



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Androgènes et risque cardio-vasculaire : série de cas dans les bases de pharmacovigilance française et canadienne.

Présentée et soutenue publiquement le 16 février 2017 à 18 heures
au Pôle Recherche, Salle 2 (Salle des thèses)

Par Thomas Rémy

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Delplanque Dominique

Monsieur le Professeur Deleplanque Denis

Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël Rochoy

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADAM	<i>Androgen Deficiency in Aging Male</i> (déficit en androgène chez l'homme adulte)
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ARV	Anti Rétro-Viraux
DALA	Déficit Androgénique Lié à l'âge
EI	Effet Indésirable
EIM	Effet Indésirable Médicamenteux
EMA	<i>European Medicine Agency</i> (Agence européenne du médicament)
FAI	<i>Free Androgen Index</i> (indice d'androgène libre)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
FdRCV	Facteur de Risque Cardiovasculaire
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> (lipoprotéine de haute densité)
HLGT	<i>High-Level Group Terms</i> (groupe de termes de haut niveau)
IC	Intervalle de confiance
IDM	Infarctus du Myocarde
IM	Intra-Musculaire
ISSAM	<i>International Society for the Study of the Aging Male</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> (lipoprotéine de basse densité)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd Ratio
PC	Per Cutané
PRAC	Comité pour l'éducation des risques en matière de Pharmacovigilance
PO	Per Os
RCV	Risque Cardio-Vasculaire
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
USA	United States of America
VIH	Virus de l'immunodéficience Humain

Table des matières

Résumé.....	1
Prologue	2
Introduction.....	3
Déficit androgénique lié à l'âge (DALA) : historique.....	3
Déficit androgénique lié à l'âge : définitions	3
Déficit androgénique lié à l'âge : diagnostic	4
Supplémentation par androgènes	5
Supplémentation par androgène et risque cardiovasculaire.....	6
Objectif.....	6
Matériel et méthodes.....	7
La pharmacovigilance	7
Bases utilisées :	7
la base nationale de pharmacovigilance française	7
Bases utilisées : la base de données libre du Canada.....	8
Étude épidémiologique descriptive rétrospective de type série de cas	9
Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion.....	9
Analyse statistique, traitement et présentations des données.....	9
Résultats	11
Discussion	15
Résultats principaux et comparaison à la littérature	15
Forces et limites	19
Perspectives.....	21
Conclusion	22
Références bibliographiques	23
Annexe 1 : Un bref historique du déficit androgénique et de la supplémentation.....	28
Annexe 2 : Questionnaire ADAM.....	30
Annexe 3 : Définition des imputabilités intrinsèque et extrinsèque (méthode d'imputabilité française).....	31
Annexe 4 : Critères d'imputabilité médicamenteuse selon l'OMS.....	33
Annexe 5 : Avertissement quant à l'utilisation de la base de données libre de canada vigilance	34
Annexe 6 : Synopsis étude « DALA et risque cardio-vasculaire ».....	38
Annexe 7 : Série de cas	40

Résumé

Introduction. Le Déficit Androgénique Lié à l'Age est une pathologie masculine de plus en plus citée dans les publications récentes. Le sur-risque cardiovasculaire de la testostérone fait débat : présent pour la FDA, absent pour l'agence européenne du médicament en 2015. Notre objectif était d'analyser l'association entre androgènes et pathologies vasculaires dans les effets indésirables rapportés dans des bases de pharmacovigilance.

Matériel et Méthode. Etude rétrospective de type série de cas dans les bases de pharmacovigilance française et canadienne sur la période 2005-2015. Les cas étaient définis comme l'association de la survenue d'un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde ou AVC) et la présence d'une testostérone dans le traitement des patients.

Résultats. Sur les 10 années analysées, 12 cas français et 6 cas canadiens (représentant 13 IDM et 5 AVC) ont été recensés, chez des hommes âgés de 55 ans en moyenne. Tous étaient douteux : des diagnostics différentiels étaient possibles (2,4 affections de confusion en moyenne par patient) et le risque cardiovasculaire global était élevé pour la majorité des cas.

Conclusion. Notre étude montre un très faible signalement d'effets cardiovasculaires sous testostérone, tous douteux. En attendant d'autres études, il semble raisonnable de tenir compte du terrain cardio-vasculaire et du risque cardiovasculaire global des patients candidats à l'hormonothérapie du déficit androgénique lié à l'âge.

Prologue

Le mythe de Tithon

Éos, Déesse de l'Aurore et fille de Zeus, aimait Tithon, un prince troyen.

Afin que leur bonheur soit sans fin, Éos demanda à son père l'immortalité pour son amant. Hélas, elle omit de demander la jeunesse éternelle...

Le temps fit son œuvre et Tithon devint un vieillard impuissant, se dessécha et ne devint plus qu'une voix.

Éos l'éloigna de sa demeure puis le transforma en cigale, afin d'entendre son chant pour l'éternité.

« Le dramatique de la vieillesse, ce n'est pas qu'on se fait vieux, c'est qu'on reste jeune »

Oscar Wilde

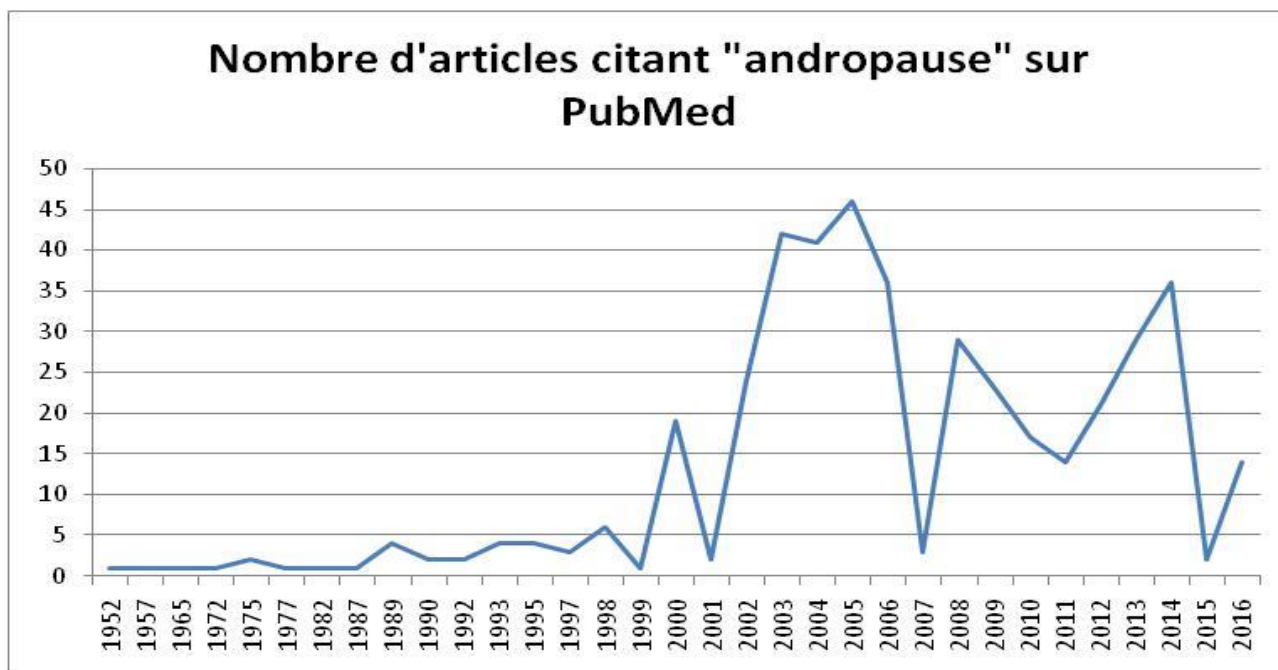
Introduction

Déficit androgénique lié à l'âge (DALA) : historique

La prise en charge du vieillissement a beaucoup évolué depuis les années 50 (1). Le déficit androgénique lié à l'âge (andropause) est apparu dans la littérature médicale à la fin des années 40 (2).

A la fin des années 50 (3), au milieu des années 60 (4), au milieu des années 70 (5) et à la fin des années 80 (6), la question de l'existence de l'andropause se posait toujours. Il a fallu attendre le milieu des années 90 pour que le sujet prenne de l'ampleur (figure 1).

Figure 1 : Nombre d'articles citant "andropause" sur PubMed entre 1952 et 2016



La supplémentation par testostérone a été possible à partir du milieu des années 30, initialement pour des « fatigues chez l'homme âgé » (1). Des patchs de testostérone sont apparus dans les années 90, dans le cadre d'un traitement du déficit androgénique lié à l'âge (Annexe 1) (1). En 2012, aux USA, les ventes de testostérones légales sous forme gels, patchs, tablettes, injectables auraient dépassé les 324 millions de dollars.

Déficit androgénique lié à l'âge : définitions

Selon l'*International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM), en 2002, le

déficit androgénique lié à l'âge (DALA) est « un syndrome biochimique associé à l'avancée en âge et caractérisé par une diminution des androgènes dans le sérum avec ou sans diminution de la sensibilité aux androgènes. Il peut induire une altération significative de la qualité de la vie et affecter de manière néfaste la fonction de plusieurs organes » (7,8).

Dans le cadre du déficit androgénique lié à l'âge, il n'y a pas de limites chiffrées univoques (1,9,10) ; l'objectif principal est à la préservation de l'autonomie (1,11).

Déficit androgénique lié à l'âge : diagnostic

Le maître symptôme du DALA est l'hypoandrie, regroupant plusieurs troubles (7,8,10) :

- troubles de la sexualité : troubles de la libido, dysfonction érectile (notamment diminution des érections nocturnes ou matinales dites réflexes ; érection plus longue à obtenir, détumescence plus rapide, allongement de la phase réfractaire), réduction du volume et faiblesse de l'expulsion de sperme (12).
- troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sudation excessive, troubles du sommeil et fatigabilité secondaire),
- troubles neuropsychologiques : perte de mémoire, troubles de l'attention, diminution manifeste des capacités d'orientation dans l'espace, irritabilité, asthénie, anorexie, baisse de l'élan vital ou humeur dépressive.

Tous ces symptômes sont aspécifiques, de développement insidieux, et doivent retenir l'attention du clinicien. Une évaluation par le questionnaire ADAM (*Androgen Deficiency in Aging Male*) peut être utile (Annexe 2) (8,13).

D'autres signes cliniques également non spécifiques peuvent être notés : (7,9,14–17)

- diminution de la masse musculaire (sarcopénie), parfois sévère (jusqu'à 40 %),
- obésité abdominale (associée à une augmentation de la graisse viscérale) voire syndrome métabolique (obésité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie),
- diminution de la pilosité (diminution de la fréquence des rasages),
- atrophie cutanée,
- gynécomastie,
- diminution de la densité minérale osseuse (ostéopénie voire ostéoporose)
- atrophie testiculaire.

