

INHIBINES

DEFINITION

Les inhibines sont des facteurs protéiques sécrétés par les gonades, qui exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion de FSH, d'où leur nom. Ce sont des glycoprotéines dimériques d'environ 32 kDa. Elles sont constituées d'une sous-unité α commune aux deux inhibines A et B, et d'une sous-unité bêta spécifique, βA et βB . Les mêmes sous-unités β peuvent également former des homo- ou hétérodimères, les activines.

Sur des cellules hypophysaires en culture, les activines stimulent, à l'opposé de l'inhibine, la production de FSH, d'où leur nom. On connaît leurs récepteurs qui sont des protéines transmembranaires à activité intrinsèque sérine/thréonine kinase.

Les récepteurs des inhibines n'ont pas encore été totalement caractérisés. La conception qui prévaut actuellement est que les inhibines n'exerceraient leur effet de rétrocontrôle négatif sur la FSH qu'en bloquant l'accès des activines à leurs récepteurs.

Quoi qu'il en soit, de multiples expériences ont démontré le rôle inhibiteur physiologique des inhibines; d'ailleurs l'inhibition de la production de FSH *in vivo* ou *in vitro* reste encore aujourd'hui le seul dosage biologique des préparations d'inhibine.

L'inhibine A est sécrétée par les cellules de la granulosa en fin de croissance du follicule dominant et pendant la phase lutéale. Elle est sécrétée par le placenta dès la fin du premier trimestre de la grossesse et est un des index de la croissance placentaire.

L'inhibine B est sécrétée chez la femme dès le début de la phase folliculaire, mais sa sécrétion s'épuise dès le début de la phase lutéale.

Chez l'homme, seule l'inhibine B est sécrétée par le testicule (cellules de Sertoli); l'inhibine A est indosable.

INDICATIONS DU DOSAGE

Les indications du dosage découlent de ce qui précède.

1) Le dosage de l'inhibine A est utilisé dans le bilan des tumeurs de la granulosa ovarienne où elle est présente dans 20 à 80 % des cas selon le type histologique.

2) Le dosage de l'inhibine B est utilisé comme index de la réserve ovarienne mesuré au 3^e jour du cycle. Toutefois le dosage de l'AMH (dont la sécrétion est relativement constante au cours du cycle) tend à supplanter le dosage de l'inhibine B dans cette indication.

Il fait partie aussi du bilan préopératoire des tumeurs ovariennes.

3) Chez l'homme le taux de l'inhibine B est un excellent index de la fonction séminifère; les concentrations effondrées sont toujours de mauvais pronostic en ce qui concerne la fertilité.

4) Chez l'enfant, le dosage de l'inhibine B est indiqué dans :

- les ambiguïtés sexuelles de toutes natures,
- les pseudohermaphrodismes,
- l'hermaphrodisme vrai,
- les cryptorchidies (associé au dosage de l'AMH),
- les testicules féminisants.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

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

Date des dernières règles ?

S'agit-il d'un suivi après une intervention chirurgicale ?

METHODES DE DOSAGE

Il s'agit d'un dosage immunométrique (sandwich) avec marqueur enzymatique.

VALEURS DE REFERENCE

Pour l'inhibine B, les valeurs de référence en fonction de l'âge ont été publiées par N. Lahlou et M. Roger (*Semin Reprod Med.* 2004, 2:165-75) et figurent dans le tableau ci-dessous.

