

Mémoire de Maîtrise en médecine No 3504

Hypogonadisme hypogonadotrope chez les patients obèses

Etudiant

Lorenzo Pesca

Tuteur

Prof. Nelly Pitteloud

Cheffe de service d'endocrinologie, diabète et métabolisme

Co-tuteurs

Dr. Georgios Papadakis

Dr. Sara Santini

Prof. Andrew Dwyer

Service d'endocrinologie, diabète et métabolisme

Expert

Prof. Francesca Amati

Institut des sciences du sport de l'Université de Lausanne

Lausanne, octobre 2016

Table des matières

Abstract	3
Introduction	4
Obésité.....	4
Hypogonadisme hypogonadotrope chez l'homme adulte	4
Hypogonadisme hypogonadotrope chez les patients obèses.....	5
Question de recherche et hypothèses.....	5
Méthodes	6
Design de l'étude et aspects éthiques	6
Sujets.....	6
Recrutement et inclusion dans l'étude.....	6
Collection des données.....	7
Critères de jugement et variables.....	8
Mesures hormonales.....	8
Analyses statistiques.....	9
Résultats	9
Déroulement du dépistage	9
Caractéristiques de la population de l'étude	11
Prévalence d'hypogonadisme hypogonadotrope	12
Testostérone et indice de masse corporelle	13
Corrélations.....	15
Comparaisons des groupes selon taux de testostérone.....	16
Discussion	20
La prévalence de l'hypogonadisme.....	20
La testostérone en corrélation avec d'autres paramètres	21
Caractéristiques des sujets hypogonadiques	21
Points faibles de l'étude et biais	23
Points forts de l'étude.....	24
Implications cliniques.....	24
Conclusions	25
Bibliographie	26
Annexes	28
Annexe I : Profil stéroïdien plasmatique	28
Annexe II : Symptômes et signes d'hypogonadisme.....	29

Abstract

Introduction : L'obésité présente une prévalence croissante depuis plusieurs décennies. Cette affection est associée avec un certain nombre de pathologies, dont l'hypogonadisme hypogonadotrope (diminution de la testostérone).

Objectif : Déterminer la prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez des patients obèses de la région lausannoise.

Méthodes : Etude rétrospective sur 42 hommes adultes avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 27 Kg/m². Mesure des taux plasmatiques de testostérone par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse dans 90% des cas, par immuno-essai dans le reste des sujets.

Résultats : La prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope biochimique (défini par un taux plasmatique de testostérone < 11 nmol/L) dans cette cohorte de patients obèses était de 43% (18/42). L'âge moyen était de 48.0 ± 9.4 ans, l'IMC moyen était de 35.6 ± 6.3 Kg/m² et le taux plasmatique moyen de testostérone était de 12.7 ± 5.0 nmol/L. Mise en évidence d'une corrélation négative statistiquement significative ($r = -0.33$, $p = 0.03$) entre la testostérone et l'IMC. La diminution de testostérone était plus évidente parmi les sujets avec IMC > 40 Kg/m², avec 55% (6/11) des sujets ayant une testostérone < 11 nmol/L. Les sujets avec une testostérone abaissée présentaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires et plus de symptômes d'hypogonadisme. Les sujets diabétiques avaient des valeurs plus basses de testostérone par rapport aux non diabétiques, malgré un IMC plus bas. L'analyse du sous-groupe des sujets ($n = 23$) avec prélèvements sanguins le matin a montré des tendances similaires.

Conclusion : La prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les sujets obèses est élevée. Il est à noter que cette étude est rétrospective et que les symptômes liés à l'hypogonadisme biochimique n'étaient pas toujours disponibles. La présence d'un diabète constitue un facteur favorisant la diminution de la testostérone, en partie indépendant de l'IMC. Il est donc recommandé de mesurer la testostérone chez les sujets obèses, même en absence d'autres symptômes d'hypogonadisme.

Mots clés : obésité, hypogonadisme, testostérone, diabète.

Introduction

Obésité

La prévalence mondiale de l'obésité chez l'homme adulte, en augmentation constante depuis plusieurs décennies, est estimée à 10.8% en 2014 (1). L'obésité, caractérisée par un excès de poids pour une taille donnée, est définie par un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 30 kg/m² (2). L'IMC correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m². L'obésité est associée à une multitude de problèmes de santé comme les maladies cardiovasculaires, le syndrome des apnées du sommeil, l'arthrose, certains cancers et, chez les hommes, la baisse de la testostérone (3). Le tour de taille est un meilleur indicateur de mortalité cardiovasculaire par rapport à l'IMC, étant donné que la graisse intra-viscérale est plus corrélée au risque cardiovasculaire par rapport à la graisse sous-cutanée (3).

Hypogonadisme hypogonadotrope chez l'homme adulte

L'hypogonadisme chez l'homme est caractérisé par la diminution de l'une ou des deux fonctions principales des testicules : la production de sperme et la production de testostérone (4). Ces anomalies peuvent résulter d'une maladie du testicule (hypogonadisme primaire ou hypergonadotrope) ou d'une atteinte de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (hypogonadisme secondaire ou hypogonadotrope). La distinction entre ces deux conditions peut être faite par la mesure de la concentration sérique de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulant (FSH). Les sujets avec hypogonadisme hypergonadotrope présentent des taux de LH et/ou FSH élevés. Au contraire, les sujets avec hypogonadisme hypogonadotrope présentent des taux de LH et/ou FSH diminués ou normaux mais inappropriés pour le bas taux de testostérone. Cliniquement, les symptômes et signes cliniques le plus fréquemment associés à l'hypogonadisme sont les suivants : diminution de la libido, baisse de l'énergie, trouble de la fonction érectile, humeur dépressif, diminution de la masse musculaire, augmentation de la masse grasse, diminution de la pilosité et infertilité (4). Aucun de ces symptômes est unique à l'hypogonadisme, de conséquence la présence d'au moins un symptôme doit être combiné à une valeur diminuée de testostérone pour poser le diagnostic d'hypogonadisme (5). L'hypogonadisme est défini biochimiquement par une testostérone < 11 nmol/L mesurée entre 8h et 10h du matin (6). Vu que ce travail est rétrospectif et que les symptômes ne sont souvent pas disponibles dans le dossier

médical, la référence à l'hypogonadisme correspondra à sa définition biochimique. Pour des raisons pratiques, on a considéré potentiellement hypogonadiques tous les patients avec une testostérone < 11 nmol/L mesurée à n'importe quelle heure. Par contre, à chaque analyse, une comparaison distinguée a été effectuée pour l'ensemble des sujets et pour les sujets ayant une testostérone prélevée le matin.

Hypogonadisme hypogonadotrope chez les patients obèses

Selon plusieurs auteurs, il existe une forte corrélation et une causalité bidirectionnelle entre l'obésité et l'hypogonadisme (7-9). L'obésité est d'une part la cause de la diminution de la testostérone, car le tissu adipeux produit de la leptine et des cytokines pro-inflammatoires, qui exercent un feedback négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (9). En plus, l'activité de l'aromatase est augmentée chez les patients obèses, ce qui favorise la conversion de la testostérone en œstradiol, contribuant également à un feedback négatif au niveau central. D'autre part, la diminution de la testostérone favorise l'accumulation de tissu adipeux à travers différents mécanismes, par exemple par une diminution de l'inhibition de la lipoprotéine lipase, ce qui augmente l'adipogenèse (9). La diminution de la testostérone chez l'obèse est associée à un taux de LH et FSH bas ou inadéquatement normal, ce qui semble suggérer une suppression de l'axe gonadotrope au niveau hypothalamo-hypophysaire. L'hypogonadisme associé à l'obésité est donc de type hypogonadotrope (3). Aucune étude jusqu'à présent n'a essayé de déterminer la prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez des patients obèses dans la région lausannoise, et de comparer les résultats avec ceux de la littérature. La motivation principale de ce travail était alors de déterminer cette prévalence.

