

Oestradiol et cartilage : données récentes et hypothèses d'action

Le cartilage est un tissu hormono-sensible et la mise en évidence du récepteur de l'oestradiol dans le cartilage suggère qu'il s'agit de l'un des tissus-cibles de cette hormone. Les récepteurs de l'oestradiol du cartilage ont une forte affinité pour l'oestradiol mais sont très peu nombreux et l'on ne connaît pas leur variation en fonction de l'âge ou du vieillissement. *In vitro*, chez l'homme comme chez l'animal, l'oestradiol agit plus en maintenant le phénotype des chondrocytes qu'en modulant leur prolifération. L'oestradiol augmente l'expression des protéoglycanes et du collagène de type II de la matrice du cartilage. Ces effets s'observent aux concentrations physiologiques et sont dépendants de la dose et de l'âge. A doses pharmacologiques, l'oestradiol a un effet opposé. De récentes observations suggèrent que l'oestradiol pourrait également protéger le cartilage des processus de dégradation ou des phénomènes inflammatoires locaux au cours de certaines maladies dégénératives du cartilage articulaire.

Maïté Corvol

ADRESSE

M. Corvol : directeur de recherche à l'Inserm, Inserm U. 30, Tour Lavoisier 6^e étage, hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

TIRÉS A PART

M. Corvol.

m/s n° 11 vol. 9, novembre 93

L'action des stéroïdes sexuels sur le métabolisme du squelette est particulièrement manifeste à deux périodes de la vie humaine : la puberté dans les deux sexes, et la ménopause. Chez l'enfant, la poussée de croissance pubertaire requiert l'action conjuguée des stéroïdes sexuels et de l'hormone de croissance (GH) [1]. Chez l'adulte, Albright *et al.* [2] ont été les premiers, dès 1941, à suggérer une relation entre le déficit en œstrogènes de la femme ménopausée et la survenue d'une ostéoporose. Toutefois, à ce jour, il est frappant de constater le contraste entre l'importance

des données cliniques et le peu d'information concernant les mécanismes d'action des stéroïdes sexuels sur l'os et le cartilage.

Les seules données bien établies concernent l'oestradiol. La responsabilité de la carence œstrogénique dans la survenue de la perte osseuse postménopausique et le bénéfice du traitement hormonal substitutif sont maintenant bien documentés et ne seront pas rapportés ici. Seuls les effets de l'oestradiol sur le cartilage de croissance et sur le cartilage articulaire seront analysés à la lumière des expériences récentes, réalisées essentiellement sur des chondrocytes en culture.

RÉFÉRENCES

1. Prader A. Hormonal regulation of growth and the adolescent growth spurt. In: Grumbach MM, Sizonenko P, Aubert M, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 534-46.
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Post-menopausal osteoporosis, its clinical features. *J Am Med Ass* 1941; 116: 2465-74.
3. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocrinol Rev* 1988; 9: 467-88.
4. Frantz AG, Rabkin MT. Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 1470-80.
5. Takahashi Y, Corvol MT, Tsagris L, Carascosa A, Bok S, Rappaport R. Testosterone metabolism in prepubertal rabbit cartilage. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 35: 15-24.
6. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 564-70.
7. Brauner R, Malandry F, Fontoura M, Prevot C, Souberbielle JC, Rappaport R. Idiopathic central precocious puberty in girls as a model of the effect of plasma estradiol level on growth, skeletal maturation and plasma IGF1. *Horm Res* 1991; 36: 116-20.
8. Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, Valk IM, Loriaux DL, Cutler GB. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. *NEngl J Med* 1983; 314: 1104-6.
9. Laron Z, Sarel R, Pertzalan A. Puberty in Laron type dwarfism. *Eur J Pediatr* 1980; 134: 79-83.
10. Dayani N, Corvol MT, Robel P, Eychemme B, Moncharmont B, Tsagris L, Rappaport R. Estrogen receptors in cultured rabbit articular chondrocytes: influence of age. *J Steroid Biochem* 1988; 31: 351-6.
11. Sheridan PJ, Aufdermorte TB, Holt GR, Gates GA. Cartilage of the baboon contains estrogen receptors. *Rheumatol Int* 1985; 5: 279-81.
12. Rosner IA, Manni A, Malemud CJ, Boja B, Moskowitz RW. Estradiol receptors in articular chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 179: 1378-82.
13. Young PC, Stack M. Estrogen and glucocorticoid receptors in adult canine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 568-73.
14. Mayne R. Collagen types and chondrogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1990; 599: 39-49.

