

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2554

Diabète et troubles de la production de la testostérone chez l'homme

Diabetes and defects in testosterone production in men

Etudiante

Muriel Jeanmonod

Tuteur

Prof. Nelly Pitteloud

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Co-tuteur

Dr Sara Santini

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Expert

Prof. François Pralong

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV

Lausanne, décembre 2015

Remerciements

Je tiens à remercier la Prof. Pitteloud, la Dresse S. Santini et le Dr H. Henry qui m'ont permis de faire ce travail ainsi que le laboratoire du Service d'endocrinologie du CHUV.

Abstract

Introduction : La prévalence du diabète de type 2 augmente rapidement avec une estimation à 17% chez les hommes âgés de plus de 55 ans en Europe. Il semblerait que ces hommes diabétiques de type 2 présentent également un hypogonadisme, mécanisme expliqué par un lien bidirectionnel entre ces deux pathologies. Par ailleurs, la découverte dans la salive de stéroïdes dont la testostérone (T) permet une nouvelle méthode de dosage facile, non-invasive, peu coûteuse et sans douleur.

Objectifs : Partie 1 : Analyser la prévalence d'hypogonadisme chez des patients avec un diabète mellitus de type 2 dans la région lausannoise. Rechercher des facteurs prédisposants et les effets des altérations métaboliques sur l'axe reproducteur. Partie 2 : Etudier la relation entre le dosage de la testostérone salivaire et la testostérone sanguine mesurée par LC-MS (chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse).

Méthodologie : Etude rétrospective qui se fonde sur les données récoltées par le Service EDM du CHUV avec deux cohortes étudiées : entre 2010 et 2015 (partie 1) et entre 2005 et 2014 (partie 2). La base de données de la partie 1 contient 63 hommes diabétiques de type 2. Lorsque les dosages n'existaient pas, nous avons demandé un accord au patient afin de doser la testostérone lorsque les sérums étaient disponibles. La partie 2 contient 56 hommes et les testostérones sanguines ont été mesurées par IA (immunoassay) ou LC-MS pour les dosages les plus récents ainsi que calculées par l'algorithme de Sartorius pour avoir la testostérone libre. La testostérone salivaire a été mesurée par LC-MS.

Résultats : Partie 1 : La moyenne d'âge des patients est de 62 ans avec un IMC de 31 kg/m² et une durée moyenne du diabète de 12 ans. De ces 63 patients, 32 d'entre eux ont eu une mesure de la testostérone plasmatique. Le dosage de la testostérone n'a pas pu être effectué chez les 31 patients restants. La prévalence de l'hypogonadisme (Testostérone totale <12nmol/l) est de 53%. 15 patients disent présenter des troubles sexuels ce qui représente 24% des patients. De ces 15 patients, 8 ont une testostérone totale <12nmol/l avec des troubles sexuels. Les hommes qui souffrent de troubles sexuels ont une testostérone totale plus basse avec une durée de diabète plus longue. Avec l'âge, la testostérone totale diminue tandis que la LH, la FSH et la SHBG augmentent. Partie 2 : Les données montrent une moyenne de la testostérone salivaire de 347.18 ± 583.4. Chez les patients sans traitement elle diminue avec l'âge. Une corrélation forte est trouvée entre la testostérone salivaire et la testostérone sanguine mesurée par LC-MS (r= 0.79) chez les patients sans traitement.

Conclusion : Ces données ont mis en évidence une prévalence élevée d'hommes diabétiques de type 2 qui présentent un hypogonadisme ainsi que des troubles sexuels. De plus, nos données démontrent que l'axe gonadotrope est influencé par l'âge et le BMI. Cette étude souligne l'importance d'une prise en charge globale des patients souffrant d'un diabète de type 2 et la compréhension des mécanismes en jeu entre l'axe endocrinien et le système métabolique. Nos résultats montrent une forte corrélation entre la testostérone salivaire et la testostérone totale sanguine mesurée par LC-MS.

Mots-clés : diabète de type 2, hypogonadisme, testostérone salivaire

Table des matières

Remerciements	2
Abstract	3
Table des matières	4
1. Introduction.....	5
1.1 Définition du diabète de type 2.....	5
1.2 Définition de l’hypogonadisme	5
1.2.1 Etiologies et physiopathologie	6
1.2.2 Manifestations cliniques et diagnostic.....	6
1.2.3 Conséquences de l’hypogonadisme	7
1.2.4 Traitement.....	7
1.3 Le lien entre diabète de type 2 et l’hypogonadisme.....	8
1.4 Mesure de la testostérone	10
1.5 But du travail de master	11
2. Matériel et méthode	12
2.1 Plan général.....	12
2.2 Sujets	12
2.3 Récolte des caractéristiques cliniques et hormonales.....	12
2.4 Mesure de la testostérone plasmatique et salivaire.....	13
2.5 Analyse des résultats.....	13
3. Résultats	15
3.1 Prévalence de l’hypogonadisme.....	15
3.2 Facteurs prédisposant à l’hypogonadisme et effets des altérations métaboliques sur l’axe reproducteur	16
3.3 Testostérone salivaire	17
4. Discussion	20
Testostérone salivaire	20
5. Conclusion	22
5.2 Testostérone salivaire	22
6. Références.....	24

1. Introduction

1.1 Définition du diabète de type 2

Par définition, le diabète est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie due à une altération de la production de l'insuline ou à un défaut d'action de l'insuline. Le diabète contient différents sous-groupes dont le plus fréquent est le type 2. Cette pathologie fait partie des maladies métaboliques à origine plurifactorielle et polygénique, dont les symptômes sont caractérisés par une polyurie, une polydipsie et une perte de poids. Par la suite, l'hyperglycémie engendrée par le défaut d'insuline peut entraîner de nombreuses complications macroscopiques (cérébrales, coronaropathies, artériopathies) et microscopiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). (1)

Selon le National Diabetes Data Group et WHO, le diabète de type 2 contient les critères suivants (2) :

- Glucose plasmatique à 2h > ou égal à 11.1 mmol/l (200mg/dl) après une épreuve d'hyperglycémie par voie orale (l'épreuve doit être faite avec une charge équivalente à 75g de glucose anhydre dissous dans de l'eau, ce test n'est pas recommandé en routine) *
- Glucose plasmatique à jeun > ou égal à 7.0 mmol/l (126mg/dl) (le jeûne est défini par une absence d'apport calorique au minimum depuis 8 heures) *
- Symptômes d'hyperglycémie ou crise hyperglycémique et glycémie mesurée au hasard > ou égal à 11.1 mmol/l (200mg/dl)
- HbA1c >6.5% *

*Les critères doivent être confirmés par un nouveau test effectué un autre jour s'il n'y a pas d'hyperglycémie équivoque ou de décompensation aiguë métabolique.

La prévalence du diabète de type 2 a augmenté de façon très rapide ces dernières décennies et ceci dans toutes les classes d'âge, concernant environ 7.8% de la population adulte d'Europe. En Suisse, l'étude CoLaus (2003-2006) a estimé à 6.5% la prévalence de diabète de type 2 et à 17% celle chez les hommes âgés de plus de 55 ans. (3) Ceci est expliqué notamment par l'augmentation de l'obésité et par une mauvaise hygiène de vie. Ce diabète, qu'on rencontre sur tout le globe, est une maladie sévère et chronique avec un impact important tant sur la population (développement de maladies cardiovasculaires, mortalité précoce et problèmes socio-professionnels) que sur le système de santé (explosion des coûts de la santé). (1)

1.2 Définition de l'hypogonadisme

L'hypogonadisme se définit par un trouble de l'appareil reproducteur avec comme conséquence une diminution de la concentration en testostérone. Selon l'étude Massachusetts Male Aging Study (MMAS), le taux normal de testostérone totale chez un adulte en bonne santé se situe entre 300 et 1000 ng/dl (10.4 - 34.7 nmol/l). En dessous de 150 ng/dl (5.2 nmol/l) on parle d'hypogonadisme. (1) Il existe différents groupes d'hypogonadisme. L'hypogonadisme hypergonadotrope appelé aussi primaire, défini par un taux bas de testostérone et un taux élevé de LH avec un défaut au niveau périphérique. L'hypogonadisme hypogonadotrope, appelé hypogonadisme secondaire ou central, caractérisé par un taux de testostérone bas et un taux de LH bas ou normal où le déficit se situe au niveau central. Un troisième type d'hypogonadisme existe, appelé compensé où les taux de testostérone sont normaux mais avec une LH augmentée. (4)

