-5 mg)	C max : 8h	Reproductif du rythme circadien Application facile Pas de transfert	Rotation des sites (minimum attendre 7 jours)	Irritation cutanée / brûlure / prurit	14 jours après initiation
	1 patch/ j le soir					
Implant SC	1 implant de 150 à 450 mg	C max : 1 mois	Peu de surveillance biologique Pas de transfert Observance	Anesthésie locale avec incision chirurgicale	Effets indésirables liés à l'insertion (fibrose, saignement et infection) Risque d'expulsion	A 1 mois et avant le retrait
	tous les 3 à 6 mois					
Injection SC (éthanate)	1 injection/sem 50, 75 ou 100 mg	C max : 24-48h	Dosages biologiques moins fréquents que les voies topiques Pas de transfert Autonomie	/	Élévation TA Augmentation taux de PSA Céphalées Ecchymoses	Non définie
IM (cypionate et énanthate)	50 à 200 mg toutes les 2 à 4 semaines	Cmax : entre 2 et 5 jours Cmin en fin de dose	Dosages biologiques moins fréquents que les voies topiques Pas de transfert	Fluctuations humeur/libido Intervention IDE	Douleur et inflammation au site d'injection Fluctuations d'humeur/libido	Au pic (J3-J4) et au nadir (J14). Surveillance annuelle
IM (undecionate)	750 - 1000 mg toutes les 10 semaines	Cmax : 7 jours Cmin : 10e semaine	Dosages biologiques moins fréquents que les voies topiques Pas de transfert	Surveillance patient minimum 30 minutes après l'injection Intervention IDE	POME/anaphylaxie Inflammation et douleur au site d'injection	Avant la dose suivante

Tableau 5 : Synthèse des différentes voies d'administration.

Cp : comprimé ; min : minute ; h : heure ; j : jour ; mg : milligramme ; appli : application ; Cmax : concentration maximale ; Cmin : concentration minimale ; POME : micro-embolie pulmonaire

G) Illustration pharmacocinétique de la testostérone selon la voie d'administration

Voici ci-dessous (figures 5, 6 et 7) illustrant la pharmacocinétique des voies d'administration disponibles.

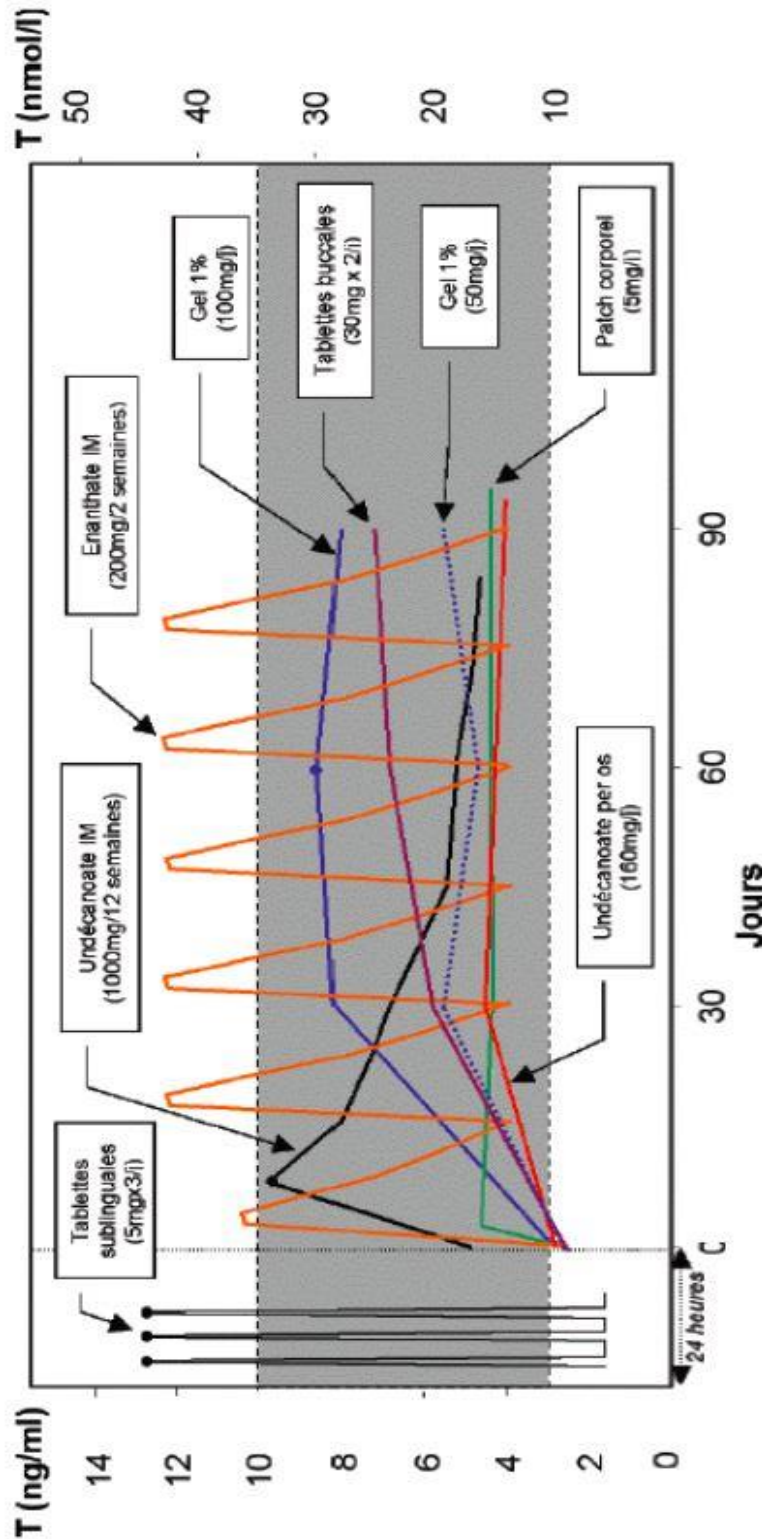


Figure 5 : Illustration pharmacocinétique de la testostérone totale en nmol/l selon le temps des différentes voies d'administration possibles [81].

Dans cette illustration, il n'est pas décrit la pharmacocinétique de l'implant en SC et de la voie nasale. La pharmacocinétique de la T cyponate n'est pas décrite, mais celle-ci est superposable à la T énanthate (courbe orange).

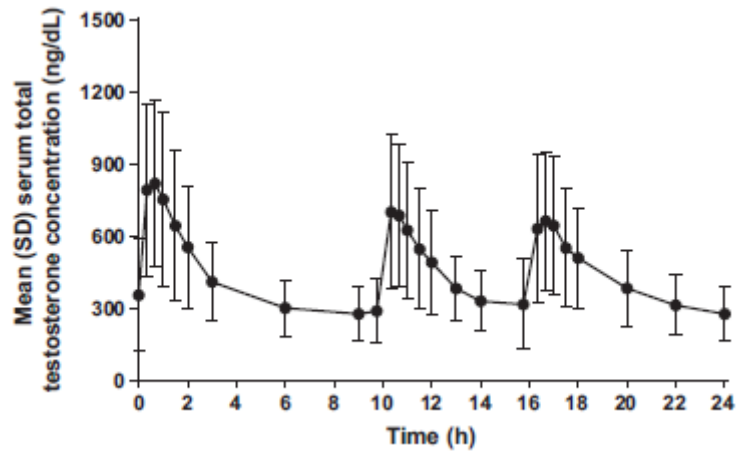


Figure 6 : Illustration de la pharmacocinétique de testostérone totale en ng/dL selon le temps (heures) par voie nasale. [64]

