

## SEX BINDING PROTEIN

### DEFINITION - BIOPATHOLOGIE

La *Sex Binding Protein* (SBP) est une glycoprotéine dimérique de masse moléculaire de 90 kDa, constituée de 373 amino-acides. Elle est synthétisée dans le foie.

La principale propriété de la SBP est sa forte affinité pour les 17 $\beta$ -hydroxystéroïdes (*cf. tableau*). La plus forte affinité concerne la DHT ou 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone ; la testostérone et l'estradiol ont des constantes de liaison inférieures.

Constantes de liaison à l'équilibre à 37 °C de la SHBG avec les 17-hydroxystéroïdes ;

Stéroïde	K (10 <sup>9</sup> · M <sup>-1</sup> )
DHT	5,5
Testostérone	1,6
Androstène diol	1,5
Estradiol	0,68

Ni les 17-cétostéroïdes, ni l'épitéstostérone ne se lient à la SBP.

Bien que la SBP ait une haute affinité pour ces stéroïdes, elle a une capacité limitée : 50 % de la testostérone et 78 % de l'estradiol sont liés à l'albumine. Seule une fraction très faible circule libre, non liée aux protéines.

La liaison des stéroïdes à la SBP a pour effet de les rendre inaccessibles aux cellules cibles et au métabolisme. Aussi, jusqu'à ces dernières années, seule la fraction des stéroïdes non liée aux protéines était-elle considérée comme la seule biologiquement active. Cependant, il est apparu que le complexe stéroïde-albumine est facilement dissociable, si bien que la fraction liée à l'albumine peut être également disponible aux cellules cibles (*cf. testostérone*).

Par ailleurs, il existe des récepteurs à haute affinité pour la SBP au niveau des membranes des cellules cibles des œstrogènes et des androgènes. La SBP se lie à ces récepteurs pour former un complexe SBP-R<sub>SBP</sub> mais l'activation de l'adénylcyase ne pourra avoir lieu qu'après liaison du stéroïde approprié à ce complexe.

La SBP a ainsi un rôle dans la régulation du rapport des fractions non liées de testostérone et d'estradiol. En effet, ces deux stéroïdes se lient au niveau du même site, mais l'affinité de la testostérone est plus importante que celle de l'estradiol. En revanche, l'estradiol a une plus grande affinité pour l'albumine que la testostérone. Il s'ensuit que les concentrations de testostérone (T) et d'estradiol (E2) non liées dépendent de celles de la SBP et de l'albumine.

Une augmentation de la SBP entraîne une liaison plus importante de T que de E2. Donc, E2 non lié augmente d'où un effet œstrogénique. A l'inverse, quand la SBP

diminue, la fraction de T non liée augmente d'où un effet androgénique.

La SBP est synthétisée dans le foie et beaucoup de substances en modifient les concentrations circulantes. La SBP augmente sous l'effet des œstrogènes aussi bien naturels que synthétiques, des hormones thyroïdiennes, de la progestérone, des anti-épileptiques et de la rifampicine. L'effet des œstrogènes est plus marqué après administration orale que percutanée. Les antioœstrogènes tels que le clomifène et le tamoxifène entraînent également une augmentation de la SBP du fait de leur faible activité œstrogénique.

En revanche, la SBP est diminuée par les androgènes naturels et synthétiques, les glucocorticoïdes, les progestatifs (à l'exception de la progestérone) et l'insuline. Cette diminution est supposée être secondaire à une baisse de la synthèse. Certaines substances comme le danazol et le norgestrel déplacent la testostérone liée à la SBP d'où une augmentation de la fraction libre de testostérone, laquelle entraîne une diminution de la synthèse de SBP.

La demi-vie de la SBP est de 7 jours.

**Synonymes :** SBP = *Sex Steroid Binding Protein* = *Sex Hormone Binding Globulin* = SHBG = TeBG = *Testosterone-estradiol Binding Globulin*.

### INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage de la SBP est préconisé pour affiner l'interprétation des concentrations de testostérone et d'estradiol, en permettant de calculer l'index de testostérone libre lequel est le rapport, multiplié par 100, de la concentration de la testostérone totale sur celle de la SBP (expression des paramètres en nmol/l). Le dosage de la SBP permet l'évaluation de l'effet des hormones influençant la synthèse hépatique de la SBP (œstrogènes, androgènes, progestatifs, hormones thyroïdiennes) ainsi que de la résistance à l'insuline et du risque cardiovasculaire.