On a longtemps considéré qu'à la puberté les hormones gonadiques n'agissaient qu'indirectement sur le cartilage de croissance, par l'intermédiaire de facteurs de croissance dépendant, eux-mêmes, de l'hormone de croissance hypophysaire [1, 4]. La mise en évidence du récepteur nucléaire du 17β -œstradiol dans le cartilage (E_2), a permis d'envisager l'existence d'un effet direct sur ce tissu. La présence des récepteurs des androgènes n'est pas aussi nettement établie, et les androgènes pourraient agir sur le cartilage après transformation métabolique en œstrogènes grâce à la présence d'une aromatasé localisée dans ce tissu [5], à l'instar de celle présente dans certains tissus périphériques comme le tissu adipeux [6].

Des travaux récents, réalisés *in vitro* sur des chondrocytes humains et d'origine animale, montrent que l'œstradiol permet de conserver leur phénotype et le contenu protéique de la matrice extracellulaire. Si le mode d'action de l'œstradiol sur le cartilage reste encore obscur, nous verrons que certains arguments expérimentaux permettent de suggérer que l'œstradiol pourrait contrôler la transcription de gènes exprimés dans les chondrocytes (codant pour des protéines de structure de la matrice, ou des enzymes protéolytiques), conférant à ce tissu ses principales caractéristiques biologiques.

Stéroïdes sexuels et pic de croissance pubertaire

Au moment de la puberté, la vitesse de croissance du squelette double, avec un pic responsable d'environ 15 % de la taille finale adulte. L'action stimulante des stéroïdes sexuels sur la croissance du cartilage résulte en grande partie d'une stimulation de l'axe hormone de croissance hypophysaire (GH) / facteurs de croissance *insulin-like* de type 1 (IGF1) hépatiques [4]. Au moment de la maturation gonadique, la concentration circulante des stéroïdes sexuels augmente et la sécrétion de GH est stimulée par augmentation de l'amplitude des pulsations sécrétoires. L'augmentation de la GH circulante s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion hépatique

d'IGF1 qui circule, lié à des protéines porteuses spécifiques, atteint ses tissus cibles, et stimule ainsi la croissance du cartilage épiphysaire des os longs (figure 1). Cette action indirecte des stéroïdes sexuels sur la croissance du squelette est certainement prépondérante. Toutefois, l'hypothèse d'une action des stéroïdes sexuels — et plus particulièrement de l'œstradiol — sur le cartilage, indépendante des effets d'IGF1 circulant, est étayée par plusieurs observations cliniques et expérimentales.

Ainsi, au cours de la phase initiale de la puberté, chez la fille normale ou présentant une puberté précoce idiopathique [7], on observe un début d'accélération de la vitesse de croissance staturale qui coïncide avec le tout début de l'élévation plasmatique des œstrogènes, alors que les taux d'IGF1 n'ont pas encore amorcé leur augmentation pubertaire. Des filles atteintes du syndrome de Turner et traitées par de faibles doses d'éthinylestradiol, de l'ordre de 100 ng/kg/jour, ont une vitesse de croissance staturale qui s'accélère significativement, alors que leur taux plasmatique d'IGF1 ne s'élève pas [8]. Un des arguments cliniques les plus frappants est apporté par l'observation de sujets atteints de nanisme de Laron*, qui présentent une accélération de croissance lors de la puberté alors qu'ils sont porteurs d'un déficit fonctionnel du gène du récepteur de GH [9].

