

# Analyse de l'algorithme décisionnel basé sur la testostérone totale et recommandé pour le diagnostic de l'hypogonadisme acquis

## Analysis of the algorithm based on total testosterone for the diagnosis of acquired hypogonadism

G. Brisson · L.-P. Duval

© Springer-Verlag 2009

**Résumé** *Introduction* : Le diagnostic de l'hypogonadisme acquis demeure encore une problématique importante pour le domaine de la médecine de laboratoire. On définit l'hypogonadisme par une baisse soutenue de la testostérone totale (TT) confirmée par le laboratoire de biochimie. Dès lors, la mesure de la TT est devenue l'analyse initiale recommandée pour la recherche d'un hypogonadisme. Ainsi, l'on affirme que lorsque la TT est supérieure à 12 nmol/l, la probabilité d'hypogonadisme est faible et il est suggéré d'orienter ces patients vers d'autres voies d'investigation. Seulement une faible proportion d'hommes souffrant d'hypogonadisme serait effectivement traitée. Par ailleurs, 70 % de cette population d'hommes investigués, de plus de 50 ans, présente une TT supérieure à 12 nmol/l. De plus, la SHBG (*sex-hormone-binding globulin*) circulante augmente d'une façon significative avec l'âge, réduisant la biodisponibilité de la testostérone circulante et est difficilement prévisible. Il est bien connu que l'axe hypothalamohypophysaire gonadique (HHG) subit avec le vieillissement des modifications profondes qui contribuent au développement de l'hypogonadisme acquis chez la personne âgée. L'efficacité de l'approche biochimique en vue de confirmer un diagnostic d'hypogonadisme doit être réévaluée.

*Matériel et méthodes* : La TT et la LH (*lutinizing hormone*) ont été mesurées sur l'appareil immunochimique Centaur (Siemens), et la SHBG a été obtenue sur l'Immunité 2000 de DPC (Siemens). La testostérone biodisponible (TB) a été calculée à l'aide de la formule apparaissant sur le site d'ISSAM.

*Résultats* : En appliquant l'algorithme basé sur la TT, il apparaît que seulement 27,9 % des individus auraient été

investigués pour un hypogonadisme. Parmi les 638 patients considérés normaux, 325 patients ont démontré un indice biochimique identifiant par une LH élevée, une stimulation de l'axe HHG et un hypogonadisme probable. L'analyse de la SHBG démontre qu'une grande partie des patients avec une TT supérieure à 12 nmol/l et une LH supérieure à 7 UI/l présente une SHBG à la limite supérieure de la normale ou anormalement élevée. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la TB calculée et la LH. Le calcul de la TB ne s'est pas avéré pour ces patients un indice fiable d'hypogonadisme.

*Conclusion* : Un taux de LH élevé constitue un indice biochimique d'hypogonadisme qui nécessite une investigation plus poussée par le laboratoire et qui doit être interprété dans le contexte d'une stimulation de l'axe HHG. Il ressort de ces observations que l'investigation initiale de l'hypogonadisme, basée uniquement sur la TT, ne semble pas constituer une approche appropriée permettant de mettre en évidence l'ensemble des patients hypogonadiques. Une investigation complète doit être étendue à tous les patients qui présentent un tableau clinique compatible à un état hypogonadique, peu importe leur taux de TT. Dans l'évaluation biochimique des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement hormonal, le taux de TB obtenu par calcul doit être interprété avec réserve. La définition d'un hypogonadisme basé sur la TT ne semble plus correspondre à la réalité, et il serait souhaitable de redéfinir l'hypogonadisme sur la base de la biodisponibilité de la testostérone et du fonctionnement de l'axe HHG.

