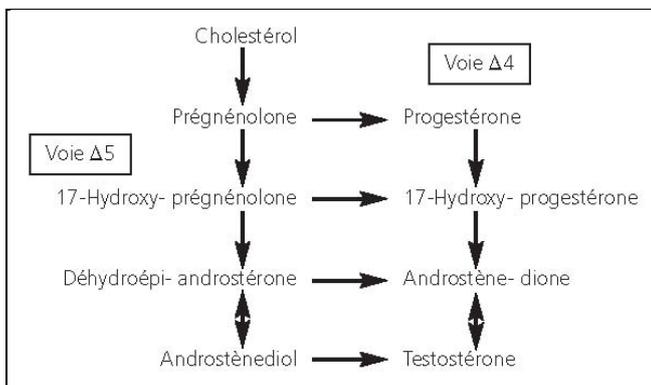


TESTOSTERONE

DEFINITION

La testostérone (T), qui est l'androgène le plus important chez l'homme (masse moléculaire : 288 Da), est synthétisée dans les gonades et la cortico-surrénale à partir du cholestérol, d'abord converti en prégnénolone. A partir de cette dernière, la testostérone est formée selon les deux voies schématisées dans la figure. La voie 4-ène (ou Δ4) qui comprend la séquence : progestérone, 17-hydroxy-progestérone et androstènedione, et la voie 5-ène (ou Δ5) avec la séquence : 17-hydroxypregnéolone, déhydroépiandrostérone et androstènediol. Le passage de l'une à l'autre voie peut se faire à tous les niveaux sous l'effet de la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase.



Dans le testicule, la synthèse est effectuée dans les cellules de Leydig selon les 2 voies, mais il semble que la voie 5-ène soit prépondérante. Dans l'ovaire, la testostérone peut être formée dans les trois compartiments : follicule, corps jaune et stroma et ceci selon les deux voies biosynthétiques.

Outre la synthèse gonadique et surrénalienne, la testostérone peut être également formée à partir de ses précurseurs, androstènedione et déhydroépiandrostérone, dans le foie et les tissus périphériques, notamment le tissu adipeux et les muscles.

Aussi la testostérone circulante peut-elle avoir plusieurs origines qui varient selon le sexe et l'âge.

Chez l'homme adulte, elle provient presque exclusivement de la sécrétion testiculaire, alors que chez le garçon avant la puberté, c'est la conversion périphérique de l'androstènedione qui en constitue la principale origine.

Chez la femme, la testostérone provient surtout de la conversion périphérique de l'androstènedione, aussi bien au cours de la vie génitale qu'après la ménopause (cf. tableau).

Après la ménopause, la contribution de la sécrétion ovarienne devient quasi inexistante mais celle de la sécrétion surrénalienne et la conversion périphérique des précurseurs restent similaires à ce qui est observé au cours de la vie génitale.

Origine de la testostérone circulante (en %)

Chez l'homme		
Sécrétion testiculaire	Sécrétion surrénalienne	Conversion Périphérique
95	-	5 (Δ4A)*
Chez la femme en période de vie génitale		
Sécrétion ovarienne	Sécrétion surrénalienne	Conversion Périphérique
25	20	50-60 (Δ4A)*

*précurseur

Quelle que soit son origine, la testostérone circule dans le sang, pour une large part liée à des protéines porteuses et pour une très faible part, non liée. La liaison se fait à trois protéines : la SBP ou SHBG (*Sex Hormone Binding Protein*) ou TeBG (*Testosterone estradiol Binding Globulin*), la transcortine ou CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*) et l'albumine sérique. La liaison avec la SBP est spécifique et le site de liaison est le même que celui de l'estradiol. La synthèse de la SBP est sous la dépendance des androgènes et des oestrogènes (cf. SBP). Toute élévation de la production de testostérone entraîne une diminution de la SBP d'où une augmentation de la clairance métabolique. Aussi cette hyperproduction de testostérone peut-elle soit ne pas modifier la concentration plasmatique de ce stéroïde, soit l'élever d'une façon beaucoup plus modeste.

L'importance des fractions liées aux différentes protéines vectrices varie en fonction du sexe (cf. tableau). Chez la femme, les pourcentages des fractions liée et non liée ne varient pas d'une manière significative au cours du cycle menstruel. En revanche, les concentrations des protéines s'élèvent au cours de la grossesse, la fraction liée devenant nettement plus importante.

