

RÉSUMÉ

L'endocrinologie étudie la physiologie et la pathologie des glandes à sécrétion interne et de leurs produits, les hormones.

Au cours des dernières décennies, les découvertes faites initialement en endocrinologie, et en particulier dans le domaine du mécanisme d'action cellulaire et moléculaire, ont pu être généralisées à un grand nombre d'autres mécanismes de signalisation (facteurs de croissance, neuromédiateurs, interleukines, etc.). L'endocrinologie est donc devenue un modèle pour l'étude de l'ensemble des mécanismes de signalisation inter- et intracellulaires, un des domaines-clés de la biologie et actuellement en très rapide développement.

On peut citer, comme exemple de l'évolution de la discipline, le cas des récepteurs couplés aux protéines G. C'est ainsi qu'en partant de l'étude de la synthèse du glucose dans le foie sous l'influence de l'adrénaline et du glucagon, on arriva à la découverte de l'AMP cyclique, à celle des protéines G, à la description des récepteurs β -adrénergiques qui, elle-même, déboucha sur la caractérisation de la **famille des récepteurs couplés aux protéines G**. Cette énorme famille caractérisée par ses sept domaines transmembranaires (récepteurs serpentins) comprend dans l'espèce humaine plus de 800 membres différents. À elle seule, elle correspond à environ 2-3 % de tous les gènes humains. En fait, la majorité des récepteurs couplés aux protéines G reconnaît des ligands non endocriniens : lumière, odeur, goût, etc. Certains interviennent dans le développement (détermination et prolifération cellulaires, polarisation. . .).

Un grand nombre de récepteurs à sept domaines transmembranaires n'ont même pas de ligand *stricto sensu* mais interviennent dans l'adhésion cellulaire par l'intermédiaire de domaines EGF (epidermal growth factor) inclus dans leur partie N terminale extracellulaire.

Sur le plan thérapeutique, ces récepteurs sont devenus des cibles majeures pour le développement de nouveaux médicaments : environ 50 % de nouvelles molécules thérapeutiques sont dirigés contre eux. D'ores et déjà, un quart des 100 médicaments les plus utilisés appartiennent à cette catégorie.

L'étude de la **famille des récepteurs nucléaires** montre également comment l'endocrinologie a débouché sur des mécanismes de signalisation très variés.

Là où, à l'origine, on suspectait l'existence de six récepteurs (les cinq familles de stéroïdes et les hormones thyroïdiennes), on a découvert 48 gènes différents

de fonctions très variées. Beaucoup des protéines correspondantes restent en attente de ligand.

Il faut souligner que les récepteurs nucléaires ont été les premiers régulateurs transcriptionnels de mammifères caractérisés, purifiés, clonés. Ils ont servi et servent encore de modèles de première importance dans l'étude des mécanismes généraux de la transcription des gènes.

Inversement, de nouvelles hormones ont été décrites à partir de la découverte de leurs récepteurs (endocrinologie reverse). Dans certains cas, des systèmes entiers hormone-récepteur ont été décrits à partir de l'analyse du génome.

Les régulations endocriniennes, qui permettent à l'organisme de répondre à l'environnement, ont été sélectionnées au cours de l'évolution. Or, relativement récemment, l'homme est devenu capable de modifier son environnement dans des proportions telles qu'un certain nombre de mécanismes hormonaux se sont trouvés en porte-à-faux, entraînant l'apparition ou l'exacerbation de pathologies nouvelles.

Pour ce rapport, nous avons choisi de traiter sept exemples particulièrement importants dans leurs conséquences pour les domaines de la santé publique et de l'environnement :

- cancers hormonodépendants ;
- traitement substitutif de la ménopause ;
- contraception, état des lieux et nouvelles cibles ;
- obésité et diabète de type 2 ;
- hormones et vieillissement ;
- perturbateurs hormonaux ;
- utilisation des hormones en élevage : les développements zootechniques et les préoccupations de santé publique.