Question de recherche et hypothèses

Le but principal de ce travail de master a été de **déterminer la prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope chez les patients obèses suivis dans le service d'Endocrinologie et Métabolisme (EDM) du CHUV.**

L'hypothèse principale est la suivante : **la prévalence d'hypogonadisme hypogonadotrope est élevée chez les patients obèses et la prévalence d'hypogonadisme corrèle avec l'IMC.**

Méthodes

Design de l'étude et aspects éthiques

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une durée de 2 ans au cours desquels ont été collectées et analysées les données des patients vus aux consultations EDM du CHUV de 2013-2015. Cette étude a utilisé des données personnelles et du matériel biologique non-codé, pour cette raison une information spécifique et un consentement des participants ont été nécessaires. L'autorisation de la part de la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) a été accordée le 20 juillet 2015.

Sujets

Les sujets de l'étude ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants.

Critères d'inclusion définitifs:

- Sexe : masculin
- Age : 18-60 ans (initialement 18-50 ans)
- IMC : ≥ 27 kg/m² (initialement ≥ 30 kg/m²)
- Suivi par une des consultations EDM au CHUV
- Taux plasmatique de testostérone documenté sur dossier médical ou mesuré sur du serum en réserve, avec un taux de LH bas ou normal (< 8 UI/L)

Critères d'exclusion :

- Traitement hormonal (testostérone et/ou gonadotropines) hormis si prise de sang disponible avant l'initiation de ces traitements
- Abus de stéroïdes anabolisants
- Antécédent de chirurgie bariatrique

En effet, l'intérêt de ce travail est de calculer la prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope associé à un surpoids ou à une obésité. Dans ce cas, l'hypogonadisme est par définition hypogonadotrope, c'est-à-dire associé à un taux de LH bas ou inadéquatement normal pour un taux de testostérone bas (3).

Recrutement et inclusion dans l'étude

Les sujets éligibles ont été identifiés par vérification de leur dossier médical à partir de la base de données du CHUV (*Soarian*) selon les critères d'inclusion et d'exclusion ci-dessus. Ils ont été par la suite informés de l'existence de cette étude par courriel et par téléphone. Trois documents leurs sont parvenus :

- un document d'information, avec plus de détails, notamment sur les bénéfices et les risques de l'étude, les droits des patients et la protection des données
- une lettre concernant le consentement éclairé du patient pour la participation à l'étude
- une lettre informative, qui présente les objectifs et les méthodes de l'étude.

Les échantillons ont été analysés seulement une fois obtenu le consentement éclairé signé par le participant.

En cas de découvertes fortuites, notamment d'hypogonadisme, le choix d'être informé ou pas à été proposé dans le consentement écrit. De la même façon, le participant pouvait choisir si les résultats des examens sanguins de l'étude devraient être communiqués à lui ou à son médecin traitant.

Collection des données

Les paramètres suivants ont été recueillis à partir de *Soarian*:

- testostérone, LH, FSH, sex hormone-binding globulin (SHBG), œstradiol
- protéine C réactive (CRP), CRP hautement sensible (hs-CRP), lipoprotéine de haute densité (HDL), triglycérides, cholestérol, glucose, insuline, hémoglobine glyquée (HbA1c), hémoglobine, antigène prostatique spécifique (PSA), aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT)
- âge, poids, taille, IMC, durée de l'obésité, liste des médicaments
- présence de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, diabète de type 2)
- présence de symptômes évocateurs d'hypogonadisme (baisse d'énergie, libido diminuée, trouble de la fonction érectile, infertilité)

- résultats de densitométrie osseuse (T-score colonne lombaire / col fémoral / fémur total) si disponible

Au CHUV, le laboratoire d'endocrinologie conserve les échantillons sanguins pendant 18 mois après prélèvement, congelés à -20°C dans la sérothèque du laboratoire de chimie clinique. Pour les participants de l'étude, les dosages manquants de testostérone, LH, FSH et SHBG ont pu être complétés à partir du matériel conservé dans cette sérothèque. Une analyse du profil stéroïdien (testostérone, cortisol) a aussi été effectuée par le laboratoire de biochimie du CHUV.

Critères de jugement et variables

Notre critère de jugement principal a été le niveau de testostérone et l'éventuel lien avec l'IMC. Au vu du rythme diurnal connu de la testostérone (4) avec des taux plasmatiques plus élevés à 8h, nous avons effectué deux types d'analyse : une première pour l'ensemble de participants et une deuxième pour le sous-groupe des participants avec prélèvements sanguins réalisés avant 10h du matin. Un autre point d'intérêt a été l'éventuel lien entre taux de testostérone et présence de diabète. Les sujets ont été classés dans la catégorie « diabète de type 2 » s'ils prenaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques et/ou si la valeur de HbA1c était $\geq 6.5\%$. La liste des médicaments prescrits au moment de l'analyse de la testostérone a été utilisée pour cette attribution. En absence de taux de HbA1c disponible et de médicament antidiabétique, les sujets ont été classés dans la catégorie « pas de diabète de type 2 ». Les valeurs de glycémie ont été récoltées mais pas utilisées, car dans la majorité des cas le sang n'a pas été prélevé à jeun.

Mesures hormonales

Les analyses par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) permettent d'obtenir des mesures de stéroïdes hautement spécifiques et sensibles. Les essais courants effectués à l'aide d'anticorps (immuno-essais) montrent fréquemment des interférences croisées entre les différents stéroïdes, ce qui n'est pas le cas pour la LC-MS. En effet, c'est la molécule-même, par sa masse et son pattern de fragmentation, qui est ciblée. Cette technologie permet donc de fournir des résultats plus objectifs et ainsi de rendre les diagnostics plus performants (10,11). Si des échantillons de sang n'étaient pas à disposition pour effectuer une LC-MS, les valeurs de testostérone mesurées par immuno-essai ont été récoltées à partir de *Soarian*. La technique détaillée d'analyse de la testostérone peut être retrouvée dans l'annexe I.

Analyses statistiques

Les données récoltées ont été analysées avec Microsoft Excel. Toutes les données sont présentées sous forme de moyennes \pm déviation standard (DS) ou sous formes de pourcentages (%) en cas de variables qualitatives. Les comparaisons entre les groupes ont été évaluées par l'analyse des variances (test de Fisher, F-test) et ensuite par la comparaison des moyennes (test de Student, t-test). La puissance de l'association entre deux variables a été évaluée par le calcul des corrélations selon Pearson. Le niveau de signification statistique a été défini comme une valeur p inférieure à 0.05.