1.2.1 Etiologies et physiopathologie

L'hypogonadisme hypergonadotrope dont le déficit se situe au niveau des gonades est modifié par l'âge. Le syndrome de Klinefelter, le VIH, l'irradiation des testicules, les orchites infectieuses et les substances anticancéreuses sont également des causes possibles. (1) (4)

L'hypogonadisme hypogonadotrope se catégorise en deux groupes: congénital ou acquis. L'étiologie de la forme congénitale est due soit à un déficit de la migration des neurones GnRH, soit à des anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamo-hypophysaire, soit à un déficit du développement antéhypophysaire. L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital peut être associé à d'autres phénotypes en raison de la complexité de son étiologie génétique. Notamment 50% de ces patients sont anosmiques, association connue sous le nom de syndrome de Kallmann. Les troubles acquis sont dus à des maladies infiltrant l'hypothalamus ou l'hypophyse, des masses sellaires, l'hémochromatose et l'hyperprolactinémie. Par ailleurs, le stress, la malnutrition, l'excès d'activité sportive ainsi que l'obésité sont aussi des causes qui engendrent un trouble hypogonadotrophique acquis réversible. (1) (5)

L'hypogonadisme compensé a des taux en SHBG et œstradiol augmentés et tend à apparaître avec l'âge. Les patients démontreraient non pas des symptômes sexuels comme dans les deux autres types mais des symptômes physiques. Une étude émet l'hypothèse qu'il pourrait y avoir un lien entre l'augmentation de la LH et ces symptômes ainsi que ce groupe serait un précurseur du type primaire. (4)

Selon le MMAS, l'hypogonadisme touche environ 4% des hommes âgés entre 40 et 70 ans avec des taux en dessous de 150 ng/dl (5.2 nmol/l). (1) Selon plusieurs études dont « The Baltimore Longitudinal Study of Aging », la testostérone commence à baisser lentement à partir de l'âge de 30 ans environ, ce déclin étant accentué chez les hommes souffrant d'une pathologie chronique. (1) Il apparaît donc un hypogonadisme acquis d'apparition tardive appelé aussi andropause. (4)

Les résultats du MMAS démontrent un déclin de 0.8%/an pour la testostérone totale et de 2% pour celle biodisponible. De plus, la SHBG augmenterait d'env. 1.6% par an. (6) Cette protéine, qui a un impact négatif sur la testostérone biodisponible est modifiée par différents facteurs dont l'âge, les maladies inflammatoires chroniques, l'injection d'œstrogènes, les androgènes, l'insuline et l'obésité. (1) Par ailleurs, les concentrations en LH et FSH augmenteraient également avec les années. (6)

1.2.2 Manifestations cliniques et diagnostic

A l'adolescence, l'hypogonadisme peut se manifester par une absence ou un retard de la puberté. Après la puberté, les symptômes faisant suspecter une diminution de la testostérone englobent une diminution de l'activité physique, une humeur dépressive, une fatigue, une diminution de la masse musculaire et osseuse, une anémie modérée, des transpirations et des dysfonctions érectiles. (7) De plus, une diminution de la pilosité, une gynécomastie et une réduction de la taille des testicules apparaissent également lors d'hypogonadisme. (1)

Cependant, selon les résultats de l'étude « European Male Aging Study » les symptômes d'une carence en androgènes sont décrits comme suit :

- une diminution des érections matinales,
- une dysfonction érectile
- une réduction du désir sexuel (diminution de la libido)

associés à 2 valeurs basses de testostérone totale ou libre mesurée le matin. Testostérone totale <230 ng/dl (8 nmol/l) ou valeur de testostérone totale entre 230 et 317 ng/dl (11 nmol/l) et une concentration de testostérone libre <63 pg/ml (6.3 ng/dl = 0.2 nmol/l). (7) (8)

1.2.3 Conséquences de l'hypogonadisme

Les conséquences de l'hypogonadisme sont notamment l'absence de puberté et l'infertilité, mais comme mentionné plus haut d'autres symptômes peuvent également apparaître tels qu'une humeur dépressive, une fatigue, une diminution de la masse musculaire, une anémie modérée, des transpirations, des dysfonctions érectiles, une diminution de la pilosité, une gynécomastie, une réduction de la taille des testicules et une diminution de la masse osseuse qui peut amener à une ostéopénie voire à une ostéoporose. (1) (7)

Plusieurs études ont également mis en évidence un lien possible entre des taux bas en testostérone et des maladies cardiovasculaires ainsi qu'une mortalité augmentée. Cette association était plus forte chez les hommes plus âgés et chez les diabétiques. (9)

1.2.4 Traitement

Pour traiter l'hypogonadisme, il existe différentes méthodes selon le défaut et l'objectif thérapeutique. Cependant, il n'existe pour l'instant pas de consensus qui indique une limite en dessous de laquelle il faudrait administrer un traitement. (10)

Des doses de GnRH peuvent être administrées chez des patients présentant un déficit en GnRH. Ainsi la puberté et la spermatogenèse peuvent être induites. Cependant ces patients ont besoin d'une fonction hypophysaire et testiculaire normale. La GnRH est administrée toute les 2 heures en voie sous-cutanée par une pompe portable. (1)

Une autre méthode consiste à administrer des gonadotrophines pour rétablir la fertilité chez les patients présentant un déficit en gonadotrophines. Il existe la gonadotrophine humaine ménopausique (hMG), la gonadotrophine humaine chorionique (hCG), l'hCG recombinante, la hFSH urinaire et la hFSH recombinante. Ce traitement qu'on injecte par voie sous-cutanée peut prendre des mois pour restaurer une fertilité. (1)

Une troisième méthode consiste à injecter de la testostérone pour améliorer l'activité sexuelle, l'énergie, la masse musculaire et osseuse notamment. Cependant, cette substitution ne permet pas d'avoir une fertilité. La testostérone injectée va agir comme pro-hormone et va être convertie en 17bêta-oestradiol et 5alpha-dihydrotestostérone (DHT) L'administration de la testostérone se fait sous différentes formes : injections intramusculaires, gels, patchs ou par voie orale. Les patchs scrotaux vont augmenter la concentration en DHT et l'application des gels ainsi que l'undécanoate de testostérone augmentent le rapport DHT sur testostérone. (1) Cependant, il existe des contre-indications à ces thérapies : antécédent ou présence de cancer de la prostate, symptômes sévères

d'hypertrophie bénigne de la prostate, un taux d'hématocrite basal >52%, l'apnée du sommeil et l'insuffisance cardiaque congestive de classe IV notamment. (1)

Toutefois, les études sur les possibles effets indésirables des traitements substitutifs par testostérone sont très contradictoires. Certaines suggèrent que les risques de maladies cardiovasculaires sont augmentés, tandis que d'autres affirment que ces traitements diminueraient les risques cardiovasculaires et n'engendreraient pas de cancer de la prostate. On ne sait donc toujours pas si la testostérone est un facteur causal, un risque traditionnel ou additionnel des maladies cardiovasculaires. (9) (11) (12)

Par ailleurs, il semblerait que la perte de poids ait un effet positif sur les taux d'hormones notamment la testostérone totale, libre, SHBG et LH. Selon l'étude d'*E.M. Camacho et al* une perte de poids de 10% augmenterait la testostérone de 2-3 nmol/l. Par contre, ils n'ont pas trouvé de relation entre les autres facteurs de style de vie tels que l'activité physique, le nombre de comorbidité et les changements des taux d'hormones. (13)

