



# La saga de la testostérone

Hernan Valdes-Socin

Chef de Clinique, Service d'Endocrinologie, Centre interdisciplinaire de la Ménopause et de l'Andropause, CHU de Liège

Les découvertes concernant la testostérone peuvent être parcourues comme une véritable aventure scientifique. Comme dans toute légende, la saga de la testostérone est rythmée par le succès mais aussi par les échecs de chercheurs individuels ou d'équipes de recherche. L'article qui suit vous invite à un voyage dans le temps, de l'Antiquité à nos jours.

## Introduction

Pendant des siècles, la mystérieuse substance capable de transformer les attributs sexuels d'un enfant en ceux d'un homme demeura une énigme. Certes, des pratiques telles que la castration, réalisée dès l'Antiquité, suggéraient déjà le rôle essentiel des testicules vis-à-vis de la virilité et de la fertilité masculine. Ainsi, la castration était pratiquée par différentes cultures sur des esclaves pour obtenir des serviteurs soumis et obéissants (1). Puisqu'ils ne pouvaient pas engendrer des enfants, ces eunuques n'avaient aucune chance de concurrencer leurs maîtres. Sous forme d'écrits et de peintures, nous trouvons des traces de l'existence des eunuques en Chine (1300 avant JC), dans les cours de l'ancienne Égypte (800 avant JC) ou dans les harems de l'Empire Ottoman. Vers la fin du 16<sup>e</sup> siècle, en Europe, les garçons castrés (castrati) avant leur puberté étaient appréciés des chorales religieuses, car ils conservaient leur timbre de voix enfantin (2). À l'instar d'une saga nordique, les découvertes concernant la testostérone peuvent être parcourues comme une véritable aventure scientifique. Comme dans toute légende, la saga de la testostérone est rythmée par le succès mais aussi par les échecs de chercheurs individuels ou d'équipes de recherche, que nous rappelons dans ce bref exposé (3, 4).

## À la recherche du «principe mâle»

À partir du 18<sup>e</sup> siècle, la science commence à s'intéresser au sujet du principe mâle. Ainsi, en 1767, le chirurgien anglais John Hunter (1728-1793) s'exerce à la transplantation de testicules de coq dans le péritoine des poules, mais sans étudier si la procédure pouvait déterminer un changement évident dans le phénotype de ces volailles (5). Les greffons de Hunter, qui sont encore conservés au Hunterian Museum à Londres, ont été examinés histologiquement au début du 20<sup>e</sup> siècle et apparaissaient de structure normale. (5).

Claude Bernard (1813-1878), à Paris, a introduit la méthode expérimentale en physiologie. Ses dignes successeurs, tels que Charles Édouard Brown-Séquard (**Figure 1**), l'appliqueront pour mettre au point les principes modernes de l'endocrinologie vis-à-vis de la sécrétion des testicules. Brown-Séquard (1817-1894) est un physiologiste né à l'Île Maurice qui s'est intéressé très tôt aux effets induits par l'extirpation des glandes surrénales mais aussi des testicules. Le 1<sup>er</sup> juin 1889, à la séance de la Société de Biologie à Paris, le professeur de 72 ans fait la communication d'une surprenante étude (6, 7). Il décrit les effets des extraits testiculaires de chiens et de cobayes injectés sur sa propre

personne, soit une dizaine d'injections pendant un mois. Après ces injections, le physiologiste nota une amélioration de ses capacités de travail et de concentration. «*En me servant d'un dynamomètre, j'ai pu constater que la force musculaire de mes membres avait beaucoup augmenté*», conclut-il (6, 7). C'est avec la promesse d'un élixir de jouvence que l'organothérapie va se développer dans le monde. Il faut dire, pour la défense de Brown-Séquard, que dans ses recherches, il n'y avait pas l'appât du gain. Il facilita à d'autres collègues les extraits testiculaires. Ceux-ci furent administrés à des patients tuberculeux, diabétiques, anémiques, etc., avec des succès le plus souvent subjectifs et variables. En 2002 par exemple, les expériences de Brown-Séquard ont été revisitées (8). Des chercheurs australiens ont déterminé qu'une simple injection d'un volume de 1mL d'extrait testiculaire de chien équivaut à 112ng de testostérone. Lorsque l'on sait que chez l'homme, presque 6mg de testostérone sont sécrétés de façon quotidienne, les expériences de Brown-Séquard peuvent plutôt illustrer les possibles effets placebo des injections (8).