| GARÇONS | | FILLES | |
|---------------|-----------|---------------------------|-----------|
| Age | Pg/ml | Age | Pg/ml |
| 0 à 15 jours | 75 - 540 | 0 à 15 jours | <6 - 25 |
| 16 à 30 jours | 110 - 575 | 16 à 30 jours | 6 - 40 |
| 1 à 3 mois | 125 - 570 | 1 à 3 mois | 10 - 100 |
| 4 à 8 mois | 70 - 350 | 4 à 8 mois | 10 - 120 |
| 9 à 23 mois | 30 - 220 | 9 à 23 mois | 8 - 90 |
| 2 à 3 ans | 17 - 94 | 2 à 3 ans | <6 - 12 |
| 4 à 5 ans | 6 - 72 | 4 à 5 ans | <6 - 15 |
| 6 à 8 ans | 7 - 125 | 6 à 8 ans | <6 - 40 |
| 9 à 10 ans | 30 - 220 | 9 à 10 ans | 8 - 70 |
| 11 à 14 ans | 60 - 300 | 11 à 13 ans | 10 - 150 |
| 15 à 19 ans | 125 - 330 | >15 ans réglées | |
| 20 à 49 ans | 135 - 350 | 1 ^{re} semaine | 10 - 300 |
| 50 à 59 ans | 135 - 300 | 2 ^e semaine | 30 - 200 |
| 60 à 69 ans | 28 - 294 | Ph. périovulatoire | 100 - 400 |
| 70 à 79 ans | 20 - 270 | Phase lutéale | <6 - 35 |
| >79 ans | 15 - 240 | Ménopause | <6 |

Valeurs de référence de l'inhibine B établies par Najiba LAHLOU, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris

Les valeurs de référence de l'inhibine A au cours du cycle ont également été établies par N. Lahlou et figurent dans le tableau ci-dessous

| INHIBINE A (pg/ml) | | |
|--|-------------------------|----------|
| - Phase folliculaire : | 1 ^{re} semaine | < 20 |
| | 2 ^e semaine | 8 à 40 |
| - Pic pré-ovulatoire : | | 20 à 80 |
| - Phase lutéale (22 ^e - 25 ^e jour) : | | 15 à 100 |

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Chez la fille, les inhibines A et B sont généralement indétectables avant la puberté. La concentration de l'inhibine B commence à s'élever vers 7 ans en même temps que celle de la FSH. L'inhibine A n'est détectable qu'avec les premières lutéinisations, même s'il n'y a pas encore d'ovulation.

Les valeurs maximales de l'inhibine B sont observées après l'installation des cycles, vers le 8^e jour de la phase folliculaire. Elle devient indétectable après la ménopause.

Chez le garçon, il existe une vague sécrétoire postnatale, contemporaine de la vague de sécrétion de testostérone. Les concentrations vers l'âge de 3 mois dépassent les concentrations de l'homme adulte. Au delà de 2 ans, l'inhibine B est souvent indétectable, puis, au delà de 8 ans, s'observe une élévation progressive jusqu'aux concentrations adultes atteintes vers 18 ans. Chez l'homme âgé, la concentration de l'inhibine B s'abaisse au fur et à mesure de la dégradation des fonctions séminifères.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Inhibine B

Chez la femme, une inhibine B élevée peut témoigner de l'existence d'une insensibilité aux androgènes (testicule féminisant) ou d'une sécrétion tumorale (tumeur de la granulosa). Une concentration basse en début de cycle est considérée comme péjorative en ce qui concerne la fertilité. Les concentrations sont effondrées dans les insuffisances ovariennes primaires.

Chez l'homme adulte, une concentration effondrée est significative d'un déficit profond des fonctions séminifères, comme dans le syndrome de Klinefelter et dans le syndrome de « Sertoli Cell Only » et, *a fortiori*, dans les anorchidies. Une concentration diminuée est observée dans les hypogonadismes hypogonadotropes.

■ Inhibine A

En dehors de la grossesse, la concentration de l'inhibine A est généralement élevée dans les tumeurs de la granulosa. Elle peut être aussi modérément élevée dans d'autres types de tumeurs ovariennes.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Lahlou N., Roger M., *Peptides gonadiques: physiologie et sémiologie*. In : Chanson P. et Young J. eds, *Traité d'Endocrinologie, Médecine-Sciences Flammarion*, Paris, 2007, pp 609-621.

■ Lahlou N., Roger M., *Inhibin B in pubertal development and pubertal disorders*, *Semin Reprod Med.* 2004, 2:165-175.

■ Lahlou N., Chabbert-Buffet N., Christin-Maitre S., Le Nestour E., Roger M., Bouchard P., *Main inhibitor of follicle stimulating hormone in the luteal-follicular transition : inhibin A, estradiol or inhibin B?*, *Hum Reprod* 1999, 14:1 190-1193.