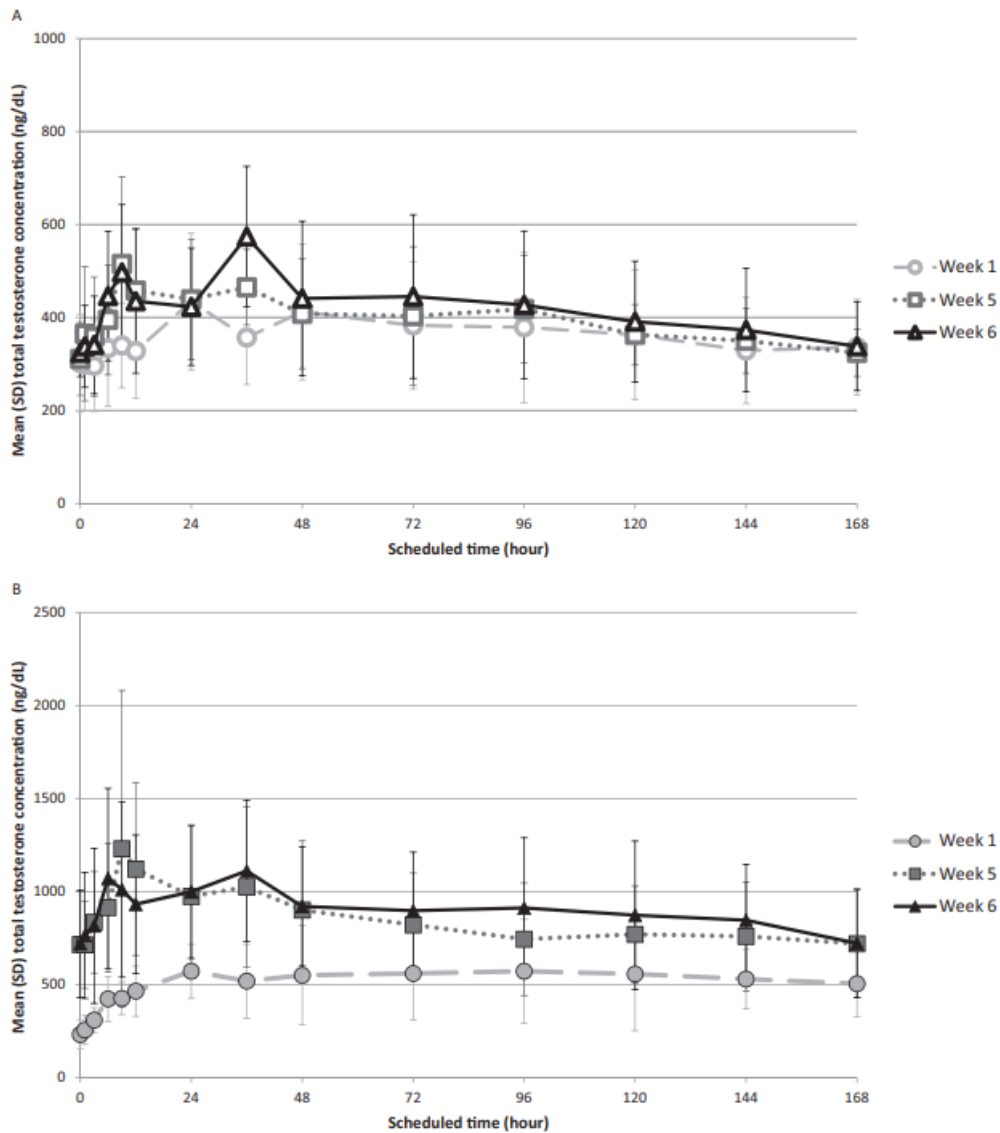


Figure 7 : Illustration de la pharmacocinétique de la voie par injection SC de TE. Concentration moyenne de testostérone totale en fonction du temps, au cours des semaines 1, 5 et 6 pour les bras de traitement à 50 mg (A) et à 100 mg (B). (SD = écart-type) [69]

II. Matériel et Méthode

II.1) Matériel

A) Présentation de l'étude et objectifs

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique menée au CHU d'Amiens sur la période de Janvier 2017 à Juillet 2019. La population de l'étude regroupe des hommes suivis pour un hypogonadisme (d'origine centrale ou périphérique) et un patient transgenre « female to male » (FTM). A l'occasion d'une consultation de suivi, l'instauration d'un traitement par testostérone SC a été proposé en relai de leurs traitements par testostérone IM, soit d'emblée chez des patients naïfs de traitement.

L'objectif principal de cette expérience est d'évaluer l'efficacité de la voie d'administration en SC du traitement par testostérone. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les effets indésirables, les difficultés techniques et le ressenti des patients.

B) Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus dans cette étude étaient :

- des hommes ou des femmes
- âgés de plus de 18 ans
- traités par testostérone injectable ou naïf de traitement

Les patients n'ayant pas bénéficié de relai vers la voie SC ont été exclus.

II.2) Méthode

A) Recueil des données

Toutes les informations ont été collectées de manière rétrospective grâce au logiciel informatique du CHU d'Amiens, Dx Care.

Les données recueillies concernaient :

- des données phénotypiques : âge, sexe, IMC (indice de masse corporel), indications d'instauration du traitement par testostérone
- des données thérapeutiques : voie d'administration initiale, posologie et rythme des injections
- des données biologiques liées à la supplémentation : taux de testostérone totale, taux de testostérone biodisponible, SHBG, taux d'œstrogènes (uniquement pour les FTM)
- des données biologiques et/ou d'imageries liées au retentissement de la supplémentation : taux d'hémoglobine (Hb) et hématocrite (Ht), bilan lipidique (CT, HDLc, LDLc, TGs), PSA, ostéodensitométrie

En raison des valeurs manquantes, seul le taux de testostérone biodisponible est présenté. Les taux de testostérone biodisponible ont été dosés au nadir à J14-J15 pour les injections IM, à J6-J7 pour les injections SC et au pic à J3-J4 (J1 correspondant au jour de l'injection). Si plusieurs valeurs étaient disponibles pour le même patient, une moyenne a été calculée. Lorsqu'une seule valeur était disponible, celle-ci a été retenue.

Une comparaison des données a été réalisée avant et après changement de la voie d'administration.

B) Questionnaire

Un questionnaire a été remis lors d'une consultation de suivi, entre Novembre 2019 et Février 2020, à tous les patients ayant accepté le passage aux injections SC de testostérone.

Le questionnaire avait pour objectifs :

- d'évaluer les motivations des patients à accepter ce changement,

- de comparer la douleur induite par une injection IM versus SC sur une échelle visuelle analogique,
- d'évaluer les réticences initiales et tardives vis à vis de l'auto-injection,
- d'évaluer l'observance (oubli d'injection, jours de retard),
- d'évaluer les raisons motivant le souhait d'un retour aux injections IM.

Le questionnaire est consultable en annexe (annexe 2).

C) Considération éthique

Notre travail a été déclaré à la direction de recherche clinique et d'innovation (DRCI) du CHU d'Amiens dans le cadre de la Commission de Recherche «hors Loi Jardé». Les données ont été enregistrées de manière anonyme.

D) Statistiques

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont exprimées en médiane [extrêmes] ou en pourcentage (%). Du fait d'un nombre insuffisant de patients et de résultats, aucune analyse statistique n'a été réalisée, en particulier la comparaison des pics/nadirs IM versus SC.

Les résultats du questionnaire ont été rapportés sous forme d'analyse descriptive.

III. Résultats

Un changement de la voie d'administration a été proposé à 15 patients. Au total, seuls 7 patients ont été analysés dans cette expérience ; dont 1 patient qui a souhaité arrêter après quelques mois devant des problèmes de manipulation des produits et des douleurs liées à l'injection en SC (sans contrôle biologique). Les autres patients ont refusé : 3 désistements consécutifs d'une appréhension trop importante des autos-injections (dont un refus lié à un âge avancé), 1 IDE (Infirmière Diplômé d'État) à domicile du fait qu'il s'agisse d'une prescription hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), 4 patients en ont discuté avec le praticien lors de la consultation mais demeurent encore indécis.

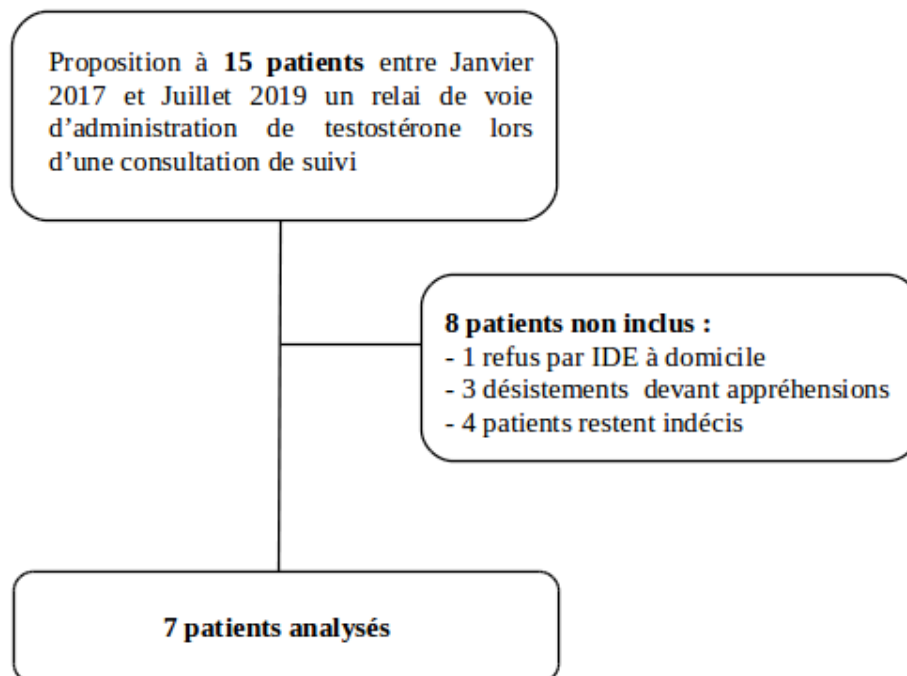


Figure 8 : Flow-chart de l'inclusion des patients

III.1) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 6.

