



L'hypogonadisme acquis

le point sur les épreuves diagnostiques

Gilles Brisson

Un homme de 66 ans sans antécédents va voir son médecin en raison de symptômes d'épuisement physique et d'une détresse psychologique évidente apparue graduellement. Le clinicien lui fait passer un bilan biochimique comprenant le dosage de la testostérone totale. Une valeur de 18 nmol/l n'évoquant pas l'hypogonadisme, le patient est mis sous antidépresseurs.

IL EXISTE ENCORE BEAUCOUP de confusion sur le diagnostic d'andropause. Au cours des dernières années, la plupart des positions émises tant par des experts internationaux que nationaux¹ et locaux^{2,3}, loin de clarifier la situation, ont créé davantage de confusion quant à l'approche diagnostique et ont rendu la démarche des médecins d'autant plus difficile.

Le but du présent article n'est pas de refaire une revue de l'approche clinique, mais plutôt d'apporter des précisions sur ce que le laboratoire peut offrir au médecin pour l'aider à établir un diagnostic d'hypogonadisme.

Devant un patient possiblement atteint, une des questions que le médecin doit d'abord se poser est la suivante : « L'hypogonadisme acquis est-il possible lorsque le taux de testostérone total est normal (supérieur à 12 nmol/l) ? »

Si vous faites face à un tel dilemme, vous vous demandez sûrement si vous devez traiter votre patient par une épreuve thérapeutique de trois mois ou suivre l'avis du laboratoire selon lequel la probabilité d'hypogonadisme acquis est faible et orienter plutôt votre recherche vers un autre diagnostic. Et si vous aviez raison de soupçonner un cas d'hypogonadisme acquis même en présence d'un taux de testostérone normal.

Quels sont les éléments diagnostiques de l'hypogonadisme acquis ?

Une baisse de la testostérone

En premier lieu, il faut constater que la définition

classique de l'hypogonadisme (baisse de la testostérone produite par les gonades) est incomplète et ne fait nullement référence à la biodisponibilité de la testostérone au niveau des tissus. Kandeel a très bien cerné cette différence et a proposé plutôt une approche du diagnostic différentiel reposant sur la mesure de la testostérone biodisponible⁴.

L'International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) ainsi que d'autres regroupements¹ ont récemment émis des recommandations selon lesquelles le diagnostic doit être confirmé par des mesures biochimiques, sans préciser quelles analyses demander ni quelles méthodes conseiller aux laboratoires.

Rappelons que l'hypogonadisme acquis apparaît généralement vers la fin de la quarantaine. Son incidence est de 10 % à 20 % chez les hommes de 50 ans et atteint environ 50 % chez ceux de 70 ans et plus⁴. Ces statistiques sont corroborées en laboratoire par une augmentation des demandes de dosage de la testostérone pour les patients de 49 à 59 ans. Or, la distribution de la testostérone totale en fonction de l'âge ne traduit pas cette incidence que montre la littérature. De fait, selon les résultats des épreuves de laboratoire, seulement quelque 10 % des patients présentent un taux de testostérone totale inférieur à 8 nmol/l, peu importe leur âge et la raison de la demande. Si l'hypogonadisme se caractérisait uniquement par une diminution de la testostérone totale, l'on observerait une plus grande incidence de résultats anormalement bas¹.

Une augmentation de la SHBG

Le vieillissement entraîne aussi une augmentation considérable de la concentration de globuline spécifique

Le Dr Gilles Brisson, biochimiste clinique, est directeur scientifique chez Procrea Cliniques et membre du groupe IRMHAA.

Tableau 1

Valeurs de référence suggérées* (laboratoire de Procrea)

Hommes 40-49 ans, n=107

Testostérone totale	8,5 nmol/l – 35 nmol/l
LH	1 UI/l – 7 UI/l 4 UI/l – 7 UI/l (zone intermédiaire)
SHBG	10 nmol/l – 55 nmol/l
TB mesurée (centile : 2,5–97,5) [†]	3,5 nmol/l – 12 nmol/l
TB calculée (centile : 2,5–97,5)	4,2 nmol/l – 15 nmol/l

* Ces valeurs doivent être validées par chaque laboratoire.