Pour le diagnostic, en l'absence de recommandations officielles, il est conseillé de doser la testostéronémie biodisponible sur un prélèvement sanguin entre 8 h et 11 h du matin (pic),

déterminant la testostérone totale sérique (7,9). Le diagnostic de DALA est retenu en cas de :

- testostérone biodisponible < 4 nmol/L, deux fois a un mois d'intervalle (7,17,20) ;
- ou testostérone biodisponible < 4 nmol/L et testostérone libre calculée < 300 pmol/L (7,17,20).

Si ces taux sont bas après une deuxième détermination, il convient de doser de la LH/FSH, qui doivent être élevées pour éliminer une origine centrale (7,8,17,20,21).

Par ailleurs, ces symptômes aspécifiques peuvent évoquer un trouble thyroïdien (7) ou de la prolactinémie, qui sont donc à rechercher en cas d'hypogonadisme secondaire suspecté cliniquement ou en cas de baisse franche de la testostérone avec LH basse (19).

Supplémentation par androgènes

L'hypogonadisme biologiquement prouvé n'altère pas forcément la sexualité : un « psychisme positif » peut notamment permettre de compenser les troubles hormonaux. Par exemple, après un cancer de la prostate traité par anti-androgénique, 20 % des patients conservent une activité sexuelle, notamment grâce à la testostérone surrénalienne (22).

Avant d'envisager une supplémentation, lorsque celle-ci est souhaitée par le patient, un bilan préthérapeutique est recommandé (8) :

- hématicrite,
- bilan lipidique,
- bilan hépatique,
- glycémie à jeun,
- évaluation prostatique (score IPSS, toucher rectal et dosage du PSA total),
- ostéodensitométrie en cas de DALA profond ou de points d'appel cliniques.

Il est souhaitable de traiter le patient dès lors qu'il existe un ou plusieurs déficits dans les systèmes androgéno-dépendants (signes d'hypoandrie et ostéoporose principalement) (21) et un taux de testostérone inférieur à la normale ou anormalement bas. Le traitement ne se conçoit qu'après une information claire, loyale et appropriée sur les bénéfices et risques du traitement et sur la nécessité d'une surveillance.

La supplémentation du DALA est relativement récente, et des études de pharmacovigilance ont été menées pour suivre les effets indésirables associés.

Les androgènes ont notamment été associés à des troubles prostatiques (cancers prostatiques hormono-dépendant), des variations du bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL) et des variations de la masse grasse et de l'insulino-résistance (20).

Supplémentation par androgène et risque cardiovasculaire

Concernant le risque cardio-vasculaire, les résultats de récentes études montrent une discordance liée à l'exposition à la supplémentation en hormones mâles (23–30).

En Europe, l'EMA a conclu à l'absence de sur-risque vasculaire sous testostérone en mai 2015 (23).

Le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la testostérone a été réévalué par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, suite à de récentes publications en 2013 et 2014 suggérant un risque accru d'événements cardiovasculaires, notamment d'infarctus du myocarde, chez les hommes atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes ou d'accident vasculaire cérébral et traités par la testostérone. La revue des données réalisée dans ce cadre par le PRAC n'a pas confirmé d'augmentation du risque cardiovasculaire. Le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées a adopté la conclusion et les recommandations du PRAC par consensus le 21 novembre 2014.

Compte tenu des différences existant entre les pays européens sur les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCPs) des spécialités contenant de la testostérone, ceux-ci (et les notices) ont été modifiés en renforçant les libellés de l'indication thérapeutique, des précautions d'emploi et mises en garde et des effets indésirables.

De l'autre côté de l'Atlantique, en mars 2015, la FDA avait retenu un sur-risque cardiovasculaire sous testostérone (24).

Objectif

Devant la discordance entre les études européennes et américaine et afin de préciser l'augmentation de risque d'événement cardio-vasculaire parmi les patients traité par hormonothérapie substitutive en testostérone, notre objectif était de décrire les cas rapportés dans les bases de données de pharmacovigilance française et canadienne entre 2005 et 2015.

Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective de type série de cas à partir des observations enregistrées dans les bases de pharmacovigilance française et canadienne entre le 1er novembre 2005 au 1er novembre 2015.

La pharmacovigilance

La pharmacovigilance a quatre rôles principaux : informer sur la sécurité d'un médicament, signaler les effets adverses suite à l'utilisation de médicaments et produits à usage humain, évaluer les thérapeutiques et faire une expertise sur une situation clinique (31–36).

Bases utilisées : la base nationale de pharmacovigilance française

En France, l'Agence Nationale de Santé du Médicament oblige les professionnels de santé à signaler au centre régional de pharmacovigilance tout effet indésirable médicamenteux. C'est ainsi que sont relayées les informations entre les patients, les médecins et les autorités de santé. Le signalement peut se réaliser directement auprès du centre régional de pharmacovigilance (téléphone, courrier électronique ou papier, site internet) ou sur le site internet de l'Agence Nationale de Santé du Médicament, qui relaie alors au centre régional de pharmacovigilance correspondant (32,33,35,37).

Le recueil des données s'appuie sur la base nationale française de pharmacovigilance, qui recense tous les effets indésirables notifiés aux 31 centres régionaux de Pharmacovigilance depuis 1985. Les effets indésirables sont codés selon la classification internationale MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) (38–41). Les pharmacologues valident et quantifient la relation causale entre la prise médicamenteuse et l'évènement sur des critères chronologiques, séméiologiques et bibliographiques, selon la méthode d'imputabilité française publiée en 1978 et actualisée en 1985 par Bégaud *et al.* (42–44). L'imputabilité médicamenteuse intrinsèque comporte les critères chronologiques et séméiologiques et l'imputabilité médicamenteuse extrinsèque est formée par les critères bibliographiques (Annexe 3).

Les professionnels de santé peuvent également solliciter l'aide des pharmacologues du centre régional de pharmacovigilance : analyse d'ordonnance, prescription dans une situation à risque ou obtention d'informations sur un médicament.

Au niveau européen, les centres de pharmacovigilance nationaux sont coordonnés par l'EMA (*European Medicine Agency* – Agence Européenne des médicaments) (46). Au niveau mondial, les fichiers sont transmis à l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) (35).

Bases utilisées : la base de données libre du Canada

Au Canada, la pharmacovigilance est réglementée par la *Direction des produits de santé commercialisés* de la *Direction générale des produits de santé et des aliments* de Santé Canada (Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé), qui élabore « *le Règlement sur les aliments et drogues* » et « *les lignes directrices* ». La pharmacovigilance s'intègre dans le cadre du programme « Canada Vigilance » (46).

En l'absence de dispositions particulières dans le règlement, Santé Canada a élaboré des lignes directrices à l'attention des professionnels de la santé et des consommateurs afin de les guider dans la procédure de déclaration : celle-ci est réalisée sur une base volontaire, mais est obligatoire pour les détenteurs d'AMM (laboratoire) selon une procédure très précise (46).

Les effets indésirables sont également codés selon la classification internationale MedDRA (38–41).

L'imputabilité y est déterminée selon la méthode dite OMS, basée en grande partie sur 3 considérations (Annexe 4) (47) :

- la relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable,
- la probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes),
- la présence ou absence d'autres causes.

La base de pharmacovigilance canadienne, via son serveur en ligne « MedEffect Canada », présente l'intérêt d'un accès libre pour le grand public en ce qui concerne uniquement le nombre de déclarations d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) particulier, lié à un médicament précis, sur une période donnée (46,48).

L'information contenue dans la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance est accessible sous réserve de citer la source et d'y joindre

l'avertissement reproduit en Annexe 5.

Étude épidémiologique descriptive rétrospective de type série de cas

La méthode par série de cas décrit des cas comparables entre eux, mais sans comparaison avec un groupe témoin ou un autre groupe de cas. Elle a pour but de générer des hypothèses médicales en regroupant des observations similaires et recueillir des données scientifiques pour formaliser un « phénomène intuitif » — par exemple sur une nouvelle maladie, un nouveau traitement, des nouvelles pratiques ou prise en charge (49,50).

Recueil des données : critères d'inclusion et d'exclusion

Dans la base française, nous avons inclus toutes les déclarations concernant des hommes supplémentés en testostérone (pour DALA ou non), consécutivement enregistrées entre le 1er novembre 2005 et le 1er novembre 2015 avec l'effet suivant : troubles artériels coronaires (= infarctus du myocarde) et/ou troubles vasculaires du SNC (= accidents vasculaires cérébraux). Nous avons exclus les cas enregistrés par les laboratoires.

Nous avons étudié les produits de substitutions couramment utilisés en France : Enantate de testostérone IM (ANDROTARDYL) Undécanoate de testostérone IM (NEBIDO) PO (PANTESTONE), testostérone par voie cutanée (TESTOPATCH, ANDROGEL), androstanolone par voie cutanée (ANDRACTIM).

La réalisation de cette étude a été validée par les centres régionaux de pharmacovigilance français après diffusion du synopsis d'étude le 1^{er} novembre 2015 (Annexe 6). La requête dans la base nationale a été réalisée par le Docteur Johana Béné, le 19 janvier 2016.

Dans la base canadienne (MedEffect Canada, Santé Canada), les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques.

Analyse statistique, traitement et présentations des données

Les caractéristiques individuelles pertinentes quant à l'objectif primaire de l'étude

étaient :

- l'âge moyen des patients,
- le délai moyen pour l'apparition de l'effet recherché,
- le nombre et la proportion des différents effets indésirables étudiés,
- les affections ou traitements de confusion,
- les différents scores d'imputabilité selon la méthode d'imputabilité française (base française) ou la méthode OMS (base canadienne),
- le nombre de cas où le médicament a été arrêté (épreuve de *dechallenge*),
- le nombre de cas où le médicament a été poursuivi ou repris (épreuve de *rechallenge*).

Nous avons réalisé des analyses descriptives univariées sur Excel 2016 (Microsoft®). Les résultats quantitatifs sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart-type ; les résultats qualitatifs sous la forme nombre (pourcentage).

Résultats

Entre 2005 et 2015, nous avons recensé 563 816 cas d'effets indésirables médicamenteux dans la base française, dont 11 151 infarctus du myocarde et accidents vasculaire cérébraux (HLGT troubles artériels coronaires et HGLT troubles vasculaire du SNC). Sur la même période, 260 cas d'EIM survenus sous testostérone étaient notifiés dont 12 cas de troubles vasculaires coronaires et SNC (soit 0,1 % des troubles coronaires et vasculaires du SNC enregistrés dans la base).

Dans la base canadienne, les données globales n'étaient pas spécifiées sur la période ; 6 observations de troubles vasculaires coronaires et SNC sont survenus sous testostérone pendant la période.

Au total, 18 observations d'évènements cardiovasculaires sous testostérone ont donc été enregistrées dans les bases françaises et canadiennes, quelle que soit la voie d'administration employée. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 1 ; les cas sont décrits en Annexe 7.

