

ENDOCRINOLOGIE. — *Étude de la capacité de liaison de la protéine plasmatique liant la testostérone chez deux Mammifères sauvages à activité testiculaire cyclique, le Renard et le Blaireau.* Note (*) de **Daniel Maurel, Anne-Marie Laurent, Jean-Yves Daniel et Jean Boissin**, transmise par Ivan Assenmacher.

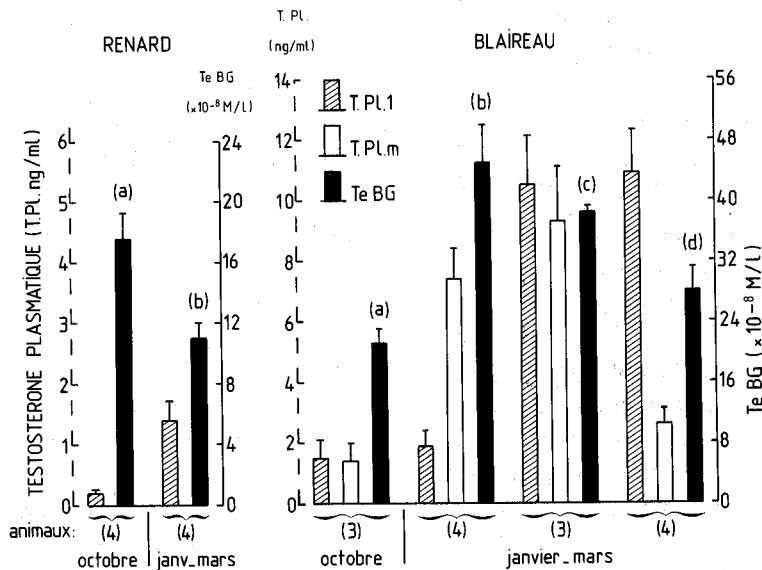
La capacité de liaison de la protéine plasmatique liant la testostérone (TeBG), déterminée par la technique de dialyse à l'équilibre, chez le Renard et le Blaireau, varie en fonction de l'activité endocrine saisonnière du testicule. Pendant la période hivernale de reproduction, elle est faible chez le Renard, tandis qu'elle est élevée chez le Blaireau. Les relations sont inversées au cours du repos sexuel. Indépendamment de ces variations saisonnières, la capacité de liaison de la TeBG est toujours moins importante chez le Renard que chez le Blaireau.

The binding capacity of the plasma testosterone binding globulin (TeBG) as determined by the equilibrium dialysis method, in fox and badger, was shown to vary in relation to the seasonal endocrine activity of the testis. During the winter breeding period, the TeBG binding capacity was low in the fox and high in the badger, whereas an opposite situation prevailed during the sexual quiescence phase. Independent of those seasonal variations, the binding capacity of TeBG was always lower in fox than in badger.

Le rôle physiologique de la protéine plasmatique (betaglobuline) liant la testostérone est encore mal connu. Cependant, il a été suggéré que la protéine vectrice devait intervenir dans la régulation de la concentration plasmatique en hormone libre disponible au niveau des organes cibles ([1], [2], [3]). Mise en évidence, tout d'abord, chez l'Homme [4] la protéine plasmatique liant la testostérone (TeBG) a ensuite été recherchée chez de nombreuses espèces. La revue bibliographique montre que sa détection est parfois controversée pour une même espèce, selon les auteurs. Il n'est pas exclu que les différences observées soient en partie dues à la diversité des techniques utilisées ([5], [6]). D'autre part, il a été montré que la concentration plasmatique en protéine liante pouvait varier en fonction de l'état physiologique ou de conditions pathologiques ([7] à [11]). Il nous a donc paru intéressant d'étudier à l'aide de la technique de dialyse à l'équilibre, la capacité de liaison de la protéine plasmatique liant la testostérone, chez deux Mammifères sauvages, le Renard et le Blaireau, présentant une activité cyclique, saisonnière, des fonctions testiculaire, endocrino-métabolique et comportementale.

