

Contribution de la testostérone biodisponible aux explorations hormonales pour le diagnostic de l'andropause

Gilles BRISSON¹, Louis Philippe DUVAL², Bruno de LIGNIÈRES³

¹Cité de la Santé de Laval, Québec, Canada. ²Centre Hospitalier Fleury, Montréal, Québec, Canada, Cité de la Santé de Laval, Québec, Canada. ³Hôpital Necker, Paris, France

RESUME

La mesure de la testostérone biodisponible (TB) est considérée comme le critère analytique essentiel au diagnostic de l'hypogonadisme masculin mais les valeurs de référence diffèrent sensiblement d'un auteur à l'autre et il n'existe pas encore de consensus sur celles qui définissent une hypoandrogénie liée à l'âge. Nous avons établi nos propres valeurs seuils définies comme les valeurs minimales mesurées au sein d'une population d'hommes de 40-49 ans cliniquement normogonadiques, soit 8 nmol/l pour la testostéronémie totale et 3,5 nmol/l pour la TB. En appliquant ces critères à un groupe de 87 hommes présentant des symptômes cliniques de déficit androgénique, ceux pouvant être classés comme biologiquement hypoandrogéniques et candidats à une androgénothérapie n'étaient que 14% en fonction de la testostéronémie totale, mais 60% en fonction de la TB. La corrélation inverse entre TB et SHBG pour un taux de testostérone totale défini a été retrouvée quel que soit le niveau de la testostéronémie. La mesure de la SHBG constitue une aide précieuse pour le diagnostic d'hypoandrogénie dans une population d'hommes âgés mais ne peut se substituer à une mesure directe de la TB pour un diagnostic individuel.

Mots Clés : testostéronémie, testostérone biodisponible, SHBG, hypoandrogénie liée à l'âge, andropause

I. INTRODUCTION

L'activité des androgènes diminue progressivement avec l'âge et il est vraisemblable qu'un seuil clinique, contribuant à l'induction de symptômes et de modifications métaboliques et histologiques couramment observés au cours du vieillissement, soit atteint chez nombre d'individus de plus de 50 ans, mettant en évidence leur état d'andropause [1, 5, 13].

Il n'y a pas encore de consensus sur un marqueur spécifique unique de ce seuil clinique, parce que, si une baisse moyenne de la testostéronémie totale d'environ 1% par an entre 40 et 70 ans est admise par tous, celle-ci s'accompagne d'une fréquente augmentation de la SHBG qui conduit à une plus forte rétention de la testostérone dans le plasma et à une baisse de sa biodisponibilité pour les tissus-cibles [3-9]. Les corrélations entre concentrations plasmatiques et réponse des récepteurs ne sont donc plus les mêmes que chez l'homme jeune. Aux anomalies de production puis de transport de la testostérone s'ajoutent de probables anomalies de son métabolisme par les tissus-cibles, anomalies qui échappent en majeure partie aux contrôles plasmatiques actuels mais pourraient être les plus significatives pour certains tissus comme la prostate [10, 14], l'hypothalamus et l'hypophyse [16]. Par exemple une diminution de la pulsativité de la LH se produit au cours du vieillissement, ce qui ne permet plus d'utiliser le dosage de LH pour dépister une éventuelle insuffisance gonadique chez un homme de plus de 50 ans.

Correspondance :

Dr Louis Philippe Duval - 300, Boul. de la Concorde est, Laval, Québec H7G 2E6 Canada - Email duval.landry@poly-concorde.com

Le diagnostic biologique d'un déficit androgénique est donc beaucoup plus complexe après qu'avant 50 ans, et pourtant aucune des informations importantes attendues ne pourra être obtenue à partir d'enquêtes épidémiologiques ou d'essais cliniques tant que les populations étudiées ne pourront être classées et comparées sur la base de mesures biologiques suffisamment précises, informatives et consensuelles.

