

6th World Congress on Men's Health and 2nd European Men's Health Conference

J. Buvat

© SALF et Springer-Verlag France 2010

Le 6^e Congrès mondial sur la santé masculine, couplé à la 2^e Conférence européenne sur le même thème, s'est tenu à Vienne, en Autriche, du 9 au 11 octobre 2009, avec le sponsoring de nombreuses sociétés scientifiques internationales incluant, outre l'International Society on Men's Health and Gender (ISMH), l'International Society for Sexual Medicine (ISSM), la European Society for Sexual Medicine (ESSM) et l'American Urological Association (AUA). Sous la présidence des Prs R. Shabsigh et C. Schulman, il a réuni un panel d'orateurs internationaux particulièrement prestigieux et plusieurs centaines d'andrologues venus du monde entier. Il est à noter qu'au plan politique, une fusion entre l'ISMH et l'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) présidée par le Pr Bruno Lunenfeld avait été envisagée, mais a capoté au dernier moment. Ce qui fait que le deuxième Congrès de la European Society for the Study of the Aging Male (ESSAM) a eu lieu quelques semaines auparavant à Budapest, avec beaucoup moins de participants dans la mesure où elle n'avait pas été soutenue par l'industrie pharmaceutique qui souhaite la fusion des deux sociétés.

Le titre de ce congrès était ambitieux : « *Why men die earlier and suffer more* » (Pourquoi les hommes meurent plus tôt et souffrent plus). Comme on peut facilement l'imaginer, le fil directeur du congrès était non pas parce qu'ils secrètent de la testostérone, mais parce que beaucoup d'entre eux en manquent !

Le congrès a donc bien sûr été centré sur le déficit en testostérone, nouvelle dénomination internationale de l'hypogonadisme lorsque celui-ci ne concerne que la sécrétion leydigienne du testicule, et non la spermatogenèse, mais a aussi abordé de nombreux autres aspects de la santé masculine. Bien sûr la santé sexuelle, avec plusieurs symposiums sur l'éjaculation prématurée (EP) et sur les aspects non endocriniens de la dysfonction érectile (DE), avant tout son rôle de marqueur de la pathologie cardiovasculaire, mais aussi nombre de symposia ou autres sessions consacrées à la santé prostatique, au cancer de la prostate, à l'ostéoporose,

à la dépression, et aux aspects sociaux et médicaux plus généraux des santés sexuelle et masculine.

Plus de 200 posters ont été présentés, certains dans des sessions avec présentation orale courte. Leur qualité scientifique était très variable, mais excellente pour certains. D'autres ressemblaient plus à des mises au point ou même à de simples cours, sur de multiples aspects du déficit en testostérone, de son diagnostic et surtout de son traitement. Il est aussi à noter que quelques posters correspondaient à un rewriting ou à une nouvelle présentation d'articles se rapportant au déficit en testostérone et déjà présentés ou publiés jusque deux ou trois ans auparavant.

Quelques posters (très peu) étaient consacrés à la fertilité ou à la contraception masculine. Une version complète des résumés peut être trouvée dans le *Journal of Men's Health* (2009) 6(3), hormis les résumés 194 à 219, non reçus au moment de sa parution, et qui seront probablement inclus dans un numéro ultérieur. Je résumerai ci-après une partie des présentations les plus intéressantes de ce congrès.

Les Allemands Bannowsky et al. (Résumé R12) ont rapporté que la plupart des patients traités par curiethérapie (*brachytherapy*) pour cancer de la prostate souffrent de DE à moyen terme. Il est classique que les taux de DE soient nettement plus élevés au cours des deux premières années chez les hommes traités par chirurgie que chez ceux traités par curiethérapie. Mais le taux de DE augmente considérablement la troisième année : ainsi, le score moyen de l'IEEF5, qui était de 14,4 avant curiethérapie, avait diminué de 4,4, 12 mois après le traitement, de 3,1, 24 mois après et de 9,8, 36 mois après. Cela est dû à l'effet retard mais prolongé de la curiethérapie sur les tissus. L'option curiethérapie pour réduire le risque de DE lié au traitement chirurgical ne fait donc que retarder les conséquences sexuelles, tout en n'apportant probablement qu'une sécurité moindre que la prostatectomie radicale.