Toutefois, l'interprétation des effets de l'œstradiol sur la croissance est complexe si l'on considère que l'administration d'œstrogènes *in vivo* a des effets opposés suivant la concentration utilisée [3, 8]. Comme on vient de le voir, dans le syndrome de Turner, l'administration de faibles doses d'éthinylestradiol entraîne une accélération de la vitesse de croissance staturale, mais, à dose élevée (de l'ordre de 50 à 100 µg/kg/jour), l'œstradiol inhibe la croissance. Nous verrons que ces observations cliniques sont en accord avec plusieurs données obtenues *in vitro*.

* Variété de nanisme, généralement familial, caractérisée par une sécrétion élevée d'hormone de croissance.

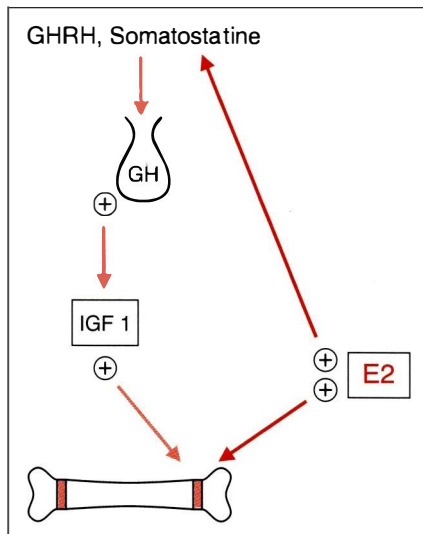


Figure 1. **Contrôle hormonal de la croissance postnatale du squelette chez la fille.** Au moment de la maturation gonadique, la croissance du cartilage est principalement sous la dépendance d'IGF1 (insulin-like growth factor) circulant, dont la sécrétion hépatique est augmentée sous l'action de l'hormone de croissance (GH) hypophysaire, la GH étant elle-même modulée par les hormones hypothalamiques (GHRH, growth hormone releasing hormone) et somatostatine). L'œstradiol (E2) circulant agit sur la sécrétion de GH en modulant la sécrétion de GHRH. Indépendamment de cette voie d'action, l'œstradiol peut aussi agir directement sur le cartilage.

Récepteur de l'œstradiol dans le cartilage

La caractérisation de sites de liaison de l'œstradiol dans le cartilage épiphysaire de lapin, *in vivo* et *in vitro*, et leur immunoprécipitation à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur purifié nous a permis d'affirmer que ce récepteur est bien présent dans le cartilage [10]. Sa présence a également été observée dans le cartilage articulaire de plusieurs espèces animales [11-13] et représente un élément clé en faveur d'une action directe des œstrogènes sur ce tissu. Il faut noter que dans les chondrocytes, comme d'ailleurs dans les cellules osseuses, le nombre de récepteurs de l'œstradiol est beaucoup plus faible que dans les tissus cibles classiques : chez le lapin pré-pubère, il y a dix fois moins de récepteurs de l'œstradiol dans le cartilage que dans l'utérus. En revanche, la liaison de l'hormone à ce récepteur est de forte affinité, avec une constante de dissociation du même ordre de grandeur que dans l'utérus (Kd de l'ordre de 0,1 à 0,5 nM) [10].

Structure anatomique du cartilage de croissance et points d'impact possibles de l'œstradiol

Pendant toute la période de croissance staturale, la croissance des os

longs est sous la dépendance de la prolifération, de la maturation, puis de la calcification des chondrocytes qui composent la plaque de cartilage de croissance épiphysaire. Celle-ci est anatomiquement subdivisée en quatre zones successives, correspondant à quatre stades successifs de maturation cellulaire (figure 2). Dans la zone de dégénérescence, la matrice cartilagineuse se calcifie et est progressivement remplacée par le tissu osseux. Lors de la fusion des cartilages épiphysaires, après épuisement des chondrocytes de réserve, le cartilage de croissance disparaît et la taille finale adulte est alors atteinte.