MATÉRIEL ET MÉTHODES. — Les animaux, mâles, adultes, sont maintenus en parcs individuels sous le couvert forestier [12] et soumis, en conséquence, aux variations climatiques naturelles. Un régime alimentaire approprié, constant tout au long de l'année, leur est fourni quotidiennement ([13], [14]). Les deux périodes d'étude choisies, janvier-mars et octobre, correspondent chez les deux espèces, respectivement à la période d'activité sexuelle et au repos endocrinien testiculaire saisonnier. Pour le Renard quatre sujets au repos sexuel (octobre) ont ainsi été comparés à quatre animaux en activité sexuelle (janvier-mars), tandis que pour le Blaireau, trois spécimens au repos sexuel (octobre) ont été comparés à trois groupes de quatre, trois et quatre animaux respectivement, étudiés pendant la période de reproduction (janvier-mars). En raison de l'existence d'une sécrétion épisodique de grande amplitude de la testostérone, plus nettement marquée chez le Blaireau [14] que chez le Renard, nous avons été amenés à considérer chez le Blaireau deux concentrations hormonales durant une séquence de 16 prélèvements, déjà décrites [14]: (1) la testostéronémie moyenne (T.Pl.m), calculée pour l'ensemble de 16 prélèvements (un prélèvement toutes les 12 mn pendant 3 h) et (2) le taux d'hormone correspondant au premier prélèvement sanguin de la série et concomitant de la mesure de la concentration plasmatique en TeBG (T.Pl.1). Chez le Renard, les dosages de la testostérone et de la protéine liant l'hormone mâle ont été effectués au cours d'un seul prélèvement sanguin.

Le dosage radioimmunologique utilisé pour la testostérone a été décrit par Maurel et coll. [14]. La capacité de liaison de la TeBG pour la testostérone a été mesurée à l'aide de la technique de dialyse à l'équilibre après adaptation aux modèles animaux étudiés [15]. Un volume de 0,5 ml de plasma dilué (1/10) avec du sérum physiologique (NaCl 9/1000) est introduit dans un tube à dialyse (Union Carbide 8/32) fermé aux deux extrémités. Celui-ci est placé dans une fiole contenant 3,5 ml de sérum physiologique, et une surcharge de testostérone standard (Nutritional Biochemical Corporation) et radioactive (Amersham TRK 402; R.A.S. : 92 Ci/mM). La surcharge en testostérone (hormone stable et



Capacité de liaison de la protéine liant la testostérone (TeBG) chez le Renard et le Blaireau mâles adultes en périodes de repos sexuel (octobre) et d'activité sexuelle (janvier-mars). Trois groupes de Blaireaux ont été étudiés en janvier-mars. Le nombre d'animaux par groupe figure entre parenthèses. T. Pl. m, testostéronémie moyenne calculée à partir de 16 mesures effectuées à raison d'une mesure toutes les 12 mn pendant 3 h; T. Pl. 1, valeur de la testostéronémie lors du premier prélèvement sanguin de la série de mesures. Statistiques : Renard, (a) vs (b) : $P < 0,05$; Blaireau, (a) vs (b) ou (c) : $P < 0,05$; (b) vs (c) : N.S.; (b) ou (c) vs (d) : $P < 0,05$; (a) vs (d) : N.S.

radioactive) est variable en fonction de la testostéronémie de l'animal (de 2 à 5000 fois supérieure au taux de la testostérone endogène). Les fioles sont placées sous agitation continue, pendant 30 mn à 38°C. La réaction de dialyse, dont la durée est de 15 h, est réalisée, également sous agitation, dans un bain thermostabilisé à 0°C. La mesure de la radioactivité est effectuée sur des parties aliquotes de 0,25 ml prélevées à l'intérieur et à l'extérieur du tube de dialyse. Le mode de calcul utilisé est le même que celui employé pour la détermination de la capacité de liaison de la transcortine à l'aide de la méthode graphique ([16], [17]) : sur une représentation de Scatchard [18], figurant le rapport de la fraction liée sur la fraction libre en fonction de la fraction liée, l'intersection de la droite avec l'axe des abscisses fournit directement la capacité de liaison de la protéine (exprimée en M/l) pour la testostérone.