Les indications motivant la prescription de testostérone étaient :

- Des hypogonadismes hypogonadotropes dont trois non étiquetés, une insuffisance gonadotrope liée à une hyperprolactinémie fonctionnelle dans un contexte de cirrhose NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis), deux hypopituitarismes induits par des tumeurs cérébrales (pinéaloctome et cranipharyngiome)
- Un changement d'identité sexuelle avec un patient transgenre FTM.

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques des patients inclus.

Caractéristiques des patients	médiane [extrêmes]
Âge (années)	39.0 [18-52]
IMC (kg/m ²)	25.0 [21.3-38.5]
Ostéopénie (O/N)	4/2 ^a
Hémoglobine (g/dl)	14.7 [11.6-16.5] ^a
Taux hématocrite (%)	43.6 [34.6-50.7] ^a
PSA (ng/ml)	0.57 [0.24-1.22] ^a
CT (g/l)	1.88 [1.47-2.52] ^b
HDL (g/l)	0.59 [0.36-0.70] ^b
LDL (g/l)	1.30 [0.57-1.74] ^b
TG (g/l)	0.870 [0.39-2.24] ^b

Les variables quantitatives sont présentées avec médiane et extrêmes. ^a : 1 valeur manquante ; ^b : 2 valeurs manquantes. IMC : indice de masse corporelle ; PSA : Prostate Specific Antigen ; CT : cholestérol total ; HDL : high density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; TG : triglycérides.

Les 8 patients non inclus avaient un âge médian de 39 ans [16-69] et un IMC médian de 27.4 kg/m² [24.9-32]. Les étiologies à l'origine de leur insuffisance gonadique étaient : un patient atteint d'un KS, deux patients transgenres FTM, une insuffisance gonadotrope liée à une acromégalie, un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) lié à un syndrome de KM, un HH non étiqueté, un HH lié à une agénésie testiculaire non étiquetée génétiquement et un hypopituitarisme congénital non étiqueté.

III.2) Données biologiques liées à la supplémentation

Ces données sont résumées dans le tableau 7.

Initialement, la majorité des patients (5 patients) réalisait des injections IM de testostérone énanthate (Androtardyl®) 1/2 ampoule (soit 125 mg) tous les 14 jours. Un patient n'avait jamais eu de traitement ; un autre réalisait une injection tous les 10 jours.

Lors du changement de la voie d'administration, la posologie a été adaptée pour un volume moindre avec une injection hebdomadaire d'1/4 ampoule (soit 62,5 mg). Pour le patient réalisant ses injections tous les 10 jours : seule la posologie a été diminuée en gardant un rythme identique (souhait du patient).

Quelle que soit la voie d'administration, SC ou IM, le taux pic est atteint à J3 ou J4. Dans notre travail, on observe que la valeur médiane du pic est plus élevée en IM à 3,71 ng/ml, soit un taux légèrement supra-physiologique, qu'en SC, à 2,42 ng/ml (dans les normes).

Les taux au nadir sont prélevés la veille d'une nouvelle injection, soit à J14-J15 pour les injections en IM et à J6-J7 pour celles en SC. Les valeurs observées sont équivalentes pour la voie IM et SC, respectivement à 1,56 et 1,59 ng/ml, dans les valeurs physiologiques.

Tableau 7 : Résumé des données biologiques des patients inclus.

	IM médiane [extrêmes]	SC médiane [extrêmes]
Testostérone biodisponible (norme usuelle : 0,7-3,4 ng/ml)		
nadir	1.56 [1.31-2.24] ^a	1.59 [0.82-2.23] ^b
pic	3.71 [1.71-7.42] ^b	2.42 [1.99-4.13] ^a
Hb (g/dl)	14.7 [11.6-16.5] ^b	15.4 [12.86-18.3] ^b
Ht (%)	43.6 [34.6-50.7] ^b	46.1 [38.5-54.5] ^b
Durée depuis le passage en SC (mois)	-	3.00 [1.00- 6.00]

Les variables quantitatives sont présentées avec médiane et extrêmes.^a: 2 valeurs manquantes ; ^b: 1 valeur manquante. SC : sous-cutanée ; IM : intramusculaire ; Hb : hémoglobine ; Ht : hématocrite ;

III.3) Résultats du questionnaire

Les résultats liés au questionnaire sont résumés dans le tableau 8.

Globalement d'après les réponses fournies par les sept patients, nous pouvons dire que :

- Concernant la douleur : les injections SC sont moins douloureuses (-0.5 points sur une échelle visuelle analogique) pour la majorité des patients.
- Les principales motivations d'accepter le changement de voie d'administration étaient le gain d'autonomie (100%) et la facilité d'organisation (85%) qu'elle présageait. La douleur liée aux injections IM n'était pas le motif principal.
- La majorité des patients (85%) n'avait aucune réticence quant à l'efficacité thérapeutique lors du passage en SC (le seul patient initialement réticent ne l'était plus après quelques mois d'injections), ni à la réalisation des autos-injections (100%).
- La fréquence des injections désormais hebdomadaire (versus tous les 14 jours) n'était pas un frein pour les patients.
- L'observance semble meilleure (moins d'oubli). L'auto-gestion du traitement est possible, avec par exemple la possibilité de réaliser des décalages volontaires.
- Seul un patient a souhaité reprendre les injections en IM en raison de problèmes de manipulation, de confort et de douleur plus importante en injection SC ; un second l'envisage devant des hématomes abdominaux importants.

Tableau 8 : Synthèse des réponses au questionnaire

Questions	Résultats					
	Moyenne	Min-Max	n			
Durant combien d'années avez-vous été traité par injection IM d'Androtardyl® avant les injections en SC ?	5.6 années	[0.5 – 10]	6			
Depuis combien de mois réalisez-vous des injections d'Androtardyl® en SC ?	18 mois	[6 – 22]	7			
Évaluation de la douleur en IM (échelle visuelle analogique /10)	3.0/10	[1-6]	6			
Évaluation de la douleur en SC (échelle visuelle analogique /10)	2.5/10	[0-5]	7			
	Moins douloureux : moyenne -1,7/10		4/6			
	Plus douloureux : moyenne +3,5/10		2/6			
	Réponses libres			n		
Lors du passage par voie SC, quelles étaient vos principales raisons d'accepter le changement de voie administration ?	• Suggestion du médecin : 5 (71%)			7		
	• Gagner en autonomie : 7 (100%)			7		
	• Injection IM douloureuse : 1 (16%) (1 patient n'ayant jamais testé l'IM)			6		
	• Organisation facilitée : 6 (85%) (1 patient IDE réalise ses auto-injections en SC ou en IM)			7		
	• Autres raisons :					
	✓ 2 pour aider la recherche (28%)			7		
✓ 1 due à des complications en IM (14%)			7			
	Pas du tout	Très peu	Peu	Un peu	Beaucoup	n
Est-ce que les injections IM vous semblaient efficaces ?	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	5 (83%)	6
Avez-vous eu des réticences quant à l'efficacité lors du passage en SC ?	6 (85%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (15%)	0 (0%)	7
Si oui, en avez-vous toujours ?	Patient avec réticences initiales : plus aucune après quelques mois					
Avez-vous eu initialement des réticences sur le fait de réaliser les injections vous-même ?	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7
	Oui	Non	Inchangé			
Le rapprochement des injections (toutes les semaines) est-il contraignant ?	1 (20%)	4 (80%)	1 patient poursuit tous les 10j 1 patient d'emblée en SC		5	
Y avait-il des jours de retard lorsque les injections étaient réalisées par des IDE à domicile ?	3 (60%) 2.8 jours en moyenne [0.5-7]	2 (40%) [2]	1 patient réalise lui-même ses injections en IM (IDE) 1 patient d'emblée en SC		5	
	Oui	Non				
Vous arrive-t-il d'oublier de réaliser les injections en SC ? Si oui en moyenne combien de jours ?	1 (15%) 1.5 jours en moyenne [1-2]	6 (85%) Dont 1 patient qui réalise des décalages volontaires (jusqu'à 48h pour organisation personnelle)			7	
Êtes-vous retournés aux injections en IM ? Si oui, quelles en sont les raisons ?	1 (16%) Problèmes de manipulation, confort et douleur	5 (84%)			6	
Toujours en injection SC, souhaitez-vous retourner en IM ?	1 (16%) Hématome abdominaux	5 (84%)			6	