Seule la zone des chondrocytes de réserve est en contact avec des microvaisseaux. Ce tissu est pourtant le siège d'une intense activité cellulaire puisque, en moyenne, un chondrocyte passe de la zone de repos à la zone hypertrophique en trois jours. Les marqueurs phénotypiques majeurs du cartilage sont les protéoglycanes et les collagènes, dont les principaux types spécifiques du cartilage sont les types II, IX, X et XI [14]. Le collagène de type II, majoritairement exprimé dans le cartilage normal à tous les stades de maturation cellulaire, sert de marqueur spécifique. Pendant toute la durée de la vie de ce tissu, il existe un équilibre entre les processus de synthèse et de dégradation des protéines matricielles. Les processus de dégradation ont lieu, soit à l'inté-

rieur des chondrocytes qui contiennent d'énormes quantités de protéases stockées dans les lysosomes, soit dans la matrice extracellulaire où sont présentes de nombreuses enzymes protéolytiques (métalloprotéases de type collagénases, stromélysines, gélatinase ; activateurs du plasminogène de type urokinase, cathepsine D...) et leurs inhibiteurs spécifiques [15]. La plupart de ces enzymes sont sécrétées et stockées sous forme inactive. Elles sont fortement activées dans tous les processus physiopathologiques de remaniement tissulaire, ce qui est le cas du cartilage de croissance pendant toute la période de croissance postnatale.

Les effets des hormones gonadiques sur le cartilage de croissance peuvent donc se situer, soit au niveau de la prolifération ou de la maturation des chondrocytes, soit au niveau de la dégradation des protéines matricielles.

Les données cliniques sont toutes en faveur d'un effet stimulant des œstrogènes sur la « maturation du cartilage ». Ce terme, classiquement utilisé par les cliniciens comme par les biologistes, cache notre ignorance quant à sa signification au niveau cellulaire. Pour essayer de répondre à cette question, nous avons utilisé un système de culture cellulaire qui reproduit, au moins en partie, la cascade d'événements métaboliques des chondrocytes du cartilage de croissance [16].

RÉFÉRENCES

15. Brown CC, Hembry RS, Reynolds JJ. Immunolocalization of metalloproteinases and their inhibitor in the rabbit growth plate. *J Bone Joint Surg* 1989; 4: 580-93.

16. Corvol MT, Carrascosa A, Tsagris L, Blanchard O, Rappaport R. Evidence for a direct *in vitro* action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex. *Endocrinology* 1987; 120: 1422-9.

17. Blanchard O, Tsagris L, Rappaport R, Duval-Beaupère G, Corvol MT. Age-dependent responsiveness of rabbit and human cartilage cells to sex steroids *in vitro*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 711-6.

18. Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD, Schmidt R, Senior M, Haddad JG. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). *N Engl J Med* 1988; 319: 421-5.

19. Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-1, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology* 1989; 125: 825-33.

20. Gray TK, Mohan S, Linkhard TA, Baylink D. Estradiol stimulates *in vitro* the secretion of insulin-like growth factors by the clonal osteoblastic cell line UMR-106. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 407-12.

21. Murphy LM, Murphy LC, Friesen HG. Estrogen induces insulin-like growth factor I expression in the rat uterus. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 445-51.

22. Hernandez ER, Roberts CT Jr, LeRoith D, Adashi EY. Rat ovarian IGF1 gene expression is granulosa cell-selective: 5'-untranslated mRNA variant representation and hormonal regulation. *Endocrinology* 1989; 125: 572-4.

23. Huff KK, Knabbe C, Lindsey R, Kaufman D, Bronzert D, Lippmann ME, Dickson RB. Multihormonal regulation of insulin-like growth factor I-related protein in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 200-7.

24. Nilsson A, Carlsson B, Isgaard J, Isaksson OGP, Rymo L. Regulation by GH of insulin-like growth factor I mRNA expression in rat epiphyseal growth plate as studied with *in situ* hybridization. *J Endocrinol* 1990; 125: 67-74.