**Mots clés** Hypogonadisme acquis · Testostérone biodisponible · Hormone lutéinisante · SHBG · Testostérone totale · Axe hypothalamohypophysaire gonadique · Algorithme

G. Brisson (✉)  
Service de biochimie, cité de la santé de Laval, 1755, boulevard René-Laënnec, H7M 3L9 Laval, Québec, Canada  
e-mail : brissonz@total.net

L.-P. Duval  
Centre hospitalier Fleury, 2180, rue Fleury, H2B 1K3 Est  
Montréal, Québec, Canada

**Abstract** *Introduction*: The diagnosis of acquired hypogonadism is still an important issue for laboratory medicine. Hypogonadism is defined as a sustained decrease of total testosterone confirmed by the biochemistry laboratory and

total testosterone measurement is proposed as the initial step in the investigation of hypogonadism. If TT is over 12 nmol/l, the probability of hypogonadism is considered low and it is suggested that patients be referred to others methods of investigation. Only a small percentage of men aged 50 and over are treated for hypogonadism. Seventy percent of men investigated for hypogonadism have a TT of over 12 nmol/l and there is an unpredictable increase of SHBG during this period, reducing the bioavailability of circulating testosterone. The hypothalamic-pituitary gonadal axis is modified with age and contributes to hypogonadism. The efficacy of biochemical investigation of hypogonadism needs to be reassessed.

**Materials and methods:** Total testosterone and LH were measured on the Centaur immunoanalyser (Siemens) and SHBG was analysed on the Immulite 2000 (Siemens). Bioavailable testosterone was calculated using the formula provided by ISSAM.

**Results:** Using the algorithm based on TT, only 27.9% of men would have been investigated for hypogonadism. Of the 638 patients considered as normal, 325 showed an index of hypothalamic-pituitary gonadal axis stimulation and possible hypogonadism, revealed by an elevated LH. In these patients with TT superior to 12 nmol/l and a LH superior to 7 UI/l, SHBG level was at the upper limit of or over the reference range. No correlation was observed between calculated BT and the abnormal LH level found in these patients. Calculated BT was not considered a good marker of hypogonadism for these patients.

**Conclusion:** Elevated LH is a biochemical marker of hypogonadism and should be interpreted in the context of stimulation of the hypothalamic-pituitary gonadal axis. Based on our data, an initial step in the investigation of hypogonadism based only on TT does not seem suitable for the identification of all patients who might experience hypogonadism. A complete investigation should be offered to all patients with clinical evidence of hypogonadism whatever their TT level. In patients who might benefit from hormonal treatment, calculated BT should be interpreted with caution. A definition of hypogonadism based on TT does not seem appropriate and a new definition based on bioavailable testosterone and the hypothalamopituitary gonadal axis should be considered.

**Keywords** Hypogonadism · Bioavailable testosterone · Luteinizing hormone · SHBG · Total testosterone · Hypothalamic-pituitary gonadal axis · Algorithm

## Introduction

Le diagnostic de l'hypogonadisme acquis demeure encore une problématique importante pour le domaine de la

médecine de laboratoire [1]. Le rôle du biochimiste clinique et du laboratoire prend encore plus d'importance pour orienter la recherche d'un diagnostic et confirmer les observations cliniques lorsque le clinicien est nouvellement ou peu confronté avec cette entité clinique.

On définit l'hypogonadisme [2] par une baisse soutenue de la testostérone totale (TT), confirmée par le laboratoire de biochimie. Dès lors, la mesure de la TT est devenue l'analyse initiale recommandée pour la recherche d'un hypogonadisme [3-5], et l'interprétation du dosage, largement diffusée lorsque la TT est supérieure à 12 nmol/l [4-6], est que chez ces patients, la probabilité d'hypogonadisme est faible. Ainsi, sur la base de l'analyse de la TT, et même si ces patients présentent des symptômes suggestifs d'hypogonadisme, il est suggéré de les orienter vers d'autres voies d'investigation [6].

Cette probabilité étant mal définie, cette position n'aide en rien le clinicien dans sa responsabilité de poser un diagnostic et d'envisager un traitement de substitution hormonale, principalement s'il y a persistance de symptômes chez ces patients.