1.3 Le lien entre diabète de type 2 et l'hypogonadisme

Depuis quelques années, plusieurs études ont démontré que les hommes diabétiques de type 2 présentent également un hypogonadisme. (14) (15) (16) Par conséquent, ces dernières années, de plus en plus de recherches se penchent sur la relation entre le diabète de type 2 et l'hypogonadisme, car il semblerait qu'il existe un lien bidirectionnel entre ces deux pathologies. En effet, il s'avérerait que les taux en testostérone soient abaissés chez les diabétiques de type 2 ainsi que les concentrations en gonadotrophines amenant à la conclusion qu'ils souffriraient d'un hypogonadisme hypogonadotrophique. (14) Selon une étude, cette pathologie concernerait plus d'un tiers des diabétiques de type 2 âgés de plus de 18 ans. (17) L'hypogonadisme hypogonadotrophique apparaîtrait souvent chez les diabétiques de type 2 sans lien avec la durée du diabète, le contrôle glycémique et les complications dues à l'obésité ou au diabète. (14) De plus, il serait réversible avec la perte de poids, les inhibiteurs de l'aromatase ou les antiestrogènes. (4) Une étude a mis en évidence que l'âge ne contribue pas à l'augmentation de l'hypogonadisme secondaire mais que l'obésité est l'inducteur le plus puissant. (4) Par ailleurs, dans une étude de Dhindsa et al. dont les hommes avaient plus de 45 ans, 50% des hommes obèses et diabétiques, 40% des obèses non-diabétiques, 49% des obèses morbides non-diabétiques, 44% des hommes diabétiques avec un poids normal et 26% des hommes non-diabétiques avec un poids normal présentaient des taux de testostérone libre abaissés. Par conséquent, cette étude démontre que l'obésité et le diabète de type 2 ont des conséquences indépendantes sur le taux de testostérone libre. (15)

Le tissu adipeux favoriserait donc non seulement un état d'insulino-résistance par l'intermédiaire de cytokines mais pourrait également influencer le système gonadique. La leptine a été mise en avant comme lien entre le métabolisme et le système reproducteur. Il semblerait que les taux de leptine corrèleraient négativement avec la testostérone, ceci pourrait être expliqué par le fait qu'il existerait des récepteurs à cette hormone sur les cellules de Leydig. De plus, la leptine pourrait également jouer un rôle au niveau hypothalamique en l'inhibant. (16) (18) Par ailleurs, l'hormone SHBG serait aussi un lien possible entre le système métabolique et l'axe de la reproduction. En effet, on retrouve des taux bas en SHBG chez les obèses et chez les personnes âgées. Ceci pourrait s'expliquer

comme conséquence de la résistance à l'insuline ; de hauts taux d'insuline inhiberaient la fonction productrice de SHBG par le foie. (13)

Par ailleurs, les études ont également démontré qu'un taux de testostérone bas aurait comme possible conséquence le développement de la résistance à l'insuline. En effet, la diminution de la testostérone augmenterait la différenciation en adipocytes et modifierait la fonction métabolique du muscle, promouvant ainsi la résistance à l'insuline. (18) (19) Il y aurait donc une corrélation positive entre les taux de testostérone et la sensibilité à l'insuline. Une hypothèse émise pour ces altérations serait une altération des cellules de Leydig due à la production de cytokines par le tissu adipeux et/ou la résistance des tissus cibles à l'action de l'insuline. (16) Par la suite, cette résistance à l'insuline entraînerait un diabète de type 2. (18)

Une hypothèse suggérerait qu'une augmentation du tissu adipeux aurait comme conséquence une diminution de la concentration en testostérone libre avec une élévation des taux d'œstradiol par conversion grâce à l'aromatase. Cette hormone qui inhiberait l'axe hypothalamo-hypophysaire, aurait comme conséquence une diminution des taux de gonadotrophines et de la testostérone. Une étude de Dhindsa et al. a infirmé cette hypothèse en trouvant chez des hommes diabétiques de type 2 des taux de testostérone et d'œstradiol diminués. Par ailleurs, cette étude a également mis en évidence que la concentration en testostérone corrèlerait fortement avec celle d'œstradiol et que le ratio œstradiol libre sur testostérone libre serait lié au BMI. Cette étude émet donc l'hypothèse que la diminution des gonadotrophines et de la testostérone est due à un mécanisme central encore non-identifié et que si le ratio représente l'activité de l'aromatase, malgré l'augmentation de celui-ci, les taux d'œstradiol n'augmenteraient pas comme conséquence au manque en testostérone. (17)

De plus, une étude a récemment démontré que certains patients diabétiques de type 2 atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique auraient des anticorps anti-hypophysaires circulants. Ces anticorps cibleraient les cellules productrices de gonadotrophines et seraient plus présents chez les patients avec un diabète nouvellement diagnostiqué. Cette étude pose ainsi la question d'un mécanisme autoimmunitaire avec des anticorps qui pourraient disparaître et d'autres qui persisteraient dans le temps. (20)

A noter encore qu'une étude qui compare des groupes de patients atteints de diabète de type 1 avec d'autres de type 2, démontre que dans ce deuxième groupe, les hommes souffrent plus d'hypogonadisme hypogonadotrope et ont une SHBG diminuée. De plus, un haut BMI influence les taux de testostérone dans les deux groupes. (21)

Ainsi l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique serait modifié négativement par plusieurs facteurs tels que l'âge, l'obésité, la résistance centrale ou périphérique à l'insuline, la leptine et des cytokines pro-inflammatoires produites par les adipocytes notamment. (4) (18) L'hypogonadisme secondaire qui est associé à l'obésité serait non compensable et potentiellement réversible tandis que l'hypogonadisme primaire qui lui est lié à l'âge peut être compensé par une augmentation du taux de LH. (4) (18)

Pour conclure, les mécanismes physiopathologiques qui engendrent un hypogonadisme ne sont toujours pas bien établis et de plus amples études doivent être menées.

1.4 Mesure de la testostérone

Dans le sang chez l'homme, la testostérone est liée à 44% à la SHBG, 50% à l'albumine, 4% à la CBG (corticosteroid-binding globulin) et environ 2% est sous forme libre. Seule la fraction libre ainsi que celle liée à l'albumine (après dissociation) agissent après avoir été converties en 5alpha-dihydrotestostérone par les tissus cibles. (22) Les taux de testostérone totale, qui englobent la testostérone libre et la testostérone liée aux protéines, varient durant la journée en étant plus hauts le matin et se mesurent par dosages radio-immunologiques (RIA) ou radio-immunométriques. (1)

Tandis que la testostérone libre plasmatique se calcule soit par des algorithmes issus de la testostérone totale et de la SHBG (notamment l'algorithme de Sartorius), soit par dialyse à l'équilibre, méthode connue comme étant le goldstandard. (1) Les taux calculés sont donc dépendants des taux en testostérone totale, en SHBG, des modèles mathématiques employés et de la présence dans le sang d'autres molécules pouvant entrer en compétition (par exemple Danazol). Pour la dialyse, la pureté de la testostérone marquée est un facteur limitant. Il existe également des méthodes par radio-immunologies directes. (22)

La testostérone biodisponible qui comprend celle libre plus celle liée à l'albumine se mesure par la méthode de précipitation au sulfate d'ammonium puis par immuno-analyse ou par mesure de la testostérone radiomarquée, ou alors peut être également calculée. (22)

Jusqu'à nos jours, les hormones sexuelles étaient mesurées dans le sang. Mais dernièrement de nouvelles méthodes sont apparues et utilisent la salive pour doser ces hormones. En effet, la présence dans la salive d'hormones stéroïdiennes, notamment la testostérone, a été démontrée par différentes études. (22) (23). Cependant les taux étant plus faibles que dans le sang, ces méthodes sont surtout utilisées dans la recherche. (24)