Résultats

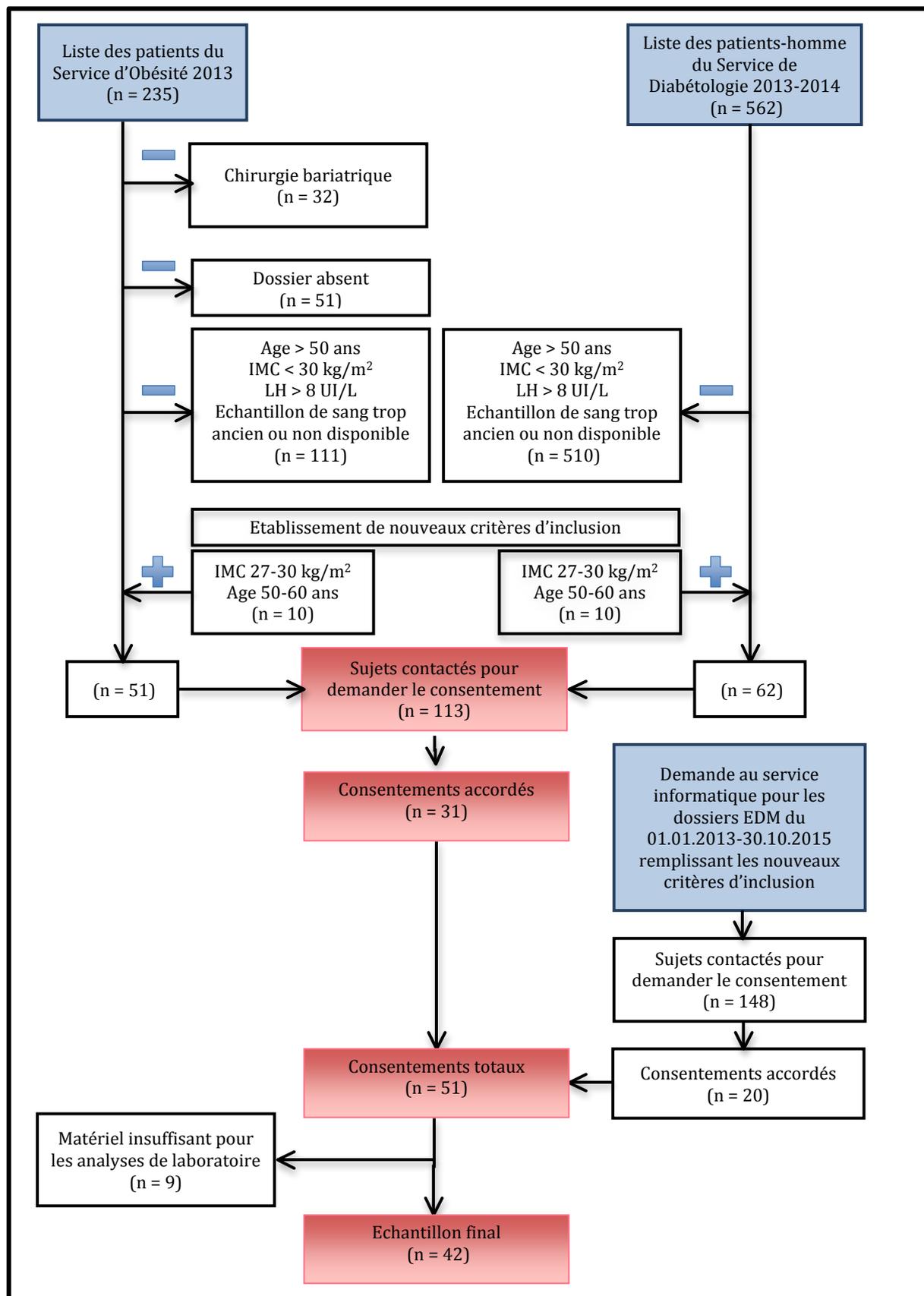
Déroulement du dépistage

La **figure 1** montre le processus de recrutement et inclusion de sujets dans l'étude. La sélection initiale des sujets choisis a été réalisée à partir d'une liste de patients hommes de la consultation d'obésité du CHUV en 2013 (235 sujets) et d'une liste de patients hommes de la consultation de diabétologie du CHUV en 2013-2014 (562 sujets). Au vu d'un nombre réduit de sujets éligibles (93 patients), un élargissement des critères de sélection a été effectué, ce qui permettait d'inclure des hommes âgés de 18-60 ans (au lieu de 18-50 ans) et des sujets avec IMC ≥ 27 kg/m² (au lieu de ≥ 30 kg/m²).

L'étude a été proposée à 113 sujets avec retour de 31 consentements signés, donc correspondant à un taux de participation de l'ordre de 27%. Au vu de la taille insuffisante, une demande d'expansion de l'étude a été réalisée pour inclure des sujets participant aux consultations d'endocrinologie générale, d'obésité et de diabétologie du CHUV du 01.01.2013 au 30.10.2015. Le service informatique a automatiquement sélectionné les sujets selon les nouveaux critères d'inclusion et d'exclusion. Cent quarante-huit patients supplémentaires ont été contactés et 20 consentements signés ont été obtenus. Le taux de participation pour cette phase a été de 14%.

Neufs patients supplémentaires ont été exclus à cause d'une quantité insuffisante de matériel biologique pour l'analyse de la testostérone : 42 sujets ont alors constitué la population définitive de l'étude.

Figure 1 : Processus de recrutement et inclusion des sujets dans l'étude



Caractéristiques de la population de l'étude

Le **tableau 1** résume les principales caractéristiques des 42 sujets inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 48.0 ± 9.4 ans, l'IMC de 35.6 ± 6.3 kg/m² et le tour de taille 134.7 ± 13.0 cm. La testostérone moyenne était de 12.7 ± 5.0 nmol/L pour l'ensemble de la population et 12.5 ± 4.7 nmol/L pour les sujets avec prélèvements matinaux (avant 10h, n = 23, normes 11-31 nmol/L). La testostérone libre calculée était de 0.3 ± 0.1 nmol/L et la testostérone biodisponible calculée de 6.9 ± 2.1 nmol/L. Quant au bilan lipidique, notre population présentait les valeurs suivantes: cholestérol 4.4 ± 1.0 mmol/L, HDL 1.3 ± 1.6 mmol/L, triglycérides 2.4 ± 1.4 mmol/L. L'HbA1c moyenne était de 7.3 ± 1.8 % (norme: 4.9 – 6.5 %). Les données concernant les symptômes d'hypogonadisme, à cause d'un design rétrospectif de l'étude, n'ont pas toujours été retrouvées dans les dossiers des patients: 7 sujets sur 8 présentaient un trouble de la fonction érectile et 11 sujets sur 13 une baisse de l'énergie. La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires était la suivante: diabète de type 2 67% (28/42), tabagisme (actif ou ancien) 60% (18/30), hypertension artérielle 67% (28/42).

Pour les caractéristiques suivantes les données n'étaient pas suffisantes: durée de l'obésité, baisse de la libido, infertilité, œstradiol, glucose, insuline, PSA, CRP, CRP-hs, densitométrie osseuse. Pour cette raison ces données ne sont pas analysées.

Tableau 1 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude

Caractéristiques (n = 42)	Incidence absolue	Incidence relative	Moyenne	Déviati on Standard
Age (ans)			48.0	9.4
IMC (kg/m ²)			35.6	6.3
Tour de taille (cm) (n = 13)			134.7	13.0
Testostérone (nmol/L)			12.7	5.0
Testostérone matinale * (nmol/L) (n = 23)			12.5	4.7
Testostérone libre calculée (nmol/L)			0.3	0.1
Testostérone biodisponible calculée (nmol/L)			6.9	2.1
Cholestérol (mmol/L)			4.4	1.0
HDL (mmol/L)			1.3	1.6
Triglycérides (mmol/L)			2.4	1.4
HbA1c (%)			7.3	1.8
Trouble de la fonction érectile (n = 8)	7/8			
Baisse de l'énergie (n = 13)	11/13			
Diabète type 2	28/42	67%		
Tabac ancien ou actif	18/30	60%		
Hypertension	28/42	67%		

* Testostérone prélevée avant 10h. IMC = indice de masse corporelle. HbA1c = hémoglobine glyquée. HDL = lipoprotéine de haute densité.