[†] Méthode par précipitation à l'aide du sulfate d'ammonium

TB : testostérone biodisponible

(SHBG), protéine responsable du transport de la testostérone dans la circulation. Cette hausse diminue d'autant la fraction biodisponible (libre et liée à l'albumine) de la testostérone.

Une baisse de la testostérone biodisponible

Une réduction de la fraction biodisponible de la testostérone causée par l'accroissement de la SHBG est plus susceptible de refléter l'incidence réelle de l'hypogonadisme acquis chez l'homme.

Un axe HHG moins performant

Le vieillissement produit aussi une diminution de la sensibilité de l'axe hypothalamohypophysaire gonadique (HHG) à la rétroaction de la testostérone circulante. Cette perte occasionnera une moins grande production de l'hormone lutéinisante (LH) et réduira d'autant la réponse gonadique servant à rétablir le taux de testostérone.

Il apparaît aussi évident que la rétroaction négative exercée sur l'axe hypothalamique est produite par la fraction biodisponible de la testostérone et non par la concentration totale de la testostérone circulante. C'est également pour cette raison qu'un nombre si-

gnificatif d'hommes présentent un taux de testostérone totale normal et même élevé lié à une concentration de LH supérieure à la normale (> 7 UI/l) ou intermédiaire (4 UI/l – 7 UI/l). Ces données nous portent à croire que ces patients pourraient bien souffrir d'hypogonadisme. Le dosage de la SHBG pourrait permettre de confirmer un tel diagnostic. Cette hausse de la LH est souvent associée à un taux de SHBG élevé, voire supérieur aux valeurs de référence (10 nmol/l – 55 nmol/l) habituellement observées⁵.

Des valeurs de référence à réviser

En 2008, les Centers for Disease Control ont présenté un projet de standardisation des épreuves de mesure des stéroïdes dans le but d'améliorer les soins aux patients⁶. Un des problèmes observés est la difficulté à interpréter les résultats d'analyse de laboratoire en raison d'un manque de fiabilité des valeurs de référence.

Où se situe de fait la ligne de démarcation entre une donnée physiologique extrême et un début de manifestation pathologique ?

On constate ainsi que plusieurs hôpitaux, tant régionaux qu'universitaires, ne proposent pas de valeurs de référence fiables, autant pour la testostérone totale et biodisponible que pour la LH et la SHBG, ce qui rend difficile sinon presque impossible l'interprétation des résultats de laboratoire. L'interprétation de l'ensemble des résultats de laboratoire doit se faire en fonction du fonctionnement de l'axe hypothalamohypophysaire gonadique et des seuils hormonaux suggérés par les laboratoires. C'est d'ailleurs une des recommandations que formule l'Ordre des chimistes du Québec, du moins à ses membres, pour améliorer l'interprétation des résultats de laboratoire et contribuer au diagnostic d'hypogonadisme⁷.

Certains hôpitaux utilisent comme valeurs de référence sur les feuilles de résultats d'analyse des seuils de LH aussi élevés que 10 UI/l, 14 UI/l, 16 UI/l et même 34 UI/l alors que des valeurs maximales de 7 UI/l ou 8 UI/l devraient être proposées. Il en est de même pour la SHBG pour laquelle des taux allant jusqu'à 73 nmol/l, voire 100 nmol/l sont suggérés alors qu'un maximum

De façon générale, un taux de testostérone normal associé à un taux de LH élevé nécessite un dosage de la SHBG avant de poser un diagnostic d'hypogonadisme.

Repère

Tableau II

Bilan pour l'hypogonadisme acquis

Il est fortement suggéré de mesurer à la fois

- la testostérone totale ;
- la SHBG ;
- la LH ;
- la testostérone biodisponible sur des prélèvements à jeun obtenus entre 8 et 10 heures du matin. Les données doivent être interprétées en tenant compte de la dynamique de l'axe hypothalamohypophysaire gonadique (c'est-à-dire de l'interrelation qui existe entre les différents organes qui forment cet axe)⁸.

de 55 nmol/l est plus réaliste. Même les grands fournisseurs de services de nos laboratoires ainsi que les grands laboratoires internationaux proposent des valeurs de référence erronées.

