

Testostérone

La testostérone, stéroïde à 19 carbones, est l'androgène majeur. Elle est d'origine essentiellement leydigienne chez l'homme et, pour une faible part (1 à 5 %), surrénalienne. Chez la femme, elle est synthétisée en faible quantité par l'ovaire et la surrénale ; son origine est majoritairement périphérique, par conversion de l'androstènedione et de la déhydroépiandrostérone.

La testostérone circule dans le plasma, liée à des protéines : albumine, *cortisol binding globulin* (CBG) et surtout *testosterone-estradiol binding globulin* (TeBG), la protéine liant les hormones sexuelles. La TeBG lie la testostérone avec une spécificité et une affinité nettement supérieures aux autres protéines. Seule la fraction libre (1 à 2 %) est physiologiquement active. Le métabolisme de la testostérone est à la fois périphérique, conduisant sous l'action de la 5 α -réductase, à la dihydrotestostérone (DHT), et hépatique, donnant une partie des 17-cétostéroïdes, métabolites inactifs.

Chez l'homme, la conversion périphérique de la testostérone en estrogènes sous l'action d'une aromatasé constitue la source principale d'estrogènes circulants. La sécrétion de testostérone est stimulée par la LH, sur laquelle elle exerce un rétrocontrôle négatif. Son rôle principal est de permettre la différenciation, le développement et le maintien des caractères sexuels mâles secondaires (prostate, organes génitaux). Elle a en outre un rôle anabolisant. En liaison avec la FSH, elle contrôle la spermatogénèse en agissant sur l'activité des cellules de Sertoli.

Testostérone totale

Dans la grande majorité des cas, lorsqu'on parle de dosages de testostérone, il s'agit en fait du dosage de la testostérone totale, qui comprend l'addition des fractions de la testostérone libre, de celle liée à l'albumine et de celle liée à la protéine porteuse TeBG.

Chez les femmes et les enfants non pubères, le dosage est réalisé selon les techniques de référence, après extraction par un solvant, grâce à une technique de compétition vis-à-vis de la testostérone radiomarquée : à défaut, les valeurs obtenues peuvent être surestimées. Chez l'homme, le dosage s'effectue directement sur le sérum, le plus souvent par techniques immuno-chimiques. La testostérone suit un rythme nyctéméral (avec des valeurs 20 à 30 % plus élevées dans la matinée qu'en soirée) et des variations saisonnières (maximum en automne).

Les valeurs usuelles sont variables en fonction du sexe, de l'âge et du stade pubertaire, et sont données à titre

Tableau 8. Valeurs usuelles des différents dosages de la testostérone chez l'adulte

Âge	Femmes		Hommes	
	Testostérone totale			
	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml
De 20 à 60 ans	0,8 à 2,9	0,2 à 0,8	8,7 à 34,7	2,5 à 10
De 60 à 75 ans	0,5 à 1,7	0,1 à 0,5	7 à 24,2	2 à 7
Après 75 ans	0,5 à 1,7	0,1 à 0,5	2,7 à 24,2	0,8 à 7
	Testostérone biodisponible			
De 20 à 60 ans	< 0,5	< 0,15	2,7 à 15	0,8 à 4,3
	Testostérone libre			
	pmol/l	pg/ml	pmol/l	pg/ml
De 20 à 60 ans	< 13,8	< 4	41,6 à 138,6	12 à 40

indicatif (tableaux 8 à 10). Des techniques directes de dosages de la testostérone sont apparues sur divers automates, mais il convient d'être prudent quant à leurs résultats dans les valeurs faibles, c'est-à-dire pour les dosages chez les femmes lors de l'exploration des hyperandrogénies, chez les enfants pour corrélérer le taux obtenu au stade clinique pubertaire et chez les hommes suivis pour cancer de la prostate sous traitement anti-androgénique.

Chez l'enfant de sexe masculin, la testostéronémie est élevée à la naissance pour s'effondrer dans la semaine qui suit. Les taux s'élèvent de nouveau à la 2^e semaine, atteignent des taux d'adulte jusqu'au 3^e ou 4^e mois, puis s'effondrent de nouveau. Les taux ne s'élèvent ensuite qu'au moment de la puberté. Les dosages de la testostérone participent à l'exploration biologique des ambiguïtés sexuelles à la naissance, des cryptorchidies (lors des tests de stimulation à l'hCG) et des troubles pubertaires (précocité ou retard). Chez la fille, les taux de testostérone sont faibles, proches des seuils de sensibilité analytique des techniques pendant la petite enfance, puis s'élèveront progressivement avec le développement de la puberté pour atteindre les taux observés chez la femme.