II. TESTOSTÉRONÉMIE TOTALE ET BIODISPONIBLE

La **testostérone totale**, le plus souvent dosée avec une précision suffisante par méthode radioimmunologique [2] (Tableau 1), ne permet pas à elle seule de mettre en évidence tous les types de déficit androgénique de l'homme de plus de 50 ans [1, 3, 7, 8, 13].

Le dosage de la concentration sérique de la protéine de transport, la **Sex Hormone Binding Globuline (SHBG)** (Tableau 1), apporte un éclairage indispensable sur la fraction circulante biodisponible de la testostérone et sa prise en compte augmente considérablement le nombre de sujets classés comme hypoandrogéniques dans cette tranche d'âge [8].

Ce dosage ne donnant qu'une information sur la quantité de SHBG circulante mais pas sur sa qualité de transporteur de stéroïdes, l'information optimale provient de la mesure de la **testostérone biodisponible (TB)** (Tableau 1), c'est à dire l'addition de la testostérone liée à l'albumine et de la testostérone libre qui ne sont pas liées à la SHBG.

Tableau 1 : Valeurs de référence des fractions de testostérone pour les hommes de 40-49 ans.

	Percentiles	
	5ème	95ème
Testostérone totale (nmol/L)	8	30
Testostérone biodisponible (nmol/L)	3,5	12
SHBG (nmol/L)	15	60

Pour un même taux normal de testostérone totale (par exemple 14 nmol/l - Figure 1), la TB est très variable d'un individu à l'autre, et statistiquement anormale chez certains.

Il n'y a pas encore de méthode commerciale validée pour la mesure de la TB sérique et la méthode de dialyse à l'équilibre trop lourde, n'est pas utilisée en laboratoire clinique. Diverses approches analytiques fiables mais non reconnues par les autorités réglementaires permettent de mesurer directement [15] ou d'estimer le taux de TB ou de la tes-

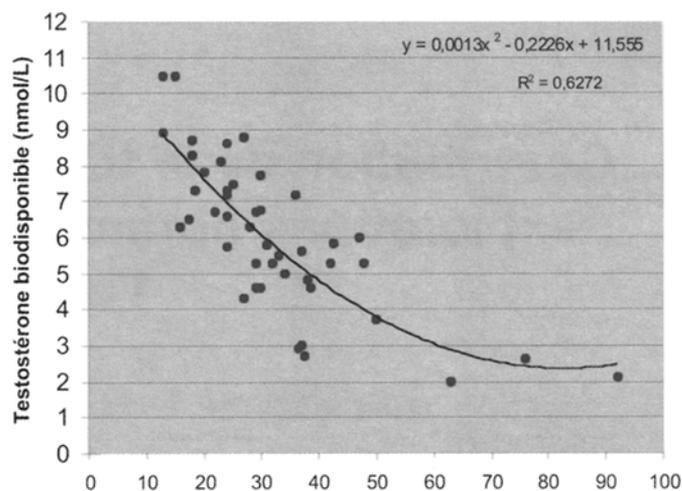


Figure 1 : Relation entre les valeurs de testostérone biodisponible et de SHBG pour des sujets présentant tous la même valeur de testostérone totale de 14 nmol/L.

tostérone libre à partir d'une mesure combinée de testostérone totale et de SHBG [7, 17].

La **mesure directe** de la TB exige une maîtrise de la procédure de précipitation par le sulfate d'ammonium de la SHBG et des stéroïdes qui lui sont liés et une standardisation particulière du dosage de la testostérone libre et liée à l'albumine dans le surnageant pour éviter les biais analytiques. La **méthode d'estimation** de la concentration de TB relève de deux mesures indépendantes ayant leur propre imprécision et assume que le comportement moléculaire de la SHBG et de l'albumine sérique est homogène chez tous les individus, ce qui est probablement partiellement inexact.

Les deux méthodes bien que chacune imparfaite délivrent une information actuellement acceptable et en tout cas supérieure à celle déduite de la simple mesure de la testostérone totale.