IV. Discussion

IV.1) Efficacité de la voie sous-cutanée

Dans cette étude, malgré le manque de données, nous pouvons dire que les injections hebdomadaires de testostérone par voie sous-cutanée semblent efficaces. En effet, les taux médians de testostérone biodisponible au nadir (1,59 ng/ml) et au pic (2,42 ng/ml) se situent dans les valeurs physiologiques cibles (entre 0,7 et 3,4 ng/ml). Plusieurs études préliminaires confortent nos résultats [69] [82] [83]. En effet, dans toutes ces études, les taux de testostérone totale et libre se situaient également dans les valeurs normales pour l'homme. Les doses hebdomadaires moyennes utilisées étaient d'environ 75-80 mg ; équivalent à la dose utilisée pour notre étude.

On observe également que le taux pic médian en SC est moins élevé que celui en IM (3.71 ng/ml). Il est fréquemment décrit dans la littérature [72] [73] [74] [76] [84] des taux supra-physiologiques en IM. Ce phénomène de « flare-up » induit des conséquences cliniques directes telles que des variations d'humeur ou de libido. Ainsi, réaliser des injections plus fréquemment mais à moindre dose semble améliorer cet effet.

Actuellement, une seule étude interventionnelle, réalisée par Jed Kaminetsky *and al* [69] en 2015, a décrit le profil pharmacocinétique de la testostérone via des injections en SC. Cette étude multicentrique, randomisée, en groupe parallèle a analysé 39 hommes hypogonadiques. Chacun recevait 50 ou 100 mg de TE chaque semaine durant 6 semaines. Le groupe de référence poursuivait les injections IM à une posologie usuelle de 200 mg tous les 15 jours. Cette équipe a démontré que les concentrations de testostérone totale dans le sang se situaient dans la fourchette normale et que les variations des taux étaient plus faibles par rapport aux injections en IM. De plus, la normalisation des taux sériques était rapide et il existait une proportionnalité selon la dose injectée. En effet, avec 50 mg/semaine, il n'existait aucune accumulation et le taux moyen d'équilibre était à la limite inférieure à 422,4 ng/dl. A la dose de 100 mg/semaine, le taux moyen se situait plutôt aux alentours de la limite supérieure à 895 ng/dl. Ainsi, une dose intermédiaire de 75 mg/semaine fut recommandée (confère Figure 7).

En 2018, une autre étude préliminaire rétrospective, réalisé par Yazdani *and al* [85] a analysé l'innocuité et l'efficacité des injections par voie SC, par une injection quotidienne. Ces micro-

doses quotidiennes (4-9mg) avaient pour but de refléter la libération de testostérone par les gonades en petites impulsions. Ils ont observé une disparition des variations supra ou infra-physiologiques des taux de la testostérone libre ou totale, en atteignant des taux physiologiques quel que soit l'âge. Cette proposition, calquée sur le cycle nyctémérale physiologique, est une alternative intéressante. Ce raisonnement est déjà appliqué dans d'autres insuffisances hypophysaires, comme dans l'insuffisance somatotrope, où le traitement par hormone de croissance est administré quotidiennement de préférence le soir afin que le pic se situe comme le pic physiologique lors du sommeil lent profond, qui survient surtout en début de nuit [86].

En somme, les injections par voie sous-cutanée sont efficaces et permettent d'être plus proches de la sécrétion physiologique en atténuant les variations des taux de testostérone. Ainsi, en étant moins symptomatiques, les patients verront leur qualité de vie améliorée.

IV.2) Innocuité de la voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée correspond à une injection réalisée au niveau de l'hypoderme, accessible par le biais d'une aiguille de 4 mm à 6 mm de longueur. L'héparine et l'insuline sont les médicaments le plus souvent administrés par la voie sous-cutanée.

Les principales complications liées à la voie d'administration en elle-même, quel que soit le produit, correspondent à des réactions cutanées locales. Il s'agit le plus fréquemment d'hématomes ou de lipodystrophies (déformation du tissu adipeux dans l'hypoderme), et dans de rare cas, des abcès ou des nécroses cutanées.

Dans cette expérience, seul un patient a rapporté une réaction locale et mineure avec des hématomes. Les autres études préliminaires ayant testé cette voie d'administration ont décrit également des réactions locales mineures : nodules sous-cutanés, réaction urticarienne, hémorragie ou inflammation en regard des sites d'injections [83]. Dans l'étude Américaine de J. Kaminetsky *and al*, un patient a rapporté des troubles psychiques (insomnie) et un autre de l'acné [69].

L'innocuité du produit actif même, la testostérone, par cette voie d'administration reste à démontrer. Du recul et des études contrôlées randomisées sont indispensables afin d'analyser l'effet de la testostérone en SC à long terme concernant les événements indésirables graves.

Les études et les méta-analyses menées sur des patients réalisant des injections en IM vis-à-vis du risque cardio-vasculaire [87] [88] [89] ou portées sur le risque oncologique (prostatique) [90] [91], rapportent tout de même des données rassurantes.

IV.3) Qualité de vie et difficultés rencontrées

Pour la majorité des patients, ce traitement est à poursuivre à vie. Ainsi, la qualité de vie du patient est un déterminant majeur dont doit tenir compte le praticien. Selon les résultats de cette expérience, celle-ci semble être préservée voire améliorée lors du passage par voie SC. Les injections par voie SC sont moins douloureuses pour la majorité des patients (n : 4/6). Ce critère est primordial, d'autant que le rythme des injections est majoré. Le patient est séduit par l'autonomie qu'elle offre, notamment par le fait d'être moins dépendant de l'emploi du temps d'une tierce personne. Ces facteurs améliorent indirectement l'observance. Étant le principal acteur de sa prise en charge, l'adhésion au traitement est meilleure. De plus, cette autonomie limite les décalages de doses (jours fériés, congés) et offre aux patients la possibilité de réaliser des décalages volontaires (décalage horaire, horaires postés).

Il est important de souligner que, même si le rythme hebdomadaire des injections n'a été un obstacle pour aucun de nos patients, cela pourrait correspondre à un motif de réticence voire de refus pour d'autres patients.

La principale difficulté soulevée par les patients (n=3) correspond à des problèmes de manipulation. Cela a été le motif d'arrêt d'un de nos patients inclus malgré plusieurs mois de tentatives. En raison de la viscosité du produit, le patient ne parvenait pas à réaliser une injection normalement et réalisait de multiples micro-injections. Cette situation est rapidement devenue invivable. Cette difficulté fut également la raison pour laquelle deux patients (non inclus) ont rappelé une infirmière dès la première tentative.

IV.4) Éducation à l'injection

Pour résoudre ce problème de manipulation, plusieurs possibilités à visée éducative sont envisageables. Comme la remise d'un livret explicatif lors d'une consultation médicale. Au CHU St-Justine à Montréal (Canada), un dépliant est remis à chaque patient « *Préparation et*

injection de testostérone sous-cutanée - Dépliant destiné à la clientèle qui doit recevoir des injections de testostérone sous-cutanées » (lien internet consultables en annexe – annexe 3).

On peut aussi penser à l'organisation de consultations d'éducation dédiées. Cette pratique est déjà couramment réalisée chez le patient diabétique pour les injections d'insulines.

À l'ère du numérique, internet offre accès à des tutoriels vidéos explicatifs (lien internet disponible en annexe – annexe 4), réalisés par des patients eux-mêmes sous injections, dans un but d'entraide. Il serait également intéressant de réaliser des vidéos pédagogiques par le corps médical. Par exemple, cette astuce a été utilisée par FIREENDO (Filière Maladies Rares Endocriniennes) pour les insuffisants surrénaliens afin de les aider pour la gestion du traitement par Hydrocortisone (lien internet consultable en annexe – annexe 5).