A. Guay et A. Traish (R33) ont rapporté les résultats de dosages systématiques de la testostérone chez 990 hommes avec dysfonction sexuelle. Trente-six pour cent d'entre eux avaient une testostérone totale inférieure 3 ng/ml (10,4 nmol/l), ce qui paraît inhabituellement élevé et s'explique peut-être par le fait que cette série de patients

J. Buvat (✉)
CETPARP, 3, rue Carolus, F-59000 Lille, France
e-mail : Jacques@buvat.org

avait été réunie dans un service d'endocrinologie. L'hypogonadisme avait une origine testiculaire dans 6 % de ces cas et hypothalamohypophysaire dans 30 %, selon des taux de LH élevés pour les premiers, bas pour les seconds. Le risque d'hypogonadisme était fortement corrélé à l'hypertension artérielle, au syndrome d'apnées du sommeil et plus encore au stress tant existentiel que lié au travail. Les trois dernières étiologies sont rarement citées.

F. Saad et al. (R40), du laboratoire Bayer Pharma, ont rapporté la chronologie des effets de l'androgénothérapie par injections d'éнанthane ou d'undécanoate de testostérone. Il n'existait aucune différence entre ces deux formulations. Les effets sur le désir (et les fantasmes) se manifestèrent rapidement et atteignirent un plateau trois semaines après le début des injections. Il en fut de même des érections matinales. Les autres érections augmentèrent jusqu'à un maximum à neuf semaines, et il y eut ensuite un plateau. Le nombre d'éjaculations par semaine augmenta modérément pendant les trois premières semaines et plus franchement ensuite jusqu'à atteindre un plateau à 12 semaines. Il en fut de même de la satisfaction sexuelle. L'amélioration de la nervosité commença après trois à six semaines pour atteindre un plateau à neuf semaines. L'effet sur le dynamisme atteignit un plateau entre six et neuf semaines. Les scores de dépression diminuèrent pour atteindre un plateau à six semaines. Il n'y eut pas de modification de la sociabilité ni de l'agressivité. Les scores de concentration mentale s'améliorèrent et atteignirent un plateau après trois semaines dans le groupe traité par l'éнанthane de testostérone et neuf semaines dans le groupe traité par l'undécanoate de testostérone. La bonne humeur s'améliora après six à neuf semaines. Les effets sur la confiance en soi apparurent entre trois et six semaines et sur la fatigue après 9 à 12 semaines. Ces points de repère peuvent être utiles pour les informations que nous donnons aux patients qui commencent leur traitement.

A. Haider et F. Saad (R43) ont également rapporté que l'administration de testostérone à des hommes âgés hypogonadiques améliorait leur syndrome métabolique, leur protéine C réactive (CRP) et leur stéatose hépatique. Cent vingt-deux sujets hypogonadiques ($< 12,1$ nmol/l, soit 3,6 ng/ml), d'âge moyen 59,5 ans, avaient été inclus dans cette étude et traités 24 à 30 mois par des injections d'undécanoate de testostérone qui avaient normalisé leur testostérone circulante. Après six mois, les valeurs de l'IMC, du tour de taille et du LDL cholestérol diminuèrent de façon significative, tandis que les taux du HDL cholestérol augmentèrent progressivement et significativement. Cholestérol total et triglycérides ont progressivement et significativement diminué pendant les premiers 9 à 12 mois et se sont ensuite stabilisés. En plus de l'amélioration de ces symptômes du syndrome métabolique, les auteurs ont observé une diminution persistante de la CRP. Les transaminases ont également diminué. La diminution

du tour de taille était corrélée à la diminution de l'IMC et de la CRP, et plus faiblement à la diminution du cholestérol total, des triglycérides et du LDL cholestérol. En conclusion, la restauration de taux normaux de testostérone chez ces sujets hypogonadiques a conduit à des améliorations significatives des caractéristiques du syndrome métabolique et de la stéatose hépatique. Une partie des améliorations est survenue progressivement.