Dans chaque cas, les données scientifiques actuelles sont exposées et des recommandations avancées sur le plan de la recherche, des soins ou de la réglementation.

Les cancers stimulés par les hormones stéroïdes sexuelles incluent les cancers les plus fréquents chez la femme (sein) et chez l'homme (prostate) avec environ 40 000 nouveaux cas de chaque par an. Ils constituent un problème

majeur de santé publique. Leur prévalence en France a doublé en vingt ans pour le cancer du sein. À l'exception de cancers héréditaires dus à des gènes de susceptibilité (seulement 1 à 2 % des cancers du sein sont dus aux mutations des gènes BRCA1/2), la grande majorité de ces cancers sont sensibles à l'effet de promoteur de tumeur des hormones stéroïdes correspondantes, œstrogènes et progestérone pour le sein et testostérone pour la prostate. Ces hormones ne modifient pas la structure des gènes mais leur expression en protéines responsables des activités favorisant la croissance et l'invasion tumorale. Cet effet réversible est essentiellement dû à la stimulation des cellules transformées (ou initiées) par d'autres agents *via* leur interaction avec des récepteurs nucléaires spécifiques, par modulation de l'expression de plusieurs gènes dont certains restent à préciser. Les cancers exprimant ces récepteurs peuvent être inhibés par des antagonistes hormonaux et/ou en supprimant la production des hormones correspondantes. Le tamoxifène, qui est maintenant très largement utilisé dans le monde, a constitué le premier exemple de thérapie « intelligente » des tumeurs solides, ciblée sur une molécule impliquée en cancérogenèse.

Parmi les recherches réalisables pouvant diminuer l'incidence et la mortalité de ces cancers, citons : a) les mécanismes de résistance aux traitements antihormonaux ; b) le rôle des hormones dans les étapes initiales de la cancérogenèse, ce qui permettrait d'améliorer les actions de prévention ; c) un développement concerté (chercheurs, cliniciens, industries pharmaceutiques) de nouvelles cibles thérapeutiques avec des essais cliniques randomisés ambitieux et sur des molécules originales découvertes et développées en France. En attendant le résultat de ces recherches, une hygiène de vie évitant les facteurs de risque connus (obésité, alcool, substitution hormonale de la ménopause...) doit être encouragée par une information actualisée des médecins.

La ménopause est la période de la vie qui succède à l'épuisement du capital folliculaire ovarien, lequel survient à 51 ans en moyenne. C'est dire que, compte tenu de l'espérance de vie actuelle, les femmes passent presque un tiers de leur vie sans hormones ovariennes. L'absence de follicules et la carence hormonale qui en résultent ont pour conséquence l'apparition de symptômes qui compromettent la qualité de vie des femmes, comme les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, la sécheresse vaginale. L'absence d'œstrogènes a aussi pour conséquence une diminution inéluctable de la masse osseuse, une disparition des effets protecteurs cardiovasculaires de cette hormone, et peut-être des effets cognitifs. La non-protection cardiovasculaire est démontrée chez le sujet jeune aux ovaires inactifs mais est toujours incertaine chez la femme de plus de 50 ans. Les grandes études cliniques, notamment la plus importante d'entre elles, fondées sur les preuves, l'étude *Women Health Initiative*, dont les résultats publiés en 2002, 2003, 2004 et 2006, montrent que, dans les limites du protocole thérapeutique utilisé (œstrogène équin par voie orale, avec ou sans progestatif synthétique, l'acétate de médroxy-progestérone), ce traitement est