III. VALEURS DE RÉFÉRENCE DE LA TESTOSTÉRONÉ BIODISPONIBLE

Plusieurs auteurs ont rapporté des valeurs de références pour la mesure de la TB [7, 15] et des concentrations sériques nettement supérieures à 2,5 ou 3,5 nmol/l correspondent probablement à l'eugonadisme, mais il n'existe encore aucun consensus sur une valeur seuil définissant un déficit androgénique et justifiant une hormonothérapie substitutive.

Il est tout d'abord indispensable que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de références (moyennes et écart-types) avec sa propre procédure codifiée à partir d'un nombre suffisant d'individus d'une population asymptomatique âgée de moins de 50 ans.

Nous avons comparé les valeurs de la testostérone totale, de la TB et de la SHBG en fonction de l'âge sur une population sélectionnée de plus de 400 hommes sans pathologie identifiée et avec un bilan clinique et biochimique dans les limites de la normale.

Cette étude a confirmé la baisse graduelle mais faible de la testostérone totale entre 20 à 79 ans et celle plus accentuée (près de 50%) de la TB. Parallèlement dans les mêmes tranches d'âge, le taux de SHBG sérique a augmenté de près de 40% (Tableau 2).

Les écarts entre les valeurs maximales et minimales de la TB en fonction de l'âge montrent une baisse importante entre 25 et 75 ans qui débute dès la trentaine. Il nous paraît raisonnable de considérer comme valeur seuil le taux de testostérone biodisponible minimal retrouvé pour le groupe de 40-49 ans indemne de tout symptôme clinique évident d'hypoandrogénie (Tableau 2). Ces valeurs sont comparables à celles déjà rapportées dans la littérature sur d'autres populations [7, 15]. Le Tableau 3 donne les caractéristiques des dosages réalisés dans nos laboratoires

Dans une étude prospective sur 87 hommes ayant consulté pour dysfonction érectile associée à une symptomatologie clinique pouvant correspondre à une hypoandrogénie, nous avons mesuré la testostéronémie totale, libre et biodisponible ainsi que la SHBG. En utilisant uniquement le taux de testostérone totale, 14% des individus présentaient un taux abaissé au-dessous de la limite de 8 nmol/l et pouvaient être classés comme hypoandrogéniques.

Avec la mesure de la testostérone libre par méthode commerciale, 17% des individus étaient classés comme hypoandrogéniques avec un taux abaissé au-dessous de la limite de 35 pmol/l. En revanche, avec la mesure de la TB 60% de ces individus avaient un taux abaissé au-dessous de 3,5 nmol/l et pouvaient être considérés comme candidats à une androgénothérapie.

Tableau 2 : Variation des taux de testostérone en fonction de l'âge chez l'homme.

Groupe d'âge (ans)	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Effectif	22	75	110	104	96	22
Testo. totale (nmol/L) moyenne	18,9	16,5	17,0	17,8	16,0	14,2
SHBG (nmol/L) moyenne	29	30,0	30,1	39,3	41,5	38,3
Testostérone biodisponible (nmol/L) moyenne	9,8	8,6	6,6	5,5	5	5,2
minimum *	7,2	4	3,4	2,9	2,2	1,1
maximum *	22	16	12	10,2	7,4	7,4

*: 5-9ème percentiles

Tableau 3 : Caractéristiques des dosages de testostérone totale, SHBG et testostérone biodisponible (dans nos Laboratoires).