En 1896, les physiologistes autrichiens Oskar Zoth (1864-1933) et Fritz Pregl (1869-1930) poursuivirent les recherches de Brown-Séquard et s'injectèrent eux-mêmes, à leur tour, des extraits testiculaires. L'expérience (4), plus

**Figure 1: Charles Edouard Brown-Séquard (1817-1894).** Professeur de l'Université de Harvard, puis du Collège de France, il fut un savant hors normes. On lui doit la description du syndrome homonyme d'hémisection de la moelle épinière (syndrome de Brown-Séquard). Lorsqu'il s'injecta des extraits testiculaires, il n'était pas à sa première tentative d'expérimentation sur sa personne. Lors d'une épidémie de choléra à l'Île Maurice, il se serait administré des déjections des patients, dans le but de décrire et d'étudier les symptômes de la maladie et les effets du laudanum.



raffinée, consistait à mesurer la force de l'index avec un ergographe de Mosso (un appareil servant à mesurer la force musculaire et à enregistrer la courbe de fatigue). Les extraits testiculaires n'étaient pas de cobaye ni de chiens cette fois-ci, mais bien de taureaux. La dernière phrase de ce papier conclut prophétiquement: «L'entraînement des athlètes offre une opportunité pour mieux explorer ce domaine et pour approfondir nos résultats expérimentaux.» Les bases du dopage (5) se mettaient en place avant même la disponibilité de la testostérone comme agent thérapeutique...

### La greffe des testicules revisitée

L'une des premières greffes de testicule sur un humain a été réalisée en 1912, à Philadelphie. Les deux chirurgiens américains ont rapporté un «succès technique» (9). En 1917, dans la Station Physiologique du Collège de France, Serge Voronoff (1866-1951), chirurgien russe naturalisé français (Figure 2), s'est exercé à la

greffe testiculaire chez 120 boucs et béliers. Le 8 octobre 1919, il a présenté ses premiers résultats au Congrès Français de Chirurgie. Ils semblaient prouver un effet stimulant général de la greffe sur les vieux animaux, dont il suivra certains de nombreuses années, ainsi que leur descendance (10). Le Pr Retterer a apporté les 8 et 16 novembre 1919 à la Société de Biologie la confirmation histologique indispensable. En 1920, Voronoff a réalisé sa première greffe testiculaire d'un singe cynocéphale à un homme de 45 ans, castré pour tuberculose, avec un apparent succès. Voronoff a publié en 1926 une «Étude sur la vieillesse et le rajeunissement par la greffe» (10, 11). Convaincu du rôle hormonal des testicules comme stimulants de ce rajeunissement, son laboratoire s'est développé sous fonds propres, en pratiquant des centaines d'interventions. Assuré du bien-fondé de ses travaux, décoré de la Légion d'Honneur, il s'est éteint à 85 ans, à Lausanne. À la lumière actuelle des rejets des greffes hétérologues, de la transmission des prions et du VIH, les travaux de Voronoff nous semblent à ce point erronés

**Figure 2: Serge Voronoff (1866-1951).** Chirurgien français d'origine russe. Il fut étudiant du chirurgien Alexis Carrel (Prix Nobel 1912) qui lui apprit les techniques de greffes d'organe.



que seules des connaissances en endocrinologie encore incertaines à l'époque peuvent les excuser. La découverte et la synthèse de la testostérone contribueront également à rendre ces chirurgies obsolètes, comme nous le verrons.