IV.5) Aspect écologique

Le secteur médical est réputé comme étant un piètre acteur pour la préservation de notre planète. En effet, le problème de l'élimination et éventuellement du recyclage des médicaments à usage unique destinés à la pratique médicale ne fait encore que trop peu l'objet de préoccupations particulières [92] [93]. Cependant, au moment où l'écologie devient pour notre société un sujet primordial, il semble indispensable d'évaluer l'impact écologique de nos soins.

Dans notre situation, ces questions écologiques prennent toute leur importance. D'une part, en raison des matériaux utilisés et d'autre part du fait de l'utilisation de composants hormonaux. Les ampoules de testostérone sont constituées de deux composés : le contenant, une ampoule en verre, et le contenu, la testostérone. Les ampoules en verre, tout comme les aiguilles, se jettent uniquement dans des boîtes DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux), dont l'élimination s'achève par incinération. Concernant la testostérone, il est important de préciser qu'une ampoule, une fois ouverte, ne peut être réutilisée. Ainsi, même si le patient ne s'injecte que le quart d'une ampoule, le reste est gaspillé. Si le patient déverse le liquide restant de testostérone dans le réseau d'assainissement (toilettes, évacuation de l'eau du robinet) ou le jette dans le circuit des déchets ménagers, il existe un risque indirect de contamination des milieux naturels (eau, sol). Une exposition accrue de testostérone chez des personnes vulnérables (enfants, femmes et femmes enceintes) risque d'induire une virilisation. Aucun document sur ce risque n'a été retrouvé dans la littérature alors que, des

études prouvent que les œstrogènes sont détectables dans les eaux usées. Divers processus d'élimination sont comparés et étudiés [94].

Avec l'alternative de la voie SC, le patient, désormais autonome, doit gérer lui-même ses déchets. Dans notre expérience, cinq patients sur sept jetaient initialement le produit actif restant dans les poubelles ménagères. Seulement deux patients, travaillant dans le milieu médical, ont eu le bon réflexe de les déposer dans les boîtes DASRI. Il est donc impératif que les praticiens expliquent aux patients comment « bien trier » ses déchets et les avertissent des risques potentiels induits par une mauvaise gestion de leurs rebuts médicaux.

IV.6) Aspect économique

En France, le financement du système de remboursement des frais médicaux repose sur trois piliers : la sécurité sociale, les mutuelles complémentaires et l'État. Lorsqu'un nouveau médicament ou une nouvelle voie d'administration est proposé, le coût pour la société est un critère primordial à considérer.

Dans cette situation, après évaluation globale des différents coûts spécifiques aux deux techniques d'injections (confère tableau 9), la technique par voie SC engendre un coût supplémentaire de 79.84€ par année. Ce coût semble acceptable pour la société.

Tableau 9 : Evaluation des coûts en euros à l'année selon le type d'injection (IM versus SC)

	Technique injection IM	Technique injection SC
Prix unitaire d'une ampoule de testostérone énanthate	8.18 € tous les 14 jours	8.18 € tous les 7 jours
Prix unitaire aiguille IM	2.15 € pour 100 aiguilles	/
Prix IDE par passage à domicile : 1 AIS + 1 IFD	2.65 € (AIS) 2.50 € (IFD)	/
Prix unitaire aiguille SC	/	2.09 pour 100 aiguilles
Coût total par année (€)	346.60	426.44

SC : sous-cutanée ; IM : intramusculaire ; € : euros ; AIS : Actes Infirmiers de Soins ; IFD : Indemnisation Forfaitaire de Déplacement

IV.7) Forces et limites

La force de cette expérience réside dans le fait qu'il s'agisse d'une prescription hors AMM. A notre connaissance, celle-ci est très peu initiée par les endocrinologues français. De plus, notre étude se concentre sur le ressenti du patient, notamment par la description des difficultés techniques rencontrées ainsi que leur motivation ou leur réticence, en fait une étude originale. Au-delà de la subjectivité que le questionnaire implique, chaque patient reste son propre témoin ce qui permet une réelle comparaison de la qualité de vie.

Cependant, elle présente des limites. Tout d'abord, notre travail manque de puissance du fait d'un nombre limité de patient et d'un taux de participation faible. Seulement 46 % des patients ont accepté le relai de la voie d'administration.

De plus, l'efficacité biologique est incertaine puis de nombreux résultats biologiques sont manquants (résultats non reçus provenant de laboratoires extérieurs ou oubli du patient).

Le recours à un questionnaire induit obligatoirement un biais méthodologique. Certaines questions peuvent être orientées ou mal formulées.

Enfin, les effets bénéfiques sur le plan clinique n'ont pas été évalués. Cependant, aucun patient n'a souhaité arrêter à la suite d'une recrudescence des symptômes du déficit ; il est donc licite de penser que l'effet clinique est satisfaisant.

IV.8) Perspectives

Nos données sont intéressantes mais il serait pertinent de réaliser une étude prospective, comparative (SC versus IM), ciblée sur les données de pharmacocinétiques, associée à une évaluation globale tant sur les effets cliniques, l'innocuité et la qualité de vie.

Un autre intérêt de la voie SC est son utilisation en tant qu'alternative dans les cas où l'injection par voie intramusculaire est contre-indiquée (patients souffrants de myopathies ou traités par des anticoagulants/antiagrégants plaquettaires).

Une forme injectable de testostérone SC, est actuellement disponible aux États-Unis ; le développement de cette possibilité en France serait souhaitable.

V. Conclusion

La substitution en androgènes chez des patients souffrant d'insuffisance gonadique ou chez les transgenres, est un véritable challenge pour le praticien. L'arsenal thérapeutique proposé est le reflet des résultats de nombreuses années de modification de la molécule de testostérone. Choisir entre les différentes préparations possibles dépend de l'efficacité, de la sécurité, du coût, ainsi que l'acceptabilité par les patients.

L'injection de testostérone par voie sous-cutanée semble être une alternative séduisante avec une bonne efficacité thérapeutique, une variation moindre des taux sanguins (versus IM), un coût quasi-identique, un gain d'autonomie pour le patient et une meilleure observance. Les effets indésirables sont mineurs.

Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour étudier les effets de cette voie d'administration sur le long terme, notamment sur la protection osseuse et permettre son utilisation avec AMM.

VI. Références

- [1] E. Nieschlag et S. Nieschlag, « Testosterone deficiency: a historical perspective », *Asian J. Androl.*, vol. 16, n° 2, p. 161, 2014, doi: 10.4103/1008-682X.122358.
- [2] H. Valdes-Socin, « La saga de la testostérone », p. 3.
- [3] A. Morales, « The Long and Tortuous History of the Discovery of Testosterone and Its Clinical Application », *J. Sex. Med.*, vol. 10, n° 4, p. 1178-1183, avr. 2013, doi: 10.1111/jsm.12081.
- [4] J. Buvat *et al.*, « Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions », *J. Sex. Med.*, vol. 7, n° 4, p. 1627-1656, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01780.x.
- [5] S. Bhasin *et al.*, « Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, n° 5, p. 1715-1744, mai 2018, doi: 10.1210/jc.2018-00229.
- [6] F. Saad, A. Aversa, A. M. Isidori, L. Zafalon, M. Zitzmann, et L. Gooren, « Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 165, n° 5, p. 675-685, nov. 2011, doi: 10.1530/EJE-11-0221.
- [7] L. B. Smith et W. H. Walker, « The regulation of spermatogenesis by androgens », *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 30, p. 2-13, juin 2014, doi: 10.1016/j.semcdb.2014.02.012.
- [8] S. Christin-Maitre, J.-F. Guérin, et P. Bouchard, « La contraception masculine », p. 12.
- [9] N. Pitteloud et A. Dwyer, « Hormonal control of spermatogenesis in men: Therapeutic aspects in hypogonadotropic hypogonadism », *Ann. Endocrinol.*, vol. 75, n° 2, p. 98-100, mai 2014, doi: 10.1016/j.ando.2014.04.002.
- [10] A. M. Isidori *et al.*, « A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophysiology to Treatment—A Systematic Review », *Eur. Urol.*, vol. 65, n° 1, p. 99-112, janv. 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
- [11] G. Corona, G. Rastrelli, A. Morgentaler, A. Sforza, E. Mannucci, et M. Maggi, « Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores », *Eur. Urol.*, vol. 72, n° 6, p. 1000-1011, déc. 2017, doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032.
- [12] G. Corona *et al.*, « Testosterone Supplementation and Sexual Function: A Meta-Analysis Study », *J. Sex. Med.*, vol. 11, n° 6, p. 1577-1592, juin 2014, doi: 10.1111/jsm.12536.
- [13] K. L. Herbst et S. Bhasin, « Testosterone action on skeletal muscle », *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 7, n° 3, p. 271-277, mai 2004, doi: 10.1097/00075197-200405000-00006.
- [14] S. Bhasin *et al.*, « The Mechanisms of Androgen Effects on Body Composition: Mesenchymal Pluripotent Cell as the Target of Androgen Action », *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 58, n° 12, p. M1103-M1110, déc. 2003, doi: 10.1093/gerona/58.12.M1103.
- [15] R. C. Griggs, W. Kingston, R. F. Jozefowicz, B. E. Herr, G. Forbes, et D. Halliday, « Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis », *J. Appl. Physiol.*, vol. 66, n° 1, p. 498-503, janv. 1989, doi: 10.1152/jappl.1989.66.1.498.
- [16] J. J. Morford, S. Wu, et F. Mauvais-Jarvis, « The impact of androgen actions in neurons on metabolic health and disease », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 465, p. 92-102, avr. 2018, doi: 10.1016/j.mce.2017.09.001.
- [17] A. M. Traish, A. Haider, G. Doros, et F. Saad, « Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study », *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 68, n° 3, p. 314-329, mars 2014, doi: 10.1111/ijcp.12319.
- [18] F. Saad, A. Yassin, G. Doros, et A. Haider, « Effects of long-term treatment with

- testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies », *Int. J. Obes.*, vol. 40, n° 1, p. 162-170, janv. 2016, doi: 10.1038/ijo.2015.139.
- [19] J. McHenry, N. Carrier, E. Hull, et M. Kabbaj, « Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone », *Front. Neuroendocrinol.*, vol. 35, n° 1, p. 42-57, janv. 2014, doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
- [20] U. Aydogan *et al.*, « Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions », *Endocr. J.*, vol. 59, n° 12, p. 1099-1105, 2012, doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0134.
- [21] Spritzer et Roy, « Testosterone and Adult Neurogenesis », *Biomolecules*, vol. 10, n° 2, p. 225, févr. 2020, doi: 10.3390/biom10020225.
- [22] S. M. Resnick *et al.*, « Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment », *JAMA*, vol. 317, n° 7, p. 717, févr. 2017, doi: 10.1001/jama.2016.21044.
- [23] B. A. Wagner, V. C. Braddick, C. G. Batson, B. H. Cullen, L. E. Miller, et M. D. Spritzer, « Effects of testosterone dose on spatial memory among castrated adult male rats », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 89, p. 120-130, mars 2018, doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.025.
- [24] S. Takayasu, H. Wakimoto, S. Itami, et S. Sano, « Activity of Testosterone 5 α -Reductase in Various Tissues of Human Skin », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 74, n° 4, p. 187-191, avr. 1980, doi: 10.1111/1523-1747.ep12541698.
- [25] K. Wierckx *et al.*, « Short- and Long- Term Clinical Skin Effects of Testosterone Treatment in Trans Men », *J. Sex. Med.*, vol. 11, n° 1, p. 222-229, janv. 2014, doi: 10.1111/jsm.12366.
- [26] N. V. Mohamad, I.-N. Soelaiman, et K.-Y. Chin, « A concise review of testosterone and bone health », *Clin. Interv. Aging*, vol. Volume 11, p. 1317-1324, sept. 2016, doi: 10.2147/CIA.S115472.
- [27] J. Fillo, M. Levcikova, J. Luha, et D. Ondrus, « The effect of long term testosterone replacement therapy on bone mineral density », *Bratisl. Med. J.*, vol. 120, n° 04, p. 291-294, 2019, doi: 10.4149/BLL_2019_039.
- [28] D. G. Jo, H. S. Lee, Y. M. Joo, et J. T. Seo, « Effect of Testosterone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Klinefelter Syndrome », *Yonsei Med. J.*, vol. 54, n° 6, p. 1331, 2013, doi: 10.3349/ymj.2013.54.6.1331.
- [29] « androgenes-hematopoiese-et-immunite-androgenes-et-hematopoiese ». Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/androgenes-hematopoiese-et-immunite-androgenes-et-hematopoiese>.
- [30] D. I. Spratt, L. S. O'Dea, D. Schoenfeld, J. Butler, P. N. Rao, et W. F. Crowley, « Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 254, n° 5, p. E658-E666, mai 1988, doi: 10.1152/ajpendo.1988.254.5.E658.
- [31] J. A. Resko et K. B. Eik-nes, « Diurnal testosterone levels in peripheral plasma of human male subjects », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, n° 5, p. 573-576, mai 1966, doi: 10.1210/jcem-26-5-573.
- [32] A. G. Smals, P. W. Kloppenborg, et T. J. Benraad, « Circannual cycle in plasma testosterone levels in man », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 42, n° 5, p. 979-982, mai 1976, doi: 10.1210/jcem-42-5-979.
- [33] S. K. Gupta, E. A. Lindemulder, et G. Sathyan, « Modeling of circadian testosterone in healthy men and hypogonadal men », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 40, n° 7, p. 731-738, juill. 2000, doi: 10.1177/00912700022009486.

- [34] « physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte ». Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>.
- [35] M. R. Laurent et D. Vanderschueren, « Functional effects of sex hormone-binding globulin variants », *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 10, n° 9, p. 516-517, sept. 2014, doi: 10.1038/nrendo.2014.120.
- [36] G. L. Hammond, « Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action », *J. Endocrinol.*, vol. 230, n° 1, p. R13-R25, juill. 2016, doi: 10.1530/JOE-16-0070.
- [37] J. P. Mulhall *et al.*, « Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline », *J. Urol.*, vol. 200, n° 2, p. 423-432, août 2018, doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
- [38] R. S. Swerdloff et C. Wang, « Free Testosterone Measurement by the Analog Displacement Direct Assay: Old Concerns and New Evidence », *Clin. Chem.*, vol. 54, n° 3, p. 458-460, mars 2008, doi: 10.1373/clinchem.2007.101303.
- [39] A. Vermeulen, L. Verdonck, et J. M. Kaufman, « A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, n° 10, p. 3666-3672, oct. 1999, doi: 10.1210/jcem.84.10.6079.
- [40] W. de Ronde *et al.*, « Calculation of Bioavailable and Free Testosterone in Men: A Comparison of 5 Published Algorithms », *Clin. Chem.*, vol. 52, n° 9, p. 1777-1784, sept. 2006, doi: 10.1373/clinchem.2005.063354.
- [41] « recommandations-pour-la-prise-en-charge-du-deficit-androgenique-lie-lage ». Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-pour-la-prise-en-charge-du-deficit-androgenique-lie-lage>.
- [42] F. Giton *et al.*, « Serum Bioavailable Testosterone: Assayed or Calculated? », *Clin. Chem.*, vol. 52, n° 3, p. 474-481, mars 2006, doi: 10.1373/clinchem.2005.052126.
- [43] F. Giton *et al.*, « Determination of Bioavailable Testosterone [Non-Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG)-Bound Testosterone] in a Population of Healthy French Men: Influence of Androstenediol on Testosterone Binding to SHBG », *Clin. Chem.*, vol. 53, n° 12, p. 2160-2168, déc. 2007, doi: 10.1373/clinchem.2007.087312.
- [44] G. A. Kanakis et E. Nieschlag, « Klinefelter syndrome: more than hypogonadism », *Metabolism*, vol. 86, p. 135-144, sept. 2018, doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.017.
- [45] R. Fraietta, D. Zylberstejn, et S. Esteves, « Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited », *Clinics*, vol. 68, n° S1, p. 81-88, mars 2013, doi: 10.6061/clinics/2013(Sup01)09.
- [46] P. E. Forni et S. Wray, « GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism – Where are we? », *Front. Neuroendocrinol.*, vol. 36, p. 165-177, janv. 2015, doi: 10.1016/j.yfrne.2014.09.004.
- [47] C. Macchi *et al.*, « Iron overload induces hypogonadism in male mice via extrahypothalamic mechanisms », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 454, p. 135-145, oct. 2017, doi: 10.1016/j.mce.2017.06.019.
- [48] J. Buvat, « Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review », *Int. J. Impot. Res.*, vol. 15, n° 5, p. 373-377, oct. 2003, doi: 10.1038/sj.ijir.3901043.
- [49] E. Nieschlag et S. Nieschlag, « ENDOCRINE HISTORY: The history of discovery, synthesis and development of testosterone for clinical use », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 180, n° 6, p. R201-R212, juin 2019, doi: 10.1530/EJE-19-0071.
- [50] E. Nieschlag *et al.*, « Testosterone replacement therapy: current trends and future directions », *Hum. Reprod. Update*, vol. 10, n° 5, p. 409-419, oct. 2004, doi: 10.1093/humupd/dmh035.