Etat dans le plasma

Fraction non liée (%)	Fraction liée (%)		
	SBP	CBG	Albumine
Chez l'homme adulte			
2,23	44,30	3,56	49,90
Chez la femme au cours de la vie génitale			
1,36	66,00	2,26	30,40
Chez la femme au cours du troisième trimestre de grossesse			
0,23	50,70	< 0,20	46,30

BIOPATHOLOGIE

D'un point de vue physiologique, la fraction non liée aux protéines était considérée, jusqu'à ces dernières années, comme la seule biologiquement active. Cependant, il a récemment été démontré que la fraction liée à l'albumine sérique était également disponible aux

cellules cibles. Aussi la somme des fractions non liée et celle liée à l'albumine est-elle appelée testostérone biodisponible.

Les principales actions de la testostérone sont :

- la régulation de la sécrétion de la LH,
- l'initiation et le maintien de la spermatogénèse,
- la formation du phénotype masculin durant la différenciation sexuelle,
- la maturation sexuelle à la puberté.

La testostérone traverse la membrane cellulaire par diffusion. Dans le cytoplasme, elle se lie à un récepteur ou bien elle est d'abord réduite en dihydrotestostérone (DHT) sous l'effet de la 5α -réductase et c'est la DHT alors qui se lie au récepteur. Le complexe ainsi formé migre vers le noyau et se lie au site d'action nucléaire. Il est important de noter que DHT et testostérone partagent le même récepteur cytosolique, et que c'est la disponibilité du tissu en 5α -réductase qui détermine la liaison préférentielle de la DHT. Par exemple, le tissu musculaire est dénué d'activité 5α -réductase et c'est la testostérone seule qui est le promoteur du développement musculaire à la puberté.

Le complexe testostérone-récepteur est responsable de la différenciation sexuelle des canaux de Wolff qui vont former l'épididyme, les canaux déférents et les vésicules séminales et du dimorphisme sexuel du développement musculaire. Le complexe DHT-récepteur est responsable de la virilisation des organes génitaux externes au cours de l'embryogénèse, de la formation de la prostate et de certains caractères sexuels secondaires à la puberté.

Par ailleurs, la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la production des gonadotropines après aromatisation *in situ* en estradiol.

METABOLISME

La testostérone est métabolisée selon deux voies : la voie 17β -hydroxy aboutissant à l'androstane diol par l'intermédiaire de la DHT et la voie 17 -oxo aboutissant aux 17 -oxostéroïdes ou 17 -cétostéroïdes : androstérone et étiocolanone. Ces métabolites sont conjugués puis éliminés dans les urines sous forme de glucuronides ou de sulfates.

Enfin, une très faible fraction de la testostérone provenant de la circulation ou formée *in situ* dans le foie à partir des précurseurs est conjuguée à l'acide glucuronique. Le glucuronide de testostérone est éliminé dans les urines. Ne représentant qu'une très faible fraction (environ 1 %) de la testostérone produite totale, il n'est pas un reflet fidèle de sa production dans l'organisme.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage de la testostérone est préconisé dans l'exploration :

- des virilismes et des hirsutismes chez la fille et la femme,
- des ambiguïtés sexuelles,
- des troubles pubertaires : avances ou retards, aussi bien chez la fille que chez le garçon,
- des troubles sexuels chez l'homme quel que soit son âge : impuissance, troubles de la spermatogénèse, gynécomastie,
- des tumeurs testiculaires ou ovariennes,
- de l'infertilité masculine ou féminine.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

La testostérone totale et ses fractions biodisponible et libre peuvent être dosées dans le plasma ou le sérum, mais certaines techniques de dosage des fractions libre et biodisponible nécessitent du sérum. Le prélèvement est effectué de préférence le matin et doit l'être chez un patient à jeun si la testostérone biodisponible est dosée. Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Il est recommandé de signaler l'administration des composés modifiant les concentrations de testostérone par action directe ou indirecte sur les gonades ou sur la corticosurrénale (gonadotropines, ACTH, citrate de clomiphène, tamoxifène, glucocorticoïdes, hormones sexuelles, danazol), ou affectant les concentrations de SHBG ou la liaison de testostérone à cette protéine (citrate de clomifène, tamoxifène, danazol, hormones sexuelles, spironolactone).