Outil utilisé pour le calcul de la testostérone libre ou biodisponible : <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

Prévalence d'hypogonadisme hypogonadotrope

Parmi les 42 sujets, 18 ont été classés comme hypogonadiques (testostérone < 11 nmol/L) et 24 comme non hypogonadiques (testostérone ≥ 11 nmol/L). Au total, la prévalence d'hypogonadisme hypogonadotrope dans cette cohorte de patients obèses ou en excès pondéral sévère était de 43% (18/42). En considérant seulement les prélèvements matinaux de testostérone, la prévalence de l'hypogonadisme hypogonadotrope était de 39% (9/23). Parmi les 7 hommes avec symptômes d'hypogonadisme documentés (trouble de la fonction érectile), 3 (43%) présentaient également un hypogonadisme biochimique. Le trouble de la fonction érectile des 4 patients avec taux plasmatique de testostérone normal est donc probablement lié soit à une neuropathie, une artériopathie, une cause médicamenteuse ou une cause psychologique.

Testostérone et indice de masse corporelle

Les valeurs de testostérone de l'ensemble de sujets, ainsi que du sous-groupe avec prélèvements matinaux, ont été classifiées dans quatre groupes selon l'IMC, comme illustré dans le **tableau 2**. Le premier groupe comprend les sujets en excès pondérale sévère (IMC 27-30 kg/m²), le deuxième, troisième et quatrième, les sujets avec obésité classe I (IMC de 30-35 kg/m²), classe II (IMC de 35-40 kg/m²) et classe III (IMC > 40 kg/m²) respectivement. Il y a une tendance décroissante des taux de testostérone avec l'augmentation de l'IMC, comme montrent les **figures 2 et 3**. En considérant seulement les prélèvements matinaux de testostérone, le taux moyen de testostérone était de 13.7 ± 3.2 nmol/L pour les sujets en excès pondérale sévère, 13.6 ± 6.9 nmol/L pour les sujets avec obésité de classe I et 12.7 ± 3.9 nmol/L pour les sujets avec obésité de classe II. Des résultats similaires ont été retrouvés en analysant tous les prélèvements de testostérone : une moyenne de 14.7 ± 6.5 nmol/L pour les sujets en fort excès pondérale, 13.1 ± 5.1 nmol/L pour les sujets avec obésité de classe I et 13.2 ± 4.2 pour ceux avec obésité de classe II. Une diminution importante du taux de testostérone a été observée pour le sous-groupe d'obésité de classe III, avec une moyenne de 9.8 ± 2.1 nmol/L pour les prélèvements matinaux et de 9.7 ± 2.7 nmol/L pour l'ensemble de la population de l'étude.

Tableau 2 : Valeurs des taux plasmatiques de testostérone (population totale et sous-groupe avec prélèvements matinaux) selon l'IMC

IMC (kg/m ²)	27-30 (n = 9)	30-35 (n = 14)	35-40 (n = 9)	> 40 (n = 11)
	Moyenne ± DS			
Testostérone (nmol/L) (n = 42)	14.7 ± 6.5	13.1 ± 5.1	13.2 ± 4.2	9.7 ± 2.7
Testostérone matinale * (nmol/L) (n = 23)	13.7 ± 3.2 (n = 3)	13.6 ± 6.9 (n = 8)	12.7 ± 3.9 (n = 6)	9.8 ± 2.1 (n = 6)

* Testostérone prélevée avant 10h.

Figure 2 : Valeurs moyennes et déviations standard des taux plasmatiques de testostérone prélevée le matin, selon l'IMC

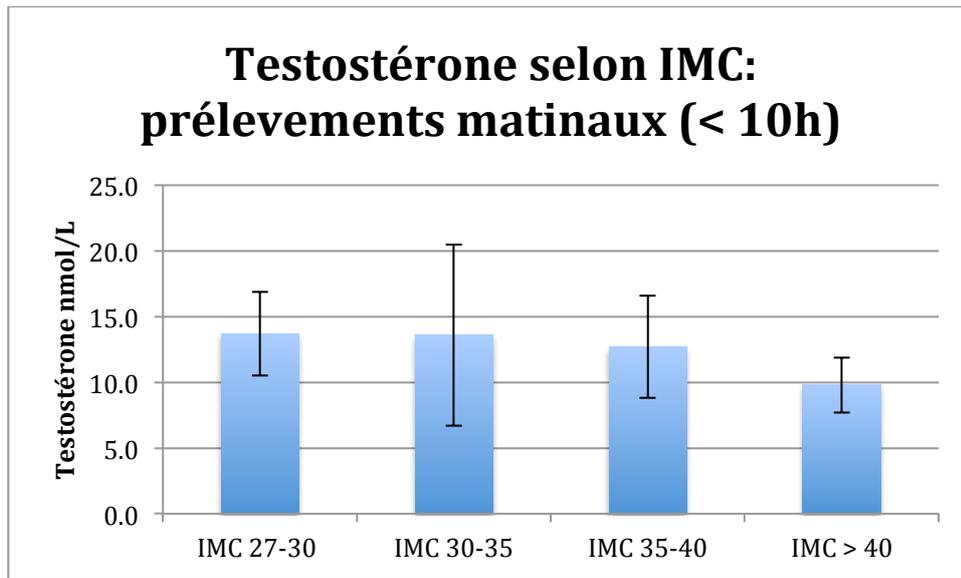
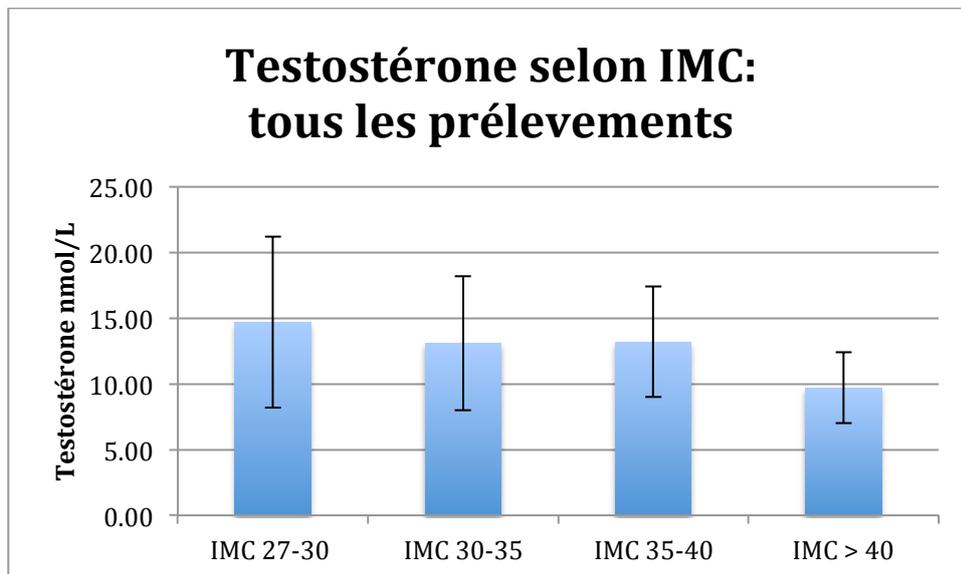


Figure 3 : Valeurs moyennes et déviations standard des taux plasmatiques de testostérone pour l'ensemble des sujets selon l'IMC



Corrélations

Des corrélations entre le taux plasmatique de testostérone et différentes variables ont été effectuées et résumées pour l'ensemble des sujets et le sous-groupe des prélèvements matinaux dans les **tableaux 3 et 4** respectivement. **Dans le premier cas, on a constaté une corrélation inverse entre testostérone et IMC, présente de façon statistiquement significative ($p < 0.05$).** Cette tendance était présente aussi dans le sous-groupe des prélèvements matinaux, mais sans signification statistique ($p = 0.25$). Dans ce même groupe, une corrélation positive entre testostérone et triglycérides a été constatée ($p < 0.05$). Le reste des corrélations ont été sans résultat significatif.