25. Demarquay D, Dumontier MF, Tsagris L, Bourguignon J, Hintz RL, Corvol MT. Stimulation by GH of IGF1 proforms synthesized by rabbit chondrocytes cultured with bFGF in serum-free medium. *Exp Cell Res* 1992; 202: 412-22.

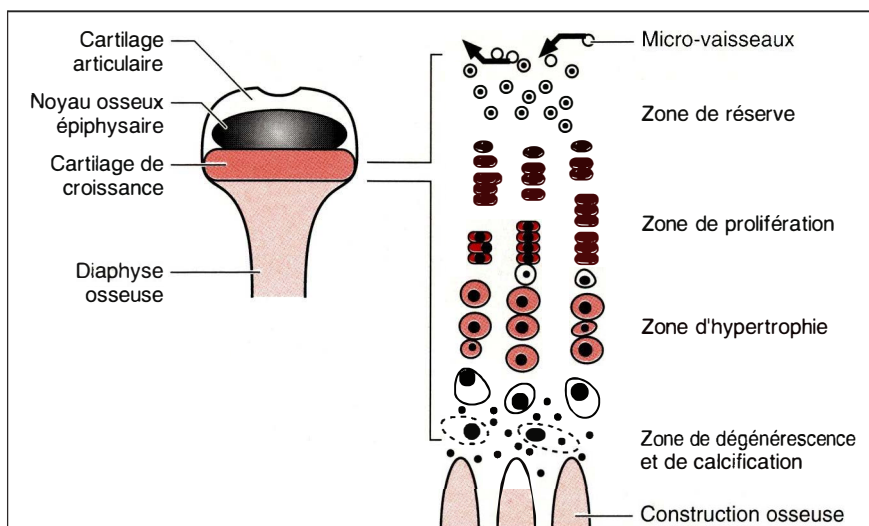


Figure 2. **Structure anatomique schématisée de la plaque de croissance d'un os long.** Pendant toute la période de croissance staturale, la croissance des os longs est sous la dépendance de la prolifération, de la maturation puis de la calcification des chondrocytes qui composent la plaque de croissance épiphysaire. Comme le montre l'agrandissement situé à droite de la figure, le cartilage de croissance ne comporte qu'un seul type cellulaire, le chondrocyte, mais il est anatomiquement subdivisé en quatre zones correspondant à quatre stades successifs de maturation des chondrocytes : zones de réserve, de prolifération, d'hypertrophie et de dégénérescence. Les chondrocytes forment ainsi des colonnes de cellules superposées, parallèles les unes aux autres, et sécrètent protéoglycanes et collagènes qui s'accumulent dans les septa extracellulaires. Dans la zone de dégénérescence, la matrice cartilagineuse se calcifie et est progressivement remplacée par le tissu osseux. Seule la zone de chondrocytes de réserve est en contact avec des microvaisseaux. Au cours de la croissance normale, le cartilage de croissance disparaît quelques années après la puberté. La taille adulte est atteinte.

Œstradiol et chondrocytes de cartilage de croissance *in vitro*

À partir d'épiphyes des os longs de lapin, ou de biopsies chirurgicales de cartilage de croissance humain, la zone de réserve est microdisséquée sous loupe binoculaire, les chondrocytes de cette zone extraits par digestion enzymatique et mis en culture à forte densité dans un milieu défini. Dans un tel système, les chondrocytes se multiplient pendant trois semaines en formant des colonnes de cellules, empilées verticalement les unes sur les autres. Elles synthétisent et sécrètent les éléments principaux de la matrice (protéoglycanes et collagène de type II) puis s'hypertrophient et se calcifient.