La présence d'un seuil clinique probable pour chacun des patients rend encore plus difficile l'interprétation de l'ensemble des données de laboratoire d'un patient.

Sans l'aide des spécialistes de laboratoire, le médecin aura de la difficulté à tirer profit des résultats. Chaque laboratoire devrait réviser ses valeurs de référence et valider celles qu'il indique avec les résultats⁷ (tableau I).

Quels hommes seront évalués ?

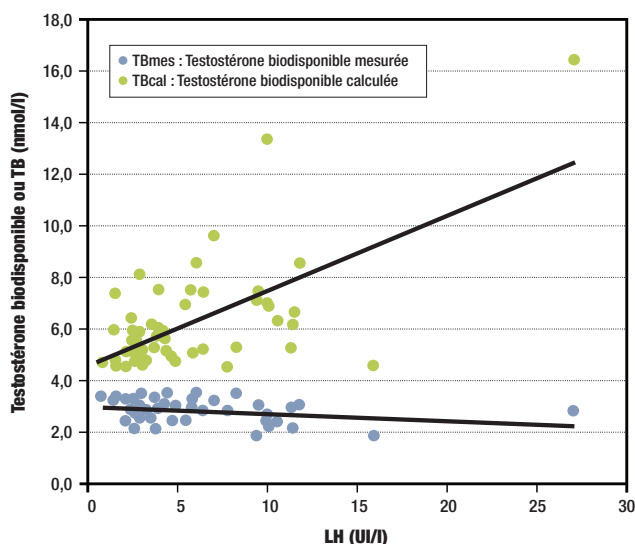
Actuellement, les laboratoires qui utilisent un algorithme de dépistage reposant sur la testostérone totale ne trouveront des résultats anormaux que dans environ 28 % des cas (testostérone totale inférieure à 12 nmol/l) et considéreront, par conséquent, que 72 % des hommes ont un taux de testostérone normal et n'ont donc pas besoin d'examen supplémentaires.

Toutefois, en mesurant la concentration de LH de ces hommes, on constate que la moitié d'entre eux ont un taux de LH élevé, ce qui constitue un indice biochimique significatif d'une stimulation de l'axe hypothalamohypophysaire.

Nous avons aussi observé qu'en présence d'une va-

Figure

Corrélation entre la TB et la LH



leur normale de testostérone totale, près d'un homme sur deux a un taux de LH significativement élevé et de SHBG élevé ou même supérieur à la valeur de référence, ce qui réduit d'une façon importante la disponibilité de la testostérone dans les tissus.

En mesurant uniquement la testostérone totale, nous n'avons aucune estimation du degré de biodisponibilité de la testostérone pour son action physiologique. Seul le taux de LH peut révéler une réponse de l'axe hypothalamohypophysaire gonadique pour maintenir ou rétablir le taux de testostérone biodisponible nécessaire au maintien de l'homéostasie.

Que faut-il mesurer ?

Le dilemme des analyses à prescrire pour établir un diagnostic d'hypogonadisme acquis doit tenir compte du fait que sans l'ensemble des paramètres, il est difficile, voire impossible, de prévoir l'issue du diagnostic (tableau II).

L'expérience acquise au fil des ans a aussi révélé une différence d'interprétation entre les taux de testostérone biodisponible mesurés et calculés. En effet, on ne

Un taux de SHBG élevé ou même supérieur à la valeur de référence réduit d'une façon importante la disponibilité de la testostérone dans les tissus.

Repère

trouve pas la corrélation attendue entre la testostérone biodisponible calculée et la LH. De fait, le taux de testostérone biodisponible obtenu par précipitation à l'aide du sulfate d'ammonium semble montrer une plus grande corrélation avec la LH^{7,8} (figure).