La testostérone salivaire permet une utilisation facile, non invasive, moins chère, sans douleur et avec une possibilité de prélever de multiples échantillons. (24) Tout comme la testostérone sanguine, la testostérone salivaire suivrait un cycle circadien (s'abaisse au cours de la journée) et diminuerait également avec l'âge. (22) La concentration de testostérone dans la salive serait d'environ 1 à 2 % par rapport à la concentration plasmatique. (24) La testostérone salivaire pourrait refléter les taux de testostérone sérique libre par méthode de dialyse et corrèlerait bien avec les taux de testostérone plasmatique totale, biodisponible et avec l'index de testostérone libre calculé comme décrit par Vermeulen. (25) Il semblerait que chez l'homme, les taux salivaires de testostérone soient proches des concentrations en testostérone libre plasmatique pourtant légèrement inférieures, tandis que chez la femme, les taux salivaire seraient plus élevés. Ainsi chez cette dernière la concentration en testostérone salivaire pourrait être un marqueur du métabolisme androgénique périphérique en plus de refléter le taux libre plasmatique. (22) Par conséquent, l'hypothèse sur le mécanisme de sécrétion de la testostérone dans la salive par diffusion passive à partir du sang n'est pas encore bien établi voire remis en question. La testostérone pourrait être modifiée par les glandes salivaires (par exemple être convertie en DHT) et ainsi ne plus représenter la testostérone libre. (24) (26)

Mesurée par ELISA, la testostérone salivaire serait un marqueur robuste et stable qui résisterait à diverses conditions de stockage (temps et température) et à la récolte répétitive. Ainsi, il serait potentiellement possible de collecter les mesures en dehors des laboratoires et de les envoyer par poste. La stimulation du flux salivaire lors de l'obtention de l'échantillon

n'affecterait pas les concentrations en testostérone selon l'étude de J. Durdiakova et al. Cette hypothèse est infirmée par d'autres études. Il semblerait que la centrifugation pourrait aussi engendrer un biais en diminuant le taux de testostérone. La testostérone salivaire semblerait être aussi sensible à la présence de sang dans la salive. Par contre, les études sont discordantes sur l'effet obtenu, mais il semblerait que l'hémoglobine diminuerait les concentrations en testostérone en interférant avec la méthode ELISA. La méthode par ELISA qui utilise de petits volumes d'échantillons, est simple, rapide, pratique et peu chère, cependant elle présente un manque de spécificité des anticorps et des interférences. Contrairement au procédé par ELISA, la méthode par dosage radioimmunologique (RIA) demande des échantillons de plus grand volume, est plus coûteuse, plus contraignante et prends plus de temps. Au vu des limitations des deux dernières méthodes, un troisième procédé s'est développé : la méthode par masse spectrométrique. Tout d'abord, avec l'utilisation de gaz (GC-MS), puis de liquide de haute performance (HPLC-MS) et finalement la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS). Cette nouvelle méthode rapide, fiable, sensible et précise n'est pas sans limitation. (26) Par exemple, il semblerait que l'hygiène dentaire (micro-saignements), l'adsorption des instruments, la manipulation et les conditions de stockage de la testostérone salivaire influenceraient les taux. Cependant la stimulation du flux salivaire, la congélation et décongélation des échantillons ne modifieraient pas les concentrations. (24)

Concernant le diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrophique par dosage de testostérone salivaire, il semblerait qu'elle ne soit pas une méthode plus mauvaise qu'une autre. (25) Une étude dont la méthode pour analyser la testostérone salivaire consistait en un dosage immunologique par enzyme luminescente a démontré que la testostérone salivaire libre corrélait avec la testostérone plasmatique libre calculée chez les hommes sains et chez ceux ayant une déficience en androgène. Cependant, lorsque la concentration en testostérone était très basse, le taux de testostérone salivaire était toujours plus haut que celui de la testostérone plasmatique libre calculée. (23)

La limite du dosage de la testostérone salivaire concernerait les patients sous traitement topique de DHT ou testostérone, car les taux de testostérone salivaire seraient très élevés. Les hypothèses émises pour expliquer ce mécanisme sont une concentration de la DHT par la salive de l'hormone et une conversion périphérique de la testostérone en DHT. (22)

Pour conclure, ces nouvelles méthodes permettent d'être utilisées non seulement en recherche, en médecine (diagnostic de l'hypogonadisme à début tardif (LOH) ou suivi des taux d'hormones lors de thérapies de substitution) mais également dans le domaine du sport, de la pédiatrie et en psychologie clinique. (24)

1.5 But du travail de master

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer la prévalence de l'hypogonadisme dans une cohorte de patients diabétiques de type 2 suivis par le CHUV, de corrélés les paramètres métaboliques (BMI avec la testostérone, SHBG et la testostérone de masse spectrométrique) ainsi que d'étudier la relation entre le dosage de la testostérone salivaire et la testostérone sanguine mesurée par LC-MS (liquid-chromatography-mass spectrometry).

2. Matériel et méthode

2.1 Plan général

Le premier objectif de cette recherche est une étude clinique qui se base sur la collecte de données de patients. Les sujets (n= 63) sont des hommes entre 18 et 80 ans avec un diabète de type 2, qui ont été vu en consultation entre 2010 et 2015 dans le service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV).

Le but premier est d'analyser la prévalence d'hypogonadisme chez des patients avec un diabète mellitus de type 2 dans la région lausannoise et de rechercher des facteurs prédisposants ainsi que les effets des altérations métaboliques (dyslipidémie, présence d'hypertension artérielle, tour de taille, IMC, réduction de la SHBG, augmentation des marqueurs inflammatoires) sur l'axe reproducteur.

Le deuxième objectif de l'étude est d'étudier la relation entre le dosage de la testostérone salivaire et la testostérone sanguine mesurée par LC-MS.

Cette étude a été approuvée par la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain basée à Lausanne en date du 26 septembre 2014.

2.2 Sujets

Les sujets ont été identifiés grâce à l'extraction informatique des listes de patients venus en consultation au CHUV. Les critères d'inclusion sont : hommes entre 18 et 80 ans, souffrant d'un diabète de type 2, suivis entre 2010 et 2015 par le Service d'Endocrinologie, diabétologie et métabolisme au CHUV. Les critères d'exclusions comportent : sujets qui ont eu une prise de sang uniquement sous traitement de testostérone et/ou gonadotrophines; abus de stéroïdes anabolisants.

A partir de ces listes, les patients non éligibles pour l'étude ont été écartés. Nous avons informé les sujets éligibles de l'existence de cette étude par un courrier contenant une lettre informative, une feuille d'information et un formulaire de consentement. En nous renvoyant l'original du consentement rempli et signé, ils adhèrent au projet. Un contact téléphonique à certaines fois eu lieu pour leur donner de plus amples informations ou répondre à leurs questions. Nous leur avons laissé un temps de réflexion de plus de 48h et une copie de leur consentement signé leur a été retournée. Concernant le deuxième objectif, les sujets ont été pris à partir d'une liste de patients (N=56).

2.3 Récolte des caractéristiques cliniques et hormonales

Les données collectées à partir des dossiers des patients contiennent : âge, durée du diabète, présence de complications microvasculaires et macrovasculaires, présence de troubles érectiles, type de médicaments diabétiques, tabagisme, présence d'hypertension artérielle, taille, poids, IMC, testostérone totale, LH, FSH, SHBG, HbA1c, cholestérol, triglycérides, HDL, hémoglobine, CRP, créatinine. Toutes les données ont été collectées dans la confidentialité et archivées sur le serveur du CHUV.

Lorsque les dosages n'existaient pas, nous avons mandaté le laboratoire d'endocrinologie du CHUV pour qu'il nous analyse ces substances à partir du matériel conservé dans la sérothèque pendant 18 mois à -20°C. Puis, les données ont été recueillies.

Concernant le deuxième objectif de l'étude, les données des dosages de testostérone salivaire, testostérone sanguine mesurée par IA et mesurée par LC-MS ainsi que les dosages de la SHBG ont pu être recherchés grâce au programme Archimède. Les traitements prescrits au moment des prélèvements et les diagnostics des patients ont également été recherchés. La liste comporte 56 hommes, dont certains venus à plusieurs reprises entre juin 2005 et décembre 2014. Les échantillons de testostérone salivaire et testostérone plasmatique ont été collectés à la même heure entre 7h30 et 17h45. Malheureusement tous les dosages n'ont pas été effectués pour chaque patient.