### La découverte de la testostérone

Au début du 20<sup>e</sup> siècle, deux équipes ont découvert la structure caractéristique d'anneaux de carbone des stéroïdes (Figure 3). La première équipe travaillait dans le *National Institute of Medical Research* (12) et la deuxième à l'Académie Bavaroise de Sciences à Munich (13). Trois autres équipes de recherche, subsidiées par des firmes pharmaceutiques, se sont à leur tour essayé à isoler et extraire les androgènes à partir de tissus animaux. En 1931, Adolf Butenandt (1903-1995) a isolé l'androstérone (andros = mâle, ster = stéroïde, one = cétone) à partir de 15.000 litres d'urine fournis par les policiers de Berlin. Il obtint 15mg de ce premier androgène. Il s'agit d'un stéroïde sexuel ayant un plus faible

effet que celui de la testostérone (14, 15). Le 27 mai 1935, Ernst Laqueur (1880-1947) et al. (12, 19) réussirent l'exploit d'isoler 10mg de testostérone (testo = testis, ster = stéroïde, one = cétone) à partir de 100kg de testicules de taureau. Ils travaillaient à Amsterdam, pour la firme Organon® (Pays Bas), qu'ils ont contribué à fonder. Leur papier *On Crystalline Male Hormone from Testicles* est devenu une référence classique sur le sujet (12). Cette même année, simultanément avec Rusika (1887-1976) et Wenttstein, ils publièrent la synthèse chimique de la testostérone (16).

Le 24 août 1935, Butenandt et Hanisch synthétisèrent la testostérone (Schering®, Berlin). Leur papier (17) décrivait une méthode pour préparer de la testostérone (**Figure 3**) à partir du cholestérol (*a method for preparing testosterone from cholesterol*). Le 31 août de la même année, en Suisse, Ruzicka et Wettstein (18, 19) sont parvenus au même résultat (Ciba®, Zurich) avec leur publication: *On the Artificial Preparation of the Testicular Hormone Testosterone* (Androsten-3-one-17-ol). Ruzicka et Butenandt ont reçu le prix Nobel en 1939 pour l'ensemble de ces découvertes. Cette année-là, le monde entre en guerre, et les nazis empêchent Butenandt de se rendre en Suède pour recevoir son prix.

## La thérapie par la testostérone

L'exploit de la synthèse chimique de la testostérone permet enfin son utilisation thérapeutique et sa commercialisation. Les efforts combinés de tous ces chercheurs aboutissent au traitement de substitution de l'hypogonadisme mâle, dans des situations telles que le syndrome de Kallmann, l'hypopituitarisme, le syndrome de Klinefelter, l'impuissance par déficit androgénique, etc. (20-22). En 1935, la 17-alpha-méthyl-testostérone est

disponible par voie orale. Cependant, sa structure 17-alpha la rend hépatotoxique, ce qui limite son administration (4). Très tôt, l'administration d'autres androgènes est disponible sous forme de pellets sous-cutanés de longue durée, puis sous forme d'esters de testostérone injectables, avec une vie moyenne plus courte (4).

Dans les années 1950-1960, l'industrie pharmaceutique développa des centaines de dérivés androgènes aux effets érythropoïétiques, anaboliques et androgéniques, sans pouvoir dissocier complètement un effet donné des autres (3, 4).

À partir de la disponibilité du radio-immuno-essai et de son application au dosage de testostérone, on remarque que l'administration de la plupart de ces composés détermine des taux plasmatiques supra-physiologiques, avec comme conséquence des surdosages fréquents (4).

Dans les années 1970, une forme de testostérone undécanoate est apparue, d'absorption intestinale, via le système lymphatique.

À partir des années 1990, la première préparation de testostérone par voie transdermique, sous forme de patch, a été conçue par Virgil Place (ALZA, Palo Alto, États-Unis). Il n'y a pas de passage hépatique, ce qui est un avantage, mais le patch doit s'appliquer au niveau du scrotum. La testostérone, qui n'est pas directement active sur le récepteur aux androgènes, est ainsi rapidement métabolisée par l'alpha-réductase scrotale en dihydrotestostérone. Cette dernière est, quant à elle, le métabolite hormonal de la testostérone biologiquement actif en se liant au récepteur aux androgènes. Cette forme d'administration se complique malheureusement d'irritation au niveau local. Elle a donc progressivement été

délaissée pour les gels de testostérone transdermiques (4). Cette forme d'administration transdermique n'a pas de passage hépatique. En application quotidienne, en doses de 25-50mg/j, les taux plasmatiques restent stables. Depuis 2004, la forme de testostérone undécanoate est disponible (4) en application injectable intramusculaire toutes les 3-4 semaines. En Belgique, elle est disponible sous forme d'un mélange d'androgènes (décanoate, isocaproate, phénylpropionate, et propionate de testostérone). Par la suite, en association avec de l'huile de castor comme excipient, la testostérone undécanoate 1g a permis une longue durée de vie (injections IM tous les 3 mois).