Dans notre étude, aucun décès n'a été signalé suite aux évènements cardio-vasculaires étudiés ici.

Les médicaments supplémentaires renseignés dans la base française (n = 15) étaient des classes suivantes : antihypertenseurs (n = 1), AVK (n = 1), anti-arythmique (n = 1), statine (n = 1), vasodilatateurs périphériques (n = 3), anti parkinsoniens (n = 1), bronchodilatateur (n = 1), traitement de l'hyperprolactinémie (n = 1), antirétroviraux du VIH (n = 3), antibiotique (n = 1), antiparkinsonien (n = 1), insuline et anabolisant pour le bodybuilding (n = 1).

Pour la base canadienne, seul un cas était renseigné, sous Adderal[®], connu pour être arythmogène (allongement QT-torsade de pointe, hypertenseur, hyperplasiant intimal) (51).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS		BASE FRANCAISE (n = 12)	BASE CANADIENNE (n = 6)
Age moyen		54,8 ans	NA (n = 1 : 81 ans)
Délai moyen entre le début du traitement et l'apparition de la pathologie		1010 jours	1825 jours (n = 3)
Délai médian		3285 jours (min : 1 jour – max : 6571 jours)	2007 jours (n = 3)
Nombre d'IDM		7 (58,3 %)	6 (100 %)
Nombre d'AVC		5 (41,7 %)	0 (0 %)
Critères sémiologiques (n = 18)*	S1	14/18 (77,8 %)	Méthode d'imputabilité française non utilisée au Canada
	S2	4/18 (22,2 %)	
	S3	0/18 (0 %)	
Critères chronologiques (n = 18)*	C1	13/18 (72,2 %)	
	C2	5/18 (27,7 %)	
	C3	0/18 (0 %)	
Imputabilité intrinsèque (n = 18)*	I1	18/18 (100 %)	
	I2	0/18 (0 %)	
	I3	0/18 (0 %)	
Imputabilité bibliographique (n = 18)*	B1	0/18 (0 %)	
	B2	10/18 (55,6 %)	
	B3	8/18 (44,4 %)	
Score OMS		12 suspects (100 %)	6 suspects (100 %)
Nombre de traitements arrêtés		5 (n = 7)	NA
Nombre de traitements poursuivis		2 (n = 7)	NA
Nombre de cas où la testostérone était le seul médicament incriminé		3/12 soit 25 %	NA
Nombre moyen de médicaments associés par patient		1,25	NA (n = 1)
Nombre moyen d'affections de confusion par patient		2,42	NA (n = 1)
Nombre de troubles coronaires et vasculaires du SNC par rapport au total des EI de chaque molécule	Testostérone	12/260 soit 4,6 %	NA
	Enanthate de T.	3/71 soit 4,2 %	NA
	Androgel	2/7 soit 28,6	NA
	Undecanoate de T.	5/30 soit 16,7 %	NA
	Testopatch	0/1 soit 0 %	NA
	Androstenolone	0/11 soit 0 %	NA
	Autres testostérones	2/140 soit 1,4 %	NA

NA : Non applicable ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral

*Pour les 12 cas français, pendant la durée de l'étude, 3 cas prenaient plusieurs médicaments devant être analysés: le cas 2 avec 2 testostérones, le cas 4 avec 2 testostérones et le cas 12 avec 5 testostérones. Au total, 18 critères S, 18 critères C, 18 scores I et 18 scores B ont été comptabilisés et traités statistiquement.

Les 7 infarctus du myocarde étaient décrits ainsi :

- **cas 1** : coronaropathie extrêmement sévère sans solution de revascularisation,
- **cas 2** : occlusion de l'artère interventriculaire traitée par angioplastie-stent,
- **cas 3** : IDM inaugural étendu traité par angioplastie,
- **cas 4** : coronaropathie sévère tri-tronculaire avec sténoses multi-étagées,
- **cas 5** : IDM inférieur sur méga-artère coronaire droite très athéromateuse,
- **cas 6** : IDM sur artère coronaire droite sténose à plusieurs niveaux,
- **cas 12** : maladie coronarienne bi-tronculaire avec aspect de thrombi sur artères saines.

Les 5 AVC étaient décrits ainsi :

- **cas 7** : AIT à répétition avec 2 épisodes de paralysie du bras droit, une paralysie faciale homolatérale et parésie du membre inférieur droit durant une heure,
- **cas 8** : ictus amnésique,
- **cas 9** : ictus amnésique post-coïtal,
- **cas 10** : AIT avec dysesthésie du membre supérieur gauche avec cervicalgies,
- **cas 11** : AVC hémorragique frontal gauche avec plusieurs saignements d'âge différents (troubles phasiques et syndrome frontal)

Les posologies des suppléments utilisés en accord avec les résumés des caractéristiques des produits pour 17 patients. Un patient utilisait les androgènes comme stéroïdes anabolisants non médicalement prescrits.

Néanmoins, il existait au total 3 cas ayant reçu plusieurs types de testostérones de manière concomitante, évoquant un effet synergique dans la survenue des événements étudiés :

- **Cas 2** : début 2 mois avant l'évènement d'un traitement de substitution par testostérone orale (pantestone) puis local (androgel). Les délais exacts, chevauchements et doses n'étaient pas spécifiés. Chaque molécule était cotée I1/B2
- **Cas 4** : prenait le Noréthandrolone Nilevar® depuis 15 ans et de l'Androtardyl® depuis 4 mois à 50 mg par mois, rapidement augmenté à 100 mg par mois (délai non précisé). Le Noréthandrolone Nilevar® a été arrêté après l'évènement et l'Androtardyl® majoré (sans précision). Chaque molécule était cotée I1/B2.
- **Cas 12** (mésusage sans prescription médicale, bodybuilding) : a cumulé ces 5 stéroïdes anabolisants différents pendant plusieurs années, sans précision sur les

durées : dianabol®, parabolan®, propionate de testostérone, primobolan®, decadurabolin® (doses non connues). Chaque molécule était cotée I1/B3

Les effets liés aux arrêts/reprises des traitements par testostérone n'étaient pas renseignés, il n'a pas été possible de conclure sur les épreuves de type « *dechallenge / rechallenge* ».

Parmi ces 18 cas, la plupart avaient des pathologies intercurrentes :

- **Cas 3** : séropositivité VIH ancienne et trithérapie ARV, connus pour être tous deux pourvoyeurs d'évènements cardio-vasculaires (52–56).
- **Cas 4** : jeune patient de 20 traité par Noréthandrolone Nilevar®, non pas dans le cadre d'un DALA mais d'une stimulation de l'hématopoïèse dans l'insuffisance rénale chronique (ici dans le cadre d'une maladie de Fanconi). Le Noréthandrolone Nilevar®, pris pendant 15 ans, a été arrêté après l'événement.
- **Cas 12** : jeune patient de 33 ans, en mésusage de 5 stéroïdes anabolisants de manière concomitante et prolongée, sans surveillance médicale, associée à un régime hypercalorique a environ 8000 Kcal/j, dans le cadre du bodybuilding
- **Cas 2** : tumeur maligne pituitaire traitée pour hypogonadisme et hyperprolactinémie,
- **Cas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11** : ces 10 patients présentaient tous une ou des pathologies ou FDRCV augmentant le RCV global des patients ayant concourus a la survenu des EIM étudiés ici.
- **Cas 4 et 11** : contextes poly pathologiques liés à des maladies rares (maladie de Fanconi et fasciite à éosinophile ; hémochromatose) ayant pu favoriser l'existence d'un risque cardiovasculaire élevé chez ces patients.

En moyenne, chacun de ces patients présentait 2,25 affections de confusion notifiées et rapportées dans la base nationale de pharmacovigilance.

Pour le cas 10, l'EIM étudié est survenue sans notion de pathologie, traitement, risque cardiovasculaire élevé préalable. Pour ce même cas, le dosage moyen de la testostéronémie plasmatique était de 22,7 pg/ml sur 3 ans à raison de deux prélèvements par an. Cette moyenne est comprise dans les normes pour une testostéronémie totale et libre entre 8h et 11h.

Discussion

Résultats principaux et comparaison à la littérature

Sur 10 ans, 7 cas d'IDM et 5 cas d'AVC survenus chez des patients âgés de 55 ans en moyenne et prenant de la testostérone ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance française, et 6 cas d'IDM dans la base canadienne.

Le délai moyen de survenue de l'effet indésirable était de 3 à 5 ans dans les deux bases. Les médicaments ont été arrêtés dans 5 des 12 cas français, poursuivis dans 2 cas (information non connue dans 5 cas).

Le risque cardiovasculaire global des patients était clairement élevé pour 11 des 12 cas français, cette donnée n'a pu être évaluée pour les cas canadiens du fait d'un manque de renseignements. Ainsi, tous les cas relevés avaient une imputabilité intrinsèque douteuse.

Concernant le risque cardiovasculaire des patients sous testostérone

Concernant le risque cardio-vasculaire, les résultats de récentes études montrent une discordance liée à l'exposition à la supplémentation en hormones mâles (23–30). En Europe, l'EMA a conclu à l'absence de sur-risque vasculaire sous testostérone en mai 2015 (23). Aux USA, quelques mois auparavant, mars 2015, la FDA avait retenu un sur-risque cardiovasculaire sous testostérone (24).

Notre étude montre qu'il y a très peu de cas d'évènements cardiovasculaires déclarés sous testostérone en France et au Canada ; lorsqu'ils sont présents, ces cas sont « douteux » en raison de diagnostics différentiels très plausibles. Comme dans notre étude, la littérature semble davantage en faveur d'une absence de risque (57,58), voire d'un effet protecteur de la supplémentation par androgène notamment chez l'homme âgé avec maladie cardiovasculaire ou avec facteurs de risque cardiovasculaire (59). Dans une étude, l'incidence de l'IDM et la mortalité étaient même plus bas dans le groupe « testostérone normalisée » que dans le groupe avec DALA non supplémentée (OR = 0,76 [0,63 – 0,93]) (26). Néanmoins, les différentes études insistent sur la nécessité de large essais prospectifs randomisés comparant l'impact des thérapies de remplaçant en testostérone sur, à la fois, les hommes sans et avec maladies ou facteurs de risques cardiovasculaires avant d'émettre une recommandation de grade élevé (60).

D'autres études montrent que même après ajustement sur les principaux facteurs de risque d'athérosclérose, la testostérone endogène n'est pas liée à la survenue d'AVC ou

maladie ischémique cérébrale (61).

Pour d'autres auteurs, la substitution ne devrait s'utiliser qu'avec prudence devant l'imprécision persistante quant à son rôle dans les événements cardiovasculaires majeurs et l'athérogénèse, ou la présence d'association significative chez des patients âgés vétérans hospitalisés pour angiographie (62,63,64).