2.4 Mesure de la testostérone plasmatique et salivaire

La testostérone salivaire a été mesurée par immunoassay (test Abbott) ou LC-MS (dès le 01.11.2012). Il n'y a pas eu de changement de référence concernant les hommes entre ces deux méthodes. Les dosages de la testostérone sanguine ont été mesurés par immunoassays (test Abbott) puis par LC-MS depuis le 01.11.2012 et à partir du 08.10.2014 grâce à CMIA, Architect Abbott. Chaque dosage de testostérone plasmatique par immunoassays et par LC-MS a été calculé grâce à l'algorithme Sartorius pour avoir la testostérone libre :

(free T Sartorius = fT_S)

$$fT_S = 24.00314 \times \frac{T}{\lg_{SHBG}} - (0.04599 \times T^2). \text{ T et SHBG en nmol/L et fT_S en pmol/L}$$

2.5 Analyse des résultats

Concernant le premier objectif, sur 261 envois, 66 ont répondu favorablement à l'étude. Sur les 66, 3 ont dû être exclus de l'étude pour diabète cortico-induit.

Sur les 63 patients, 32 ont eu un dosage de la testostérone. Quinze ont eu un dosage lors de leur prise en charge clinique alors que 26 ont eu un dosage a posteriori par LC-MS qui comportaient le cortisol, la corticostérone, le 11-déoxycortisol, l'androstènedione, la déoxycorticostérone, la testostérone, la 17-OH-progestérone et la progestérone. 22 mesures de LH, 23 de FSH, 21 de SHBG. Ainsi 9 patients ont eu deux dosages de testostérone, mais seule la valeur dosée lors de la prise en charge clinique a été utilisée lors des calculs.

Pour le deuxième objectif de cette étude, 50 hommes ont eu un dosage de la testostérone plasmatique et salivaire. Dix-sept prenaient une substitution en testostérone dont 9 sous Testogel (50mg, 75mg ou 100mg), 2 sous Nebido (1g IM), 4 sous Testoviron (100mg et 250mg), 1 sous Andriol Testocaps (undécanoate de testostérone 240 mg/j) avec GH (Génotropin 0,6mg sc 1x/j) et 1 sous Sustanon 250 IM (propionate de testostérone, phenylpropionate de testostérone, isocaproate de testostérone et décanoate de testostérone). Neuf patients prenaient un autre traitement hormonal dont 1 sous antagoniste de la GH, 3 sous rFSH (75 UI) et hCG (1000U/ml), 1 sous Dostinex (0.5mg/j), 2 sous GH (5

UI/j) et inhibiteur de la prolactine, 1 sous antiandrogène (100mg/j) et œstradiol (2mg/j) et 1 sous DHEA (50mg). 24 patients ne prenaient aucun traitement hormonal.

50 dosages de testostérone salivaire mesurés par LC-MS, 46 dosages de testostérone totale sanguine mesurés par IA, 19 dosages de testostérone totale mesurés par LC-MS/MS et 19 dosages de SHBG ont été récoltés. 19 dosages de testostérone sanguine IA ont été calculés par l'algorithme de Sartorius et 12 dosages de testostérone sanguine mesurés par LC-MS/MS.

L'analyse de base a été réalisée avec Excel ainsi qu'avec le logiciel R.

3. Résultats

Partie 1 :

Toutes les données des 63 hommes diabétiques de type 2 d'âge moyen et en surpoids venus en consultation entre 2010 et 2015 ont été analysées. **Le tableau 1** montre les caractéristiques démographiques, cliniques et hormonales de ces sujets.

	N=	Moyenne ± ET ou %
Age (an)	63	62 ± 9.71
IMC (kg/m ²)	60	31 ± 4.75
Durée diabète (an)	55	12 ± 8.35
Microangiopathie	40	67 (%)
Macroangiopathie	16	28 (%)
HbA1c (%)	52	7.77 ± 1.55
Testostérone (nmol/l)	32	12.06 ± 4.26
LH (UI/l)	30	7.42 ± 4.35
FSH (UI/l)	29	10.37 ± 9.45
SHBG (nmol/l)	28	30.79 ± 12.08
Cortisol (nmol/l)	26	344.33 ± 95.18
Prolactine (microg/l)	6	7.17 ± 2.64
Ferritine (microg/l)	17	227.06 ± 204.95
CRP (mg/l)	6	39.33 ± 45.24
Corticostérone (nmol/l)	26	6.72 ± 3.19
11-Deoxycortisol (nmol/l)	26	1.09 ± 1.07
Androstènedione (nmol/l)	26	2.75 ± 1.13
Deoxycorticostérone (nmol/l)	12	0.1 ± 0.09
17-OH-Progestérone (nmol/l)	26	2.4 ± 1.10
Progestérone (nmol/l)	22	0.25 ± 0.21
DHEAS (micromol/l)	26	2.26 ± 1.88

Tableau 1 : Moyennes et écart-types des différentes caractéristiques.

Tous les patients reçoivent un traitement pour le diabète de type 2. Le traitement le plus souvent prescrit est l'association de la metformine avec une incrétine et une insuline lente.

3.1 Prévalence de l'hypogonadisme

Sur les 63 patients avec diabète de type 2, 32 ont eu un dosage de la testostérone permettant de calculer la prévalence de l'hypogonadisme (< 12 nmol/l) présent chez 17 patients (53%). Cinq patients sur 17 ont un taux de LH supérieur à 9 nmol/l et présentent par conséquent un hypogonadisme hypergonadotrope, un patient présente un hypogonadisme hypogonadotrope et le reste des patients n'avaient pas de dosage de LH documenté ou dosé. A noter que pour 31 patients le dosage de testostérone totale sanguine n'était pas documenté et les échantillons n'existaient plus dans la sérothèque. 15 patients disent

présenter des troubles sexuels (soit diminution de la libido, soit baisse d'énergie, soit infertilité, soit troubles érectiles) ce qui représente 24% des patients et sur les 15, huit présentent une testostérone totale de <12nmol/l.

3.2 Facteurs prédisposant à l'hypogonadisme et effets des altérations métaboliques sur l'axe reproducteur

Nous trouvons une forte corrélation significative entre la LH et la FSH ($r= 0.74$; $p= 4.79 \times 10^{-6}$).

Les hommes qui présentent des troubles sexuels (phénotype récolté à partir des dossiers et souvent incomplet) ont tendance à avoir une testostérone totale (11.13 ± 4.29 vs 12.96 ± 4.30), une FSH (7.01 ± 3.84 vs 12.42 ± 11.25) plus basse et avec une durée de diabète (13.0 ± 6.77 vs 12 ± 8.90) plus longue que ceux qui n'en manifestent pas (Figure 1). Ils ont également une testostérone qui diminue avec l'IMC.