TECHNIQUES DE DOSAGE

Le dosage de la testostérone totale peut être effectué par des techniques immunologiques faisant appel à un traceur isotopique ou non. Les antisérums actuellement disponibles sont suffisamment spécifiques, notamment vis-à-vis de la dihydrotestostérone (DHT), pour permettre un dosage direct dans l'aliquote sérique ou plasmatique, aussi bien chez l'homme que la femme et les enfants.

Certains auteurs préconisent cependant de privilégier les dosages réalisés après extraction par un solvant et faisant appel à la RIA par compétition ; il s'agit en particulier des patients avec des valeurs faibles de concentration pour lesquelles une meilleure sensibilité est nécessaire.

Pour le dosage de la testostérone biodisponible ou fraction non liée à la SHBG et à la CBG, on met à profit la propriété que possèdent ces protéines porteuses de précipiter par le sulfate d'ammonium à demi-saturation.

C'est ainsi que dans un premier temps, la SHBG et la CBG de l'échantillon, avec la fraction de la testostérone qui leur est liée, sont précipitées par le même volume d'une solution saturée de sulfate d'ammonium. Après centrifugation, la testostérone est mesurée dans le surnageant par le même immunodosage que celui appliqué pour la mesure de la testostérone totale.

La mesure de la testostérone libre n'est pas simple et la méthode de référence fait appel à la dialyse à l'équilibre à travers une membrane semi-perméable. Une trousse permettant le dosage direct de la fraction non liée aux protéines plasmatiques est disponible dans le commerce.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

À la naissance, les concentrations de la testostérone totale sont plus élevées chez le garçon dans le sang périphérique que dans le sang du cordon, alors que c'est l'inverse qui est observé chez la fille. Les concentrations baissent ensuite dans les deux sexes. À partir du 15^e jour, elles remontent chez le garçon pour atteindre un pic au cours du 2^e-3^e mois d'une manière parallèle à la LH.

Variations de la testostérone totale plasmatique ou sérique en fonction de l'âge et du stade pubertaire chez le garçon

Age	2 - 11 j	12 - 120 j	4 - 5 m	6 - 23 m
Testostérone (ng/ml)	0,1 - 0,9	0,5 - 4,8	<0,05 - 1,5	<0,05 - 0,3
Age	<11 ans	11 - 13	11 - 15	15 - 18
Stade pubertaire	1 a	1 b	2	3 - 4
Testostérone (ng/ml)	<0,05 - 0,3	<0,05 - 1,2	0,2 - 3,0	1,2 - 7,0

Les résultats peuvent être exprimés en ng/ml ou en nmol/l. Pour convertir les ng/ml en nmol/l, il faut les multiplier par 3,47.

Par la suite, la testostérone reste à des concentrations faibles dans les deux sexes jusqu'à l'apparition de la puberté. Les concentrations adultes ne sont atteintes qu'à l'âge de 20 ans chez le garçon. Les variations de testostérone biodisponible et celles de testostérone non liée aux protéines sont tout à fait parallèles à celles de la testostérone totale. Chez l'homme adulte, les concentrations de testostérone totale ne varient pas significativement entre 20 et 50 ans.

Pour l'interprétation correcte d'un résultat, il faut tenir compte des variations nyctémérales, des variations circannuelles et du caractère pulsatile de la sécrétion testiculaire.

Chez l'homme âgé, la testostérone totale reste à des concentrations comparables à celles de l'adulte jeune jusqu'à un âge très variable selon les études. En revanche, les testostérones biodisponible et libre amorcent une baisse à partir de la 5^e décennie.

*Variations de la testostérone biodisponible en fonction de l'âge chez l'homme**

Age (ans)	Testostérone biodisponible* (ng/ml)
20 - 35	1,0 - 3,7
36 - 50	0,8 - 3,2
51 - 70	0,3 - 2,9

* D'après Nahoul et Roger (1990)

Chez la fille, les concentrations de testostérone totale restent très faibles jusqu'au début de la puberté, puis elles s'élèvent progressivement pour atteindre les niveaux adultes à la fin de la puberté.