Une récente publication incluant six revues systématiques avec méta-analyse présente le même débat : chez les hommes de 18 ans et plus, ils ne retrouvaient pas d'association significative entre testostérone exogène et événements cardiovasculaires. Néanmoins une analyse en sous-groupes pour les hommes de 65 ans et plus traités par testostérone orale retrouvait une association significative dans la première année de traitement. De plus, une autre méta-analyse retrouvait une association positive chez les hommes de plus de 18 ans : OR = 1,54 (IC95% [1,09 – 2,18]) (65,66). La discordance des récentes revues de la littérature pourrait s'expliquer par les différences dans les objectifs, la qualité, la durée, les méthodes analytiques ainsi qu'au manque de puissance des études sur le sujet, dont l'issue reste un phénomène rare (65,66).

Concernant le délai de survenue de l'effet indésirable

Dans une cohorte rétrospective de 2014 avec 8709 patients sous hormonothérapie pour déficit gonadotrope, après réalisation d'une coronarographie, il n'y avait pas d'augmentation significative du risque d'évènements avec la testostérone : 10,1 % dans le groupe traité, versus 21,2 % dans le groupe contrôle, à 3 ans (29). La différence relative de risque n'augmentait pas significativement avec la durée d'exposition sur les 3 premières années.

Or, dans notre étude, nous trouvons que l'effet indésirable survient en moyenne entre 3 ans (base française) et 5 ans (base canadienne), laissant penser qu'un suivi long est nécessaire pour montrer un sur-risque.

Concernant l'âge des patients à la survenue de l'effet indésirable

En France, dans des études épidémiologiques de 2011 et 2016, l'âge moyen de la survenue des événements cardio-vasculaire (IDM et AVC) est environ de 65 ans (68). Pour l'IDM, il est de 63 ans chez les hommes ; son incidence augmente avec l'âge : 0,13 % entre 35 et 44 ans, 0,35 % entre 45 et 54 ans, 0,75 % entre 55 et 64 ans, 1,03 % après 65 ans (69). De plus l'incidence des hospitalisations a augmenté de 11,3 % pour l'IDM entre 2008 et 2013 et 18,4 % pour l'AVC entre 2002 et 2013 pour les patients de moins de 65 ans ; pour

l'IDM la tranche d'âge des 45–54ans était la plus impactée par ces augmentations (67).

Concernant les AVC, dans une étude de 2006, l'âge était le facteur de risque le plus important : après 55 ans, pour chaque tranche d'âge de 10 ans, les taux d'AVC étaient multipliés par 2 (69).

Les âges des patients de notre étude semblent proches de la répartition de l'âge des patients atteint d'IDM et d'AVC dans la population générale.

Concernant l'imputabilité extrinsèque cotée par les pharmacologues : androgène hors DALA

Les scores d'imputabilité extrinsèques, était majoritairement des B2 (56 %) ce qui rappelle que l'EIM étudié est « non notoire » (34,42–44).

Dans la littérature, le risque accru d'évènements cardiovasculaire en cas de privation de testostérone dans les suites du traitement du cancer de la prostate (30,79,80) suggère un effet protecteur de la testostérone chez l'homme âgé.

D'autre part, les conséquences des modifications métaboliques liées à l'hypogonadisme spontané (c'est-à-dire non induit par la thérapeutique) ont déjà été montrées (20,73) :

1. Réduction de la sensibilité à l'insuline : à glycémie équivalente, l'insulinémie à jeun s'élève significativement trois mois après l'initiation de la thérapeutique chez 63 % des hommes traités par blocage androgénique pour cancer de la prostate (73–75).
2. Une observation est apportée par la cohorte danoise (30,76) de l'étude multicentrique européenne Monica, centrée sur l'épidémiologie de la maladie ischémique, qui s'est attachée à étudier les corrélations entre lipides et hormones sexuelles. Dans un échantillon de 508 hommes de 41 à 72 ans, les dosages d'œstradiol, de testostérone, de SHBG et du rapport de ces 2 derniers (défini comme le FAI pour Free Androgen Index) n'ont établi aucune corrélation entre ces hormones et le cholestérol total et LDL-cholestérol. En revanche, les triglycérides se réduisent quand les taux de testostérone et de SHBG s'élèvent mais augmentent proportionnellement avec le FAI. Le HDL se profile en miroir, s'élevant avec les taux hormonaux et se réduisant en proportion au FAI. Se définit ainsi un profil proathérogène associant un HDL abaissé, des triglycérides élevés avec un taux abaissé de testostérone, de SHBG et une élévation du FAI.

Dans une cohorte de 3443 hommes âgés de 74 à 81ans, dont les caractéristiques ont été analysées après ajustement pour l'âge, le tour de taille, les comorbidités, le tabagisme, l'existence ou non d'un diabète, l'activité physique, la consommation d'alcool, les

traitements par aspirine ou clopidogrel, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, Yeap et al. (77) ont montré que le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'un accident ischémique transitoire était deux fois plus élevé lorsque le taux de testostérone plasmatique totale ou libre était bas, sans que les taux plasmatiques de LH ou de *sex hormone-binding globulin* (SHBG ou TeBG) ne soient des marqueurs de ce risque.

Concernant l'absence de cas létaux dans notre étude

Dans la cohorte du *Rancho Bernardo Study*, suivie sur plus de 10 ans, Laughlin et al. ont mis en évidence un risque de décès 1,7 fois plus élevé chez les hommes dont le taux de testostérone plasmatique à l'entrée dans l'étude était le plus bas. Les causes cardiovasculaires de décès se situaient au premier rang (78).

Concernant les cas atypiques dans notre étude

En raison du faible nombre de signalements sur la période de 10 ans, notre étude n'est donc pas en faveur d'un sur-risque cardiovasculaire, comme mentionné par l'EMA (23).

Un cas est survenu en absence d'autre médicament ou d'affection confondante : le cas 10 (AVC à 48 ans), sans notion de pathologies, traitements ou facteur de risque cardiovasculaire. La non notification des traitements et de l'anamnèse évoquent néanmoins un biais d'information lors de la déclaration.

Nous mettons également en évidence 2 cas de patients jeunes, atypiques pour l'indication étudiée, supplémentés pour déficit androgénique non lié à l'âge mais à des pathologies ou situations rares ou particulières (cas 4 et 12) :

1. Le premier, âgé de 33 ans, évoque un surdosage prolongé en stéroïdes anabolisant, le rapprochant d'un cas de dopage. Les effets toxiques des anabolisants androgéniques, pour les doses utilisées par les athlètes, ont surtout été évalués à l'aide de cas cliniques. Wynn et al. ont conduit une expérience chez 7 patients recevant 20 mg/jour de Dianabol pendant 30 jours : ils ont mis en évidence une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie ainsi qu'une diminution de la tolérance au glucose avec une résistance à l'insuline pouvant suggérer un effet-dose toxique des stéroïdes anabolisants aux doses supra-physiologiques (79,80). De plus, pour ce patient de 33 ans, la notification de thrombus bi-tronculaire sur artères saines évoque un possible rôle thrombogène des stéroïdes anabolisants par polyglobulie, stimulation de l'agrégation plaquettaire (majoration de leur sensibilité au collagène et diminution de l'activité fibrinolytique) (81,82).

2. L'autre patient, malgré son jeune âge (20 ans) évoque un lit vasculaire précaire sur terrain dysmétabolique (diabète dyslipémie hémochromatose secondaire terrain dysmétabolique maternel) probablement dû aux complications et traitements de la maladie de Fanconi (maladie autosomique récessive des tubules proximaux impliquant une insuffisance rénale avec anémie, thrombopénie, des désordres rénaux et métaboliques, endocrinopathie diverses et complications des transfusion à répétition) (83–85).

Forces et limites

La méthode par série de cas décrit une série de cas comparables, mais sans comparaison avec un groupe témoin ou un autre groupe de cas (méthode cas/non-cas par exemple). Elle permet d'examiner une intuition médicale, trouver des pistes de recherches et des signaux de santé. L'utilisation de deux vastes bases de données sur 10 ans a permis de couvrir une période large d'investigations, et un très grand nombre de patients – indispensable pour un effet jugé rare.

Pour la base française, le recueil de données est effectués par les pharmacologues, et les cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance sont revus avant enregistrement et validés selon la méthode d'imputabilité française (critères sémiologiques, chronologiques et bibliographiques).

Notre synopsis d'étude a été relu et validé par les centres régionaux français de pharmacovigilance.

Néanmoins, la sous-notification des effets indésirables aux centres de pharmacovigilance est bien connue : devant la nouveauté de la prise en charge du DALA et de sa thérapeutique, il est légitime de craindre un défaut de notification important. De plus, la faible utilisation de la médication par dérivés testostéroniques en pratique courante complique l'analyse les concernant. En effet, 10 à 20 % des effets indésirables sont déclarés spontanément aux centres régionaux de pharmacovigilance (31). Néanmoins, avec seulement 12 cas français douteux sur 10 ans, une toxicité cardiaque nulle ou faible de l'exposition à la supplémentation en testostérone reste probable.

Pour la base canadienne, le recueil de données étant en accès libre, nous avons tenu compte des faits suivants :

- les données présentées ne correspondaient, dans la mesure du possible, qu'aux observations et aux opinions de la personne ayant effectué la déclaration et ne

correspondaient pas à l'évaluation par Santé Canada de l'association entre le produit de santé et les effets indésirables.

- les données y sont recueillies principalement à l'aide d'un système de surveillance spontané, dans lequel les effets indésirables présumés des produits de santé sont déclarés aux détenteurs de l'autorisation de mise en marché (fabricants) et à Santé Canada par notification volontaire des praticiens libéraux et ou hospitaliers
- peu de données étaient renseignées quant aux caractéristiques des patients (Age, pathologies interférentes et affections confondantes, traitement en cours).

Il n'existait donc pas de contrôle par des pharmacologues confirmés comme pour la base française, entraînant donc un biais d'information.

Nous ne pouvons exclure un biais de classement, lié à de possibles divergences de classement des événements cardio-vasculaires. Toutefois, cet effet ne peut être majeur tenu compte de l'univocité et du faible nombre des termes choisis.

Aucun dosage fiable de la testostéronémie n'était renseigné, ne permettant aucune conclusion quant à d'éventuels effets de surdosages, sous-dosages ou quant à l'efficacité réelle des thérapeutiques.

Plusieurs biais de confusion étaient possibles :

- l'âge auquel un DALA sera supplémenté correspond à l'âge principal de survenue des troubles cardiovasculaires,
- les pathologies intercurrentes étaient présentes dans 10 cas sur 12
- 11 patients sur 12 présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires,
- les médicaments associés étaient présents dans 9 cas sur 12

Les effets synergiques avec d'autres thérapeutiques et les pathologies intercurrentes n'ont pu être exclus.

