

Du nouveau dans la compréhension du mécanisme d'action de l'œstradiol dans le traitement de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une perte osseuse généralisée qui conduit à une augmentation importante du risque de fracture et constitue donc un problème important de santé publique. Deux formes d'ostéoporose sont décrites, l'une liée à l'âge et l'autre qui survient chez la femme après la ménopause. Parmi les nombreux traitements proposés pour empêcher cette perte osseuse il semble que l'œstradiol soit le plus efficace. C'est pourquoi des œstrogénothérapies sont proposées aux femmes ménopausées. Malheureusement, l'œstradiol n'a pas qu'un effet bénéfique sur l'os (et sur le système cardiovasculaire) ; il semble qu'il soit aussi un agent promoteur important dans le développement du cancer du sein et de l'utérus [1]. Afin de pallier ce grave problème, les industries pharmaceutiques ont cherché à caractériser des analogues de l'œstradiol qui pourraient avoir un effet bénéfique sur l'os, tout en étant dénués d'action sur les autres tissus cibles de l'œstradiol que sont l'utérus et le sein. Récemment, les laboratoires Lilly ont montré que le raloxifène (LY156758), un antiœstrogène non stéroïdien, avait ces propriétés. En effet, au niveau du sein et de l'utérus le raloxifène agit comme un antiœstrogène classique et bloque le développement de carcinomes mammaires ou endométriaux, tumeurs hormono-dépendantes, alors que, au niveau de l'os, le raloxifène agit comme un agoniste de l'œstradiol et empêche la perte osseuse induite chez des rates ovariectomisées [2, 3]. Ce groupe a montré, en outre, que l'effet du raloxifène serait dû à son action stimulante sur l'expression du gène *TGFB3* (*transforming growth fac-*

tor). Lorsque des rates sont ovariectomisées, elles subissent une importante perte osseuse, qui est restaurée après administration d'œstradiol ou de raloxifène. Cette perte osseuse est corrélée à une diminution de la production de *TGFB3*. Or on sait que les protéines *TGFB* exercent un rôle important dans le remodelage osseux [4]. Des chercheurs de la compagnie Lilly ont montré que, *in vivo*, le raloxifène induisait, en effet,

l'expression de *TGFB3* aussi bien que l'œstradiol lui-même [5]. *In vitro*, en utilisant une construction contenant le promoteur du gène *TGFB3* et 500pb de séquences régulatrices, ces auteurs ont montré que le raloxifène était même un meilleur agoniste que l'œstradiol puisqu'il était capable de multiplier l'activité d'un gène rapporteur par 7 alors que l'œstradiol ne le multipliait que par 2. Cherchant à caractériser l'élé-

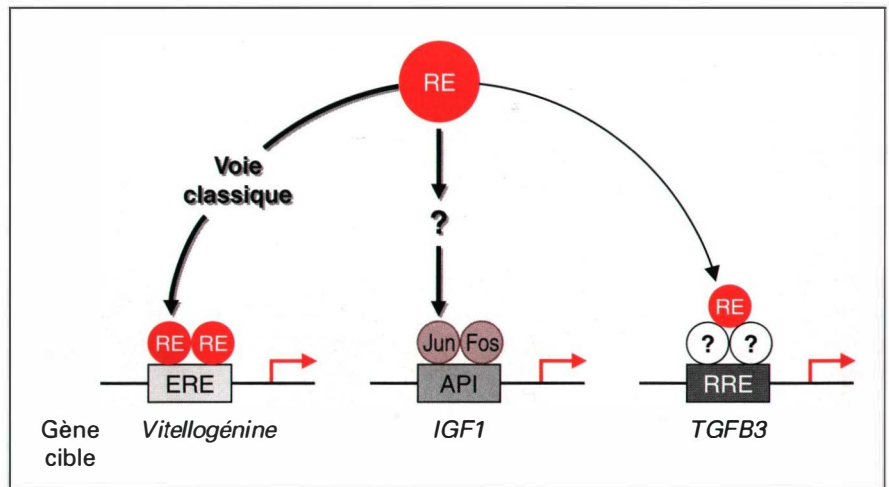


Figure 1. Différentes voies d'activation relayées par le récepteur de l'œstradiol. Dans la voie classique, le dimère de récepteur de l'œstradiol (RE), activé par l'hormone, est fixé à son élément de réponse (ERE) et met en route la transcription de son gène cible. L'exemple donné est celui du contrôle par l'œstradiol du gène de la vitellogénine qui possède un ERE consensus. Les deux voies non classiques sont celles décrites pour le gène *IGF1* et le gène *TGFB3*. L'œstradiol et son récepteur stimulent dans le premier cas la transcription activée par un site *AP1*, sans engagement d'un ERE ; dans le deuxième cas, l'élément de réponse impliqué dans le contrôle, appelé provisoirement *RRE* (pour raloxifène response element), ne présente aucune analogie avec un ERE (estrogen responsive element) classique. Cette séquence ne lie pas directement le récepteur de l'œstradiol mais celui-ci pourrait, en revanche, faire partie d'un complexe multiprotéique interagissant avec le *RRE*.