capable d'augmenter faiblement le risque absolu de maladie cardiovasculaire, de cancer du sein, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse, tandis qu'il protège contre les fractures du col et les cancers du côlon. Cinq ans après les premiers résultats, il apparaît raisonnable de conclure que le traitement œstrogénique, associé ou non à un dérivé de la progestérone, ne peut être proposé à tout le monde en raison du risque, lié à l'âge, de cancer du sein, et, surtout, du risque principal de la femme, le risque cardiovasculaire. Les femmes ayant des facteurs de risque notables doivent donc être exclues, ce qui permet ainsi de proposer le traitement chez les femmes symptomatiques. Le rapport bénéfice/risque chez les femmes présentant des troubles sévères provoqués par la ménopause peut être acceptable pendant 5 à 10 ans, mais les THS ne doivent pas être prescrits chez les femmes asymptomatiques et doivent être interrompus dès que les symptômes ne réapparaissent pas après une interruption-test du traitement. Ce traitement est probablement réalisé au mieux par des stéroïdes physiologiques, et peut-être, en ce qui concerne les œstrogènes, par la voie transdermique pendant 5 à 10 ans, toujours dans le cadre d'un partenariat entre la femme et le médecin. Le traitement hormonal de la ménopause n'est donc plus un remplacement hormonal mais un traitement des symptômes, limité dans le temps.

La contraception œstroprogestative, « la pilule », existe depuis 45 ans et rend des services exceptionnels en permettant aux femmes de décider du moment de leur procréation. Les progrès faits pour rendre la contraception plus efficace et sans effets secondaires sont considérables, et nous disposons actuellement de procédés pour toutes les femmes, y compris pour celles qui présentent des facteurs de risques vasculaires ou mammaires. Le coût de la contraception est aussi devenu très accessible, y compris dans les pays en développement, grâce aux efforts notamment de l'OMS et d'organisations non gouvernementales. Le nombre de grossesses non désirées reste cependant trop élevé, et nous devons poursuivre la recherche pour rendre la contraception encore plus accessible et encore plus facile à prendre. Des méthodes associant contraception et prévention des maladies sexuellement transmissibles (sida) seraient particulièrement utiles.

La recherche dans le domaine de l'obésité et du diabète de type 2 a été marquée, durant les quinze dernières années par quatre événements majeurs.

- La reconnaissance d'une « explosion » de la fréquence de l'obésité, **maladie de l'adaptation aux changements de l'environnement hygié-nodiététique** (diminution de l'activité physique, augmentation de la densité alimentaire, diminution du coût des calories). Cette épidémie touche notamment les milieux les plus défavorisés et les enfants. Son apparition, associée au vieillissement de la population, est à l'origine du nombre crois-

sant de diabète de type 2 : 180 millions en 2005 de par le monde, 330 millions prévus en 2025. . .

- La reconnaissance des **fonctions endocrines du tissu adipeux**. Celui-ci n'apparaît plus comme un simple réservoir énergétique indispensable en cas de famine mais comme un tissu complexe, sécrétant de vraies hormones (leptine, résistine, adiponectine. . .) et aussi des protéines pro-inflammatoires (interleukine 6, tumor necrosis factor alpha. . .). Ces dernières sont probablement impliquées dans l'apparition du diabète de type 2 mais aussi dans les complications associées à l'obésité : hypertension artérielle, infarctus du myocarde, cancer de l'utérus et de la prostate.
- Le **contrôle neuro-hormonal de la prise alimentaire et/ou de la dépense énergétique** a révélé toute sa complexité. Il met en cause des signaux périphériques endocriniens (insuline, leptine, hormones thyroïdiennes, cortisol), métaboliques (glucose, acides gras libres) et digestifs (estomac, intestin). Ces signaux sont intégrés au niveau hypothalamique par un réseau complexe de neurones sécrétant peptides orexigènes ou anorexigènes (PYY, MSH, CRF, CART. . .). Ces peptides semblent correctement caractérisés. Leurs fonctions ont été précisées grâce à de nombreux modèles de souris transgéniques. Des obésités « génétiques » chez l'homme ont été caractérisées, notamment en France.
- Le **substratum génétique du diabète de type 2** (90 % de concordance chez les jumeaux homozygotes) est en passe d'être compris. Les diabètes de type MODY (autosomique dominant) sont maintenant définis et phénotypés. Le mécanisme du diabète de type 2 avec obésité androïde, caractérisé par une insulino-résistance majeure et un déficit de l'insulinosécrétion probablement précoce, reste encore mystérieux mais les progrès de la génétique et de l'épigénétique devraient rapidement déboucher sur une compréhension des mécanismes de cette pathologie.