Il n'en demeure pas moins que l'on reconnaît une incidence croissante d'hypogonadisme dans la population à mesure du vieillissement de l'homme [7,8]. Ainsi, il est rapporté que 20 % des hommes de plus de 60 ans présenteraient un état d'hypogonadisme et que cette proportion augmenterait à 70 % lorsque la testostérone biodisponible (TB) est utilisée pour définir ce déficit androgénique [3]. Seulement une faible proportion d'hommes souffrant d'hypogonadisme serait effectivement traitée.

Par ailleurs, nous retrouvons chez plus de 70 % de cette population d'hommes investigués de plus de 50 ans une TT supérieure à 12 nmol/l.

Il est aussi connu que la SHBG (*sex-hormone-binding globulin*) circulante augmente d'une façon significative à partir de 40 à 50 ans, réduisant la biodisponibilité de la testostérone circulante. Les facteurs expliquant ces taux élevés de SHBG chez certains patients sont mal connus et difficilement prévisibles.

Il est bien connu que l'axe hypothalamohypophysaire gonadique (HHG) subit avec le vieillissement des modifications profondes [9] qui contribuent au développement de l'hypogonadisme acquis chez la personne âgée.

L'efficacité de l'approche biochimique en vue de confirmer un diagnostic d'hypogonadisme doit être réévaluée.

## Matériel et méthodes

### Valeurs de référence et population visée

De notre expérience, il nous est apparu important de réviser l'approche offerte aux médecins pour mettre en évidence les

patients symptomatiques et qui ne semblent pas rencontrer les critères classiques de l'hypogonadisme.

À partir de notre banque de données, nous avons révisé les demandes de 1 011 patients âgés de 20 à 85 ans investigués pour des conditions cliniques variées et qui ont été référés au laboratoire pour une demande de TT seule ou combinée avec d'autres analyses. À la demande de TT, nous avons complété au besoin le profil androgénique de tous les patients par les mesures de la LH et de la SHBG, identifiant l'axe HHG et la protéine vectrice de la testostérone. Tous les prélèvements ont été obtenus entre huit et dix heures le matin et ont été analysés en moins de 48 heures. La répartition de la TT des individus en fonction de l'âge est rapportée à la Figure 1. Les valeurs de référence pour la TT ont été définies de 8,3-34 nmol/l.

Par la même occasion, nous avons validé les valeurs de la LH (1-7 UI/l) en utilisant comme groupe de référence des hommes de 20-40 ans (Fig. 2).

Nous avons aussi considéré qu'un taux de LH dans une zone intermédiaire (4-7 UI/l), mais dans les limites de la normale et accompagnant une TT élevée, pouvait constituer un indice de stimulation de l'axe HHG en réponse à un taux abaissé probable de TB.

Des valeurs de 10-55 nmol/l ont été utilisées comme référence pour la SHBG, et des valeurs seuils de 4,5 nmol/l ont été établies pour la TB calculée en utilisant la formule de calcul apparaissant sur le site d'ISSAM.

**Algorithme de dépistage**

L'algorithme décisionnel, appliqué pour la sélection et la prise en charge des patients suspectés d'hypogonadisme, est basé en premier lieu sur l'examen physique, l'histoire de cas et

les réponses obtenues du questionnaire d'évaluation sur l'hypogonadisme. Il est suggéré de procéder par la suite à une mesure de la TT chez ces patients. Dépendant du taux de testostérone obtenu, une mesure de LH est suggérée pour les patients avec une TT inférieure à 8 nmol/l ; un calcul de la TB ou de la testostérone libre est recommandé pour les patients avec une TT entre 8-12 nmol/l. Alléguant une faible probabilité d'hypogonadisme, aucune analyse complémentaire n'est effectuée pour les patients présentant une TT supérieure à 12 nmol/l, et la recherche d'autres causes est suggérée pour ce groupe de patients.