Le comité consultatif du groupe IRMHAA a émis les recommandations suivantes au printemps 2008 :

- privilégier la mesure de la testostérone biodisponible par la précipitation à l'aide du sulfate d'ammonium ;
- mesurer le taux de LH pour mieux caractériser l'hypogonadisme ;
- obtenir une mesure de la testostérone totale et de la SHBG pour interpréter les résultats observés.

À la suite d'un dosage de la testostérone totale seule pour la deuxième fois, le biochimiste clinique a complété la demande du médecin en y ajoutant le taux de LH (12 UI/l) et de SHBG (64 nmol/l). Il a interprété ces résultats comme une probabilité d'hypogonadisme acquis. Le patient a été réévalué par son médecin traitant et, après les examens d'usage, mis sous hormonothérapie. Graduellement, ses symptômes se sont atténués et au bout de six à huit mois, son état clinique s'était grandement amélioré.

LE DIAGNOSTIC D'HYPOGONADISME demeure relativement simple à poser lorsque la concentration de testostérone totale est clairement abaissée et que le patient présente des symptômes cliniques évidents. Ces cas restent toutefois plutôt limités. Par ailleurs, le diagnostic devient plus difficile et plus complexe lorsque l'interprétation nécessite l'analyse des interactions entre les différents paramètres biochimiques et le besoin de mettre en évidence la corrélation entre les taux observés et les manifestations cliniques. Pour ces raisons, il est important que les laboratoires collaborent avec les cliniciens et que l'exploration biochimique de l'hypogonadisme acquis se développe et réponde à un besoin réel de mieux diagnostiquer les patients. 📄

Date de réception : le 28 octobre 2009

Date d'acceptation : le 16 novembre 2009

Le Dr Gilles Brisson reçoit une rémunération pour son travail professionnel à titre de directeur scientifique du laboratoire de Procrea.

Summary

Late-onset hypogonadism – the point on diagnostic tests.

There is still confusion on diagnosis of late-onset hypogonadism or andropause. Even its definition is incomplete. Presently, diagnostic approach is actually based only on total testosterone measure, and considers a discriminatory threshold of 12 nmol/l in order to exclude a diagnosis of hypogonadism. With this procedure, almost one out of two men with obvious hypogonadism biochemical index will neither be put in evidence nor treated. It must be admitted that the negative feedback exerted at the hypothalamic level is produced by the testosterone bioavailable fraction. For this reason, it seems important to measure this fraction. In the analysis of laboratory data, reference values must first be validated, and the results must then be interpreted in regard of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Without an overview of all the parameters, it is hard, and even impossible, to predict the issue of the diagnosis.

Bibliographie

1. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et coll. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *European Urology* 2009 ; 55 : 121-30.
2. Boutin JM, Giguère Y, Lepage R et coll. *Faisabilité et pertinence du dosage de la testostérone biodisponible dans l'hypogonadisme acquis chez l'homme adulte*. Rapport du comité formé par l'AMBQ et des médecins endocrinologues du Québec ; décembre 2005.
3. Demers H, Lapierre M. L'andropause. Y croyez-vous assez pour la traiter ? *Le Médecin du Québec* 2009 ; 4 (3) : 75-9.
4. Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. Male sexual functions and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. *Endocrine Review* 2001 ; 22 (3) : 342-88.
5. Brisson G, Duval LP. Analyse de l'algorithme décisionnel basé sur la testostérone totale et recommandé pour le diagnostic de l'hypogonadisme acquis. *Andrologie* 2009 ; 19 (1) : 1-6.
6. Rosner W, Vesper H. *CDC workshop report improving steroid hormone measurements in patient care and research translation*. Atlanta : CDC ; 2008.
7. Ordre des chimistes du Québec. *La testostérone biodisponible dans le diagnostic de l'hypogonadisme. Condensé des lignes directrices et des recommandations*. L'Ordre ; 2008. ISBN 978-9804202-3-8.
8. Recommandations du groupe IRMHAA. Site Internet : www.andropause-irma.com/fr/nouvelles/ (Date de consultation : décembre 2009).

La testostérone biodisponible obtenue par précipitation à l'aide du sulfate d'ammonium semble montrer une plus grande corrélation avec la LH que la testostérone biodisponible calculée.

Repère