Tableau 3: Corrélations entre le taux plasmatique de testostérone et d'autres paramètres

Testostérone (n = 42)	Pearson (R)	p-value
Age	- 0.19	0.20
IMC	- 0.33	0.030
Cholestérol	- 0.11	0.50
HDL	- 0.07	0.68
Triglycérides	+ 0.21	0.17
HbA1c	- 0.02	0.89
cortisol	+ 0.30	0.053

IMC = Indice de masse corporelle. HbA1c = hémoglobine glyquée. HDL = lipoprotéine de haute densité.

Tableau 4: Corrélations entre le taux plasmatique de testostérone mesurée avant 10h et d'autres paramètres

Testostérone matinale (n = 23)	Pearson (R)	p-value
Age	- 0.18	0.40
IMC	- 0.24	0.25
Cholestérol	- 0.21	0.32
HDL	- 0.09	0.66
Triglycérides	+ 0.41	0.046
HbA1c	- 0.05	0.84
cortisol	+ 0.34	0.12

IMC = indice de masse corporelle. HbA1c = hémoglobine glyquée. HDL = lipoprotéine de haute densité.

Comparaisons des groupes selon taux plasmatique de testostérone

Une comparaison a été effectuée entre les sujets présentant un taux plasmatique bas de testostérone (testostérone < 11 nmol/L, n = 18) et les sujets ayant un taux plasmatique normal de testostérone (testostérone ≥ 11 nmol/L, n = 24). Dans cette comparaison, comme expliqué auparavant, nous avons défini comme biochimiquement hypogonadiques les sujets avec un taux plasmatique de testostérone inférieure à 11 nmol/l, indépendamment de l'heure du prélèvement.

Le **tableau 5** résume la comparaison des caractéristiques cliniques, anthropométriques et métaboliques entre les deux groupes. Le taux plasmatique de SHBG était significativement plus bas pour les sujets hypogonadiques (22.0 ± 7.1 nmol/L contre 31.9 ± 16.3 nmol/L, $p = 0.013$). Tous les autres paramètres n'atteignaient pas une signification statistique, probablement à cause de l'échantillon de petite taille. Les sujets hypogonadiques avaient une tendance à être plus âgés ($50.6 \pm 9,9$ ans contre 46.0 ± 8.7 ans, $p = 0.11$), à présenter un IMC plus élevée (36.8 ± 6.8 kg/m² contre 35.2 ± 6.0 kg/m², $p = 0.42$), de même qu'un tour de taille plus conséquent (135.2 ± 6.1 cm contre 134.3 ± 17.5 cm, $p = 0.89$, information disponible chez 13 sujets). Le taux plasmatique de cortisol avait une tendance non significative à être plus bas parmi les sujets hypogonadiques (283.5 ± 84.1 nmol/L contre 317.5 ± 135.6 nmol/L, $p = 0.33$, norme 205-520 nmol/L), de même que l'hémoglobine (149.6 ± 10.5 g/L contre 154.6 ± 10.3 g/L, $p = 0.12$). A noter également une incidence plus élevée de facteurs de risque cardiovasculaires dans le groupe à testostérone abaissée; 14/18 (78%) contre 14/24 (58%) pour le diabète de type 2, 12/18 (67%) contre 16/24 (67%) pour l'hypertension artérielle et 9/11 (82%) contre 9/19 (47%) pour le tabagisme. Bien que les informations concernant les symptômes d'hypogonadisme n'étaient disponibles que pour quelques sujets, une incidence plus élevée de ces symptômes a été rapportée chez les sujets hypogonadiques : 6/6 contre 5/7 pour la baisse d'énergie et 3/3 contre 4/5 pour le trouble de la fonction érectile.

Les sujets hypogonadiques présentaient une tendance non significative à des valeurs plus élevées d'HbA1c (7.8 ± 2.3 % contre 6.9 ± 1.3 %), ainsi que pour le cholestérol (4.6 ± 1.0 mmol/L contre 4.4 ± 0.9 mmol/L). L'HDL était tendanciellement plus basse parmi les hypogonadiques (1.1 ± 0.3 mmol/L contre 1.4 ± 2.2 mmol/L). D'autre part, les transaminases avaient une tendance non significative à être plus élevées chez les sujets

hypogonadiques: ASAT (40.0 ± 22.1 U/L contre 29.6 ± 13.2 U/L, $p = 0.12$, normes 14-50 U/L) et ALAT (56.3 ± 38.0 U/L contre 48.0 ± 25.1 U/L, $p = 0.48$, normes 11 – 60 U/L).

Tableau 5 : Comparaison de différents paramètres entre sujets hypogonadiques (< 11nmol/L) et non hypogonadiques (≥ 11 nmol/L)

Testostérone (n = 42)	Sujets avec information disponible	< 11 nmol/L (n = 18)		> 11 nmol/L (n = 24)		p-value
		Moyenne \pm DS	N, %	Moyenne \pm DS	N, %	
Age (ans)	42/42	50.6 \pm 9.9		46.0 \pm 8.7		0.11
IMC (kg/m ²)	42/42	36.8 \pm 6.8		35.2 \pm 6.0		0.42
Tour de taille (cm)	13/42	135.2 \pm 6.1		134.3 \pm 17.5		0.89
SHBG (nmol/L)	39/42	22.0 \pm 7.1		31.9 \pm 16.3		0.013
Cortisol (nmol/L)	40/42	283.5 \pm 84.1		317.5 \pm 135.6		0.33
Hémoglobine (g/L)	42/42	149.6 \pm 10.5		154.6 \pm 10.3		0.12
Diabète type 2 (n)	42/42		14/18, 78%		14/24, 58%	
Hypertension (n)	42/42		12/18, 67%		16/24, 67%	
Tabagisme	30/42		9/11, 82%		9/19, 47%	
Baisse énergie	13/42		6 /6, 100%		5/7, 71%	
Trouble érectile	8/42		3/3, 100%		4/5, 80%	
HbA1c (%)	38/42	7.8 \pm 2.3		6.9 \pm 1.3		0.18
Cholestérol (mmol/L)	40/42	4.6 \pm 1.0		4.4 \pm 0.9		0.66
HDL (mmol/L)	40/42	1.1 \pm 0.3		1.4 \pm 2.2		0.46
Triglycérides (mmol/L)	40/42	2.4 \pm 1.5		2.5 \pm 1.4		0.81
ASAT (U/L)	38/42	40.0 \pm 22.1		29.6 \pm 13.2		0.12
ALAT (U/L)	37/42	56.3 \pm 38.0		48.0 \pm 25.1		0.48

IMC = indice de masse corporelle. HbA1c = hémoglobine glyquée. SHBG = sex hormone-binding globulin. HDL = lipoprotéine de haute densité. ASAT = aspartate aminotransferase. ALAT = alanine aminotransferase

Une comparaison similaire a été effectuée pour les sujets ayant bénéficié d'un dosage matinal de la testostérone. Ils ont été divisés en deux groupes : hypogonadiques (testostérone < 11 nmol/L, n = 9) et non hypogonadiques (testostérone ≥ 11 nmol/L, n = 14). Les résultats sont présentés dans le **tableau 6**. Ils sont similaires à ceux de la population entière de l'étude, à l'exception de l'âge, significativement plus élevé parmi les hypogonadiques (52.2 ± 6.6 ans contre 45.1 ± 7.6 ans, p = 0.029), et le tour de taille, tendancielle plus bas chez les hypogonadiques.