Chez l'homme, les taux de testostérone reflètent l'activité endocrine du testicule. Après 60 ans, les taux s'abaissent physiologiquement, progressivement mais selon une intensité très variable selon les individus : c'est le déficit androgénique lié à l'âge (DALA). Le 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, pouvant induire une altération significative de la qualité de la vie et affecter de manière

Tableau 9. Valeurs usuelles de la testostérone chez le garçon

Âge	< 2 ans	De 2 à 4 ans	De 5 à 7 ans	De 8 à 10 ans	De 11 à 13 ans	De 11 à 15 ans	De 13 à 20 ans
Stade pubertaire			I	I	I	II	III-IV
Testostérone							
nmol/l	< 1	< 0,5	< 0,5	< 0,7	< 4,1	0,7 à 10,4	3,4 à 34,7
ng/ml	< 0,3	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 1,2	0,2 à 3	1 à 10

Tableau 10. Valeurs de la testostérone chez la fille

Âge	< 2 ans	De 2 à 5 ans	De 6 à 12 ans	De 9 à 13 ans	De 10 à 15 ans	De 12 à 17 ans
Stade pubertaire		I	I	II	III-IV	réglée
Testostérone						
nmol/l	< 0,3	< 0,3	< 1,1	< 1,1	0,3 à 2,8	0,3 à 2,8
ng/ml	< 0,1	< 0,1	< 0,3	< 0,3	0,1 à 0,8	0,1 à 0,8

néfaste la fonction de plusieurs organes. Les dosages de la testostérone permettent d'explorer les patients atteints de signes cliniques en faveur d'hypogonadisme : des taux abaissés de testostérone indiquent soit une insuffisance leydigienne d'origine testiculaire (séquelles d'orchites, résections testiculaires...) associée à des taux élevés de LH (et le plus souvent de FSH), soit une insuffisance gonadotrope avec des taux bas ou normaux de FSH et de LH. L'administration d'androgènes de synthèse, d'estrogènes ou d'anti-androgènes (acétate de cyprotérone) abaisse les taux de testostérone ; de même pour les analogues de la LH-RH dans le traitement des cancers de la prostate. Des taux élevés de testostérone sont notés en cas d'administration exogène de testostérone ou de gonadotrophines et lors d'hyperthyroïdie (associée à une augmentation de la TeBG).

Chez la femme, les valeurs s'élèvent progressivement à la puberté. Au cours du cycle, des valeurs plus élevées sont notées au cours de la période péri-ovulatoire ; la contribution surrénalienne est par ailleurs plus élevée le matin. Les taux augmentent dès le 4^e mois de la grossesse. Après 60 ans, les taux s'abaissent d'environ 20 %. Chez la femme, le dosage de la testostérone est indispensable dans l'exploration d'une hyperandrogénie pour savoir si elle est liée à une « hyperproduction » ou à une « hyperutilisation » par les cellules, et lors du suivi thérapeutique :

- un tableau d'hyperandrogénie s'installant rapidement, associé à des taux de testostérone très élevés (> 1,5 ng/ml), doit faire rechercher une tumeur ovarienne : arrhénoblastome, tumeur à cellules de la granulosa, lutéome, tumeur du hile ou tumeur surrénalienne... ;
- un taux plasmatique de testostérone compris entre 0,8 et 1,4 ng/ml, associé à une spanioménorrhée, une anovulation, de gros ovaires, une réponse normale au

test au Synacthène Immédiat[®], suggère une dystrophie ovarienne. Les taux d'androstènedione et de glucuronide d'androstaniol sont élevés parallèlement au taux de testostérone. Les taux sont modérément élevés au cours du syndrome de Cushing ;

- l'hirsutisme dit idiopathique, sans anomalie du cycle menstruel, s'accompagne d'une testostéronémie normale ou un peu supérieure à la normale. Cet hirsutisme est lié à une hypersensibilité du follicule sébacé avec élévation de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone *in situ*. L'exploration complémentaire peut comporter des dosages de TeBG, de la testostérone libre ou biodisponible et du glucuronide d'androstaniol ;
- on notera l'existence de taux élevés de testostérone en relation avec une hépatopathie. Le taux de TeBG est alors accru, liant la testostérone et la rendant inactive. Ces taux élevés de testostérone, découverts parfois fortuitement lors d'un bilan systématique pour hypofertilité, par exemple, contrastent avec l'absence de signes cliniques d'hyperandrogénie.