- [51] J. J. Shoskes, M. K. Wilson, et M. L. Spinner, « Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations », *Transl. Androl. Urol.*, vol. 5, n° 6, p. 834-843, déc. 2016, doi: 10.21037/tau.2016.07.10.
- [52] E. Nieschlag, « Current topics in testosterone replacement of hypogonadal men », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 29, n° 1, p. 77-90, janv. 2015, doi: 10.1016/j.beem.2014.09.008.
- [53] A. Aydogdu et R. S. Swerdloff, « Emerging medication for the treatment of male hypogonadism », *Expert Opin. Emerg. Drugs*, vol. 21, n° 3, p. 255-266, sept. 2016, doi: 10.1080/14728214.2016.1226799.
- [54] C. Bagatell et W. Bremner, « Androgen and progestagen effects on plasma lipids », *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 38, n° 3, p. 255-271, nov. 1995, doi: 10.1016/S0033-0620(95)80016-6.
- [55] E. M. Yoshida, S. R. Erb, C. H. Scudamore, et D. A. Owen, « Severe cholestasis and jaundice secondary to an esterified testosterone, a non-C17 alkylated anabolic steroid », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 18, n° 3, p. 268-270, avr. 1994, doi: 10.1097/00004836-199404000-00036.
- [56] M. Korbonits *et al.*, « A Comparison of a Novel Testosterone Bioadhesive Buccal System, Striant, with a Testosterone Adhesive Patch in Hypogonadal Males », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, n° 5, p. 2039-2043, mai 2004, doi: 10.1210/jc.2003-030319.
- [57] C. Wang *et al.*, « New Testosterone Buccal System (Striant) Delivers Physiological Testosterone Levels: Pharmacokinetics Study in Hypogonadal Men », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, n° 8, p. 3821-3829, août 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031866.
- [58] W. W. Dinsmore et M. G. Wyllie, « The long-term efficacy and safety of a testosterone mucoadhesive buccal tablet in testosterone-deficient men: EFFICACY AND SAFETY OF TESTOSTERONE MUCOADHESIVE BUCCAL TABLET IN TESTOSTERONE-DEFICIENT MEN », *BJU Int.*, vol. 110, n° 2, p. 162-169, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10837.x.
- [59] K. A. Abadilla et A. S. Dobs, « Topical Testosterone Supplementation for the Treatment of Male Hypogonadism »:, *Drugs*, vol. 72, n° 12, p. 1591-1603, août 2012, doi: 10.2165/11635620-000000000-00000.
- [60] C. Koch, M. I. Ullah, et D. Riche, « Transdermal testosterone replacement therapy in men », *Drug Des. Devel. Ther.*, p. 101, janv. 2014, doi: 10.2147/DDDT.S43475.
- [61] R. S. Swerdloff *et al.*, « Long-Term Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men », vol. 85, n° 12, p. 11, 2000.
- [62] W. de Ronde, « Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies », *Hum. Reprod.*, vol. 24, n° 2, p. 425-428, févr. 2009, doi: 10.1093/humrep/den372.
- [63] M. A. Gronski, E. D. Grober, I. S. Gottesman, R. W. Ormsby, et N. Bryson, « Efficacy of Nasal Testosterone Gel (Natesto®) Stratified by Baseline Endogenous Testosterone Levels », *J. Endocr. Soc.*, p. js.2019-00183, juin 2019, doi: 10.1210/js.2019-00183.
- [64] A. D. Rogol, N. Tkachenko, et N. Bryson, « Natesto™, a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men », *Andrology*, vol. 4, n° 1, p. 46-54, janv. 2016, doi: 10.1111/andr.12137.
- [65] J. C. Kaminetsky, B. Moclair, M. Hemani, et M. Sand, « A phase IV prospective evaluation of the safety and efficacy of extended release testosterone pellets for the treatment of male hypogonadism », *J. Sex. Med.*, vol. 8, n° 4, p. 1186-1196, avr. 2011, doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02196.x.
- [66] R. K. Cavender, « Subcutaneous testosterone pellet implantation procedure for

- treatment of testosterone deficiency syndrome », *J. Sex. Med.*, vol. 6, n° 1, p. 21-24, janv. 2009, doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01129.x.
- [67] A. R. McCullough, M. Khera, I. Goldstein, W. J. G. Hellstrom, A. Morgentaler, et L. A. Levine, « A Multi- Institutional Observational Study of Testosterone Levels after Testosterone Pellet (Testopel®) Insertion », *J. Sex. Med.*, vol. 9, n° 2, p. 594-601, févr. 2012, doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02570.x.
- [68] R. P. Smith *et al.*, « Factors Influencing Patient Decisions to Initiate and Discontinue Subcutaneous Testosterone Pellets (Testopel) for Treatment of Hypogonadism », *J. Sex. Med.*, vol. 10, n° 9, p. 2326-2333, sept. 2013, doi: 10.1111/jsm.12226.
- [69] J. Kaminetsky, J. S. Jaffe, et R. S. Swerdloff, « Pharmacokinetic Profile of Subcutaneous Testosterone Enanthate Delivered via a Novel, Prefilled Single-Use Autoinjector: A Phase II Study », *Sex. Med.*, vol. 3, n° 4, p. 269-279, déc. 2015, doi: 10.1002/sm2.80.
- [70] G. Corona, E. Maseroli, et M. Maggi, « Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 15, n° 13, p. 1903-1926, sept. 2014, doi: 10.1517/14656566.2014.944896.
- [71] « A long-acting depot formulation of testosterone (Aveed) », *Med. Lett. Drugs Ther.*, vol. 56, n° 1439, p. 26-28, mars 2014.
- [72] H. R. Nankin, « Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate**Supported by the Veterans' Administration Research Funds and by a research grant from The Upjohn Company. », *Fertil. Steril.*, vol. 47, n° 6, p. 1004-1009, juin 1987, doi: 10.1016/S0015-0282(16)59237-1.
- [73] Y. Bi, P. J. Perry, M. Ellerby, et D. J. Murry, « Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Depot Testosterone Cypionate in Healthy Male Subjects », *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.*, vol. 7, n° 4, p. 259-268, avr. 2018, doi: 10.1002/psp4.12287.
- [74] P. J. Snyder et D. A. Lawrence, « Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 51, n° 6, p. 1335-1339, déc. 1980, doi: 10.1210/jcem-51-6-1335.
- [75] L. B. Costa *et al.*, « Recommendations for the Use of Testosterone in Male Transgender », *Rev. Bras. Ginecol. E Obstetrícia RBGO Gynecol. Obstet.*, vol. 40, n° 05, p. 275-280, mai 2018, doi: 10.1055/s-0038-1657788.
- [76] Y. Krakowsky, W. Connors, E. Davidson, A. Rawji, et A. Morgentaler, « Initial Clinical Experience With Testosterone Undecanoate Therapy (AVEED) in Men With Testosterone Deficiency in the United States », *Urology*, vol. 109, p. 27-31, nov. 2017, doi: 10.1016/j.urology.2017.07.007.
- [77] L. Harle, S. Basaria, et A. S. Dobs, « Nebido: a long-acting injectable testosterone for the treatment of male hypogonadism », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 6, n° 10, p. 1751-1759, oct. 2005, doi: 10.1517/14656566.6.10.1751.
- [78] C. J. Partsch, G. F. Weinbauer, R. Fang, et E. Nieschlag, « Injectable testosterone undecanoate has more favourable pharmacokinetics and pharmacodynamics than testosterone enanthate », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 132, n° 4, p. 514-519, avr. 1995, doi: 10.1530/eje.0.1320514.
- [79] C. Wang, M. Harnett, A. S. Dobs, et R. S. Swerdloff, « Pharmacokinetics and Safety of Long-Acting Testosterone Undecanoate Injections in Hypogonadal Men: An 84-Week Phase III Clinical Trial », *J. Androl.*, vol. 31, n° 5, p. 457-465, sept. 2010, doi: 10.2164/jandrol.109.009597.
- [80] T. Middleton *et al.*, « Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 172, n° 5, p. 511-517, mai 2015, doi:

10.1530/EJE-14-0891.