Tableau 6: Comparaison de différents paramètres entre sujets hypogonadiques (< 11 nmol/L) et non hypogonadiques (≥ 11 nmol/L), sur la base de prélèvements matinaux (avant 10h du matin)

Testostérone matinale (n = 23)	Sujets avec information disponible	< 11 nmol/L (n = 9)		> 11 nmol/L (n = 14)		p-value
		Moyenne ± DS	N, %	Moyenne ± DS	N, %	
Age (ans)	23/23	52.2 ± 6.6		45.1 ± 7.6		0.029
IMC (kg/m ²)	23/23	36.9 ± 7.2		36.0 ± 6.4		0.76
Tour de taille (cm)	9/23	133.3 ± 6.4		133.8 ± 19.1		0.97
SHBG (nmol/L)	19/23	22.9 ± 7.9		28.1 ± 16.4		0.34
Cortisol (nmol/L)	20/23	329.4 ± 78.2		352.2 ± 149.1		0.64
Hémoglobine (g/L)	23/23	149.8 ± 6.9		155.5 ± 11.1		0.18
Diabète type 2	23/23		9/9, 100%		9/14, 64%	
Hypertension	23/23		7/9, 78%		10/14, 71%	
Tabagisme	16/23		5/5, 100%		4/11, 36%	
Baisse d'énergie	7/23		2/2, 100%		4/5, 80%	
Trouble érectile	7/23		2/2, 100%		4/5, 80%	
HbA1c (%)	22/23	7.9 ± 2.4		7.1 ± 1.3		0.34
Cholestérol (mmol/L)	23/23	4.5 ± 0.9		4.4 ± 0.9		0.84
HDL (mmol/L)	23/23	1.0 ± 0.2		1.6 ± 2.7		0.42
Triglycérides (mmol/L)	23/23	2.1 ± 0.8		2.6 ± 1.4		0.39
ASAT (U/L)	21/23	50.6 ± 25.5		32.3 ± 16.4		0.061
ALAT (U/L)	21/23	71.3 ± 32.3		52.2 ± 30.5		0.20

IMC = indice de masse corporelle. HbA1c = hémoglobine glyquée. SHBG = sex hormone-binding globulin. HDL = lipoprotéine de haute densité. ASAT = aspartate aminotransférase. ALAT = alanine aminotransférase

Une comparaison entre sujets diabétiques (n = 28) et non diabétiques (n = 14) a été enfin effectuée. Les résultats figurent au **tableau 7**. Les sujets diabétiques étaient significativement plus âgés (50.5 ± 7.4 contre 42.8 ± 11.1 ans, $p = 0.025$), avec un IMC tendanciellement plus bas (34.6 ± 5.5 kg/m² contre 37.6 ± 7.5 kg/m², $p = 0.13$), ainsi qu'un tour de taille moins conséquent (129.4 ± 12.9 cm contre 140.9 ± 11.0 cm, $p = 0.11$). La testostérone était moins élevée chez les sujets diabétiques (12.3 ± 4.5 nmol/L contre 13.4 ± 6.0 nmol/L), sans atteindre une signification statistique ($p = 0.51$). Des résultats similaires et non significatifs ont été retrouvés pour la SHBG (27.0 ± 11.9 nmol/L contre 28.6 ± 17.8 nmol/L) et le cortisol (273.5 ± 70.9 nmol/L contre 322.7 ± 133.8 nmol/L). L'hémoglobine était plus élevée chez les patients diabétiques (155.4 ± 8.6 g/L contre 148.9 ± 14.4 g/L) avec une tendance presque significative ($p = 0.069$). L'incidence de l'hypertension était plus élevée chez les diabétiques, tandis que le tabagisme était plus fréquent parmi les non diabétiques. Il n'y avait pas de différence importante dans l'incidence de la baisse d'énergie entre diabétiques (5/6, 83%) et non diabétiques (6/7, 86%). Par contre, la comparaison des incidences du trouble érectile est difficilement interprétable : une seule donnée était en effet présente pour les sujets non diabétiques (1/1) par rapport à 6 sur 7 pour les sujets diabétiques.

Tableau 7: Comparaison de différents paramètres entre sujets diabétiques et sujets non diabétiques

Diabète type 2 (n = 42)	Sujets avec information disponible	Oui (n = 28)		Non (n = 14)		p-value
		Moyenne \pm DS	N, %	Moyenne \pm DS	N, %	
Paramètres						
Age (ans)	42/42	50.5 ± 7.4		42.8 ± 11.1		0.025
IMC (kg/m ²)	42/42	34.6 ± 5.5		37.6 ± 7.5		0.13
Tour de taille (cm)	13/42	129.4 ± 12.9		140.9 ± 11.0		0.11
Testostérone (nmol/L)	42/42	12.3 ± 4.5		13.4 ± 6.0		0.51
SHBG (nmol/L)	41/42	27.0 ± 11.9		28.6 ± 17.8		0.76
Cortisol (nmol/L)	42/42	273.5 ± 70.9		322.7 ± 133.8		0.13
Hémoglobine (g/L)	42/42	155.4 ± 8.6		148.9 ± 14.4		0.069
Hypertension	42/42		22/28, 79%		6/14, 34%	
Tabagisme	30/42		12/22, 55%		6/8, 75%	
Baisse énergie	13/42		5/6, 83%		6/7, 86%	
Trouble érectile	8/42		6/7, 86%		1/1, 100%	

IMC = indice de masse corporelle. HbA1c = hémoglobine glyquée. SHBG = sex hormone-binding globulin.

Discussion

La prévalence de l'hypogonadisme

La population de cette étude comprend surtout des sujets avec obésité de classe I et II, avec un nombre élevée de facteurs de risque cardiovasculaires (en particulier hypertension artérielle et diabète de type 2). La testostérone moyenne (12.7 nmol/L) est dans la norme (11-30 nmol/L) mais proche de la limite inférieure. Les symptômes d'hypogonadisme et le tour de taille ne sont souvent pas reportés dans les dossiers des patients et ne sont donc que partiellement représentatifs et donc une limitation de cette étude rétrospective.

Cette étude, qui repose essentiellement sur la composante biologique de l'hypogonadisme, suggère que l'hypogonadisme hypogonadotrope biochimique est fréquent chez les patients obèses ou en fort excès pondéral (43% pour l'ensemble de la population, 39% pour les prélèvements matinaux). A noter que la véritable définition d'hypogonadisme repose sur la combinaison de symptômes cliniques d'hypogonadisme et sur un taux plasmatique bas de testostérone (6). Les résultats de cette étude sont similaires à ceux trouvés dans la littérature. Par exemple, dans une étude transversale menée aux Etats Unis sur 1849 obèses, la prévalence des sujets avec testostérone abaissée est de 40% (12). Dans une autre étude, la prévalence de l'hypogonadisme sur une cohorte de 100 hommes avec obésité modérée ou sévère est de 45% (8).