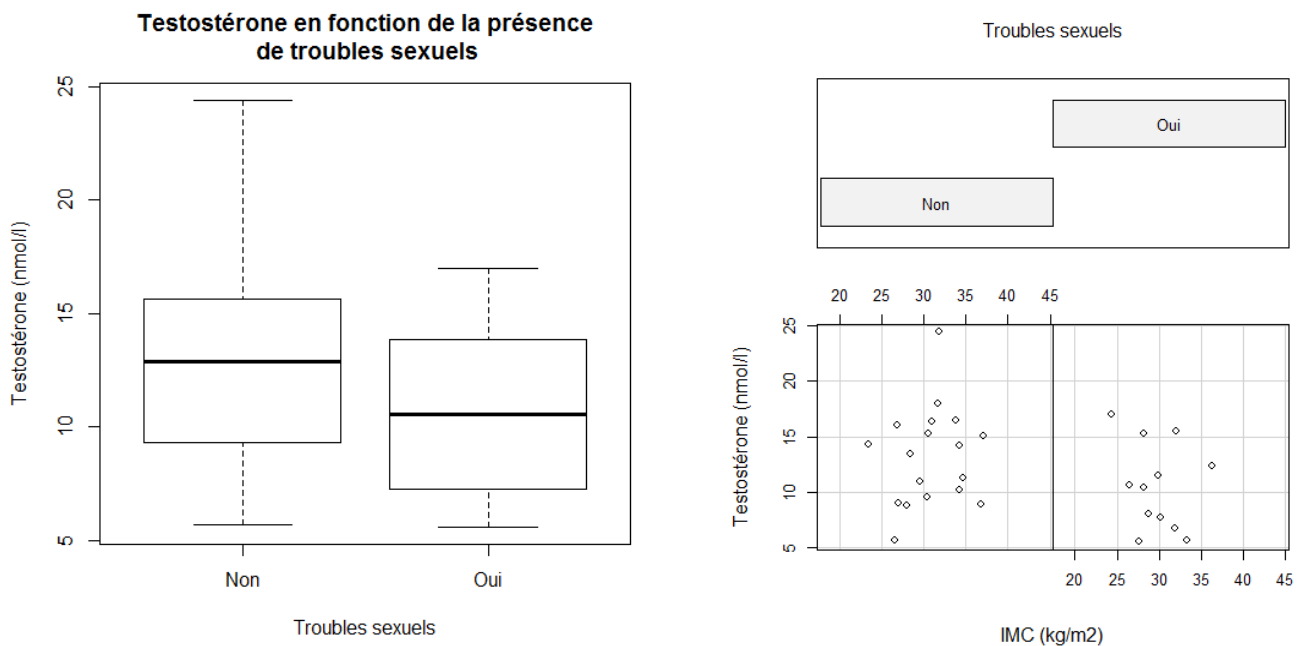


Figure 1 : A : Boxplot représentant la testostérone en fonction des patients présentant ou non des troubles sexuels. **B :** Testostérone en fonction de l'IMC dans deux groupes différents (avec troubles sexuels et sans troubles sexuels).

Les hommes souffrant d'hypogonadisme ont une concentration plus basse de SHBG (23.50 ± 7.27 vs 38.07 ± 13.15 ; $p<0.001$).

Par ailleurs, avec l'âge nos données nous montrent une tendance à la baisse pour la testostérone totale, l'androstènedione, le DHEAS (sulfate de dehydroépiandrosterone), tandis que la LH, la FSH et la SHBG augmentent.

3.3 Testostérone salivaire

Cette étude regroupe 50 hommes dont certains sont venus à différentes reprises entre juin 2005 et décembre 2014. Dix-neuf ont une testostérone plasmatique et 50 une T salivaire. La moyenne d'âge des patients est de 44 ans avec un écart-type de 17.1 ans. **Le tableau 2** montre les caractéristiques des différentes méthodes de calcul de la testostérone.

Pour avoir la testostérone sanguine libre, chaque dosage de testostérone plasmatique par immunoassays et par LC-MS a été calculé grâce à l'algorithme Sartorius :

(free T Sartorius = fT_S)

$$fT_S = 24.00314 \times \frac{T}{\lg_{SHBG}} - (0.04599 \times T^2). \text{ T et SHBG en nmol/L et fT_S en pmol/L}$$

	N=	Moyenne ± Ecart type
Testostérone salivaire LC-MS (pM)	50	347.18 ± 583.40
Testostérone sanguine IA (nM)	46	11.23 ± 7.36
Testostérone sanguine LC-MS (nM)	19	11.07 ± 7.84
Testostérone Sartorius IA (pM)	19	195.3 ± 144.5
Testostérone Sartorius LC-MS (pM)	12	289.9 ± 161.9

Tableau 2 : Moyennes et écart-types des différentes testostérone.

La moyenne de la testostérone salivaire est de 347.18 pM avec un écart-type de 583.40. **La figure 2** montre la diminution de la testostérone salivaire en fonction de l'âge chez les patients sans traitement.

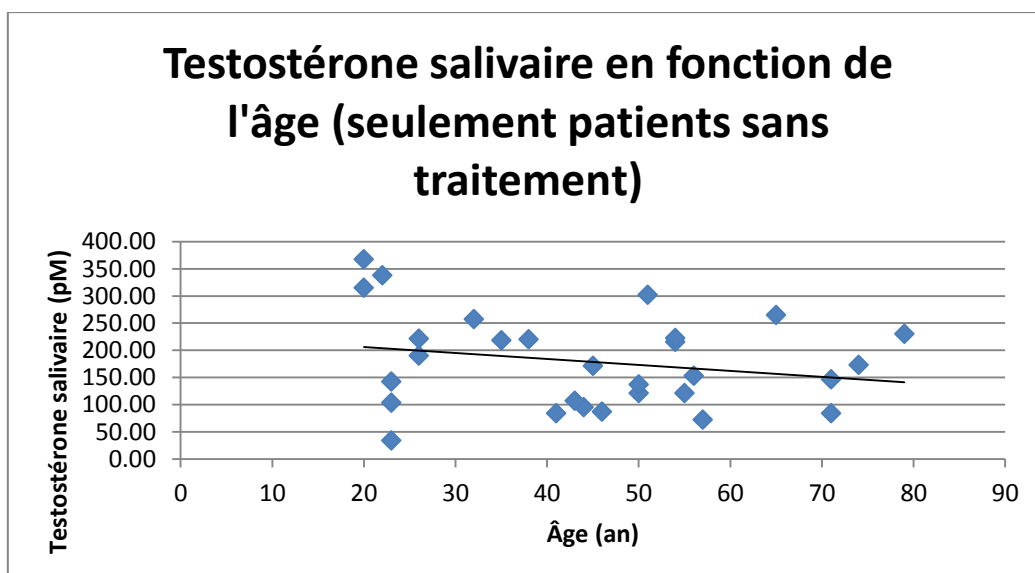


Figure 2 : Testostérone salivaire en fonction de l'âge chez les patients sans traitement (n :29).

La figure 3 montre une excellente corrélation entre la testostérone totale sanguine mesurée par LC-MS en fonction de la testostérone salivaire (0.79). Les différents traitements sont mis en évidence. Certains patients sous traitement notamment par gel de testostérone (50mg/j) ou injection de quatre composés différents de testostérone (propionate, phenylpropionate, l'isocaproate et décanoate de testostérone, 250mg) ont une testostérone salivaire extrêmement élevée. Les outliers correspondent à des patients sous traitement par gel de testostérone 50mg/j ou injection de ces quatre composés. Par ailleurs, si l'on regarde les données en fonction des différentes classes de diagnostic, il n'y a aucune corrélation significative trouvée.