Dosage	Testostérone totale	SHBG	Testostérone biodisponible
Prélèvement sanguin	6	6	6
Précision intra-série	5%	7%	7%
Réactions croisées	-	-	-
DHT	5%	-	5%
Androstènedione	<1%	-	<1%
DHAS	<0,1%	-	<0,1%
Reproductibilité inter-série	7%	-	10%
Délai de réponse	48-72h	48-72h	48-72h
Prix (Euros)	20	20	25

IV. 5 α REDUCTION, AROMATISATION

Plus complexe encore, on observe après la cinquantaine non pas seulement des anomalies de production puis de transport de la testostérone, mais aussi des anomalies de réponse des tissus-cibles des androgènes, en particulier de l'hypothalamus et de l'hypophyse, du foie (siège de la synthèse de SHBG), et de la prostate [10, 14]. L'effet des androgènes sur ces cibles peut dépendre de liaisons, soit au récepteur de l'estradiol après aromatisation, soit au récepteur de la dihydrotestostérone (DHT)/testostérone avec ou sans 5 α réduction.

La 5 α réduction amplifie la liaison de la testostérone au récepteur des androgènes, donc ses effets spécifiquement androgéniques et inhibe l'aromatisation et la liaison au récepteur estrogénique. L'activité 5 α réductasique apparaît dès la 12ème semaine de vie fœtale puis diminue avec l'âge au moins au niveau du pénis et de la prostate [10, 14]. Une baisse de la DHT sérique totale est inconstamment décrite [12] mais la forte affinité de liaison pour la SHBG rend cette mesure encore plus imprécise que celle de la testostérone totale chez l'homme âgé [3]. En revanche la DHT libre diminue [11] ainsi que le glucuronide d'androstanédiol [12] qui représente probablement un bon index de la fraction des androgènes utilisés par le récepteur DHT/testostérone.

L'activité aromatisique augmente au contraire avec l'âge pour une majorité d'hommes, ce qui tend à maintenir l'estronémie et l'estradiolémie [6, 12] ou à minimiser leur baisse [4] malgré la chute de la TB. Le surcroît d'activité aromatisique et la baisse relative de la 5 α réduction induisent une élévation du rapport estradiol/dihydrotestostérone dans certains des tissus-cibles, probablement plus importante pour la physiopathologie que les variations plasmatiques de ces stéroïdes [10, 13, 14]. Ce sont ces modifications intratissulaires du métabolisme de la testostérone, mal reflétées

par les mesures plasmatiques actuelles, qui pourraient expliquer dans l'hépatocyte, l'élévation de la synthèse de SHBG, dans l'hypothalamus et l'hypophyse, l'inhibition relative des pulses de GnRH et de la sécrétion de LH, et dans la prostate, certaines des perturbations histologiques courantes.

En somme, faute de mesures directes dans les tissus-cibles, l'évaluation plasmatique optimale devrait comporter pour chaque individu la mesure des fractions biodisponibles non seulement de la testostérone, mais aussi de la dihydrotestostérone et de l'estradiol, avec bien sûr des techniques devenues fiables. L'affinité de la dihydrotestostérone pour la SHBG étant plus importante que celle de la testostérone, on peut s'attendre à des divergences encore plus marquées entre ses valeurs totales et biodisponibles. La mesure du glucuronide d'androstanédiol pourrait permettre de compléter l'évaluation de l'activité 5 α réductasique globale. Pour une majorité de laboratoires, la mesure de l'estradiol biodisponible paraît actuellement hasardeuse tant les concentrations moyennes sont faibles (35 pmol/l). La mesure du sulfate d'estrone pourrait permettre une meilleure estimation de l'activité aromatisique globale.

V. CONCLUSION

Comparée à la mesure de la testostérone totale, celle de la TB constitue une amélioration importante de la pratique de laboratoire pour l'identification d'un déficit androgénique chez des hommes de plus de cinquante ans. Le laboratoire de biochimie n'est pas confronté, comme chez la femme de même âge, à la mise en évidence de simples hypogonadismes primaires et doit faire face à une situation endocrinologique beaucoup plus complexe que celle de la ménopause impliquant des anomalies multiples hypothalamo-hypophyso-gonadiques, plasmatiques et tissulaires. Le nombre d'individus classés comme hypoandrogéniques dans une même population d'hommes de plus de 50 ans peut varier du simple au quadruple selon le type d'investigations choisi. Sans progrès substantiel dans l'organisation pratique des explorations biochimiques, le dépistage puis le traitement des hommes atteints de déficit androgénique partiel lié à l'âge resterait empirique.