Variations de la testostérone totale plasmatique ou sérique en fonction de l'âge et du stade pubertaire chez la fille

Age (ans)	< 9	9 - 12	9 - 13	10 - 15	12 - 17
Stade pubertaire	1 a	1 b	2	3 - 4	réglées
Testostérone (ng/ml)	<0,05 - 0,2	<0,05 - 0,3	<0,05 - 0,35	0,1 - 0,75	0,1 - 0,75

Chez la femme, en période d'activité ovarienne, les concentrations de testostérone totale ne varient pas significativement au cours du cycle menstruel. Après la ménopause, la testostérone diminue mais les concentrations restent constantes après.

Variations de la testostérone totale plasmatique ou sérique chez la femme ménopausée

Age (ans)	< 60	60 - 70	> 70
Testostérone (ng/ml)	0,15 - 0,50	0,10 - 0,50	< 0,05 - 0,50

Les fractions libre et biodisponible varient parallèlement à la testostérone totale et restent respectivement inférieures à 2,3 pg/ml et 0,15 ng/ml.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Chez l'homme

Les concentrations faibles de testostérone permettent le diagnostic :

- d'un retard pubertaire simple chez le garçon ou
- d'un hypogonadisme.

L'origine primaire de cet hypogonadisme est établie en présence de concentrations élevées de LH alors qu'un effondrement de la LH caractérise l'hypogonadisme secondaire. Dans ce dernier cas, la baisse de la LH peut être due à un trouble au niveau hypothalamique ou hypophysaire.

Parmi les hypogonadismes hypogonadotrophiques, il faut distinguer les congénitaux des acquis. Parmi les premiers, il faut citer l'insuffisance gonadotrope isolée, le syndrome de Kallmann, le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Laurence-Moon et le panhypopituitarisme. Dans la deuxième catégorie, il s'agit des tumeurs suprasellaires, des hyperprolactinémies par adénome et des hypogonadismes post-traumatiques ou post-radiothérapie.

Parmi les hypogonadismes hypergonadotrophiques, on trouve : la dysgénésie gonadique, le syndrome de

Klinefelter, les troubles de la biogénèse de la testostérone par déficit enzymatique :

- de la 17 α -hydroxylase,
- de la 17-20 desmolases,
- de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase et
- de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

Enfin, la testostérone est diminuée en cas de malnutrition, d'insuffisance rénale, de myotonie atrophique et dans les maladies chroniques par certains toxiques comme le plomb et l'alcool.

Chez l'homme adulte, pour le diagnostic du déficit androgénique lié à l'âge et caractérisé par une baisse de la libido, des troubles de l'érection et un mal-être général, il est actuellement établi qu'il faut se baser plutôt sur les concentrations de testostérone biodisponible que sur celles de testostérone totale. De plus, les auteurs se réfèrent généralement à la zone normale des hommes de moins de 50 ans et non à celle des hommes d'âge correspondant.

Enfin, des concentrations élevées de testostérone peuvent être observées dans les précocités sexuelles du garçon qui peuvent être d'origine centrale ou secondaires à une tumeur leydigienne.

■ Chez la femme

La testostérone peut s'élever :

- dans les hyperplasies congénitales de la surrénale par déficit de la 21-hydroxylase, de la 11 β -hydroxylase ou de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase,
- dans la maladie de Cushing et les syndromes de Cushing secondaires à une sécrétion ectopique d'ACTH ou à une tumeur de la surrénale,
- dans les tumeurs ovariennes et les tumeurs surrénaliennes,
- dans les dystrophies de l'ovaire.

biomnis – biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Nahoul K, Roger M. *Dosages hormonaux*. Dans : Papiernik E, Rozenbaum H, Bellaisch-Allart J. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1990:201-221.

■ Nahoul K, Roger M. *Age-related decline of plasma bioavailable testosterone in adult men*. J Steroid Biochem 1990 ; 35:293-299.

■ Griffin J.E. and Wilson J.D. *Disorders of the testes and the male reproductive tract*. In Wilson J.D., Foster D.H., Kronenberg H.M., Reed Larsen P., Williams Textbook of Endocrinology, 1998, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 9th edition.

■ Carr BR. *Disorders of the ovaries and female reproductive tract*. Dans : Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998 :751-817.