Une étude conduite sur une population hollandaise de 149 obèses a trouvé une prévalence de testostérone totale abaissée (< 11 nmol/l) de l'ordre de 57.7% tandis que la prévalence de testostérone libre basse (< 0.225 nmol/l), utilisée pour la définition de l'hypogonadisme, a été de l'ordre de 35.6% (7). Cette étude suggère qu'il y a une grosse surestimation de l'hypogonadisme si la testostérone totale est utilisée pour définir l'androgénisme biologique. Cette discrépance est due à une diminution de la SHBG chez les obèses, à cause d'une inhibition du relargage hépatique de SHBG médiée par l'insuline. Cette étude recommande, chez les patients obèses, l'utilisation de la testostérone libre calculée ou mesurée, plutôt que la testostérone totale. Le dosage de la testostérone libre n'est pas une pratique courante au CHUV, car son dosage est soit techniquement compliqué (dialyse à l'équilibre) soit de faible exactitude (méthode radio-immunologique directe), selon la méthode choisie (13). Pour cette raison, dans notre analyse, la testostérone libre ainsi que la testostérone biodisponible ont été

calculées à partir des taux plasmatiques de testostérone totale et de SHBG (donnée disponible pour 41 sujets), en supposant un niveau d'albumine à la valeur médiane de la norme (43 g/L)*. Dans cette étude, la prévalence d'hypogonadisme biochimique sur la base d'un taux de testostérone libre abaissé (< 0.225 nmol/L) est de 27% (10/37). A noter que les intervalles de référence de la testostérone libre calculée ne sont pas standardisés. Le Free Androgen Index (FAI), c'est-à-dire le quotient testostérone/SHBG, constitue une autre alternative pour le calcul de la testostérone libre, mais est faiblement corrélé avec la testostérone libre chez les hommes (13).

La testostérone en corrélation avec d'autres paramètres

L'hypothèse initiale de cette étude est confirmée par la mise en évidence d'une corrélation négative entre testostérone et IMC. Cette tendance est bien décrite dans la littérature notamment chez les patients avec obésité de classe III (7). En effet, la moyenne de la testostérone chez les sujets avec IMC > 40 kg/m² est en-dessous des normes. Cela signifie que, selon notre définition, une grande partie des sujets de cette étude avec obésité de classe III est atteinte d'hypogonadisme d'un point de vue biochimique (testostérone < 11 nmol/L à n'importe quelle heure). Une diminution de la testostérone avec l'âge a été également démontrée et relatée dans la littérature (14).

Une corrélation positive, quoique non significative, entre le cortisol et la testostérone est objectivée mais n'est que partiellement interprétable car la valeur de cortisol dépend fortement de l'horaire de la prise de sang, au vu d'une sécrétion de cortisol suivant un rythme nyctéméral (15). De la même manière, la corrélation positive, statistiquement significative, entre testostérone et triglycérides n'est pas interprétable, du fait que seulement une partie des prises de sang a été faite à jeun. Une autre étude, ayant inclus seulement des prélèvements à jeun chez des patients obèses, a trouvé une corrélation négative entre testostérone et triglycérides, les hypogonadiques ayant un taux de triglycérides plus élevé (7).

Caractéristiques des sujets hypogonadiques

Pour toutes les caractéristiques qui ont été comparés, des tendances similaires sont retrouvées lorsqu'on analyse l'ensemble des sujets ou seulement les sujets avec prélèvements matinaux de testostérone.

* <http://www.issam.ch/freetesto.htm>

Comme prévu, en sachant que la testostérone diminue avec l'âge, les sujets hypogonadiques sont plus âgés, de façon statistiquement significative pour le groupe avec prélèvements matinaux ($p = 0.029$). Quant à l'IMC, on retrouve une tendance non significative pour des valeurs plus élevées chez les sujets hypogonadiques, ce qui corrobore notre hypothèse de départ.

L'HbA1c a une tendance, non significative, à être plus élevée parmi les sujets hypogonadiques ($7.8 \pm 2.3 \%$) par rapport aux sujets non hypogonadiques ($6.9 \pm 1.3 \%$). Selon une étude qui analyse la relation entre testostérone et diabète (9), un bas taux de testostérone chez des hommes sains est associé à un risque augmenté de développer une résistance à l'insuline et un diabète de type 2. Cette même étude affirme que la testostérone est négativement corrélée avec la résistance à l'insuline et l'HbA1c.

Les sujets hypogonadiques présentent une prévalence plus haute de facteurs de risque cardiovasculaires (diabète de type 2, hypertension, tabagisme), ainsi que plus de symptômes d'hypogonadisme (baisse d'énergie, trouble de la fonction érectile).

Le taux plasmatique de SHBG est plus bas, avec signification statistique ($p = 0.013$), dans l'ensemble des sujets hypogonadiques. Le taux de SHBG moyen reste toutefois dans la norme. Le niveau de SHBG est influencé par plusieurs facteurs vers le haut (âge, hyperthyroïdisme, taux élevée d'estrogènes, maladies hépatiques, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, médicaments antiépileptiques) ou vers le bas (IMC, résistance à l'insuline, diabète de type 2, hypothyroïdisme, excès de hormone de croissance, stéroïdes anabolisants et androgènes exogènes, glucocorticoïdes, progestatifs, syndrome néphrotique) (5,16,17). Le fait que les sujets hypogonadiques présentent des IMC plus élevés avec des profils glycémiques moins bien contrôlés contribue sûrement à la diminution de la SHBG. Il est à noter que le taux plasmatique de SHBG est un facteur de risque indépendant pour la survenue du diabète (18).

Une cortisolémie plus basse, qui reste toutefois dans la norme, est présente chez les sujets hypogonadiques. Ceci reflète probablement une variabilité physiologique du cortisol ou pourrait être associé à un trouble du rythme diurnal du cortisol précédemment décrit chez les obèses (19).

Pour ce qui est du profil lipidique, comme attendu, les sujets hypogonadiques ont un niveau de HDL plus bas. Le niveau de triglycérides n'est pas interprétable vu l'absence de prélèvements strictement à jeun.

Un autre point intéressant est retrouvé dans l'élévation relative mais non significative des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT) chez les sujets hypogonadiques. Dans le sous-groupe des prélèvements matinaux, l'augmentation d'ASAT rapproche le seuil de signification statistique ($p = 0.06$). Ceci pourrait être expliqué par le fait que le syndrome métabolique, dont l'obésité en fait partie, augmente le risque de développer une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) ou une stéato-hépatite non alcoolique (NASH) (20). Il n'y a pas d'études à l'heure actuelle qui analysent systématiquement la NAFLD et la NASH chez les sujets hypogonadiques.

La comparaison entre sujets diabétiques et non diabétique a montré que, malgré un IMC inférieur chez les diabétiques, leurs valeurs plasmatiques de testostérone ont une tendance à être plus basses. Ceci suggère qu'en plus d'un lien entre obésité et hypogonadisme, il en existe un autre entre diabète et hypogonadisme, qui est partiellement indépendant de l'IMC. Selon la littérature, la résistance à l'insuline est corrélée avec le taux plasmatique de testostérone (9,21,22). Cependant, les sujets diabétiques de notre population sont plus âgées par rapport aux non diabétiques, ce qui peut en partie expliquer les valeurs plus basses de testostérone, étant donné que la testostérone diminue avec l'âge (14). A noter que, dans cette étude, les taux plasmatiques de SHBG sont similaires entre les sujets diabétiques et non diabétiques.

Points faibles de l'étude et biais

Ce travail présente plusieurs limitations, principalement dues au fait qu'on a considéré comme patients hypogonadiques les sujets ayant un taux plasmatique abaissé de testostérone, indépendamment de l'heure du prélèvement et des symptômes d'hypogonadisme. En effet, la véritable définition de l'hypogonadisme exige une mesure matinale de la testostérone totale. De plus, dans la majorité des cas, les données relatives aux critères cliniques d'hypogonadisme n'étaient pas disponibles, à cause du design rétrospectif de l'étude, nous empêchant par conséquent d'évaluer la composante clinique d'hypogonadisme.