- [81] « Les traitements androgènes dans le déficit androgénique liée à l'âge AFU » Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/les-traitements-androgenes-dans-le-deficit-androgenique-lie-lage>
- [82] A. M. Al-Futaisi, I. S. Al-Zakwani, A. M. Almahrezi, et D. Morris, « Subcutaneous administration of testosterone », p. 5.
- [83] D. I. Spratt *et al.*, «Subcutaneous Injection of Testosterone Is an Effective and Preferred Alternative to Intramuscular Injection: Demonstration in Female-to-Male Injection de testostérone en sous-cutanée : expérience au CHU d'Amiens - Page : 60 Transgender Patients», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, no7, p. 2349-2355, juill. 2017, doi: 10.1210/jc.2017-00359.
- [84] R. Nakazawa *et al.*, « Hormone Profiles after Intramuscular Injection of Testosterone Enanthate in Patients with Hypogonadism », *Endocr. J.*, vol. 53, n° 3, p. 305-310, 2006, doi: 10.1507/endocrj.K05-069.
- [85] N. Yazdani, « Daily subcutaneous testosterone for management of testosterone deficiency », *Front. Biosci.*, vol. 10, n° 2, p. 334-343, 2018, doi: 10.2741/e825.
- [86] V. Gasco, M. Caputo, F. Lanfranco, E. Ghigo, et S. Grottoli, « Management of GH treatment in adult GH deficiency », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 31, n° 1, p. 13-24, févr. 2017, doi: 10.1016/j.beem.2017.03.001.
- [87] C. J. Glueck et P. Wang, « Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events », *Metabolism*, vol. 63, n° 8, p. 989-994, août 2014, doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.005.
- [88] G. Corona, G. Rastrelli, G. Di Pasquale, A. Sforza, E. Mannucci, et M. Maggi, « Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies », *J. Sex. Med.*, vol. 15, n° 6, p. 820-838, juin 2018, doi: 10.1016/j.jsxm.2018.04.641.
- [89] R. A. Kloner, C. Carson, A. Dobs, S. Kopecky, et E. R. Mohler, « Testosterone and Cardiovascular Disease », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, n° 5, p. 545-557, févr. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005.
- [90] F. M. J. Debruyne *et al.*, « Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men », *BJU Int.*, vol. 119, n° 2, p. 216-224, févr. 2017, doi: 10.1111/bju.13578.
- [91] P. Boyle *et al.*, « Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis », *BJU Int.*, vol. 118, n° 5, p. 731-741, nov. 2016, doi: 10.1111/bju.13417.
- [92] T. M. Defarges *et al.*, « Impact des médicaments sur l'environnement : état des lieux, évaluation des risques, communication », *Thérapies*, vol. 66, n° 4, p. 335-340, juill. 2011, doi: 10.2515/therapie/2011040.
- [93] « MÉDICAMENT ET ENVIRONNEMENT : La régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental.pdf ». Ministère de l'Ecologie, du Développement durable, des Transports et du Logement. n°- 007058-01 Novembre 2010.
- [94] C. P. Silva, M. Otero, et V. Esteves, « Processes for the elimination of estrogenic steroid hormones from water: A review », *Environ. Pollut.*, vol. 165, p. 38-58, juin 2012, doi: 10.1016/j.envpol.2012.02.002.

VII. Annexes

Annexe 1 : Stylo Xyosted : solution injectable en SC <https://www.xyosted.com/>



Annexe 2 : Questionnaire remis au patient (3 pages)

NOM : _____
 Prénom : _____
 Date de naissance : _____

1/ Pendant combien d'années avez-vous été traité par injection en intra-musculaire (IM) d'Androtardyl® avant les injections sous-cutanées (SC)? (réponse libre)

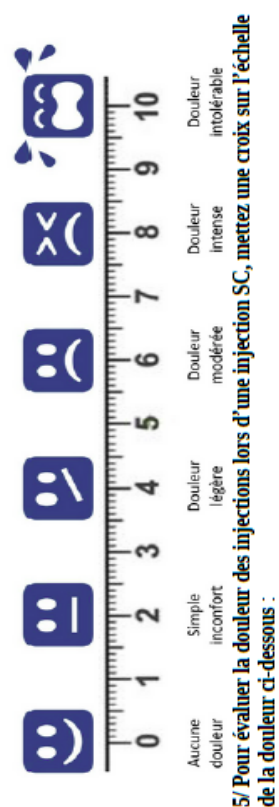
2/ Depuis combien de mois réalisez-vous l'injection en SC ? (réponse libre)

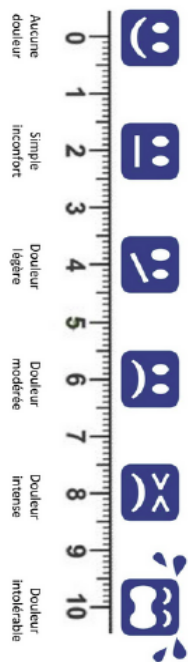
3/ Lors du passage par voie sous-cutanée, quelles étaient vos principales raisons d'accepter de changer la voie d'administration ? (plusieurs réponses possibles, entourer) :

suggestion du médecin	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	non
gagner en autonomie	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	non
injection IM douloureuse	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	non
organisation plus facile que les injections avec une infirmière	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>	non

- autres : (réponse libre)

4/ Pour évaluer la douleur des injections lors d'une injection IM, mettez une croix sur l'échelle de la douleur ci-dessous :





6/ Est-ce que vous trouvez les injections IM efficaces ? (entourer la réponse)

pas du tout	très peu	peu	un peu	beaucoup
-------------	----------	-----	--------	----------

7/ Avez-vous eu des réticences quant à l'efficacité du passage en SC ? (entourer la réponse)

pas du tout	très peu	peu	un peu	beaucoup
-------------	----------	-----	--------	----------

8/ Si vous aviez des réticences initialement concernant l'efficacité en SC (question 7), en avez-vous toujours ? (entourer la réponse)

pas du tout	très peu	peu	un peu	beaucoup
-------------	----------	-----	--------	----------

9/ Avez-vous eu initialement des réticences à faire vous-même l'injection en SC ? (entourer la réponse)

pas du tout	très peu	peu	un peu	beaucoup
-------------	----------	-----	--------	----------

10/ Après quelques mois d'injections en SC, avez-vous encore des réticences à faire vous-même votre injection ? (entourer la réponse)

pas du tout	très peu	peu	un peu	beaucoup
-------------	----------	-----	--------	----------

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? (réponse libre)

11/ Est-ce que le fait que l'injection soit 1 fois/semaine est plus contraignant que l'IM tous les 15 jours

12/ Lorsque les injections étaient ou sont réalisées par les infirmières, y avait-il des jours de retard dans les injections ? (entourer la réponse)

oui	non
-----	-----

Si oui, combien de jours en moyenne :

13/ Vous arrive-t-il d'oublier de réaliser vos injections en SC ? (entourer la réponse)

oui	non
-----	-----

Si oui, combien par mois ? (réponse libre)

14/ Si vous avez arrêté les injections en SC et êtes revenu aux injections en IM, pouvez-vous en expliquer la ou les raisons ? (réponse libre)

15/ Si vous êtes toujours en injection SC, retourneriez-vous en injection IM ? (entourer la réponse)

oui	non
-----	-----

Si oui, pourquoi ? (réponse libre)

Annexe 3 : Dépliant remis au CHU St Justine au Canada « Préparation et injection de testostérone sous-cutanée - Dépliant destiné à la clientèle qui doit recevoir des injections de testostérone sous-cutanées »

Lien internet : https://www.chusj.org/getmedia/60227082-0603-4eaf-8843-ea65f22150ee/depliant_F_84_injection-testosterone.pdf.aspx?ext=.pdf.

Annexe 4 : Lien internet du tutoriel réalisé par les patients pour l'aide à l'injection <https://www.youtube.com/watch?v=nJiFjbo4SwY>.

Annexe 5 : Lien internet pour les insuffisants surrénaliens : comment procéder à l'injection d'urgence d'Hydrocortisone.

<http://www.firendo.fr/de/whats-new/article/news/comment-proceder-a-linjection-durgence-dhydrocortisone-ces-tutoriels-video-sont-faites-pour-vou/>