Les mêmes auteurs ont rapporté dans une autre communication (R45) des résultats complémentaires de la même étude. Dans cette seconde présentation, ils précisent qu'avant traitement androgénique, le degré de déficit en testostérone était inversement corrélé au taux de CRP et positivement corrélé au score de l'échelle Aging Male Symptoms (AMS). Pendant les 15 mois de l'étude, il y a eu une diminution très importante à la fois de la CRP et des scores AMS (ce qui correspond à une amélioration des symptômes). CRP et scores AMS étaient corrélés aux différents temps de l'étude. Les auteurs concluent que l'inflammation de grade bas, indiquée par les taux de CRP, pourrait être impliquée dans la physiopathogénie des symptômes subjectifs de déficit androgénique chez l'homme âgé, mesurés par le score AMS. À moins que la corrélation de ces deux paramètres ne s'explique tout simplement par une corrélation individuelle de chacun d'entre eux au même paramètre testostérone, sans véritable relation de cause à effet en ce qui concerne l'association CRP-score AMS !

M. Zitzman et d'autres membres de l'équipe du Pr Nieschlag (R59) ont de nouveau rapporté les corrélations qu'ils ont trouvées entre le nombre de répétitions de la séquence CAG du gène du récepteur androgénique et les symptômes dépressifs chez les hommes de plus de 50 ans. Comparés à un groupe témoin, les sujets dépressifs avaient des taux de testostérone significativement plus bas et des répétitions CAG significativement plus longues (plus la longueur des répétitions est importante, moins le récepteur est sensible aux androgènes, et plus elle est courte, plus le récepteur est sensible). Le risque relatif de dépression mineure ou majeure était de 3,5 dans le sous-groupe considéré à androgénicité faible par rapport au sous-groupe considéré à androgénicité élevée (32 % des cas contre 11,8 %). En conclusion, ces résultats ont révélé des associations significatives entre, d'une part, le polymorphisme du récepteur androgénique et le rapport testostérone/estradiol et, d'autre part, les symptômes dépressifs. Ces constatations pourraient aider à identifier les sous-groupes qui pourraient bénéficier le plus du traitement de supplémentation par la testostérone.

M. Zitzman a rapporté dans une seconde présentation d'autres résultats de la même étude transversale (R62) sous la forme d'une recherche de corrélations entre les symptômes du vieillissement masculin, mesuré par l'échelle AMS, et le polymorphisme du récepteur androgénique, ainsi que les taux d'estradiol et de testostérone. Trois populations

âgées de 50 ans ou plus avaient participé à l'étude : un groupe témoin de 100 hommes, un groupe de 76 hommes consultant un service d'andrologie pour des symptômes sexuels ou liés à l'âge et un groupe de 120 patients suivis dans une consultation de psychosomatique pour différents problèmes psychologiques ou psychosomatiques. Bien que le groupe témoin de cette étude ait été significativement plus âgé que les deux groupes de patients (avec symptômes sexuels, psychosomatiques ou psychologiques), on y observait significativement moins de symptômes de vieillissement masculin, des taux significativement plus élevés de testostérone et des répétitions CAG plus courtes au niveau du récepteur androgénique (ce qui suggère une meilleure sensibilité aux androgènes). Parmi ces sujets, c'est au niveau de la sous-population définie par le nombre de répétitions CAG le plus élevé (suggérant donc une moins bonne réceptivité aux androgènes) et le taux de testostérone totale le plus bas, qu'ils ont trouvé le niveau le plus élevé de symptômes de type vieillissement masculin. En analyse de régression, les facteurs influençant le plus le taux des symptômes de type vieillissement masculin (score AMS global et aussi scores des domaines psychologique et somatique de l'AMS, mais pas du domaine sexuel) étaient, d'une part, le fait d'avoir des répétitions CAG plus longues et, d'autre part, de faire partie des groupes de patients symptomatiques. Mais dans ce type d'analyse, les taux de testostérone eux-mêmes n'avaient plus d'influence. La conclusion des auteurs est que les soi-disant symptômes de vieillissement masculin montrent un certain degré d'association à l'androgénicité, mais qu'ils sont relativement non spécifiques et d'origine multifactorielle, les autres facteurs en cause restant à préciser.