Deuxièmement, on n'a réussi à recruter qu'un faible nombre de personnes parmi les patients suivis à la consultation « obésité » du CHUV. Par conséquent, des sujets en excès pondéral sévère ont été inclus, alors qu'idéalement il serait préférable d'étudier uniquement des sujets atteints d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). En outre, l'inclusion des patients suivis à la consultation « diabète » du CHUV est un probable facteur confondant, la population diabétique étant très différente de la population obèse. Par exemple, les

sujets diabétiques avaient un IMC plus bas par rapport aux sujets recrutés par l'obésité. Ceci rend difficile et peu intuitive l'interprétation de l'HbA1c, vu que les sujets avec IMC plus bas étaient associés à une HbA1c plus élevée et vice-versa.

Un possible biais de sélection peut être reconnu dans la plus grande prévalence d'hypertension parmi les diabétiques, étant donné que dans cette population le dépistage de l'hypertension est plus fréquent par rapport au sujets non diabétiques (23).

Pour finir, la puissance statistique de cette étude est faible car le nombre de sujets inclus ($n = 42$) et le nombre de prélèvements matinaux de testostérone ($n = 23$) était bas. A cause d'un design rétrospectif de l'étude, on doit aussi rapporter que les données d'un tel sujet (notamment la testostérone, l'IMC et l'HbA1c) ne repartaient pas toujours la même date.

Points forts de l'étude

Le point fort principal de ce travail est la technique d'analyse de la testostérone par LC-MS. Parmi les 42 valeurs de testostérone, 38 (90%) ont été analysées par cette technique contre 4 (10%) valeurs mesurées par immuno-essai. A noter que toutes les analyses ont été effectuées avec un esprit critique dans le but de dépasser les faiblesses de notre méthodologie, par exemple en effectuant des analyses séparées pour l'ensemble de la population et le sous-groupe avec prélèvements matinaux de testostérone.

Implications cliniques

Les directives (guidelines) de la société américaine d'endocrinologie suggèrent aux cliniciens de mesurer le taux de testostérone des hommes avec un ou plusieurs symptômes ou signes d'hypogonadisme listés dans l'Annexe II. L'augmentation de l'IMC fait partie de ces critères (4,24). Ces directives proposent aux cliniciens d'envisager le dosage de la testostérone chez les patients obèses, même en absence d'autres symptômes d'hypogonadisme. Nos résultats, et notamment la haute prévalence d'hypogonadisme biochimique chez les sujets obèses de la région lausannoise, renforcent cette recommandation. De plus, il est démontré que suite à une perte pondérale ou à la chirurgie bariatrique, les taux plasmatiques de testostérone augmentent. Ceci peut suggérer qu'une bonne éducation des patients, avec changement du style de vie, peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de testostérone (7).

Conclusions

Ce travail confirme la prévalence élevée d'hypogonadisme hypogonadotrope chez les patients obèses, notamment dans l'obésité de classe III. Le taux de testostérone dans le sang est corrélé négativement au degré d'obésité (IMC). La présence d'un diabète constitue un facteur supplémentaire favorisant la diminution de la testostérone. En conclusion, il est important d'envisager une mesure matinale de la testostérone chez les sujets obèses, surtout s'ils sont diabétiques, même en absence d'autres symptômes suggérant un hypogonadisme.

Bibliographie

1. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10026):1377–96.
2. Diaz-Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, Wang C. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2009 Mar;21(2):89–98.
3. Fui MNT, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl*. 2014 Apr;16(2):223–31.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536–59.
5. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract*. 2010 May 1;64(6):682–96.
6. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123–35.
7. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med*. 2008 Mar;66(3):103–9.
8. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology*. 2016 Jan;4(1):62–7.
9. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Aug;9(8):479–93.
10. Bruce SJ, Rey F, Béguin A, Berthod C, Werner D, Henry H. Discrepancy between radioimmunoassay and high performance liquid chromatography tandem-mass spectrometry for the analysis of androstenedione. *Anal Biochem*. 2014 Jun 15;455:20–5.
11. Bermon S, Garnier PY, Hirschberg AL, Robinson N, Giraud S, Nicoli R, et al. Serum androgen levels in elite female athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4328–35.
12. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1186–92.

13. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 février;92(2):405–13.
14. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis Disruptions in Older Men Are Differentially Linked to Age and Modifiable Risk Factors: The European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2737–45.
15. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four Hour Pattern of the Episodic Secretion of Cortisol in Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971 Jul;33(1):14–22.
16. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977 Dec;45(6):1211–9.
17. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol.* 1981 Dec;53(4):499–511.
18. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1152–63.
19. Yu H, Xia F, Lam KSL, Wang Y, Bao Y, Zhang J, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. *Clin Chem.* 2011 May;57(5):691–700.
20. Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An Endocrine Perspective of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011 Oct;2(5):211–25.
21. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2011 Jan;8(1):272–83.
22. Taylor SR, Meadowcraft LM, Williamson B. Prevalence, Pathophysiology, and Management of Androgen Deficiency in Men with Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, or Both. *Pharmacotherapy.* 2015 Aug;35(8):780–92.
23. American Diabetes Association. (8) Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38 Suppl:S49–57.
24. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2002 Dec;8(6):440–56.

Annexes

Annexe I : Profil stéroïdien plasmatique

Les prélèvements de plasma ont été décongelés à température ambiante et centrifugés à 33000 g durant 5 min. Un aliquot du surnageant de 100 µL a été transféré dans un tube eppendorf de 1.5 mL. Un volume de 10 µL de standards internes est ajouté. Après dilution des échantillons avec du 5 % (w/v) acide phosphorique, les tubes sont de nouveau centrifugés. L'extrait est purifié par « solid phase extraction » (SPE) (Oasis MCX 96-well plate, Waters). Puis préparé pour être injecté.

Le spectromètre de masse à haute résolution utilisé est un Q-Exactive de chez ThermoFisher Scientific équipé en LC d'une colonne Acquity UPLC HSS T3 (Waters) chauffée à 80 °C. Les phases mobiles étaient de l'H₂O (Phase A) et du MeOH acidifié avec 0.005 % d'acide formique (Phase B). Le volume d'injection de l'échantillon était de 20 µL et le débit de colonne de 250 µL/min. Les acquisitions en MS ont été réalisées en mode full-scan, c'est-à-dire que nous nous sommes basés sur la masse exacte des stéroïdes à une résolution de 75'000 pour leurs détections.

Référence : Bermon S, Garnier PY, Hirschberg AL, Robinson N, Giraud S, Nicoli R, Baume N, Saugy M, Fénichel P, Bruce SJ, Henry H, Dollé G, Ritzen M. Serum androgen levels in elite female athletes. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov; 99(11):4328-35.

Annexe II : Symptômes et signes d'hypogonadisme

A : Symptômes et signes les plus spécifiques

- Développement sexuel incomplet ou retardé, eunuchoïdisme
- Diminution du désir sexuel (libido) et de l'activité sexuelle
- Diminution de l'érection spontanée
- Inconfort des seins, gynécomastie
- Perte de poils (pubaires et axillaires), diminution du rasage
- Testicules très petits (notamment < 5 ml) ou contractés
- Impossibilité d'avoir des enfants, absence ou faible nombre de spermatozoïdes
- Diminution de la taille, fracture à basse énergie traumatique, densité minérale osseuse basse
- Bouffés de chaleur, transpiration

B : Symptômes et signes moins spécifiques

- Diminution de l'énergie, de la motivation, de l'initiative et de la confiance en soi
- Humeur dépressive, sentiment de tristesse, dysthymie
- Diminution de la concentration et mémoire
- Trouble du sommeil, augmentation de l'envie de dormir
- Anémie modérée (normochrome, normocytaire, dans les normes féminines)
- Diminution de la masse musculaire et de la force
- Augmentation de la graisse et de l'indice de masse corporelle
- Diminution de l'activité et de la performance physique

Référence : Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2536–59.