Le faible nombre de cas (uniquement 12 cas français et 6 cas canadiens) et le caractère douteux de ces cas n'a pas permis d'envisager une étude d'association de type cas/non-cas.

La méthode par série de cas ne permet pas conclure à une relation (il n'y a pas de groupe de comparaison) ou à une incidence ou prévalence du cas dans la population générale.

Par ailleurs, il n'a pas été possible de consulter d'autres bases de pharmacovigilance :

- concernant les USA : la demande à faire à la FDA sur leur site (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/foi/FOIRequest/requestform.cfm>) est restée

sans réponse.

- concernant les Pays-Bas : la base est libre, comme celle du Canada, mais n'exprime ses données qu'en pourcentage par tranches d'âges, inexploitable pour notre étude
- concernant la Belgique : notre demande pour accès à la pharmacovigilance belge est restée sans réponse.

Perspectives

Notre étude de cas dans 2 bases de pharmacovigilance ne semble pas en faveur d'un sur-risque cardiovasculaire de la supplémentation en testostérone, comme mentionné dans les études de l'EMA. Néanmoins, pour évoquer une relation, d'autres types d'études analytiques restent nécessaires (38).

L'évaluation de la causalité doit inclure des facteurs tels que les associations temporelles, la contribution possible de médicaments ou de thérapies concomitantes, une maladie sous-jacente et les antécédents médicaux du patient. Un recul à 3 ou 5 ans semble nécessaire.

Des études observationnelles de pharmaco-épidémiologie comparative évaluant les événements cardio-vasculaires survenant sur DALA supplémenté dans un groupe à risque cardiovasculaire global bas versus élevé permettraient de préciser le rôle du terrain vasculaire lors de l'apparition desdits événements (60).

Un suivi à long terme d'une population de patients traité permettrait de préciser la nocivité ou les bénéfices cardiovasculaires de la thérapie de remplacement en testostérone. En ce sens, la cohorte prospective multinationale RYHME, conduite par le New England Research Institutes prévoit d'obtenir des données d'un suivi de 10 ans de patients hypogonadiques supplémentés sur 25 sites dans 6 pays européens (57). Pour répondre à la discordance des recommandations américaines et européennes concernant les remplacements en testostérone, une analyse intermédiaire à 3 ans concernant les événements cardio vasculaire, parue en octobre 2016, ne conclue pas à un sur-risque.

Il serait également intéressant de pouvoir comparer le taux de survenue des événements cardio-vasculaires en fonction des différentes molécules et voie d'administration (dérivés en gel/per cutané, enanthate de testostérone/voie IM, undecanoate de testostérone/voie PO).

Conclusion

Le sur-risque cardiovasculaire de la testostérone fait débat : présent pour la FDA, absent pour l'EMA. Dans notre étude sur les bases de pharmacovigilance françaises et canadiennes analysées entre 2005 et 2015, nous n'avons mis en évidence que 18 cas rapportés, tous douteux (délai de survenue de 3 à 5 ans, diagnostics différentiels possibles dans la majorité des cas), chez des hommes de 55 ans en moyenne dont le risque cardiovasculaire global était élevé pour la majorité des cas.

Des enquêtes scientifiques supplémentaires sont nécessaires pour chercher une association entre le produit de santé et l'effet indésirable. Il reste nécessaire de préciser et confirmer l'innocuité ou la nocivité de la testostérone dans son indication pour traiter le DALA.

En pratique, la prudence reste nécessaire dans la prescription et le suivi des patients sous testostérone, du fait d'un doute sur le rôle exact de la supplémentation dans la survenus des évènements cardio-vasculaires (inoffensif, délétère ou protecteur selon les études). Il semble raisonnable de tenir compte du terrain cardio-vasculaire et du risque cardiovasculaire global des patients candidats à l'hormonothérapie du DALA.

Références bibliographiques

1. Tostain J, Rossi D. Le déficit androgénique lié à l'âge: une maladie neuro-endocrine. *Prog Urol.* 2004;14:627–9.
2. Weryha G, Angelousi A, Diehdiou D, Cuny T. Androgènes et os. *Presse Médicale.* févr 2014;43(2):180-5.
3. Fernandez Cruz A. [Clinical and pathological aspects of the andropause]. *RevléricaEndocrinol.* févr 1957;4(19):89-99.
4. Vignalou J, Bouchon JP. [Is there an andropause?]. *Rev Prat.* 21 mai 1965;15(15):2065-70.
5. Franchimont P. [The andropause: slander or calumny? The andropause]. *Rev Médicale Liège.* 15 juin 1975;30(12):393-6.
6. Rollet J. [Does the « andropause » exist?]. *Rev Prat.* 1 févr 1987;37(7):357-61.
7. Cuzin B, Giuliano F, Jamin C, Legros J-J, Lejeune H, Rigot J-M, et al. Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme: recommandations officielles de l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) et commentaires. *Prog En Urol* [Internet]. 2004 [cité 28 mars 2016];14(1). Disponible sur: <http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2004/PU-2004-00140001/TEXF-PU-2004-00140001.PDF>
8. Urofrance: Chapitre 06 - Andropause [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: <http://urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/andropause.html>
9. Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol.* 2004;14(5):639–660.
10. Tostain J, Coeuret C. Opinion des urologues français sur le syndrome de déficit en testostérone : enquête du comité d'andrologie de l'Afu. *Prog En Urol.* oct 2008;18(9):601-7.
11. Lunenfeld B, Saad F, Hoese CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male.* juin 2005;8(2):59–74.
12. Lejeune H, Huyghe é., Droupy S. Diminution du désir sexuel et déficit en testostérone chez l'homme. *Prog En Urol.* juill 2013;23(9):621-8.
13. Mazzola C, Berookhim B, Ghaly S, O'brien K, Müller A, Mulhall J. Le profil hormonal sérique comme prédicteur du score au questionnaire « Androgen Deficiency in the Aging Male » (ADAM). *Prog En Urol.* nov 2015;25(13):813.
14. Pugeat M, Dechaud H, Lejeune H. Andropause: Une histoire à suivre. *Andrologie.* 1991;1(1):5–8.
15. Seisen T, Rouprêt M, Gallais J-L, Costa P. Critères cliniques et biologiques pertinents pour poser un diagnostic de déficit androgénique lié à l'âge (DALA). *Prog En Urol.* juin 2012;22:S21-6.
16. Ebner NC, Kamin H, Diaz V, Cohen RA, MacDonald K. Hormones as « differentiators » in cognitive and socioemotional aging processes. *Front Psychol.* 2014;5:1595.
17. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc.* janv 2003;51(1):101–115; discussion 115.

18. Drouin J. L'andropause. *Le clinicien*. mai 2016;81-8.
19. J. Tostain DR. Urofrance: Article [Internet]. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/deficit-androgenique-lie-a-lage-synthese-diagnostique.html>
20. Kuhn J-M, Prévost G. Traitement androgénique des hypoandrismes masculins. *Presse Médicale*. févr 2014;43(2):196-204.
21. Urofrance: Article physiopathologie du DALA [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/physiopathologie-du-deficit-androgenique-lie-a-lage.html>
22. J.-M. M. DALA: Pour en finir avec l'andropause - *EM Premium*. déc 2002;2002(348):9.
23. Médicaments contenant de la testostérone : absence de confirmation de l'augmentation du risque cardiovasculaire - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 juin 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-contenant-de-la-testosterone-absence-de-confirmation-de-l-augmentation-du-risque-cardiovasculaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
24. Gold J, High HA, Li Y, Michelmores H, Bodsworth NJ, Finlayson R, et al. Safety and efficacy of nandrolonedecanoate for treatment of wasting in patients with HIV infection. *AIDS*. juin 1996;10(7):745–752.
25. Maganty A, Osterberg EC, Ramasamy R. Hypogonadism and Testosterone Therapy: Associations With Cardiovascular Risk. *Am J Mens Health*. juill 2015;9(4):340–344.
26. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone levels is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. août 2015;
27. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*. juin 2009;5(3):427–448.
28. Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. *Clin Lipidol*. 2015;10(3):251–258.
29. Goodman N, Guay A, Dandona P, Dhindsa S, Faiman C, Cunningham GR, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF TESTOSTERONE AND CARDIOVASCULAR RISK. *Endocr Pr*. sept 2015;21(9):1066–1073.
30. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol Oxf*. sept 2005;63(3):280–293.
31. Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. La pharmacovigilance en pratique. *Transfus Clin Biol*. août 1999;6(4):254-9.
32. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux: intérêt, fonctionnement et méthodes. *Rev Rhum*. nov 2006;73(10-11):1021-4.
33. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie*. avr 2016;71(2):135-42.
34. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. L'apport de la pharmacopidémiologie à la pharmacovigilance. *Thérapie*. avr 2016;71(2):203-9.
35. Montastruc J-L, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Senard J-M. Pharmacovigilance et pharmacopidémiologie : principes, définition, méthodes et actualités en neurologie - *EM Premium*. *Rev Neurol (Paris)*. avr 1999;155(4):312.
36. Jonville-Béra A-P, Mallaret M, Sgro C. Le congrès de la Société française de

- pharmacologie et de thérapeutique célèbre à Nancy, le 20 avril 2016, les 40ans des centres régionaux français de pharmacovigilance ! *Thérapie*. sept 2016;71(4):351-4.
37. Bagheri H, Laroche M-L, Montastruc J-L. Les nouveaux défis de la pharmacovigilance. *Thérapie*. avr 2016;71(2):119-20.
 38. Brown EG, Wood L, Wood S. The medicaldictionary for regulatoryactivities (MedDRA). *Drug Saf*. févr 1999;20(2):109-17.
 39. Lu M, Liu Y. [MedDRA and its applications in statisticalanalysis of adverse events]. *Yao XueXue Bao*. nov 2015;50(11):1396-401.
 40. Brown EG. UsingMedDRA: implications for risk management. *Drug Saf*. 2004;27(8):591-602.
 41. Brown EG. Methods and pitfalls in searchingdrugsafetydatabasesutilising the MedicalDictionary for RegulatoryActivities (MedDRA). *Drug Saf*. 2003;26(3):145-58.
 42. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapie*. avr 2016;71(2):171-8.
 43. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxiceffects of drugs. Actualization of the methodused in France]. *Thérapie*. avr 1985;40(2):111-8.
 44. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F, et al. Adverse drugreaction monitoring: doingit the French way. *Lancet LondEngl*. 9 nov 1985;2(8463):1056-8.
 45. ChemtobConcé M-C. Le renforcement du système de pharmacovigilance de l'Union européenne. (Analyse du nouveau cadre réglementaire issu des dispositions de la directive 2010/84/UE et du règlement [UE] no 1235/2010). *Médecine Droit*. juill 2012;2012(115):114-20.
 46. Santé Canada - Page principale [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>
 47. Tebaa A. METHODE D'IMPUTABILITE DE L'OMS.ppt [Read-Only] - 3imputabiliteoms.pdf [Internet]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf. 2008 [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf
 48. MedEffet Canada - Avertissement, énoncé de confidentialité et interprétation des données - Recherche dans la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance - Santé Canada [Internet]. [cité 6 oct 2016]. Disponible sur: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/conditions_search-recherche-fra.php
 49. Rappel études épidémiologiques.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: <http://tutoriel.fr.cochrane.org/sites/tutoriel.fr.cochrane.org/files/uploads/Rappel%20%C3%A9tudes%20%C3%A9pid%C3%A9miologiques.pdf>
 50. Hocine MN, Chavance M. La méthode de la série de cas. *RevDÉpidémiologie Santé Publique*. déc 2010;58(6):435-40.
 51. Sinha A, Lewis O, Kumar R, Yeruva SLH, Curry BH. Adult ADHD Medications and TheirCardiovascular Implications. *Case RepCardiol*. 2016;2016:1-6.
 52. Duong M, Cottin Y, Froidure M, Petit J., Piroth L, Zeller M, et al. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sous traitement antirétroviral ont-ils un risque cardiovasculaire accru ? *Ann CardiolAngéiologie*. nov 2003;52(5):302-7.
 53. Ghosn J, Katlama C. Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Mal Infect*. nov 2012;9(4):1-12.
 54. Leclercq P. Préoccupations cardiovasculaires. *Médecine Mal Infect*. déc