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### ■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

La SBP peut être mesurée aussi bien dans le sérum que dans le plasma hépariné. Cependant, l'utilisation de l'EDTA et du citrate comme anticoagulants est à déconseiller. Le sang peut être prélevé à n'importe quel moment de la journée mais, comme le dosage de la SBP est généralement couplé à celui des androgènes, il est préférable d'effectuer le prélèvement le matin.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

#### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Tous les médicaments ayant une influence sur les

concentrations circulantes de la SBP, doivent être précisés : œstrogènes, androgènes, progestatifs, hormones thyroïdiennes, anti-œstrogènes (clomifène, tamoxifène), insuline, danazol, anti-épileptiques, rifampicine.

## TECHNIQUE DE DOSAGE

La SBP est dosée par une technique immunologique avec traceur isotopique (RIA ou IRMA) ou non. Elle peut être également dosée sur certains automates, notamment par électrochimiluminescence.

## VALEURS DE REFERENCE

Chez les femmes réglées et quelle que soit la phase du cycle menstruel, les concentrations de SBP varient entre 18 et 114 nmol/l. A la ménopause, la SBP diminue et ses concentrations circulantes varient entre 18 et 70 nmol/l. Chez l'homme adulte de moins de 50 ans d'âge, elles sont comprises entre 13 et 71 nmol/l.

## VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

### ■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Chez le nouveau-né, la SBP est à des concentrations comparables dans les deux sexes et du même ordre de grandeur que ce qui est observé chez l'adulte. Puis elles augmentent jusqu'à environ 3 mois pour décliner par la suite. En période pré-pubertaire, les concentrations sont plus élevées que chez l'adulte. A la phase péri-pubertaire, il se produit une baisse attribuée à l'augmentation des androgènes circulants en rapport avec la maturation surrénalienne (adrénarche). Par la suite, la SBP diminue encore plus fortement chez le garçon que chez la fille pour atteindre les concentrations observées chez l'adulte. La SBP ne varie ni au cours du cycle nyctéméral ni au cours du cycle menstruel.

Au cours de la grossesse, la SBP augmente d'une manière importante pour atteindre au troisième trimestre des concentrations 5 à 8 fois celles des femmes non gestantes. Après l'accouchement, il se produit une diminution très nette, mais les concentrations ne deviennent comparables à celles des femmes non gestantes qu'au bout de 6 à 12 semaines.

Chez l'homme, les concentrations restent constantes jusqu'à la 4<sup>e</sup> - 5<sup>e</sup> décade puis elles augmentent graduellement. Cette augmentation n'est pas liée à la baisse des fonctions testiculaires, les concentrations de SBP n'étant pas affectées par l'orchidectomie et ne sont pas en corrélation avec la baisse de T. En revanche, l'insuline, la GH et l'IGF-1 qui diminuent également avec l'âge, pourraient rendre compte des variations de la SBP.

### ■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

#### ■ Augmentation de la SBP

Chez l'homme, la SBP augmente dans l'hypogonadisme, qu'il soit primaire ou secondaire. Il faut remarquer que dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes, la SBP aussi bien que la testostérone sont élevées.

L'hyperthyroïdie, la cirrhose du foie, l'anorexie mentale et la dénutrition s'accompagnent également d'une augmentation de la SBP.

#### ■ Diminution de la SBP

La SBP est diminuée dans les syndromes d'hyperproduction d'androgènes chez la femme d'où une augmentation de la fraction non liée de la testostérone.

La SBP est également diminuée dans l'hypothyroïdie, l'hyperprolactinémie, l'acromégalie et dans les états de résistance à l'insuline avec hyperinsulinisme comme dans le syndrome des ovaires polykystiques ou l'obésité. Une baisse de la SBP est un facteur de risque pour le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires.

La SBP peut ainsi être considérée comme un marqueur de l'hyperinsulinisme et des états de résistance à l'insuline.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- Selby C., *Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance*, Ann Clin Biochem, 1990; 27:532-541.
- Fortunati N., *Sex hormone-binding globulin: not only a transport protein, What news around the corner*, J Endocrinol Invest 1999; 22:223-234.
- Pugeat M., Crave J.C., Tourniaire J., Forest M.G., *Clinical utility of sex-hormone-binding globulin measurement*, Horm Res, 1996; 45:148-155.
- Dunn J.F., Nisula B.C. Rodbard D., *Transport of steroid hormones*, J Clin Endocrinol Metab, 1981; 53:58-68.