La France, à travers l'Inserm, l'Inra, l'ANR et les ministères de la Santé et de la Recherche, a su mettre en place, à la fin des années 1980 une vraie politique associant financement de la recherche, mesures de santé publique (Programme national nutrition santé) et plus récemment soutien des réseaux diabète et obésité par la Sécurité sociale.

Ces engagements, au service de l'excellence de la recherche, ont permis à plusieurs équipes (Paris, Lyon, Toulouse, Lille. . .) d'être leader mondial dans leurs domaines.

Il est proposé que cette politique soit renforcée notamment :

- en créant de petites équipes de pointe en liaison forte avec l'industrie pharmaceutique ;
- en lançant un grand projet de prévention primaire de l'obésité androïde chez l'enfant et/ou dans les milieux défavorisés ;
- en favorisant des regroupements humains et technologiques sur les thèmes : nutrition, cerveau et imagerie métabolique.

Toutes ces mesures seront sans effet si les organismes publics impliqués n'arrivent pas à simplifier l'organigramme du financement de la recherche et le travail administratif du chercheur.

Les perturbateurs hormonaux

L'endocrinologie est passée en quelques décennies des hormones aux interactions entre hormones et récepteurs, puis aux mécanismes moléculaires du contrôle du métabolisme et de l'expression des gènes. Il fut rapidement observé que des molécules étrangères à la physiologie, les xénobiotiques, pouvaient s'immiscer dans ces équilibres pour les perturber.

Les premiers xénobiotiques identifiés comme perturbateurs hormonaux furent des toxines végétales ou des composés chimiques utilisés par les industries et diverses activités humaines et répandus dans l'environnement au cours de leur utilisation ou de leur élimination incontrôlée. De nombreux exemples de troubles du développement sexuel et de la reproduction causés par ces perturbateurs hormonaux ont été analysés sous l'angle de la toxicologie environnementale et de la pollution. Les effets œstrogéniques des insecticides et des antifongiques sont l'exemple le plus connu. Certains xénobiotiques, comme les dioxines, montrent une aptitude à l'activation de récepteurs « orphelins », à l'hormone inconnue, capables de générer leurs propres régulations hormonales autant que de perturber celles de couples hormone/récepteur connus.

Un nouveau chapitre s'écrit aujourd'hui avec le double élargissement du concept de perturbation hormonale. D'une part, celle-ci se doit maintenant d'englober toute l'endocrinologie et non plus seulement la reproduction, comme en témoignent les exemples présentés du tabagisme et du diabète. D'autre part, de nouveaux xénobiotiques présents dans l'alimentation, naturellement (phyto-œstrogènes) ou comme additifs autorisés, rejoignent les polluants industriels

dans la liste des molécules à surveiller, de par leur utilisation en association, massive et insuffisamment contrôlée.

Cette liste en augmentation constante a conduit à la création du projet REACH (acronyme anglais pour enRegistrement, Evaluation et Autorisation des produits CHimiques), en réponse à l'insuffisance actuelle des connaissances. Ce projet de loi européen permettra l'élimination progressive des produits chimiques les plus dangereux. Les producteurs devront transmettre à une agence centrale européenne un dossier d'enregistrement contenant des données de sécurité sur les substances produites, données proportionnelles aux volumes de production. Le dossier sera évalué par des experts, en particulier pour les substances produites en grande quantité ou qui comportent un risque. Les composés « extrêmement préoccupants » (cancérigènes, toxiques bio-accumulatifs dont les perturbateurs hormonaux) seront éliminés et remplacés par des produits plus sûrs, à moins que l'industrie ne puisse prouver que ces substances aient un intérêt « socio-économique » supérieur aux risques et que ces risques sont contrôlés. REACH devrait aussi permettre d'optimiser l'application du principe de précaution pour les nouvelles molécules.