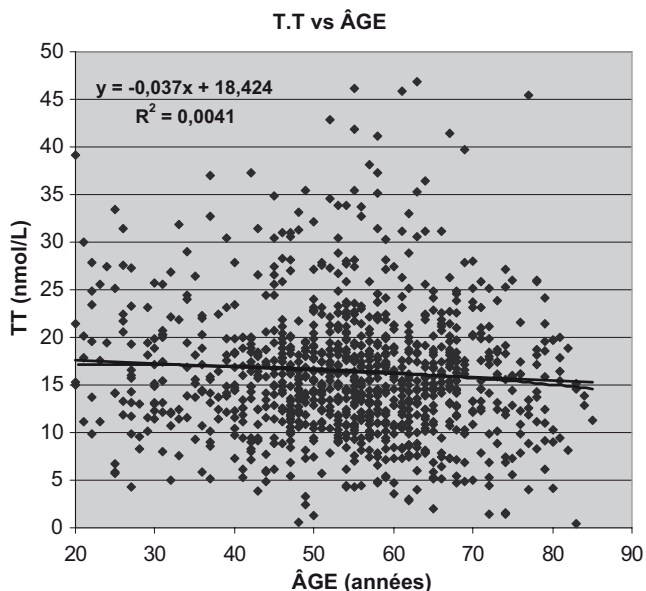
La répartition du groupe de patients en fonction de la TT et de la LH a été obtenue et est rapportée au Tableau 1.

Nous avons appliqué l'algorithme décisionnel basé sur la TT comme analyse initiale et largement utilisée par les laboratoires pour le diagnostic de l'hypogonadisme. Nous avons établi la répartition des patients selon l'incidence possible d'hypogonadisme, et nous avons évalué l'impact de cette répartition sur la poursuite de l'investigation fournie au médecin par le laboratoire.

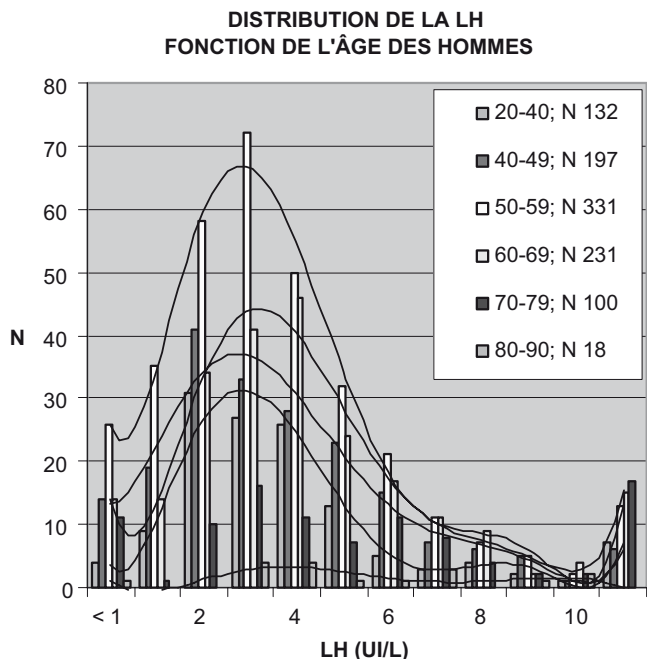
Selon cet algorithme, différentes avenues sont appliquées par le laboratoire ou proposées au médecin traitant pour l'investigation demandée.

Ainsi, si la TT est inférieure à 8 nmol/l, une SHBG est proposée ou effectuée pour établir le taux de TB selon la formule de calcul apparaissant sur le site d'ISSAM.

Pour les patients présentant une TT entre 8-12 nmol/l, la mesure de la SHBG est obtenue automatiquement pour le calcul de la TB, et une mesure de LH est soit mesurée ou proposée pour définir la forme d'hypogonadisme observée.