- 2009;39(12):H10-4.
55. M. J-M. VIH et comorbidités : un programme d'information original. *Rev Francoph Lab.* janv 2015;2015(468):18.
 56. Cournoyer JM, Garms AP, Thiessen KN, Bowers MT, Johnson MD, Relf MV. Cardiovascular Disease and HIV: Pathophysiology, Treatment Considerations, and Nursing Implications. *Crit Care Nurse.* oct 2016;36(5):37-46.
 57. Maggi M, Wu FCW, Jones TH, Jackson G, Behre HM, Hackett G, et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *Int J Clin Pract.* oct 2016;70(10):843-52.
 58. Huo S, Scialli AR, McGarvey S, Hill E, Tüger Timur B, Hogenmiller A, et al. Treatment of Men for « Low Testosterone »: A Systematic Review. *PloS One.* 2016;11(9):e0162480.
 59. Wallis CJD, Lo K, Lee Y, Krakowsky Y, Garbens A, Satkunasivam R, et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2016;4(6):498-506.
 60. Cassimatis DC, Crim MT, Wenger NK. Low Testosterone in Men with Cardiovascular Disease or Risk Factors: To Treat or Not To Treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* déc 2016;18(12):75.
 61. Srinath R, Gottesman RF, Hill Golden S, Carson KA, Dobs A. Association Between Endogenous Testosterone and Cerebrovascular Disease in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Stroke J Cereb Circ.* nov 2016;47(11):2682-8.
 62. Üçer O, Gümüş B. The treatment of late-onset hypogonadism. *Turk J Urol.* sept 2014;40(3):170-179.
 63. Schlich C, Romanelli F. Issues Surrounding Testosterone Replacement Therapy. *Hosp Pharm.* oct 2016;51(9):712-20.
 64. Vigen R. Association of Testosterone Therapy With Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in Men With Low Testosterone Levels. *JAMA.* 6 nov 2013;310(17):1829.
 65. Onasanya O, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S, Alexander GC. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2016;4(11):943-56.
 66. Alexander GC, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 14 oct 2016;
 67. Gabet A, Lecoffre C, Giroud M, Bejot Y, Olié V. Infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral chez les moins de 65 ans : une alerte épidémiologique ? *Rev Épidémiologie Santé Publique.* sept 2016;64:S189-90.
 68. Benamer H, Boudjelal S, Chachoua K, Akoudad H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. *EMC - Cardiol.* janv 2011;6(3):1-14.
 69. Lemesle-Martin M, Benatru I, Rouaud O, Contegal F, Maugras C, Fromont A, et al. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux : son impact dans la pratique médicale. *EMC - Neurol.* janv 2006;3(1):1-16.
 70. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 1 sept 1988;78(3):539-45.
 71. Simon D, Charles M-A, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between Plasma Total Testosterone and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Adult Men: The Telecom Study 1. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1997;82(2):682-5.
 72. Smeets L, LEGROS J-J. Cœur et androgènes - EM Premium. *Ann Endocrinologie.* avr 2014;65(2):163-70.
 73. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and

- insulinresistance in men with prostate carcinomawhoreceiveandrogen-deprivationtherapy. *Cancer*. 1 févr 2006;106(3):581-8.
74. Braga-Basaria M. Metabolic Syndrome in Men With Prostate Cancer Undergoing Long-TermAndrogen-DeprivationTherapy. *J Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):3979-83.
75. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The Effects of InducedHypogonadism on ArterialStiffness, Body Composition, and MetabolicParameters in Males with Prostate Cancer. *J Clin EndocrinolMetab*. sept 2001;86(9):4261-7.
76. Gyllenborg J, Rasmussen SL, Borch-Johnsen K, Heitmann BL, Skakkebaek Jk NE, Juul A. Cardiovascularriskfactors in men: The role of gonadalsteroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism*. août 2001;50(8):882-8.
77. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SAP, Jamrozik K, et al. LowerTestosterone Levels Predict Incident Stroke and TransientIschemic Attack in Older Men. *J Clin EndocrinolMetab*. juill 2009;94(7):2353-9.
78. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. LowSerumTestosterone and Mortality in Older Men. *J Clin EndocrinolMetab*. janv 2008;93(1):68-75.
79. guezennzc C-Y. Le dopage : efficacité, conséquences, prévention - EM Premium. *Ann Endocrinologie*. mars2001;62(1):33-4.
80. James VHT, Landon J, Wynn V. EFFECT OF AN ANABOLIC STEROID (METHANDIENONE) ON THE METABOLISM OF CORTISOL IN THE HUMAN. *J Endocrinol*. 1 oct 1962;25(2):211-20.
81. Gauthier J. Complications cardiovasculaires du dopage. *Arch Mal CoeurVaiss - Prat*. mai 2014;2014(228):15-23.
- 82 Niesminen MS, Viitasalo M, Heikkila P, Karjalainen J, Mantysaari M, Heikkila J. Seriouscardiovascularsideeffects of large doses of anabolicsteroids in weightlifters | *EuropeanHeart Journal*. *EurHeart J*. oct 1996;(17):1576-83.
83. Benslama I, Mouna M, Meskine D. Déficit en GH et anémie de fanconi, à propos d'un nouveau cas. *Ann Endocrinol*. oct 2014;75(5-6):443.
84. Session 1. *Néphrologie Thérapeutique*. nov 2008;4(6):389-403.
85. Tryon R, Zierhut H, MacMillan ML, Wagner JE. Phenotypicvariability in patients withFanconianemia and biallelic FANCF mutations. *Am J Med Genet A*. 7 oct 2016;

Annexe 1 : Un bref historique du déficit androgénique et de la supplémentation

Depuis plus de deux mille ans, l'histoire des castrats nous a appris les modifications corporelles et comportementales profondes provoquées par l'ablation des testicules. Il y a cependant moins d'un siècle et demi que, dépassant la simple constatation des effets de la privation testiculaire, on démontrait leur réversibilité.

En 1849, Berthold administra la preuve expérimentale que les testicules produisaient une substance virilisante : la castration du coq supprimait le comportement sexuel marqué par l'intérêt pour les femelles et le chant, tandis que la réimplantation dans la cavité péritonéale rétablissait ces caractéristiques. Il concluait que les effets virilisants s'exerçaient grâce aux sécrétions testiculaires atteignant les organes cibles par la circulation sanguine.

En 1889, âgé de 72 ans, Charles Edouard Brown-Séquard, neurologue réputé, successeur de Claude Bernard à la chaire de Physiologie Expérimentale du Collège de France, concoctait « un traitement rajeunissant pour le corps et l'esprit » composé d'extraits liquides de testicules de cochons d'inde et de chiens. Il annonçait à l'Académie des Sciences que ces injections lui avaient redonné des capacités physiques et mentales juvéniles et rapportait des effets similaires obtenus sur des patients avec des extraits de testicules de lapins et de cochons d'Inde. Malheureusement, ces effets ne purent être reproduits et il mourut 5 ans plus tard dans la dérision.

Nous savons maintenant qu'il ne décrivait qu'un effet placebo. En effet, le testicule, à l'inverse d'autres glandes endocrines, ne stocke pas son produit de sécrétion. Des dosages de testostérone dans des extraits de testicules de chien ont montré que Brown-Séquard ne s'administrerait que des doses de l'ordre de 200 ng/j alors que la supplémentation par implants sous-cutanés en libère quotidiennement 5-10 mg.

Vers les années 1920, Serge Voronoff remit à la mode sous une autre forme l'utilisation des testicules animaux. Né en 1866, il fut chirurgien en chef de l'Hôpital Russe en France durant la première Guerre Mondiale. Spécialiste de la greffe osseuse, il devint en 1921 directeur du département de Chirurgie Expérimentale au Collège de France. Après quelques succès d'hétéogreffes testiculaires chez le caprin, il greffa chez l'homme des testicules de cynocéphales dans un but de rajeunissement.

La technique consistait, après avoir incisé le testicule receveur, à suturer par son

albuginée un quartier du testicule animal. Il « exhiba » triomphalement au Congrès de Chirurgie de 1922, un vieux gentleman anglais âgé de 75 ans, vétéran fatigué de l'Empire des Indes, qui s'était trouvé complètement rajeuni par la greffe ! Il publia en 1930 avec son frère Georges Voronoff un ouvrage intitulé « la greffe testiculaire du singe à l'homme » où il rapportait « des résultats étonnants dans un pourcentage élevé de cas ». L'efficacité de ses méthodes fut infirmée par une commission de la Royal Society of London.

Les années qui suivent marqueront le sommet de la biochimie des hormones sexuelles.

Parallèlement, en 1929, Adolf Friedrich Johann Butenandt (Université de Göttingen) isola en 1929, et Edward A. Doisy isolèrent l'œstrone à partir de l'urine de femmes enceintes. En 1931, le premier isolait l'androstérone à partir de l'urine masculine, premier androgène obtenu sous forme cristalline pure. En 1934, il isola la progestérone à partir de corps jaunes.

Indépendamment l'un de l'autre, A.F.J. Butenandt et le suisse Léopold Ruzicka synthétisaient chimiquement la testostérone à partir de l'androstérone en 1935, ce qui leur valut le Prix Nobel de Chimie en 1939. La testostérone fut introduite en traitement par voie sous-cutanée ou sous forme de 17 α -méthyltestostérone par voie orale dès 1937.

Dans les années cinquante furent introduits les esters à libération prolongée, puis dans les années soixante-dix l'undécanoate de testostérone, et dans les années quatre-vingt-dix les patches transdermiques scrotaux puis non scrotaux.