Notre équilibre intérieur est donc de plus en plus confronté aux xénobiotiques, que ce soit par la pollution ou les procédés de l'alimentation industrielle. Les possibilités de potentialisation croisée entre polluants et/ou entre polluants et additifs alimentaires autorisés sont pratiquement inconnues. La recherche épidémiologique doit documenter l'exposition générale du public aux xénobiotiques et identifier l'exposition ou la vulnérabilité particulières de certaines populations à risque. La recherche fondamentale doit élucider les mécanismes d'action des xénobiotiques et développer la production de marqueurs, de techniques de détection et de mesure ainsi que d'agents thérapeutiques. Enfin, les pathologies liées aux xénobiotiques industriels doivent être reconsidérées dans le contexte de maladies professionnelles. Tout cela suppose que la science comme la législation agissent au niveau européen et international.

L'utilisation des hormones en élevage a contribué durant ces quarante dernières années à modifier en profondeur les performances zootechniques, tant en production de viande que de lait, ou même en élevage piscicole. Pour ce faire, différentes stratégies se sont progressivement dessinées. À un niveau très intégré, la maîtrise des cycles de reproduction des femelles et leur synchronisation au sein des troupeaux, l'induction de l'ovulation combinée ou non à une stimulation ovarienne, le dessaisonnement de l'activité sexuelle dans certaines espèces, voire l'induction des comportements sexuels, font appel à des traitements hormonaux complexes, mais dont l'utilisation reste limitée dans le temps à certaines « fenêtres » de sensibilité physiologique. Ces traitements utilisent aussi bien des stéroïdes sexuels que les hormones gonadotropes ou les facteurs de stimulation de la synthèse de ces hormones et des prostaglandines suivant des protocoles

maintenant bien ajustés à l'espèce et au contexte d'élevage considérés. L'objectif principal est de pouvoir améliorer la prolificité des troupeaux, d'accélérer la diffusion du progrès génétique et d'optimiser l'utilisation de la ressource alimentaire durant les pleines périodes de production de viande ou de lait ou d'allaitement et de croissance des jeunes. À l'opposé, l'augmentation de la vitesse de croissance des animaux ou de la production laitière en élevage bovin-lait repose sur un traitement chronique et relativement simple des individus, ceci jusqu'à la fin de la période d'engraissement des animaux ou jusqu'au tarissement des femelles. Les traitements anabolisants en élevage bovin reposent sur l'utilisation quasi exclusive de stéroïdes naturels ou de synthèse de type progestine ou de type androgène en association à des œstrogènes, qui sont administrés le plus souvent sous forme d'implants, plus rarement par voie orale. Des traitements par β -agonistes administrés par voie orale peuvent aussi se faire. L'hormone de croissance peut aussi être utilisée en élevage porcin pour améliorer les performances de croissance des animaux. La stimulation de la production laitière en élevage bovin est obtenue par l'utilisation d'hormone de croissance recombinante. Les traitements anabolisants ou la stimulation de la production laitière permettent d'obtenir un gain de l'ordre de 10-15 %.

La palette d'utilisation des hormones est large et se fait, dans les zones économiques où elles sont utilisées, dans un cadre réglementaire strict. Leurs analogues n'ayant pas reçu d'autorisation légale d'utilisation sont donc prohibés, les utilisations frauduleuses étant de plus en plus rares, compte tenu des moyens techniques lourds mis en œuvre pour les détecter de façon non ambiguë. Dans l'Union européenne, seules quelques hormones stéroïdiennes et peptidiques et des prostaglandines sont autorisées pour la maîtrise de la reproduction des espèces domestiques. En revanche, les substances pouvant être utilisées pour améliorer la croissance des animaux ou la production laitière en élevage bovin y sont interdites. Certaines de ces interdictions sont d'ailleurs l'objet de litiges entre l'Union européenne et les États-Unis ou le Canada, la première arguant du fait que l'innocuité des résidus retrouvés dans les produits animaux destinés à la consommation humaine n'est pas démontrée, notamment parce qu'elle s'appuie sur des données toxicologiques très anciennes et, pour certaines d'entre elles, largement caduques au regard des connaissances scientifiques actuelles, les seconds, au contraire, plaidant l'absence de données nouvelles inquiétantes qui inviteraient alors à reconsidérer en profondeur les expertises toxicologiques réalisées par le passé.