**Fig. 1** Taux de testostérone totale retrouvé chez les patients en fonction de leur âge



**Fig. 2** Distribution de la LH retrouvée pour chacun des groupes d'âge des patients, (N) étant le nombre d'individus du groupe

**Tableau 1** Répartition des patients en fonction de la TT et de la LH

Âge (ans)	Nombre	Groupes						
		TT < 8 (%)	TT : 8-12 (%)	TT : 12-16 (%)	TT > 16 (%)	TT > 12 LH > 7 (%)	TT > 16 LH > 7 (%)	TT > 16 LH > 4 (%)
20-39	132	6	16	30	48	15,5	20,3	51,6
40-49	198	8	18	27	47	12,3	16,1	53,8
50-59	332	6	19	25	50	12,4	12,7	44
60-69	231	13	18	28	41	18,1	22,1	62,1
70-79	113	13	23	23	41	23,6	23,9	67,4
> 80	18	11	28	28	33	27,3	50	100
Total	1 011	91	191	272	470	98	71	223
Total (%)	100	9,0	18,9	26,9	46,5	9,7	7,0	22,1

TT : testostérone totale ; LH : luteinizing hormone.

Pour les patients avec une TT supérieure à 12 nmol/l, aucune investigation additionnelle n'était suggérée considérant la probabilité faible d'hypogonadisme.

### Application de l'algorithme

Dans le premier groupe d'individus, 9 % des patients ont présenté une TT inférieure à 8 nmol/l.

Dans le deuxième groupe, 18,9 % des patients avaient une TT entre 8-12 nmol/l. Ce groupe est constitué d'individus avec possibilité d'hypogonadisme, bénéficiant d'une investigation complémentaire par la mesure de la SHBG pour le calcul de la TB.

Le troisième groupe est composé de deux sous-groupes de patients présentant une TT comprise soit entre 12 et 16 nmol/l, soit de 16 nmol/l et plus, constituant respectivement 26,9 et 46,5 % des patients investigués.

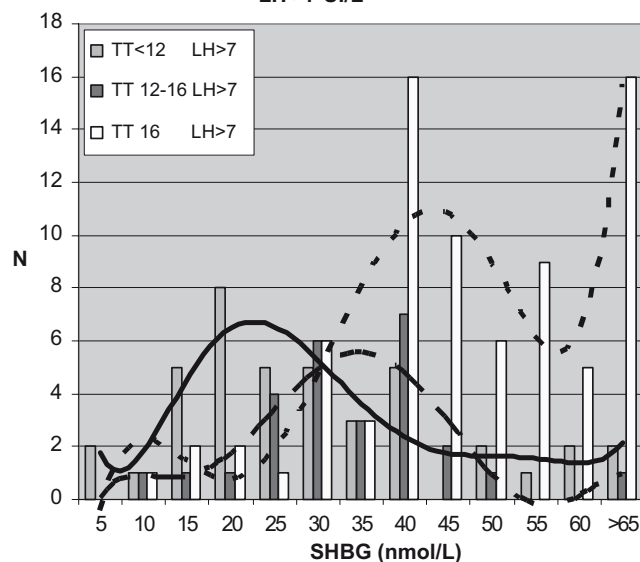
En appliquant l'algorithme basé sur la TT, il apparaît que 27,9 % des individus auraient été investigués pour mettre en évidence et confirmer un hypogonadisme. Conséquemment, 73,4 % des demandes d'investigation pour hypogonadisme auraient été considérées normales en présumant d'une probabilité faible d'hypogonadisme.

L'analyse des profils obtenus des patients démontre que sur les 638 patients considérés normaux sur la base de leur TT (TT > 12 nmol/l), 325 patients ont démontré un indice biochimique identifiant une stimulation de l'axe HHG et un hypogonadisme probable.

L'analyse de la distribution de la SHBG démontre qu'une grande partie des patients, avec une TT supérieure à 12 nmol/l et une LH supérieure à 7 UI/l, présente un taux de SHBG à la limite supérieure de la normale ou anormalement élevé comparativement aux patients avec une TT inférieure à 12 nmol/l telle qu'illustré à la Figure 3.