Au début des années 2000 sont apparus le gel transdermique et les tablettes buccales adhésives.

(D'après l'Association Française d'Urologie)

Annexe 2 : Questionnaire ADAM

Questionnaire Angrogen Deficiency in Aging Male

- 1) Éprouvez-vous une baisse du désir sexuel ?
- 2) Éprouvez-vous une baisse d'énergie ?
- 3) Éprouvez-vous une diminution de force et/ou d'endurance
- 4) Votre taille a-t-elle diminué ?
- 5) Avez-vous noté une diminution de votre joie de vivre ?
- 6) Êtes-vous triste et/ou maussade ?
- 7) Vos érections sont-elles moins fortes ?
- 8) Avez-vous noté une altération récente de vos capacités ?
- 9) Vous endormez-vous après le dîner ?
- 10) Votre rendement professionnel s'est-il réduit ?

RÉSULTATS :

- un score égal ou supérieur à 3 évoque un déficit en testostérone
 - une réponse positive aux questions 1 et/ou 7 évoque un déficit en testostérone
-

Annexe 3 : Définition des imputabilités intrinsèque et extrinsèque (méthode d'imputabilité française)

Tableau 1 : Imputabilités chronologique, séméiologique et bibliographique

Imputabilité chronologique	
0 : incompatible	L'effet précède l'introduction du médicament.
1 : douteux	L'effet succède à l'introduction du médicament.
2 : plausible	L'effet succède à l'introduction du médicament avec la disparition de l'effet à l'arrêt du traitement.
3 : vraisemblable	L'effet succède à l'introduction du médicament avec la disparition de l'effet à l'arrêt du traitement et sa réapparition à la reprise du même médicament OU l'effet est survenue directement après la prise du traitement.
Imputabilité séméiologique	
1 : douteux	D'autres hypothèses sont plus probables ou n'ont pas été recherchées.
2 : plausible	Les autres hypothèses principales ont été éliminées.
3 : vraisemblable	L'hypothèse médicamenteuse prouvée (ex. INR élevé sous antivitamine K).
Imputabilité bibliographique = imputabilité extrinsèque	
0 : non décrit	L'effet n'a pas été retrouvé après recherche exhaustive dans la littérature.
1 : non décrit	L'effet n'a pas été retrouvé, mais la recherche n'était pas exhaustive.
2 : non notoire	L'effet a été retrouvé dans des publications de cas cliniques.
3 : décrit / notoire	L'effet a été retrouvé et est bien référencé dans la littérature.

L'association des score chronologique et sémiologique permet de calcule le score d'imputabilité intrinsèque « I » (tableau 2).

Tableau 2 : Définition de l'imputabilité intrinsèque

		<u>SEMILOGIE</u>		
		S1	S2	S3
CHRONOLO GIE	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

Scores d'imputabilité intrinsèque (I) : imputabilité très vraisemblable (I4), à vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), incompatible(I0).

Annexe 4 : Critères d'imputabilité médicamenteuse selon l'OMS

Critères → Degrés ↓	Délai	Maladie intercurrente	Traitement associé	Evolution à l'arrêt	Mécanisme élucidé	Ré administration
Certain	Compatible	-	-	+	+	+
Probable	Raisonnable	-	-	+	+ ou -	+ ou -
Possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
Improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?

Annexe 5 : Avertissement quant à l'utilisation de la base de données libre de canada vigilance

Avertissement, énoncé de confidentialité et interprétation des données - Recherche dans la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance

« Cet avertissement se rapporte à l'information tirée des déclarations des effets indésirables qui sont soumises à Santé Canada par les professionnels de la santé et les consommateurs, soit directement à Santé Canada ou par l'entremise de détenteurs d'une autorisation de mise en marché (les fabricants et les distributeurs). Chaque déclaration signale le soupçon, les opinions ou les observations de la personne qui soumet la déclaration.

Le Programme Canada Vigilance est un système de déclaration spontané conçu pour détecter des signes de risque potentiel lié à l'innocuité des produits de santé après leur mise en marché. Les données sont principalement recueillies grâce à un système de surveillance spontané dans lequel les effets indésirables associés à des produits de santé sont déclarés sur une base volontaire. Santé Canada est toutefois conscient que les déclarations d'effets indésirables sont peu déclarés aux systèmes de surveillance spontanée, tant volontaires qu'obligatoires.

Le nombre de déclaration d'effets indésirables de la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance ne doit pas servir à déterminer l'incidence d'une réaction ou à évaluer le risque d'un produit en particulier, étant donné qu'on ne connaît ni le nombre total d'effets produits, ni celui des patients exposés à ce produit. En raison des nombreux facteurs qui ont une influence sur les déclarations, on ne peut procéder à des comparaisons quantitatives de l'innocuité d'un produit de santé à partir des données. Au nombre de ces facteurs, il y a la durée de mise en marché du médicament, sa part de marché, la taille et le degré de perfectionnement de l'équipe de vente, la publicité concernant un effet indésirable et les mesures réglementaires. Dans certains cas, les données cliniques déclarées sont incomplètes et il n'existe aucune certitude à l'effet que les produits de santé mentionnés aient causé les effets déclarés. Tout effet peut être dû à une maladie sous-jacente ou à tout autre facteur concomitant.

Ces renseignements sont fournis à la condition que les données soient référencées adéquatement et utilisées conjointement avec le présent avertissement.

Énoncé de confidentialité



Toute information relative à l'identité du patient et/ou de la personne qui déclare un effet indésirable est protégée en vertu des dispositions de la [Loi sur la protection des renseignements personnels](#) et dans le cas d'une demande d'accès à l'information. Les effets indésirables présumés associés à des produits de santé sont signalés sur une base volontaire, et ces renseignements sont conservés dans une base de données informatisée. Les renseignements sur les effets indésirables sont utilisées dans le cadre de l'évaluation des produits de santé commercialisés et peuvent contribuer à la détection de problèmes potentiels en matière de sécurité ainsi qu'à l'évaluation de leurs bienfaits et de leurs risques.

Pour obtenir plus d'information sur les renseignements personnels recueillis dans le cadre de ce programme, veuillez consulter le [Fichier de renseignements personnels](#) d'InfoSource.

Interprétation des renseignements sur les effets indésirables présumés

L'interprétation des données du rapport sur les effets indésirables présumés devrait tenir compte des limites suivantes :

1. Les données ont été recueillies principalement à l'aide d'un **système de surveillance spontané**, dans lequel les effets indésirables présumés des produits de santé sont déclarés aux détenteurs de l'autorisation de mise en marché (fabricants) et à Santé Canada par notification volontaire.
2. Dans la plupart des cas, **les effets indésirables sont peu déclarés** par les systèmes de surveillance spontanés incluant la notification volontaire et obligatoire.
3. Les déclarations sur les effets indésirables représentent des associations soupçonnées qui reflètent l'opinion ou les observations de la personne ayant effectué la déclaration. Les données présentées correspondent, dans la mesure du possible, aux observations et aux opinions de la personne ayant effectué la déclaration et ne correspondent pas à l'évaluation par Santé Canada de l'association entre le produit de santé et les effets indésirables.
4. L'inclusion d'une réaction particulière **ne signifie pas nécessairement qu'elle a été causée** par le ou les produits de santé en question. **Certains effets déclarés peuvent se produire spontanément.** Ils fournissent un taux de base dans la population générale et peuvent avoir une relation temporelle, mais pas

- nécessairement causale, avec le produit de santé. L'objectif du Programme Canada Vigilance consiste à repérer les signaux potentiels des effets indésirables associés aux produits de santé. Des enquêtes scientifiques supplémentaires sont nécessaires pour valider les signaux présentés par le Programme Canada Vigilance et établir une relation de cause à effet entre le produit de santé et l'effet indésirable. L'évaluation de la causalité doit inclure d'autres facteurs tels que les associations temporelles, la contribution possible de médicaments ou de thérapies concomitantes, une maladie sous-jacente et les antécédents médicaux du patient.
5. Cette base de données ne contient qu'une faible proportion des effets indésirables signalés après la réception des vaccins, et est le reflet de réactions graves signalées aux titulaires d'autorisations de marché comme l'exige la  Loi sur les aliments et drogues. La majorité des rapports de ces réactions sont soumises au  Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI).
 6. Le nombre de déclarations reçues **ne devrait pas servir de base à déterminer l'incidence** de la réaction étant donné qu'on ignore le nombre total d'effets indésirables et le nombre de patients exposés aux produits de santé.
 7. **On ne devrait pas dresser de comparaisons numériques** entre les effets indésirables associés à différents produits de santé à partir des données des listes sommaires.
 8. **Lorsqu'un produit de santé contient de multiples ingrédients**, il peut être impossible de déterminer quelle(s) substance(s) sont responsables de l'effet visé.
 9. Afin d'être entrés dans la base de données, les renseignements qui proviennent des déclarations sur les effets indésirables sont codés à l'aide de mots clés (termes relatifs à l'effet) qui décrivent les effets dans la déclaration de cas. Le codage des effets indésirables est limité par la terminologie de codage des dictionnaires. Chaque déclaration porte sur un seul patient, cependant plus d'un effet peut être décrit et donc codé dans chaque rapport de cas.
 10. Les données fournies **ne représentent pas tous les renseignements sur l'innocuité** du produit de santé visé et ne devraient pas être utilisées individuellement pour prendre des décisions sur le traitement médical d'une personne; d'autres sources d'information, y compris les renseignements d'ordonnance du produit, devraient être consultées.

11. **On devrait demander l'aide d'un professionnel de la santé** afin d'interpréter les renseignements contenus dans la liste sommaire.
12. La base de données est routinement vérifiée pour des **déclarations en double**. Les déclarations en double sont des déclarations relatives au même patient et au même événement provenant de sources différentes (p. ex. d'un pharmacien et d'un consommateur). Il n'est pas toujours possible de détecter des déclarations en double, car la documentation dans la déclaration originale peut être variable ou incomplète. Chaque déclaration en double reçue figurera séparément dans le sommaire et sera indiquée comme un double dans le champ réservé aux déclarations liées ou déclarations en double.
13. Lorsque des déclarations de suivi d'un seul cas ou l'événement sont reçues, seule la dernière version de la déclaration est incluse dans le résultat.

L'information contenue dans la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance est fournie en partant du principe qu'il faut en citer la source comme il se doit et y joindre l'[Avertissement](#).