### Remerciements

À madame Véronique Galtzweiger pour la relecture du manuscrit. Au Fonds Léon Frédéricq pour son soutien et pour nous avoir décerné le prix de la Fondation Jaumain 2017.

### Références

- Wilson JD, Roehrborn C. J Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptry and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4324-31.
- Melnicow MM. Castrati singers and the lost 'cords'. *Bull N Y Acad Med* 1983;59(8):744-64.
- Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am* 1995 272:76.
- Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl* 2014;16(2):161-8.
- Jorgensen CB, John Hunter A. Berthold and origins of endocrinology. *Acta Histologica Scientiarum Naturalium et Medicinalium* 1971;24,1-54.
- Brown-Séquard CE. Note on the effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet* 1889;2:105-7.
- Brown-Séquard CE. Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animaux. *Arch Phys Norm Pathol* 1889;21:651-6.
- Cussons AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, et al. Brown-Séquard revisited: a lesson from history of the placebo effect of androgen treatment. *Med J Aust* 2002;177:678-9.
- Lespinase VD. Transplantation of the testicle. *J Am Med Assoc* 1913;18:251-2.
- Voronoff S. Étude sur la Vieillesse et la Rajeunissement par la Greffe. éd. Aroand, Colombes, France, 1926.
- Voronoff S. Quarante-Trois greffes du singe à l'homme, Doin Octave, Paris, 1924.
- Rosenheim O, King A. The ring-system of sterols and bile acids. *Part II. Chemistry and Industry* 1932;51(47):654-7.
- Wieland H, Dane E. Untersuchungen über die konstitution der Gallensäuren 39. Mitteilung, Zur Kenntnis der 12-oxo-cholansäure. *Zeitschrift für physiologische Chemie* 1932;210:268-81.
- Butenandt A, Hanisch G. Über Testosterone. Umwandlung des Dehydro-Androsterons in Androstendiol und Testosteron; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholestrin. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1935;237:89.
- Butenandt A, Hanisch G. [The conversion of dehydroandrosterone into androstenediol (17-one-3 (testosterone); a method for the production of testosterone from cholesterol (preliminary communication)]. *Chem Berichte* 1935;68:1859-62 [(in German)].
- Ruzicka L, and Wettstein A. Sexualhormone VII. Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons. Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). *Helv Chim Acta* 1935;18:1264.
- Butenandt A, Hanisch G. [About testosterone. Conversion of dehydroandrosterones into androstenediol and testosterone; a way for the structure assignment of testosterone from cholesterol]. *Hoppe Seyler Z Physiol Chem* 1935;237:89-97 [(in German)].
- Ruzicka L, Wettstein A. Über die kristallinische Herstellung des Testikelhormons, Testosteron (Androsten-3-ol-17-ol) [The crystalline production of the testicle hormone, testosterone (androsten-3-ol-17-ol)]. *Helv Chim Acta* 1935;18:1264-75 [(in German)].
- David K, Dingemans E, Freud J, Laquer E. Crystalline male hormone from the testes (Testosterone) is more effective than androsterone derived from urine or cholesterol. *Hoppe-Seyler's Z physiol Chem* 1935;233:281-2.
- Valdes-Socin H, Rubio Almanza M, Tomé Fernández-Ladreda M, Debray FG, Bours V, Beckers A. Reproduction, Smell and Neurodevelopmental disorders: Genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Frontiers in Endocrinology* 2014(5):109:1-8.
- Valdes-Socin H, Rey R, Coppens L, Jamar M, Beckers A. Le syndrome de Klinefelter: actualités cliniques et thérapeutiques. *Vaisseaux, Cœur, Poumons* 2018 in press.
- Valdes-Socin H, Libiouille C, Debray FG, Dideberg D, Bours V, Beckers A. Le Syndrome de Kallmann: Un vieux syndrome revisité par la génétique. *Urologic* 2018 vol 14, 1-7.

**Figure 3: Formule stéréochimique de la testostérone (Wikipedia).**