Dans ces conditions expérimentales, la prolifération des chondrocytes n'est en rien modifiée par l'addition

d'œstradiol. En revanche, il existe une modulation des taux d'ARNm de collagène de type II, ainsi que de la quantité des protéines de collagène de type II et de protéoglycanes sulfatés. Les effets de l'œstradiol observés sont complètement opposés suivant la dose utilisée : on observe un effet stimulant, dépendant de la dose pour des concentrations physiologiques, avec un maximum pour 0,1 nM. L'effet devient nul à 10 nM et franchement inhibiteur pour des concentrations supérieures à 100 nM [16, 17]. Cette réponse du cartilage à l'œstradiol varie aussi en fonction de l'âge. Chez l'homme, elle est absente pendant la première année suivant la naissance, puis devient positive entre 2 et 8 ans. Des résultats similaires ont été observés chez le lapin. Cette variation de réponse du cartilage aux œstrogènes en fonction de l'âge pourrait être en relation avec une variation du nom-

bre de récepteurs de l'œstradiol, mais aucune donnée précise n'existe dans ce domaine. Une seule observation récente suggère qu'il y a peu, ou pas, de récepteur de l'œstradiol dans le squelette osseux des femmes ostéoporotiques [18]. Cette variation de réponse avec l'âge pourrait aussi être liée à une production locale de facteurs de croissance, dépendante ou non de l'action de l'œstradiol. Récemment, il a été proposé que l'œstradiol agirait sur les ostéoblastes [19, 20] et sur certains tissus cibles - utérus [21], ovaires [22], ou glande mammaire [23] - en contrôlant la synthèse locale d'IGF1, de ses protéines de liaison ou du récepteur de l'IGF1. Plusieurs travaux ont montré que le cartilage sécrète localement IGF1 et ses protéines de liaison [24, 25]. Dans nos conditions expérimentales, la sécrétion d'IGF1 par les chondrocytes n'est pas augmentée par l'œstradiol, quelle que soit la dose utilisée, alors qu'elle l'est par l'addition de GH. Aucune autre information n'existe dans ce domaine.

Au niveau moléculaire, l'effet de l'œstradiol porte au moins en partie sur la synthèse protéique des chondrocytes, mais nos résultats les plus récents indiquent que l'œstra-

diol inhibe aussi la dégradation des protéines matricielles car l'augmentation des protéoglycanes ou du collagène de type II, observée en présence d'œstradiol, n'est qu'en partie inhibée par l'addition d'inhibiteurs de la synthèse protéique. L'œstradiol pourrait donc moduler l'expression de gènes codant pour les enzymes protéolytiques, hypothèse en cours d'évaluation. Les premiers résultats indiquent que dans les chondrocytes *in vitro*, provenant de cartilage de croissance ou de cartilage articulaire, l'œstradiol pourrait inhiber certaines activités protéasiques préalablement stimulées par des cytokines de type interleukine 1 (IL1). *In vivo*, les activités protéasiques de la famille des métalloprotéases sont particulièrement élevées dans le cartilage de croissance pendant la période de croissance pré- et post-natale, mais aussi dans le cartilage articulaire au cours des grandes maladies dégénératives du cartilage comme l'arthrose. Nous pouvons donc concevoir que toute modification d'activité œstrogénique au niveau du cartilage puisse avoir des conséquences sur le processus de dégradation de la matrice. L'œstradiol serait-il un inhibiteur de protéases ? Il nous paraît particulièrement

intéressant d'évaluer les effets de la carence œstrogénique de la ménopause chez des femmes atteintes d'arthrose.

Carence œstrogénique de la ménopause et arthrose

La maladie arthrosique plurarticulaire, avec prédominance de l'atteinte des mains, est non seulement trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, mais aussi plus invalidante [26]. La destruction du cartilage est l'une des premières manifestations de la maladie arthrosique. Les réactions inflammatoires locales et le remodelage osseux sous-jacent surviennent souvent plus tardivement.