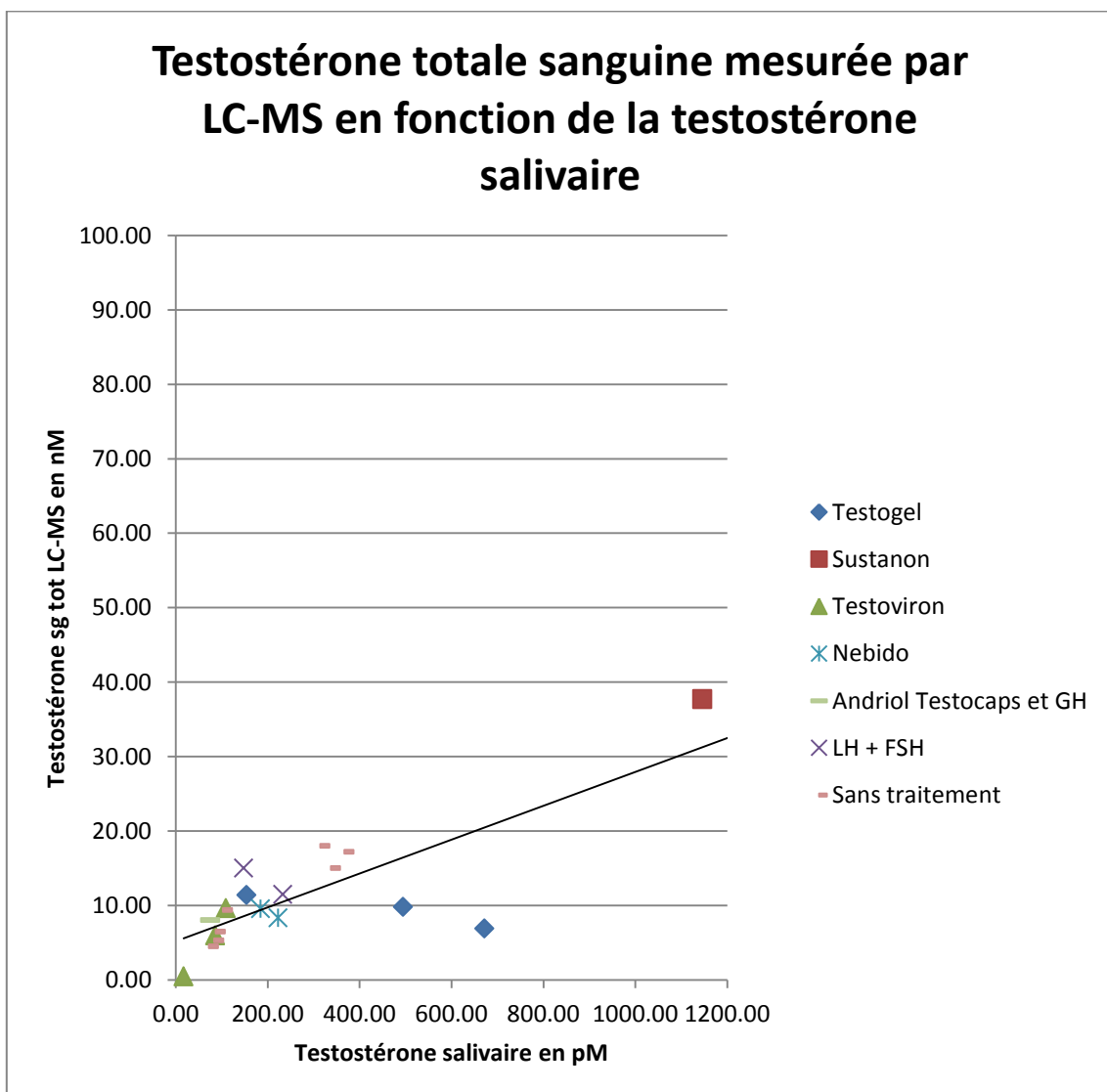


Figure 3. Testostérone sanguine totale mesurée par LC-MS en fonction de la testostérone salivaire avec les différents traitements (n=19).

Le tableau 3 montre les différents coefficients de corrélation linéaire de Pearson entre les différentes méthodes de dosage de testostérone. Une corrélation forte est trouvée entre la testostérone salivaire et la testostérone sanguine mesurée par LC-MS ($r = 0.79$) ainsi

qu'entre la testostérone salivaire et la testostérone sanguine calculée par Sartorius et mesurée par LC-MS ($r=0.91$).

Une forte corrélation est également montrée entre la testostérone salivaire et la testostérone sanguine Sartorius IA, qui est meilleure sans les valeurs extrêmes ($>500\text{pmol/l}$) ($r=0.25$, $r=0.77$).

Tableau 3: Coefficients de corrélation linéaire de Pearson	
Coefficient Pearson T salivaire - T Sartorius IA	0.25
Coefficient Pearson T salivaire – T Sartorius IA sans valeurs > 500pmol	0.77
Coefficient Pearson T salivaire -T Sartorius LC-MS	0.91
Coefficient Pearson T salivaire – T Sartorius LC-MS sans valeurs > 500pmol T	0.67
Coefficient Pearson T Sartorius IA - T Sartorius LC-MS	0.99
Coefficient Pearson T Sartorius IA - T Sartorius LC-MS sans valeurs extrêmes >500 pM	0.97
Coefficient Pearson T salivaire - T IA	0.21
Coefficient Pearson T salivaire - T IA sans valeurs > 500 pM	0.63
Coefficient Pearson T salivaire - T LC-MS	0.79
Coefficient Pearson T salivaire - T LC-MS sans valeurs > 500 pM	0.67
Coefficient Pearson T IA - T LC-MS	0.98

Tableau 3 : *Coefficients de corrélation linéaire entre les différentes méthodes de dosage.*

4. Discussion

Cette étude portant sur 32 hommes avec diabète de type 2 et dosage de la testostérone plasmatique montre que la moitié (53%) des hommes souffrant de diabète de type 2 présentent également un hypogonadisme biologique (T totale <12nmol/l) et 1/4 disent souffrir de troubles sexuels (hypogonadisme clinique). Ces données confirment donc la littérature, car il a été démontré que près d'un tiers des hommes avec un diabète de type 2 de plus de 18 ans présentent également des taux de testostérone libre et de gonadotrophines basses. (15) Une autre étude a même démontré que chez les hommes avec un haut BMI (>40), cette prévalence d'hypogonadisme augmente à 57.9%. (14).

En accord avec d'autres études, nos résultats démontrent que les taux de testostérone ont tendance à diminuer avec l'âge, tandis que la LH, la FSH et la SHBG augmentent avec l'âge. (13) Les taux d'androstènedione et de DHEAS diminuent également avec l'âge dans notre recherche, conformément à la littérature. En effet, il a été décrit une diminution de la concentration de DHEAS liée au vieillissement et certaines études ont mis en évidence un lien avec la prédiction de maladies cardiovasculaires. (6)

Par ailleurs, une corrélation significative entre la LH et la FSH est démontrée par nos résultats, ce qui corrobore la littérature (hypogonadisme hypogonadotrope ou hypogonadisme hypergonadotrope).

Dans la littérature, il est démontré que les hommes qui présentent des troubles sexuels ont une testostérone libre et biodisponible plus basse. Nos résultats confirment ces données en mettant en évidence une diminution des concentrations en testostérone totale chez ces hommes. Par ailleurs, les résultats démontrent que les hommes souffrant d'hypogonadisme ont une concentration plus basse de SHBG, ce qui confirme la littérature.

Testostérone salivaire

Les résultats de la présente étude démontrent une forte corrélation entre la testostérone salivaire et la testostérone totale sanguine mesurées par LC-MS ($r= 0.79$) ainsi que celles mesurées par IA si on enlève les valeurs extrêmes (>500pM) ($r= 0.63$). Il existe également une forte corrélation ($r= 0.91$) entre la testostérone salivaire et la testostérone sanguine calculée par l'algorithme de Sartorius mesurée par LC-MS ainsi que pour celle mesurée par immunoassays sans les valeurs extrêmes (>500pM) ($r= 0.77$). L'augmentation du coefficient observée en enlevant les valeurs extrêmes peut s'expliquer par la définition du coefficient de corrélation (on enlève les points dispersés). Ces données s'ajoutent à celles de la littérature, qui ont démontré que la testostérone salivaire corrèle avec la testostérone totale, biodisponible et avec celle libre calculée par l'algorithme de Vermeulen mesurées par immunoassay. (25) Il a également été démontré que la testostérone salivaire corrèle avec les symptômes d'hypogonadisme détectés par le questionnaire ADAM. (25) Ainsi le dosage de la testostérone salivaire permettrait un diagnostic de l'hypogonadisme et un suivi lors de traitement de substitution par testostérone. (25)

De plus, cette étude démontre que la testostérone salivaire diminue avec l'âge chez les patients sans traitement, ce qui correspond à la littérature. Des études ont également montré que la testostérone salivaire varie dans la journée avec un taux plus élevé le matin. Par

ailleurs, cette diminution diurne varierait moins chez les hommes hypogonadiques que chez ceux eugonadiques. Une étude qui mesure la testostérone salivaire par LIA (luminescence enzyme immunoassay) a également mis en évidence chez les hommes très hypogonadiques que les concentrations en testostérone salivaire sont plus hautes que celles en testostérone libre calculée. (23)

Par ailleurs dans la littérature, il est mentionné que les patients sous substitution topique par DHT ou testostérone verraient leurs dosages en testostérone salivaire augmentés. (22) Notre étude confirme ces données, en démontrant que les hommes sous traitement par gel de testostérone ou injection de quatre composés différents de testostérone (propionate, phenylpropionate, l'isocaproate et décanoate de testostérone, 250mg) présentent des taux de testostérone salivaire plus élevés. Actuellement l'explication n'est pas connue, mais une hypothèse émise serait une transformation périphérique de la testostérone en DHT par des processus actifs. (22) Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les différentes classes de diagnostic, cependant notre échantillon de patient était très petit.