Par ailleurs, l'analyse de la corrélation entre la TB calculée et de la LH, apparaissant à la Figure 4, démontre

**DISTRIBUTION DE LA SHBG CHEZ LES PATIENTS AVEC LH > 7 UI/L**

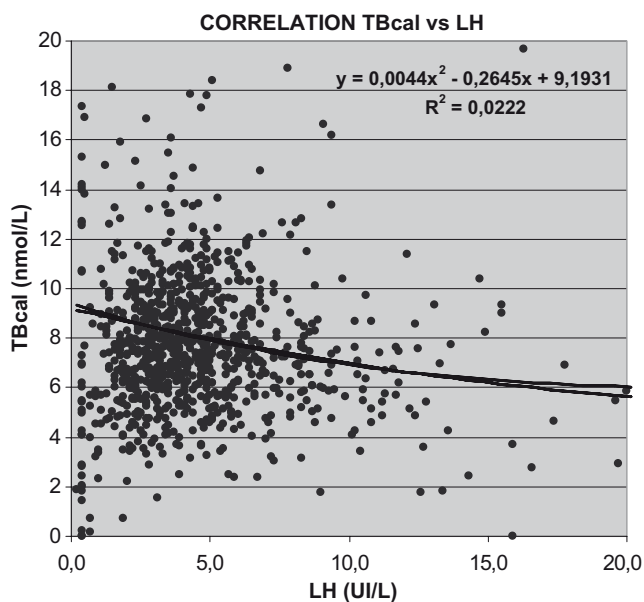


**Fig. 3** Distribution de la SHBG retrouvée chez les individus présentant une LH supérieure à 7 UI/l et regroupés selon leur taux de testostérone totale (TT). TT < 12 nmol/l (trait continu) ; TT : 12-16 nmol/l (trait discontinu) ; TT > 16 nmol/l (trait pointillé)

qu'il n'y a aucune corrélation entre la TB calculée et la LH. Dans la plupart de ces cas, la détermination de la TB calculée ne s'est pas avéré un indice d'hypogonadisme.

### Discussion

Le laboratoire de biochimie joue un rôle crucial pour la confirmation d'un hypogonadisme et doit optimiser l'approche analytique afin de couvrir tous les aspects envisageables pour un diagnostic efficace et fiable.



**Fig. 4** Taux de testostérone biodisponible calculée (TBcal) retrouvé chez les patients en fonction de leur taux de LH

Il est bien connu que la SHBG augmente et que la TT diminue graduellement avec l'âge. Par ailleurs, il n'existe pas de critère permettant de prédire avec certitude le taux de SHBG qui sera retrouvé chez les patients. Toutefois, une proportion importante de patients investigués présente un taux normal de TT et conséquemment, un nombre restreint de patients bénéficie d'une investigation pour confirmer un hypogonadisme.

L'application de l'algorithme basé sur la TT permet d'identifier, sans que cela soit contredit, les patients qui démontrent une baisse évidente de la TT, et la mesure de la SHBG apporte peu d'informations supplémentaires utiles au diagnostic d'hypogonadisme. Par ailleurs, la LH pourra identifier la source de l'hypogonadisme.

Dans les cas où le niveau de TT s'avère marginal, la mesure de la SHBG permettra le calcul et une estimation utile du niveau de TB. Pour sa part, la mesure de la LH pourra contribuer au besoin à clarifier l'implication testiculaire ou de l'axe hypothalamohypophysaire à l'état hypogonadique du patient.

Dans ces deux situations, le laboratoire contribue d'une façon importante au diagnostic d'hypogonadisme et permet au clinicien d'entrevoir un traitement approprié en regard du tableau clinique du patient.

Nous avons retrouvé, dans les groupes de patients avec une TT normale, une proportion importante de patients avec une LH élevée. En considérant que le taux de TB est plus représentatif de l'état gonadique du patient que la TT, la mesure de la SHBG s'est avérée essentielle chez ces

patients. De fait, l'ensemble de ces patients a aussi démontré un taux de SHBG élevé et souvent supérieur à la normale. Nous avons aussi démontré l'importance de mesurer la SHBG et d'estimer le niveau de biodisponibilité de la testostérone.