Les moyennes des résultats ont été représentées avec leur erreur-type. La comparaison statistique des moyennes a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance.

RÉSULTATS. — L'examen de la figure révèle que chez le Renard la capacité de liaison de la TeBG est importante pendant la période de repos sexuel ($17,4 \pm 1,9 \cdot 10^{-8}$ M/l). Elle diminue de façon statistiquement significative ($P < 0,05$) au cours de la période de reproduction ($11,2 \pm 1,0 \cdot 10^{-8}$ M/l).

Chez le Blaireau, durant la période de faible activité endocrine testiculaire (T. Pl. m = $1,5 \pm 0,6$ ng/ml ; T. Pl. 1 = $1,5 \pm 0,6$ ng/ml), la capacité de liaison de la TeBG est de $21 \pm 2 \cdot 10^{-8}$ M/l. Elle est doublée ($45 \pm 5 \cdot 10^{-8}$ M/l; $38 \pm 1 \cdot 10^{-8}$ M/l) lorsque, pendant la période de reproduction, la concentration plasmatique moyenne en testostérone est importante (T. Pl. m = $7,4 \pm 1,0$ ng/ml, ou $9,3 \pm 1,8$ ng/ml, selon les lots d'animaux) quel que soit le niveau de la testostéronémie lors de la première mesure (T. Pl. 1), qui peut être faible ($1,9 \pm 0,5$ ng/ml) ou élevée ($10,5 \pm 1,6$ ng/ml).

Un troisième groupe de blaireaux étudié pendant la période de reproduction présente un niveau moyen de la testostéronémie particulièrement faible (T. Pl. m = $2,6 \pm 0,6$ ng/ml), en dépit d'une valeur élevée du premier échantillon de la séquence (T. Pl. 1 = $10,9 \pm 1,4$ ng/ml). Or, dans ce cas, le faible taux de T. Pl. m coïncide avec une faible capacité de liaison ($28 \pm 3 \cdot 10^{-8}$ M/l).

DISCUSSION. — De ces résultats, il ressort que la capacité de liaison de la protéine liante pour la testostérone est plus faible chez le Renard que chez le Blaireau. Les niveaux hormonaux sont d'ailleurs, également toujours nettement inférieurs chez le Renard.

D'un autre côté, l'existence d'une sécrétion testiculaire épisodique de grande amplitude chez le Blaireau [14] oblige, dans cette espèce, à prendre en compte, pour l'étude des relations entre la testostéronémie et la capacité de liaison de la TeBG, le niveau moyen de la concentration en hormone plutôt qu'une valeur ponctuelle.

Cela dit, il existe dans les deux espèces des corrélations très précises entre le taux moyen de la testostéronémie et la capacité de liaison de la TeBG, mais ces corrélations sont exactement opposées dans les deux cas. En effet, tandis que chez le Renard des faibles taux de testostérone sont associés à des taux élevés de TeBG (automne), la testostéronémie élevée de l'hiver coïncide avec une dépression de la TeBG. Chez le Blaireau, en revanche, les évolutions de la testostéronémie et de la TeBG sont toujours parallèles.

Les résultats présentés ici constituent une première démonstration de l'existence de variations saisonnières de la capacité de liaison de la TeBG pour la testostérone chez des animaux présentant une activité testiculaire cyclique.

En fait, une évolution de la capacité de liaison hormone-protéine en fonction de la concentration plasmatique en testostérone a été récemment observée chez l'Homme, mais il s'agissait d'une évolution en fonction de l'âge, du stade pubère à l'âge adulte ([11], [19]). Il a été montré dans ce cas [11] que la capacité de liaison reste élevée avant la puberté, alors que la testostéronémie est faible; elle diminue, par contre, chez l'Homme adulte. Si les variations de la concentration hormonale, cycliques chez l'animal sauvage, sont certes difficilement comparables à celles décrites chez l'Homme en fonction de l'âge, il n'en demeure pas moins que les corrélations inverses entre testostéronémie et capacité de liaison de la TeBG décrites dans ce cas chez l'Homme sont du même type que celles qui prévalent chez le Renard.