RÉFÉRENCES

1. BHASIN S., BUCKWALTER J.G. : Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *J. Androl.*, 2001, 22 : 718-731.
2. DORGAN J.F., FEARS T.R., McMAHON R.P., et al. : Measurement of steroid sex hormones in serum: a comparison of radioimmunoassay and mass spectrometry. *Steroids*, 2002, 67 : 151-158.
3. FELDMAN H.A., LONGCOPE C., DERBY C.A., et al. : Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87: 589-598.
4. FERRINI R.L., BARRETT-CONNOR E. : Sex hormones and age : a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, 147 : 750-754.
5. GOULD D.C., PETTY R., JACOBS H.S. : The male menopause does-it exist? *Br. Med. J.*, 2000, 320 : 858-861.
6. GRAY A., FELDMAN H.A., MCKINLAY J.B., LONGCOPE C. : Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men : results of the Massachusetts male aging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73 : 1016-1025.
7. HAREN M.T., MORLEY J.E., CHAPMAN I.M., et al. : Defining relative androgen deficiency in aging men: how should testosterone be measured and what are the relationships between androgen levels and physical, sexual and emotional health? *Climacteric*, 2002, 5 : 15-25.
8. HARMAN S.M., METTER E.J., TOBIN J.D., et al. : Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 724-731.
9. HAYES F.J. : Testosterone-Fountain of youth or drug of abuse ? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85 : 3020-3023.
10. KRIEG M., NASS R., TUNN S. : Effect of aging on endogenous level of 5 α -dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77 : 375-381.
11. KRIEG M., WEISSER H., TUNN S. : Potential activities of androgen metabolizing enzymes in human prostate. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 1995, 53 : 395-400.
12. LABRIE F., BELANGER A., CUSAN L., et al. : Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82 : 2396-2402.
13. MATSUMOTO A.M. : Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J. Gerontol. Med. Sci.*, 2002, 57A : M76-M99.
14. SHIBATA Y., ITO K. SUZUKI K., et al. : Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging : simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate*, 2000, 42 : 45-55.
15. TREMBLAY R.R. : Practical consequences of the validation of a mathematical model in assessment of partial androgen deficiency in the aging male using bioavailable testosterone. *Aging Male*, 2001, 4 : 23-29.
16. VELDHUIS J.D., ZWART A., MULLIGAN T., IRANMANESH A. : Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 529-535.
17. VERMEULEN A., VERDONCK L., KAUFMAN J.M. : A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 3666-3672.

ABSTRACT

Bioavailable testosterone in the hormonal screening for the diagnosis of «andropause»

Gilles BRISSON, Louis Philippe DUVAL, Bruno de LIGNIÈRES

The measurement of bioavailable testosterone (BT) is considered to be an essential analytical criterion for the diagnosis of male hypogonadism, but the reported normal values differ from one study to another and no consensus has been reached concerning the cut-off values for the diagnosis of androgen deficiency in aging males. Using the lower values measured in a group of clinically normogonadic men between the ages of 40 and 49 years, we have established our own cut-off values: 8 nmol/L for total testosterone and 3.5 nmol/L for BT. By applying these criteria to a group of 87 men with clinical symptoms of androgen deficiency, androgen deficiency was confirmed by laboratory assays in only 14% of these men based on total testosterone, but in 60% of men based on BT. The inverse correlation between BT and SHBG was confirmed regardless of the total testosterone level. SHBG assay is very useful for the diagnosis of androgen deficiency in a population of older males, but cannot replace direct measurement of BT for an accurate individual diagnosis.

Key-Words: testosterone, bioavailable testosterone, SHBG, hypogonadism, andropause