Il est rapporté que les valeurs de LH retrouvées chez la plupart des patients sont souvent légèrement élevées et sont probablement l'indication d'un désordre testiculaire primaire combiné avec un trouble hypothalamique [9]. Il n'en demeure pas moins qu'un taux de LH élevé constitue un indice biochimique d'hypogonadisme qui nécessite une investigation plus poussée par le laboratoire et qui doit être interprété dans le contexte de l'axe HHG.

La présence chez ces patients d'une TT normale, combinée avec une SHBG anormalement élevée, réduit d'une façon importante le niveau de TB. Il est donc logique de concevoir que dans de telles circonstances, l'atteinte d'un seuil de la TB provoque l'activation de l'axe hypothalamohypophysaire et produira une augmentation de la LH et une stimulation des gonades pour rehausser la production de testostérone en vue de restaurer le niveau physiologique de TB.

Sur la base de la TT, ces patients ne semblent pas hypogonadiques. Par ailleurs, toutes les données combinées focalisent dans le sens d'un état visant à compenser un déficit de la biodisponibilité de la testostérone pour répondre aux besoins physiologiques des patients.

Par ailleurs, même si ces patients ont démontré des indices biochimiques orientant vers la présence d'un déficit hormonal, nous n'avons pu démontrer de corrélation entre la TB calculée et la LH.

## Conclusion

Il ressort de ces observations que l'investigation initiale de l'hypogonadisme basée uniquement sur la TT ne semble pas constituer une approche appropriée permettant de mettre en évidence l'ensemble des patients hypogonadiques et sous-estime le nombre d'individus pouvant bénéficier d'une investigation biochimique.

Plusieurs facteurs interviennent dans le mécanisme de rétroaction au niveau de l'axe HHG pouvant atténuer la sécrétion de la LH [10].

L'augmentation de la SHBG diminue la biodisponibilité de la testostérone, ayant probablement comme conséquence de réduire le signal de rétroaction au niveau hypothalamique et d'augmenter la sécrétion de la LH. L'estradiol biodisponible circulant pourrait aussi contribuer à influencer cette rétroaction [11]. La LH constitue probablement un indicatif d'une défaillance testiculaire au moins partielle.



Il nous apparaît aussi important qu'une investigation complète soit étendue à tous les patients qui présentent un tableau clinique compatible à un état hypogonadique et peu importe leur taux de TT. Dans l'évaluation biochimique des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement hormonal pour hypogonadisme, le taux de TB obtenu par calcul doit être interprété avec réserve.

La définition d'un hypogonadisme basé sur la TT ne semble plus correspondre à la réalité, et il serait souhaitable de redéfinir l'hypogonadisme sur la base de la biodisponibilité de la testostérone et du fonctionnement de l'axe HHG.

## Références

1. Diver MJ, Clinical Science Reviews Committee of the Association for Clinical Biochemistry (2006) Analytical and physiological factors affecting the interpretation of serum testosterone concentration in men. *Ann Clin Biochem* 43:3–12
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al (2006) Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1995–2010
3. Cuzin B, Giuliano F, Jamin C, et al (2003) 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. *Andrologie* 13:331–347
4. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al (2006) Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 27:135–137
5. ASA position statement (2006) Testosterone replacement therapy for male aging: ASA position statement. *J Androl* 27:133–134
6. Lunenfeld B (2003) Androgen therapy in the aging male. *World J Urol* 21:292–305
7. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al (2006) Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 60:762–769
8. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al (2004) Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5920–5926
9. Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, et al (1992) Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *J Clin Endocrinol Metab* 75:707–713
10. Liu PY, Takahashi PY, Roebuck PD, Veldhuis JD (2006) Age or factors associated with aging attenuate testosterone's concentration-dependant enhancement of the regulatory of luteinizing hormone secretion in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4077–4084
11. Ronde W, Van de Schouw YT, Muller M, et al (2005) Association of sex-hormone-binding globulin (SHBG) with non-SHBG-bound levels of testosterone and estradiol in independently living men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:157–162