Si la testostérone libre représente l'exposition des tissus périphériques à la testostérone, les taux de testostérone salivaire seraient donc un meilleur marqueur que la testostérone totale plasmatique surtout lorsque les conditions de liaison avec la SHBG varient. (23) De plus, la testostérone salivaire est une mesure directe tandis que la testostérone sanguine libre est calculée, méthode qui amène à plus d'incertitudes. (23) Cette méthode présente également les avantages d'être non douloureuse et de pouvoir prélever plusieurs échantillons notamment. (24)

Il existe différentes méthodes pour analyser la testostérone salivaire dont ELISA, RIA, LIA et LC-MS/MS. Chaque méthode aurait ses avantages et ses limitations préanalytiques et analytiques lors du dosage. Selon l'étude de J. Durdiakova et al. qui a utilisé la méthode ELISA, la testostérone salivaire est un bon marqueur qui n'est pas modifié tant par les conditions de stockage que par la méthode et le nombre de prélèvements. Par contre, cette étude met en évidence que la centrifugation et le sang changeraient les taux en testostérone salivaire. (26) Les avantages du dosage de la testostérone salivaire par LC-MS/MS mentionné par les études sont la sensibilité et la précision du dosage. Les limites concerneraient l'hygiène dentaire (saignement), l'adsorption des instruments et les conditions de manipulation et stockage des échantillons. (24)

Au vu du 53% d'hypogonadisme biochimique (34.4% avec un cut-off à 10 nmol/L), il est indiqué de doser la testostérone chez ces patients ainsi que de faire une anamnèse précise sur une éventuelle dysfonction sexuelle. Cette étude a beaucoup de limitations. C'est une étude rétrospective et malheureusement dans la partie 1, seuls 15 patients diabétiques de type 2 ont eu le dosage de la testostérone plasmatique. Grâce à la sérothèque, nous avons pu analyser 17 patients supplémentaires mais malheureusement l'indication clinique de troubles sexuels ne faisait souvent pas partie des données cliniques (n=15).

5. Conclusion

Ces données ont mis en évidence une prévalence élevée d'hommes diabétiques de type 2 qui présentent un hypogonadisme ainsi que des troubles sexuels. Par conséquent, ces résultats soulignent l'importance de comprendre les mécanismes en jeu entre l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique et le système métabolique. De plus, vu l'important taux d'hommes souffrant de troubles sexuels et qui présentent un hypogonadisme, il semble important de rechercher systématiquement un trouble endocrinien aussi en absence de plaintes sexuelles chez nos patients avec diabète de type 2. De plus, nos données démontrent que l'axe gonadotrope est influencé par l'âge et le BMI.

Cette étude souligne donc l'importance d'une prise en charge globale des patients souffrant d'un diabète de type 2, dont la prévention et le traitement, car ils pourraient avoir un impact bénéfique au niveau métabolique et hormonal. Pour la suite de cette étude, il serait intéressant d'augmenter le nombre de participants ainsi que de voir si les hommes obèses non diabétiques souffrent également d'hypogonadisme.

5.2 Testostérone salivaire

L'utilisation du dosage de la testostérone salivaire est de plus en plus au cœur des études actuelles, car il semblerait que cette mesure soit un marqueur robuste et fiable. Ainsi on pourrait non plus seulement l'utiliser dans la recherche mais également dans la clinique, ouvrant par conséquent la possibilité d'en bénéficier à de plus larges disciplines telles que la pédiatrie, la médecine du sport et la psychologie clinique. Les avantages de ce dosage sont la simplicité, les faibles coûts, la possibilité de prises multiples d'échantillons et la diminution de la douleur et du stress face à la ponction veineuse

Nos données ont mis en évidence que la testostérone salivaire corrèle bien avec le dosage de la testostérone totale sanguine mesurée par LC-MS et que les taux de testostérone salivaire sont augmentés chez les patients sous traitement par gel de testostérone ou injection de quatre composés différents de testostérone (propionate, phenylpropionate, l'isocaproate et décanoate de testostérone, 250mg).

Si la testostérone salivaire représente bien la testostérone libre donc active, elle est bien plus utile dans la clinique que celle totale sanguine, car elle représente une mesure directe et indépendante d'une autre hormone. Cependant, actuellement il n'est pas encore certain que la testostérone salivaire ne soit pas modifiée dans les glandes salivaires. Par conséquent, de plus amples études devraient étudier les mécanismes de transformation de la testostérone salivaire notamment dans les glandes salivaires.

Pour la suite du travail, il serait intéressant d'augmenter le nombre de patients et voir si effectivement la forme des traitements et le type de diagnostic jouent un rôle sur la testostérone salivaire.

En conclusion, nous avons démontré que la prévalence d'hypogonadisme chez les hommes souffrant d'un diabète de type 2 est élevée ainsi que celle d'hommes souffrant de troubles sexuels. De plus, la testostérone salivaire est un bon marqueur utilisable dans la clinique et

qu'il serait intéressant d'approfondir le lien entre la testostérone salivaire et les différents types de traitement.

6. Références

1. Harrison, Principes de Médecine Interne. 16e éd. 2006.
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1 janv 2004;27(suppl 1):s5-10.
3. Diabète en Suisse: l'étude CoLaus (2003-2006) - Le Fait Médical [Internet]. [cité 8 août 2015]. Disponible sur: <http://www.lefaitmedical.ch/fr/articles/diabete-en-suisse-letude-colaus-2003-2006-12-218>
4. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al. Characteristics of Secondary, Primary, and Compensated Hypogonadism in Aging Men: Evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2010;95(4):1810-8.
5. Roze C, Touraine P, Leger J, de Roux N. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. In: *Annales d'Endocrinologie* [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 21 sept 2015]. p. 2-13. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000342660800262X>
6. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2002;87(2):589-98.
7. Racaru-Honciuc V. Déficiences hormonales du sujet âgé : faut-il les traiter ? 2014.
8. Testosterone Conversion - Free tool to converting the testosterone level [Internet]. [cité 8 août 2015]. Disponible sur: <https://www.nebido.com/tools/index.php/en/default/index/conversion-tool>
9. Gencer B. La testostérone : un traitement pour la prévention des maladies cardiovasculaires ? - *revmed*. 2014.
10. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 4 janv 2007;30(4):911-7.
11. Traish AM. Outcomes of testosterone therapy in men with testosterone deficiency (TD): Part II. *Steroids*. oct 2014;88:117-26.
12. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care*. 4 janv 2011;34(4):828-37.
13. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. mars 2013;168(3):445-55.
14. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2004;89(11):5462-8.

15. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care*. juin 2010;33(6):1186-92.
16. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing Insulin Resistance Is Associated with a Decrease in Leydig Cell Testosterone Secretion in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2005;90(5):2636-41.
17. Dhindsa S, Furlanetto R, Vora M, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P. Low Estradiol Concentrations in Men With Subnormal Testosterone Concentrations and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 8 janv 2011;34(8):1854-9.
18. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J Endocrinol*. 3 janv 2014;220(3):R37-55.
19. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson K-F, et al. Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men. *Diabetes Care*. 7 janv 2005;28(7):1636-42.
20. Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, Bellis AD, Giugliano D, Esposito K. Anti-Pituitary Antibodies and Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes: In Search of a Role. *Diabetes Care*. 8 janv 2013;36(8):e116-7.
21. Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting Testosterone Concentrations in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 5 janv 2006;29(5):1120-2.
22. Rey F. Testostérone libre et testostérone salivaire. [cité 13 août 2015]; Disponible sur: http://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2007-06/2007-06-006.PDF
23. Goncharov N, Katsya G, Dobracheva A, Nizhnik A, Kolesnikova G, Herbst V, et al. Diagnostic significance of free salivary testosterone measurement using a direct luminescence immunoassay in healthy men and in patients with disorders of androgenic status. *Aging Male*. janv 2006;9(2):111-22.
24. Matsui F, Koh E, Yamamoto K, Sugimoto K, Sin H-S, Maeda Y, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay for simultaneous measurement of salivary testosterone and cortisol in healthy men for utilization in the diagnosis of late-onset hypogonadism in males. *Endocr J*. 2009;56(9):1083-93.
25. Morley JE, Perry HM, Patrick P, Dollbaum CM, Kells JM. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male*. janv 2006;9(3):165-9.
26. Durdiaková J, Fábryová H, Koborová I, Ostatníková D, Celec P. The effects of saliva collection, handling and storage on salivary testosterone measurement. *Steroids*. 20 déc 2013;78(14):1325-31.