M. Zitzman présentait aussi les résultats d'une autre étude intéressante (R61), au cours de laquelle l'administration de testostérone a diminué l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide utilisée comme marqueur d'athéromatose chez des hommes en surpoids. L'épaisseur de l'intima-média carotidienne est considérée comme un indicateur de l'inflammation intravasculaire et constitue un marqueur précoce des altérations vasculaires subcliniques. Dans cette étude, deux groupes de 21 hommes chacun ont été comparés. Leur âge moyen était comparable (33 et 31 ans), mais ils se différençaient par un IMC supérieur à 25 pour l'un et inférieur à 25 dans l'autre. Le critère principal d'évaluation était l'épaisseur de l'intima-média. Lors de l'entrée dans l'étude, l'épaisseur de l'intima-média était significativement supérieure dans le groupe en surpoids, tandis que les taux de testostérone étaient significativement inférieurs (moyenne : 12,6 nmol/l par rapport à 16,2 dans le groupe de poids normal). Les deux groupes ont été soumis à des injections intramusculaires d'undécanoate de testostérone pendant 24 semaines, au terme desquelles l'épaisseur de l'intima-média avait diminué significativement dans les deux

groupes (groupe surpoids : $0,63 \pm 0,1$ mm contre $0,86 \pm 0,1$ mm en base ; groupe poids normal : $0,59 \pm 0,1$ mm contre $0,75 \pm 0,1$ mm en base). En conclusion, l'administration de testostérone sous forme d'injections répétées d'undécanoate de testostérone peut diminuer l'épaisseur de l'intima-média carotidienne, laquelle est un marqueur des altérations vasculaires précoces chez les hommes jeunes. Cet effet est plus prononcé chez les hommes en surpoids, qui ont par ailleurs des taux abaissés de testostérone.

A. Haider, F. Saad et al. (R64) ont également rapporté les effets du traitement par suppression androgénique chez 29 diabétiques insulino-dépendants présentant un cancer de la prostate évolué. Ils étaient traités par agonistes du GnRH jusqu'à 24 mois. La déprivation androgénique a sérieusement altéré l'équilibre glucidique (par exemple, augmentation de l'HbA1c de 6,3 à 9,3 %) ainsi que le bilan lipidique (diminution du HDL cholestérol de 0,31 à 0,21 mg/l, augmentation du LDL cholestérol de 1,84 à 2,29 mg/l, augmentation des triglycérides). La CRP a également augmenté, comme la PAI-1 mesurée dans quelques cas. Cet effet nocif de la déprivation androgénique sur le métabolisme glucidique avait déjà été mis en évidence chez les sujets non diabétiques, et semble effectivement encore plus important chez les diabétiques.