Les pratiques agricoles sont à l'heure actuelle largement interrogées quant au lien, avéré ou non, qu'elles peuvent avoir avec une qualité des produits agricoles que certains consommateurs jugent comme médiocre, voire dégradée. D'autres considérations de nature économique et sociologique rendent encore plus difficile l'analyse fine de ces pratiques. C'est dans ce contexte complexe que la recherche de nouvelles stratégies visant à contrôler la physiologie des

animaux devra être réfléchi de façon à garantir tout à la fois la « durabilité » économique, écologique et sociale des systèmes de production, la qualité de vie des éleveurs et la qualité des produits animaux offerts aux consommateurs.

Une recherche forte en endocrinologie est nécessaire pour le maintien d'une recherche compétitive en signalisation inter- et intracellulaire, domaine devenu fondamental dans l'étude de tous les champs de la biologie.

En dehors des recherches cognitives, qui, ici comme ailleurs en biologie, pour être fécondes doivent laisser libre cours à l'initiative et à l'inventivité de petits groupes d'excellence, quelques domaines se prêtent à une organisation plus dirigée.

Des **centres d'études structurales tridimensionnelles des protéines** devraient être associés à des groupes d'excellence de biologie moléculaire et cellulaire. Ces centres permettraient d'établir les structures des acteurs de la signalisation (ligands, récepteurs, messagers, enzymes, etc.). De tels résultats auraient des conséquences majeures pour la compréhension des mécanismes et s'avèreraient également indispensables pour la synthèse dirigée de médicaments innovants. Le domaine des récepteurs membranaires serait à développer tout particulièrement.

Pour les récepteurs nucléaires, la synthèse et l'étude de leurs modulateurs spécifiques (SERM, SPRM, SARM, etc.) est fondamentale si on espère aboutir à des progrès importants dans le domaine des cancers hormonodépendants ainsi que dans le traitement substitutif de la ménopause et éventuellement dans celui de certaines conséquences du vieillissement.

Des actions d'incitation devraient également être menées dans le domaine de **l'endocrinologie de la reproduction féminine**. La vie de la moitié de la population est rythmée par la puberté, la contraception, la stérilité ou au contraire la grossesse, la ménopause, la crainte ou la survenue des très fréquents cancers hormonodépendants (sein, ovaire, endomètre, etc.).

Enfin nous connaissons un retard considérable dans le domaine **des études épidémiologiques** :

- évaluation des méthodes de diagnostic, de pronostic et de traitement des **cancers hormonodépendants** ;
- évaluation de nouvelles molécules utilisées dans le traitement substitutif de la **ménopause** et dans la prévention des **troubles du vieillissement** ;

- évaluation de projets de **prévention primaire de l'obésité** androïde, en particulier dans les populations défavorisées, ou présentant des facteurs de risques familiaux ;
- évaluation des effets des **xénobiotiques** sur les fonctions endocriniennes et en particulier sur la **reproduction**.

Abréviations

AMP : acétate de médroxy-progestérone
EGF : epidermal growth factor
CART : cocain and amphetamine related transcript
CRF : corticotropin-releasing factor
MSH : melanocyte stimulating hormone
OMS : Organisation mondiale de la santé
PYY : peptide YY
SARM : selective androgen receptor modulator
SERM : selective estrogen receptor modulator
Sida : syndrome d'immunodéficience acquise
SPRM : selective progesterone receptor modulator