ment de réponse impliqué dans ce contrôle, ils ont très récemment mis en évidence un RRE (*raloxifene responsive element*), séquence riche en purines, qui ne présente aucune analogie avec un ERE (*estrogen responsive element*) classique [6]. Des expériences de retardement sur gel ont montré que cette séquence ne lie pas directement le récepteur de l'œstradiol mais que, en revanche, ce récepteur peut faire partie d'un complexe multiprotéique interagissant avec le RRE. Ce mécanisme d'action du raloxifène serait donc complètement différent du mécanisme classique de l'œstradiol complexé à son récepteur et se fixant sur son ERE. Évidemment, il reste maintenant à caractériser les protéines impliquées dans ce mécanisme original de régulation. Puisque le raloxifène est une molécule complètement artificielle, les auteurs ont cherché si un métabolite endogène de l'œstradiol pouvait être le véritable activateur naturel de la voie activée par le raloxifène; ils proposent le 16-kéto-17 β -œstradiol et le 17-épiœstradiol pour ce rôle. Il faut cependant noter que, même si le raloxifène est un analogue de l'œstradiol intéressant dans le traite-

ment de l'ostéoporose et que l'on commence à comprendre son mécanisme d'action, l'œstradiol reste de 30 à 40 fois plus efficace que le raloxifène pour réparer la perte osseuse induite chez l'animal après ovariectomie [4]. Cela est vraisemblablement dû au fait que l'œstradiol contrôle la synthèse de nombreux facteurs comme IGFI (*insulin-like growth factor*) et l'interleukine 6 (IL6) qui jouent un rôle important dans le remodelage osseux [2]. Le mécanisme du contrôle positif du gène *IGFI* par l'œstradiol, comme celui de *TGFB3*, n'est pas classique: il agirait, en effet, sur un site AP-1, et n'impliquerait pas d'ERE [7]. Pour le gène *IL-6*, soumis à un contrôle négatif, le mécanisme est différent et comporterait l'inhibition de l'activité de deux facteurs de transcription NF- κ B et C/EBP, qui sont des activateurs du gène de l'IL6; cette inhibition serait due à une interaction directe avec le récepteur de l'œstradiol [8]. Ces résultats soulignent donc, et étendent, la diversité des mécanismes de transmission du signal des œstrogènes. Ils permettent d'espérer que l'on pourra bientôt utiliser au mieux les diverses actions bénéfiques de ces hormones, surtout après la ménop-

pause, sans craindre l'apparition de leurs effets indésirables.

C.P.

1. Riggs BL. Overview of osteoporosis. *West J Med* 1991; 154: 63-77.
2. Thomps, EW, Reich R, Shima TB, Albini A, Graf GR, Martin GR, Dickson RB, Lippman ME. Differential regulation of growth and invasiveness of MCF-7 breast cancer cells by antiestrogens. *Cancer Res* 1988; 48: 6764-8.
3. Black LJ, Sato M, Rowley ER, Magee DE, Bekele A, et al. Raloxifene (LY139481 HCL) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994; 93: 63-9.
4. De Vernejoul MC, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. *médecine/sciences* 1993; 9: 1192-203.
5. Yang NN, Bryant HU, Hardikar S, Sato M, Galvin RJS, Glasebrook AL, Termine JD. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor-B3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen or raloxifene - mediated bone maintenance. *Endocrinology* 1996; 137: 2075-84.
6. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 β -œstradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273: 1222-5.
7. Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, Imano E, Iwama N, Morishima T, Yamasaki Y, Kajimoto Y, Kamada T. Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an AP-1 enhancer. *J Biol Chem* 1994; 269: 16433-42.
8. Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 4971-9.

LE COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

a été créé en 1983 par le président de la République et est désormais inscrit dans la loi. Il rassemble une quarantaine de membres venant d'horizons très variés, qui réfléchissent aux dangers que les avancées de la science peuvent susciter. Organisme purement consultatif, sa mission est de « donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets ».

- Le Comité souhaitant participer à l'information du public et de toutes les professions intéressées publie, chaque trimestre, « **Les Cahiers du Comité consultatif national d'éthique** ».
- Chaque numéro des « **Cahiers du Comité** » est centré sur un thème ayant fait l'objet d'un avis récent du Comité. Il diffuse le texte intégral de l'avis accompagné de son rapport. Il présente une bibliographie, une étude de la situation à l'étranger et de libres propos d'intervenants extérieurs au Comité. Cette présentation des travaux du Comité faisant place à des données internationales, à de libres opinions permet d'avoir une appréciation plus globale des problèmes abordés.

L'abonnement aux « Cahiers du Comité consultatif national d'éthique » (4 numéros par an) est de 185 F.

Pour tout renseignement, s'adresser à madame Anne Bernard au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 71, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01 44 42 48 52/53 - Fax : 01 44 42 48 48.