Les Belges, H. Vermeersch et al. (R73), du groupe de J.-M. Kaufmann, ont rapporté des résultats d'études de l'impact de la longueur des répétitions CAG sur l'humeur et le comportement, cette fois chez 283 jeunes adolescents, âge moyen 14,4 ans. Ont particulièrement été étudiés les comportements de prise de risque agressifs et non agressifs, la dominance sociale, les symptômes dépressifs et la confiance en soi. Il n'a pas été trouvé de corrélation directe entre la longueur des répétitions CAG et ces paramètres. Par contre, la testostérone libre était corrélée aux comportements avec prise de risque, qu'ils soient agressifs ou non agressifs, spécialement chez les garçons les plus âgés. Il a été trouvé des interactions significatives entre la longueur des répétitions CAG et la testostérone libre, montrant que la corrélation positive de la testostérone libre avec les comportements de prise de risque agressifs et non agressifs, et à un moindre degré avec la dominance sociale, était plus importante en cas de longueur courte des répétitions (c'est-à-dire le récepteur androgénique plus sensible), tandis que les corrélations négatives de la testostérone libre avec les symptômes dépressifs, et positifs de la même testostérone libre avec la confiance en soi, étaient plus fortes chez les garçons qui avaient des longueurs de répétition CAG plus importantes (c'est-à-dire des récepteurs androgéniques moins sensibles). Les auteurs concluent que leurs constatations indiquent la nécessité d'étudier simultanément, plutôt que séparément, la testostérone libre et la longueur des répétitions CAG, pour une évaluation plus fine de l'androgénicité.

Les Iraniens A.A. Kebabchi et al. (R06) ont rapporté qu'ils avaient observé dans une étude cas-témoin une augmentation significative de la prévalence des EP (EP, temps de latence intravaginale — IELT < 2 minutes) chez les hommes avec varicocèle âgés de 20 à 35 ans (20 sur 55, soit 36,3 %, contre seulement cinq sur 60, soit 8,3 %, dans le groupe témoin ; $p < 0,001$). Lotti et al., du groupe de Maggi, ont également récemment publié une augmentation de la prévalence des EP chez les hommes avec varicocèle, dans une étude cette fois sans groupe témoin.

J. Buvat a présenté, au cours d'un symposium consacré aux actualités de l'EP, un exposé sur le diagnostic et les nouvelles définitions de l'EP. Il a retracé la démarche qui a conduit l'ISSM à élaborer une nouvelle définition de l'EP, basée sur les preuves, avec d'abord une définition de l'EP primaire comportant trois critères : un critère de temps basé sur les données épidémiologiques, qui montrent que presque tous les éjaculateurs prématurés, selon la définition du DSM IV TR, éjaculent dans les deux minutes suivant la pénétration (mesure chronométrée), et la grande majorité dans les 60 secondes. La durée médiane de latence de l'éjaculation intravaginale est de 30 secondes dans ce groupe d'éjaculateurs prématurés contre 5,4 minutes dans la population générale. Les deux autres critères de la définition de l'ISSM sont l'incapacité à retarder l'éjaculation et des conséquences personnelles négatives de l'EP (frustration, préoccupations, évitement de l'intimité sexuelle, souffrance psychologique, jusque véritable détresse).

Dans un deuxième temps, l'ISSM a réuni un second panel d'experts dans le but de produire une définition cette fois de l'EP secondaire ou acquise. Faute de données objectives suffisantes, ce panel n'a abouti qu'à une prise de position intérimaire. Les critères diagnostiques de l'EP secondaire sont, comme pour l'EP primaire, l'incapacité à retarder l'éjaculation et les conséquences personnelles négatives. Mais le critère temps de latence éjaculatoire intravaginale n'a pu être quantifié faute de données épidémiologiques suffisantes. La définition intérimaire mentionne une diminution « substantielle » du temps de latence éjaculatoire intravaginale par rapport à l'expérience antérieure de l'homme. La durée sera précisée lorsqu'on disposera de données épidémiologiques plus fournies en ce qui concerne ce cas particulier de l'EP secondaire.

J. Buvat a revu les principales hypothèses physiopathogéniques de l'EP. Il s'agit avant tout, pour la forme primaire, de l'hypothèse d'anomalies des voies sérotoninergiques contrôlant l'éjaculation qui joueraient un rôle prédisposant. Cette hypothèse tend à être supportée par une étude génétique qui montre une corrélation du temps de latence éjaculatoire d'éjaculateurs prématurés primaires avec le polymorphisme du gène promoteur du transporteur de la sérotonine, lequel est responsable de la recapture de ce neurotransmetteur après sa libération dans la synapse. Plusieurs autres études réali-

sées chez des jumeaux suggèrent également une composante génétique rendant compte de 22 à 28 % de la variance des facteurs causaux potentiels, des facteurs psychoenvironnementaux et éducatifs rendant compte du reste. Cela fournit des arguments à l'hypothèse de l'EP en tant qu'adaptation génétique aux risques liés à la copulation. Il a aussi été mis en évidence une association significative de l'EP primaire avec l'anxiété.

