

Estrogènes, récepteurs et spécificités fonctionnelles. Maudelonde Thierry, CHU Montpellier, UM1 (EA 2415,)

Les estrogènes contrôlent non seulement la différenciation sexuelle et la reproduction mais aussi des fonctions physiologiques dans la plupart des tissus chez la femme comme chez l'homme. Leur activité est supportée par des protéines régulatrices de l'expression des gènes appelées récepteurs nucléaires des estrogènes (RE α et β) codés respectivement par les gènes ESR1 et ESR2 et un récepteur membranaire spécifique des estrogènes récemment identifié (GPR30) [1]. A l'exception de quelques cas cliniques de déficit en aromatasase et d'un tableau de déficit en RE α datant de 1986 [2] nous n'avons pas encore détecté de pathologie clinique pouvant permettre, *in vivo*, d'évaluer les fonctions respectives de ces 3 récepteurs. Les études chez le rongeur, à l'aide de ligands spécifiques [3] agonistes ou antagonistes permettent de caractériser les activités biologiques de chacune de ces protéines mais de nombreux experts arguent que les rongeurs ont des métabolismes différents de l'humain et que nous ne pouvons pas tirer parti de ce modèle si pratique. La publication récente de Quaynor SD et coll. [4] présentant le premier cas mondial de résistance aux estrogènes par inactivation du RE α permet de valider le modèle du rongeur quant à l'action de ce récepteur. La similitude du tableau clinique avec celui des cas cliniques d'absence totale d'activité aromatasase par inactivation du gène CYP 19 suggère que le RE α est donc très probablement la voie majeure d'action des estrogènes pour de nombreux tissus.

Effets des estrogènes reconnus sur certains tissus:

Tissus	RE α	RE β	GPR30
Sein métastase	Développement Oncogène? ?	Antiprolifératif Gène suppresseur? (-)	Développement Contribue à la résistance au tamoxifène (+) par stimulation de la voie ERK/AKT
Utérus	prolifération	Antiprolifératif	Participe à la Prolifération de l'endomètre et à la Contractilité du myomètre
Os synthèse Résorption Soudure des cartilages de conjugaison	antirésorption +		Croissance osseuse? antirésorption? Participe
Foie Sensibilité à l'insuline Lipogenèse	Augmente Diminue	Baisse du stockage des triglycérides	
Pancréas Sécrétion d'insuline Survie cellulaire lipogenèse	Augmente ++ Augmente Diminue	Augmente à faible doses d'E2 Augmente	Augmente à forte dose d'E2 Augmente
Tissu adipeux blanc Masse totale Adipogenèse Lipogenèse Lipolyse Distribution sous cutané	Diminue Diminue Diminue Diminue Diminue	Diminue Diminue Diminue	
SNC Apport alimentaire Dépense énergétique Obésité Sécrétion LH, FSH	Diminue Augmente Diminue Contrôle positif	Diminue Diminue Augmente	
Insuline	Augmente la sensibilité	Augmente la résistance	Augmente la sensibilité
Muscle Sensibilité à l'insuline GLUT4	Augmente Augmente	Diminue ou pas d'effet Diminue	

-sur le sein : indispensable au développement et à la différenciation de la glande mammaire. Le RE α est le gène majeur pour cet effet estrogénique ;

-L'utérus : nécessaire au développement post pubertaire et à la nidation ;

L'os : indispensable à la soudure des cartilages de conjugaison avec un rôle prépondérant du RE α . Ils jouent aussi un rôle anti résorption par le biais des 2 REs ;

Le foie : l'impact sur les fonctions hépatiques n'est pas négligeable et ils favorisent la régénération hépatique et protège de la fibrose et de la stéatose. C'est par le biais du RE α et du GPR30 que les estrogènes favorisent les lithiases vésiculaires ;

Le tissu adipeux blanc : sa formation est inhibée par les estrogènes via les 2 REs permettant d'expliquer l'incidence beaucoup plus faible d'accidents cardiovasculaires chez la femme en préménopause comparé aux hommes.

Le système cardiovasculaire : ils empêchent la constitution de la plaque d'athérome, maintiennent l'intégrité de l'endothélium vasculaire. Cette action se fait principalement par les actions membranaires des REs et du GPR30 ;

Le système veineux : augmentation de la synthèse hépatique des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse. Augmentation du risque de thrombose par augmentation de la synthèse hépatique au profit des protéines de la coagulation ou lorsqu'il existe une prédisposition génétique (facteur V de Leyden...)

-Le pancréas : L'E2 protège les cellules β contre l'apoptose, le stress oxydatif, la toxicité lipidique, la formation d'amylose via le hIAPP (human islet amyloid polypeptide) et le diabète de type 2. Chez l'humain, l'absence de RE α entraîne une insulino résistance []. Le RE β et le GPR30 sont impliqués dans les effets insulintropes des doses élevées d'E2 (5 μ M-100nM).

Retentissement métabolique

-Les estrogènes participent au contrôle des apports alimentaires et de leur stockage.

Chez l'humain, l'accumulation de tissu adipeux est sexuellement dysmorphique et les femmes ont un pourcentage de graisse plus élevé que les hommes. Celle-ci est surtout sous-cutanée chez la femme alors que le stockage, chez l'homme, est viscéral. Via le RE α , l'E2 potentialise l'effet de la leptine et via le RE β il a un effet anorexigène. Cette action sur les apports nutritionnels se ferait au niveau de l'hypothalamus par la voie rapide, extra nucléaire, des REs.

-les estrogènes réduisent la lipogénèse dans le tissu adipeux blanc et le foie.

In vitro, l'E2 diminue l'adipogénèse et la lipogénèse. Chez la souris femelle castrée, le traitement par estrogène diminue la taille des adipocytes en réduisant l'apport en acides gras, la lipogénèse et en augmentant la lipolyse. Cet effet est reproduit par les agonistes sélectifs du RE β mais pas par ceux du RE α .

-Les estrogènes à faible dose améliorent la sensibilité à l'insuline

Chez la femme ménopausée, des taux plasmatiques élevées d'E2 (associées à des taux élevés de T) sont corrélées à une augmentation du risque de diabète de type 2. Des doses élevées de CEE induisent une résistance à l'insuline tandis que de faibles doses, au contraire, favorise la sensibilité à l'insuline. Les hommes avec un déficit en aromatase ou bien une inactivation de l'ESR1 (RE α) ont une insulino-résistance.

-le système nerveux central

Les estrogènes participent à la féminisation du cerveau. Les RE α et β ont été retrouvés dans de nombreuses régions du cerveau de même que le GPR30. Il semblerait que seulement quelques neurones et astrocytes présentent des REs et que le message est transmis à l'ensemble des régions du cortex. Ceci a été confirmé pour l'aire pré optique, le noyau ventromédian de la région hypothalamique (VMN) et le noyau arqué.

De Sombre ER, Puca GA, Jensen EV. Purification of an estrophilic protein from calf uterus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 Sep; 64(1):148-54.

1-Prossnitz ER, Barton M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7(12):715-26.

2-Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med. 1994 Oct 20; 331(16):1056-61.

3-Nilsson S, Koehler KF, Gustafsson JA. Development of subtype-selective oestrogen receptor-based therapeutics. *Nature Rev Drug Dev.* 2011 ; 10 :778-792

4-Quaynor SD, Stradtman EW Jr, Kim HG, Shen Y, Chorich LP, Schreihof DA, Layman LC. Delayed puberty and estrogen resistance in a woman with estrogen receptor α variant. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369 (2):164-71.