Testostérone biodisponible

La testostérone biodisponible représente la somme de la testostérone libre et de la testostérone liée à l'albumine. Elle correspond à la testostérone totale, diminuée de la testostérone liée à la TeBG et à la *cortisol binding globulin* (CBG).

La faible affinité de la testostérone pour l'albumine rend l'hormone facilement accessible aux récepteurs cellulaires. À l'inverse, la dissociation des complexes testostérone-TeBG et testostérone-CBG est trop lente (compte tenu des affinités élevées de ces protéines porteuses pour l'hormone) pour permettre une libération

vers les récepteurs cellulaires pendant le passage capillaire de la testostérone.

Les différents pourcentages de testostérone totale se répartissent de la façon suivante :

- chez l'homme :
 - testostérone libre : 2 % ;
 - testostérone liée à l'albumine : 38 % ;
 - testostérone liée à la TeBG et à la CBG : 60 %.
- chez la femme :
 - testostérone libre : 1 % ;
 - testostérone liée à l'albumine : 19 % ;
 - testostérone liée à la TeBG et à la CBG : 80 %.

Le dosage nécessite une élimination préalable de la fraction liée à la TeBG et à la CBG par une précipitation au sulfate d'ammonium à 50 % de saturation. La testostérone libre et la testostérone liée à l'albumine, retrouvées dans le surnageant, sont dosées par une technique classique en radioimmunologie par compétition.

Les concentrations de testostérone biodisponible reflètent mieux l'imprégnation androgénique que la testostérone libre. Chez les femmes hyperandrogéniques, la testostérone biodisponible est plus souvent élevée que la testostérone libre. Chez l'homme âgé, la baisse du taux de la testostérone biodisponible est plus précoce que celle des taux de testostérone libre ou totale, lors de l'exploration d'un déficit androgénique lié à l'âge : il convient de référer les valeurs obtenues chez le sujet âgé à celles décrites chez l'homme de 40 à 60 ans.

Testostérone libre

La testostérone existe dans le sang circulant sous deux formes : une forme conjuguée et une forme non conjuguée. La testostérone non conjuguée représente l'hormone potentiellement active. Environ 2 % chez l'homme et 1 % chez la femme de la testostérone circulante ne sont pas liés aux protéines porteuses et représentent la fraction libre *stricto sensu* de l'hormone.

La testostérone libre peut être soit dosée après dialyse, soit calculée à partir de la saturation des protéines por-

teuses, soit dosée directement. Le dosage direct de la testostérone libre présente l'avantage d'être indépendant des modifications concomitantes des taux des protéines transporteuses (syndromes inflammatoires, affections hépatiques).

On observe des valeurs de testostéronémie libre abaissées en cas d'hypogonadisme chez l'homme (orchidectomie, anorchidie, insuffisance hypothalamique ou hypophysaire, syndrome de Klinefelter...), de traitement par les estrogènes, par les analogues de la LH-RH, ainsi que dans les hyperthyroïdies.

On observe des valeurs élevées chez la femme en cas d'hyperandrogénie (hirsutisme, ovaires polykystiques...).

La testostérone libre, dite biologiquement active, est souvent opposée à la testostérone totale. Cette distinction trouve toute sa justification dans les cas d'hyperandrogénie associés à une testostérone totale normale et à une augmentation de la testostérone libre. Cependant, testostérone totale, testostérone libre et testostérone biodisponible ne permettent pas toujours d'expliquer les hyperandrogénies pour lesquelles doivent être évoquées soit des hypersécrétions d'autres androgènes d'origine surrénalienne (SDHA, androstènedione), soit des anomalies liées aux récepteurs cellulaires ou au métabolisme intracellulaire de la testostérone.

 *Androstanediol (3 α-) et son glucuronide, Cétostéroïdes (17-), Dihydrotestostérone, Stades pubertaires, Test à la LH-RH, Test au citrate de clomifène, Test au Synacthène, Test de stimulation à l'hCG chez l'homme, Testosterone-estradiol binding globulin*

 Cuzin B, Giuliano F, Jamin Ch, Legros JJ, Lejeune H, Rigot JM, Roger M. 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 commentaries. *Ann Endocrinol* 2003 ; 64/4 : 289-304.

Meunier JC. Testostérone libre ou biodisponible : dosage ou calculs. Comparaison critique de différents modes d'approche. *Immunoanal Biol Spéc* 2005 ; 20 : 65-77.

Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Somma-Delpero C, Boudou P. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotopoe-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003 ; 49/8 : 1381-1395.