En ce qui concerne l'EP secondaire, le rôle des facteurs psychologiques et interpersonnels est probablement plus important. C'est également dans cette forme qu'on a évoqué la possibilité de facteurs organiques comme l'interruption d'une consommation d'opiacés, l'interruption d'un traitement inhibiteur de la recapture de la sérotonine, l'hyperthyroïdie (les hyperthyroïdiens ont sans aucun doute une réduction très significative de leur latence éjaculatoire, laquelle se corrige après retour à l'euthyroïdie. Reste à voir quelle proportion des hyperthyroïdiens consulte en première intention pour une EP. Aucun dans mon expérience), la prostatite, le syndrome de douleur pelvienne chronique et peut-être la varicocèle selon deux études cas-témoins récentes.

Le diagnostic doit passer avant tout par une analyse soignée des symptômes sexuels, qui permet un diagnostic positif de l'EP, et son diagnostic différentiel avec la DE, associée à l'EP dans environ 20 % des cas. Cette analyse permet ensuite de classer l'EP en ses différents types (primaire, secondaire, situationnel), et deux variétés de pseudoéjaculations prématurées que sont, dans la classification de Waldinger, l'EP « naturelle variable » (*natural variable premature ejaculation*), variante de la normale où les sujets ont occasionnellement un temps d'éjaculation intravaginale de moins d'une ou deux minutes, mais éjaculent le reste du temps dans un délai normal : nous sommes en fait presque tous éjaculateurs prématurés naturels variables !, et la dysfonction éjaculatoire de type prématuré (*premature like ejaculation dysfunction*), qui correspond au profil de sujets perfectionnistes, sinon obsessionnels, qui se plaignent d'éjaculer trop tôt alors que leur délai éjaculatoire est d'au moins 10 à 15 minutes.

Le deuxième temps de l'évaluation diagnostique est constitué par l'étude des antécédents, qui orientera l'examen clinique, afin d'évaluer l'éventualité d'une contribution biologique. Le troisième temps est bien sûr l'histoire psychosexuelle, qui va spécialement permettre de repérer d'éventuels facteurs modifiables susceptibles d'impacter la fonction sexuelle ou les résultats du traitement, et dont la présence suggérerait l'utilité d'une cothérapie psychosexologique ou gynécologique, si le premier médecin consulté n'a pas de formation spécifique aux problèmes sexuels. Ces facteurs peuvent être une « technique » amoureuse mal adaptée, des difficultés de communication majeures à propos de la sexualité et de l'intimité, une dysfonction sexuelle chez la

partenaire, un conflit conjugal pour des raisons autres que l'EP. L'entretien se terminera par une proposition que la partenaire assiste à la consultation suivante, ce qui permettra d'obtenir d'autres informations importantes et de l'informer elle-même sur la nature du problème et les possibilités thérapeutiques sinon de la rassurer.

Bien que peu « rentable », l'examen clinique devrait être systématique au cours de l'évaluation diagnostique ou au moins systématiquement proposé aux patients qui pensent

qu'un facteur physique peut contribuer à leurs problèmes. En effet, il rassure souvent le patient. Cet examen doit au moins comporter l'examen des organes génitaux externes. Le toucher rectal ne serait envisagé qu'en cas d'antécédent d'urétrite, de TUBA, de douleurs pelviennes ou d'anomalies des organes génitaux externes faisant suspecter un processus inflammatoire des voies séminales.

Conflit d'intérêt : aucun.