Annexe 6 : Synopsis étude « DALA et risque cardio-vasculaire »

SYNOPSIS ETUDE CRPV LILLE

Date : 01/11/2015

TITRE	Hormono-supplémentation du DALA et risque d'événements cardio-vasculaires.
CRPV CONCERNE	Lille
BUT DU TRAVAIL	Thèse Publication
RESPONSABLE DE L'ETUDE	Michaël Rochoy, Sophie Gautier
PERSONNES IMPLIQUEES	Rémy Thomas (interne en médecine), Michaël Rochoy (chef de clinique en médecine générale), Sophie Gautier (CRPV de Lille), Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
DATE DE LA REQUETE	09/11/2015
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	Évènements cardio-vasculaires
MEDICAMENTS	Différentes hormonothérapies substitutives de la testostérone disponibles par voies : -Voie intra-musculaire : ANDROTARDYL 250 mg (éнанthane de testostérone) et NEBIDO 1 000 mn/ 4 ml (undécanoate de testostérone) -Voie orale : PANTESTONE 40 mg (undécanoate de testostérone) -Voie transdermique : TESTOPATCH 1,2mg/24h, 1,8mg/24h et 2,4mg/24h. (testostérone) -Voie cutanée : ANDROGEL 25 mg/50mg (testostérone) et ANDRACTIM (androstanolone) 1 à 2 doses par 24 heures
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme (ou andropause) relève de l'indication de l'AMM. Cependant, à l'inverse des patients hypogonadiques jeunes chez lesquels le bénéfice de l'androgénothérapie est parfaitement connu, les gains attendus ne sont pas aussi évidents chez l'homme âgé dont la carence androgénique n'est pas aussi franche. Le traitement ne doit pas être instauré en cas de cancer de la prostate suspecté ou avéré. (Androtardyl - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 4 septembre 2013). Dans la littérature récente, il persiste une controverse quant au risque de survenu d'évènements cardio-vasculaires chez les patients supplémentés par dérivés de testostérone pour un DALA. Pour certains, le risque vasculaire serait plus bas dans le groupe « testostérone normalisée » que dans le groupe avec DALA non supplémentée (HR = 0,76 [0,63 – 0,93])

	<p>(Shartma et al. Normalization of testosterone levels is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. European of heart journal. 2015 Aug)</p> <p>En Europe, l'EMA a conclu à l'absence de sur-risque vasculaire sous testostérone en mai 2015 (http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-contenant-de-la-testosterone-absence-de-confirmation-de-l-augmentation-du-risque-cardiovasculaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante)</p> <p>Aux USA, quelques mois auparavant, la FDA avait retenu un sur-risque cardiovasculaire sous testostérone (http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm436280.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery)</p>
DESIGN / METHODOLOGIE	Étude cas/non-cas dans la BNPV
OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE	<p>Dans la base nationale française de pharmacovigilance, étudier l'association entre traitement hormonosubstitutifs du DALA (andropause) et incidence des évènements cardiovasculaires.</p> <p>Analyse descriptive des cas (âge, sexe, antécédents, délai d'exposition, autres médicaments suspects...)</p>
PERIODE INVESTIGUEE	Novembre 2005 – Novembre 2015
CHAMPS INVESTIGUES	Cas / non-cas
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	<p>Cas : évènements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, AVC)</p> <p>Non-cas : autres évènements survenus sur la même période</p> <p>Exposition au médicament : hormonothérapies du DALA</p>
CRITERES D'EXCLUSION DES CAS	<p>Femmes,</p> <p>Hommes < 40 ans</p> <p>Cas enregistrés par les laboratoires</p>
RETOMBEEES ATTENDUES	<p>Thèse</p> <p>Publication</p> <p>Communication orale ou poster (congrès de médecine générale en novembre 2016)</p> <p>Éventuellement signalement d'une augmentation (sur-risque) ou diminution (effet protecteur) d'effets cardiovasculaires sous traitement hormono-substitutif du DALA.</p> <p>Ajuster la pratique des médecins généralistes aux demandes/conseils des patients.</p>

Annexe 7 : Série de cas

Numéro des cas et Age	Origine	Médicament	Durée d'exposition (jours)	Effet indésirable	Autres médicaments	Autre étiologie imputée	Récidive – Poursuite ou arrêt des ttt	Imputabilités (méthodes françaises et OMS)
BASE FRANCAISE								
1# CF0400079 (0) 76 ans	France	Androgel 50 mg PC	8	Infarctus du myocarde (IDM)	Ycoral Zocor Vastarel	Oui, Insuffisance érectile Cardiopathie ischémique 1978 Hyperlipidémie Opération cardiaque	Ne sait pas, patient non revu en cardiologie	I1 / B2 Suspect
2# TO060761(0) 51 ans	France	Androgel 50 mg PC	60	IDM	Kardegic Plavix Tenormine Coversyl	HTA Surpoids Angor préexistant	Ne sait pas (NSP)	I2 / B2 Suspect
		Pantestone caps. 40mg PO	60					I1 / B2 Suspect
3# GR9900936 (0) 53 ans	France	Androtardyl 250 IM	420	IDM	Bactrim Forte Invirase Norvir Epivir	Tabagisme VIH (et traitement du VIH) Dyslipémie franche (avec hypertriglycéridémie.)	NSP	I1 / B2 suspect
		(Durabolin IM) Cité dans l'observation, non analysé par la PV	730					NC / NC NC

4# MA0600511 (0) 20 ans	France	Androtardyl 100 mg IM	120	IDM	Noréthandrolone Nilevar (Effet synergique de 2 produits ne peut être exclu)	Maladie de Fanconi Hémochromatose secondaire Diabète insulino requérant hypercholestérolémie Terrain dysmétabolique et vasculaire familiale (mère, neveu)	Noréthandrolone Nilevar arrêté Androtardyl poursuivi et majoré.	I1 / B2 Suspect
		Noréthandrolone Nilevar PO	5475					I1 / B2 Suspect
5# ST2014081 0(3) 47 ans	France	Pantestone Caps 40mg PO	6570	IDM	NON	ATCD Chimio Radio thérapie pour tumeur germinative testiculaire bilatéral Méga artère Coronaire avec athérome proximal	ARRET	I1 / B2 Suspect
6# TO060754(0) 78 ans	France	Pantestone Caps 40mg PO	4015	IDM	NON	Tabagisme sevré depuis 12 ans Angor d'effort (jamais exploré) Hérédité cardiovasculaire (mère et grand-père)	NON STOPPE	I1 / B2 Suspect
7# BX9900817 (0) 51 ans	France	Androtardyl 250 IM	120	AVC (AIT)	Vastel (pravastatine) Trivastal Sermion	Dyslipémie Parkinson (sédentaire)	NSP	I1 / B3 Suspect
8# GR9200273 (0) 78 ans	France	Pantestone Caps 40mg PO	7	AVC (ICTUS)	NON	NON	ARRET	I1 / B2 Suspect
9# NC2012018 7(0) 61 ans	France	Androtardyl 250 IM	1	AVC (Ictus amnésique post coïtal)	Coversyl	HTA	ARRET	I1 / B2 Suspect
10#	France	Androtardyl	730	AVC	Symbicort	NON	ARRET	I1 / B2

NC2013109 3 (0) 48 ans		250 IM		(Ischémique)				Suspect
11# PB2010082 (1) 62 ans	France	Pantestone Caps 40mg PO	11	AVC (Hémorragique)	Régime seul (pour dyslipémie)	Dyslipémie Fasciite à éosinophiles (syndrome de Schulman) Hypertrophie Ventriculaire gauche sur suspicion d'HTA fluctuante non traitée	ARRET	I1 / B2 Suspect
12# LY9800882 33 ans	France	Dianabol PO	Prise continue depuis quelques années, sans précisions	IDM (avec thrombotique sur artères saines)	TOUS (synergie) + INSULINE	ATCD (perso et familial) d'hypercholestérolémie Régime hypercalorique à 8000 kcal/j	NSP	I1 / B3 Suspect
		Parabolan IM						I1 / B3 Suspect
		Sustanon IM						I1 / B3 Suspect
		Primobolan IM						I1 / B3 Suspect
		Decadurabolon IM						I1 / B3 Suspect
BASE CANADIENNE								
13# E2B_00152 513	Canada	Andriol caps PO	3285	IDM	NSP	NSP	NSP	Suspect

Age NC								
14# 000548084 82 ans	Canada	TESTIM 1% 50mg PC	730	IDM	Adderal caps LP Metformine CP	NSP	NSP	Suspect
15# 000622947 Age NC	Canada	Androgel 50 mg PC	NC	IDM	NC	Anhédonie (Trouble humeur) CIV	NSP	Suspect
16# 000625863 Age NC	Canada	Depotestoste ron100 mg IM	1460	IDM	NC	TVP	NSP	Suspect
17# 000634756 Age NC	Canada	Androgel 50mg PC	NC	IDM	NC	NC	NSP	Suspect
18# E2B_00298 528 Age NC	Canada	Andrgel 50mg PC	NC	IDM	NC	NC	NSP	Suspect

L'indication des supplémentations en testostérone pour les Cas 13, 14 et 16, est connue : « Testostérone sanguine diminuée ».

Nous disposons du nombre total de tous les effets indésirables survenus sous traitement par dérivés testostéroniques : 260. Par type de médicament utilisé, nous disposons du type et nombre d'évènements cardio-vasculaires observés sur la période.

AUTEUR : Nom : THOMAS

Prénom : Rémy

Date de Soutenance :

Titre de la Thèse : Androgènes et risque cardio-vasculaire : série de cas dans les bases de pharmacovigilance française et canadienne.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : DES Médecine Générale

Mots-clés : Andropause, testostérone, pharmacovigilance, évènement cardiovasculaire

Introduction. Le Déficit Androgénique Lié à l'Age est une pathologie masculine de plus en plus citée dans les publications récentes. Le sur-risque cardiovasculaire de la testostérone fait débat : présent pour la FDA, absent pour l'agence européenne du médicament en 2015. Notre objectif était d'analyser l'association entre androgènes et pathologies vasculaires dans les effets indésirables rapportés dans des bases de pharmacovigilance.

Matériel et Méthode. Etude rétrospective de type série de cas dans les bases de pharmacovigilance française et canadienne sur la période 2005-2015. Les cas étaient définis comme l'association de la survenue d'un évènement cardiovasculaire (infarctus du myocarde ou AVC) et la présence d'une testostérone dans le traitement des patients.

Résultats. Sur les 10 années analysées, 12 cas français et 6 cas canadiens (représentant 13 IDM et 5 AVC) ont été recensés, chez des hommes âgés de 55 ans en moyenne. Tous étaient douteux : des diagnostics différentiels étaient possibles (2,4 affections de confusion en moyenne par patient) et le risque cardiovasculaire global était élevé pour la majorité des cas.

Conclusion. Notre étude montre un très faible signalement d'effets cardiovasculaires sous testostérone, tous douteux. En attendant d'autres études, il semble raisonnable de tenir compte du terrain cardio-vasculaire et du risque cardiovasculaire global des patients candidats à l'hormonothérapie du déficit androgénique lié à l'âge.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs : Professeur Delplanque Dominique, Professeur Denis Deleplanque, Docteur Sophie Gautier, Docteur Michaël Rochoy