Enfin, il est intéressant de rapprocher la différence observée entre les deux espèces étudiées au niveau de la capacité de liaison de la TeBG pour la testostérone, dans des états physiologiques identiques, de celle décrite par Maurel [20] chez ces mêmes espèces pour le taux de « clearance » métabolique (TCM) de la testostérone. En effet, chez le Renard, le TCM de la testostérone est important durant la période de reproduction, alors qu'il est faible chez le Blaireau. En fait, il existe dans les deux cas des relations opposées entre les variations du taux de « clearance » métabolique et la capacité de liaison de la TeBG pour la testostérone, comme on l'a d'ailleurs montré dans d'autres situations physiologiques chez l'Homme ([1], [2]) et chez le Singe ([21], [22]).

- (*) Remise le 20 octobre 1980.
- [1] A. L. SOUTHREN, G. G. GORDON et S. TOCHIMOTO, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 28, 1968, p. 1105.
- [2] A. VERMEULEN, L. VERDONCK, M. VANDER STRAETEN et N. ORIE, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 29, 1969, p. 1470.
- [3] T. TABEL, K. E. MICKELSON, S. NEUHAUS et P. H. PETRA, *J. Steroid. Biochem.*, 9, 1978, p. 983.
- [4] C. MERCIER, A. ALFSEN et E. E. BAULIEU, *Proc. 2nd Int. Symp. Steroid Hormones*, Ghent, Excerpta Medica. Int. Congr., 101, 1966, p. 212.
- [5] S. M. HARMAN et R. L. DANNER, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 45, 1977, p. 953.
- [6] Y. SUZUKI, Y. OKUMURA et H. SINOHARA, *J. Biochem.*, 85, 1979, p. 1195.
- [7] M. G. FOREST, J. G. ANCES, A. G. TAPPER et C. J. MIGEON, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 32, 1971, p. 417.
- [8] A. VERMEULEN, T. STOICA et L. VERDONCK, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 33, 1971, p. 759.
- [9] A. VERMEULEN et L. VERDONCK, *J. Steroid Biochem.*, 3, 1972, p. 421.
- [10] P. LEINONEN, G. L. HAMMOND, O. LUKKARINEN et R. VIHKO, *Invest. Urol.*, 17, 1979, p. 24.
- [11] H. J. HORST, W. BARTSCH et I. DIRKSEN-THEDENS, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 45, 1977, p. 522.
- [12] Forêt de Chizé, Département des Deux-Sèvres, latitude : 46°19'N; longitude : 0°24'W.
- [13] D. MAUREL et J. BOISSIN, *Gen. Comp. Endocr.*, 1980 (sous presse).
- [14] D. MAUREL, A.-M. LAURENT et J. BOISSIN, *J. Reprod. Fert.*, 1980 (sous presse).
- [15] A.-M. LAURENT, D. MAUREL et M. SABOUREAU, *Experientia*, (sous presse).
- [16] G. LABRIE, *Thèse Sciences*, Univ. Laval, Québec, 1967, 338 p.
- [17] J.-Y. DANIEL et I. ASSENMACHER, *Comptes rendus*, 290, série D, 1980, p. 1425.
- [18] G. SCATCHARD, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 51, 1959, p. 660.
- [19] M. DENNIS, H. J. HORST, M. KRIEG et K. D. VOIGT, *Acta Endocrinol. (Kbh)*, 84, 1977, p. 207.
- [20] D. MAUREL (en préparation).
- [21] K. A. BURRY, T. TABEL, P. H. PETRA, M. S. SCHILLER, J. RESKO et W. L. HENRICH, *Gynec. Invest.*, 7, 1976, Abst. 66.
- [22] E. J. WICKINGS et E. NIESCHLAG, *Int. J. Androl.*, 3, 1980, p. 87.

D. M., A.-M. L. et J. B. : *Centre d'Études biologiques des Animaux sauvages.*
C.N.R.S., Villiers-en-Bois, 79360 Beauvoir-sur-Niort;

J.-Y. D. : *Laboratoire de Biochimie, E.R.A. n° 380 du C.N.R.S.,*
Faculté de Médecine, Université de Brest, 29279 Brest.