Si la responsabilité de la carence œstrogénique dans la survenue de l'ostéoporose postménopausique est bien établie, aucun lien n'a été démontré entre excès ou carence œstrogénique et dégradation du cartilage dans la maladie arthrosique. Pourtant, un effet de l'œstradiol dans cette affection a été suggéré par plusieurs auteurs, mais les résultats sont contradictoires. Pour certains auteurs, l'œstradiol augmenterait la destruction du cartilage, hypothèse fondée surtout sur des expériences réalisées *in vitro* avec des doses pharmacologiques d'œstrogènes [27]. En fait, à doses physiologiques, l'œstradiol augmente les quantités de protéoglycanes sécrétés par les chondrocytes articulaires *in vitro* [17]. Pour d'autres auteurs, l'œstradiol paraît protéger des poussées inflammatoires articulaires, comme cela a été suggéré chez l'animal porteur d'une arthrose expérimentale [28], ou dans quelques études récentes chez la femme ménopausée [29, 30]. Les données préliminaires de ces études, essentiellement épidémiologiques, montrent qu'il n'y a pas d'aggravation des signes cliniques et radiologiques d'arthrose chez des femmes ayant reçu un traitement substitutif œstrogénique seul, pendant plus de quatre ans.

A ce jour, le mode d'action par lequel les œstrogènes pourraient agir sur la dégradation du cartilage ne peut être qu'hypothétique. L'œstradiol pourrait moduler l'expression des gènes codant pour certaines

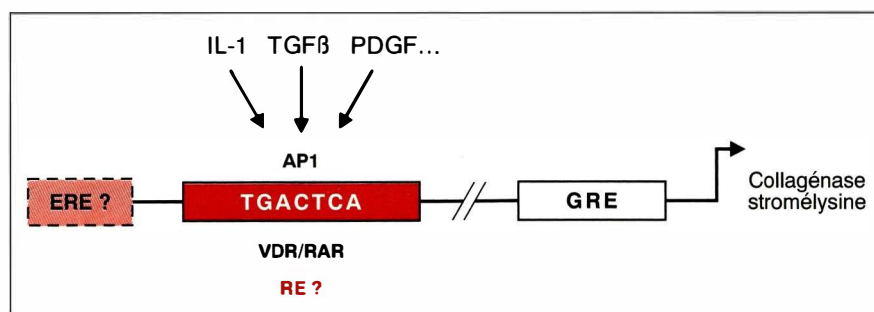


Figure 3. **Contrôle hypothétique de la transcription des métalloprotéases du cartilage.** Plusieurs facteurs transcriptionnels nucléaires interviennent au niveau du promoteur des gènes codant pour la collagénase et la stromélysine. Une séquence du promoteur est reconnue par le complexe AP-1 (hétérodimère Fos-Jun) lui-même sous la dépendance de divers facteurs de croissance (TGFβ, PDGF, interleukine 1, IL1...) qui modulent positivement ou négativement l'expression des métalloprotéases. Des interactions multiples peuvent survenir avec d'autres facteurs transcriptionnels, tels que les récepteurs des hormones stéroïdes. Certains récepteurs inhibent la fixation du complexe AP-1 à sa cible, comme les récepteurs de la vitamine D (VDR) et de l'acide rétinoïque (RAR); d'autres empêchent la formation du complexe AP-1, comme cela a été suggéré pour le récepteur des glucocorticoïdes (GRE) [39]. Le récepteur de l'œstradiol (RE) pourrait intervenir à ces niveaux. La présence d'un œstradiol responsive element (ERE) sur le promoteur des gènes des métalloprotéases est hypothétique.

RÉFÉRENCES

26. Hautefeuille P, Delcambre B, Duquesnoy B, *et al.* Etude clinique et épidémiologique des arthroses de la main. *Rev Rhum* 1991; 58: 35-41.
27. Mackintosh D, Mason RM. Pharmacological actions of 17 β oestradiol on articular cartilage chondrocytes and chondrosarcoma chondrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1988; 59: 246-8.
28. Holmdahl R, Jansson L, Klareskog L. Oestrogen induced suppression of collagen arthritis. Long-term oestradiol treatment of DAB/A mice reduces severity and incidence of arthritis and decreases type II collagen immune response. *Clin Exp Immunol* 1987; 70: 372-8.
29. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 525-32.
30. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, *et al.* Post-menopausal estrogen therapy and cardio-vascular disease. Ten year follow-up from the nurses' healthy study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
31. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-44.
32. Guttman A, Wasylyk B. The collagenase gene promoter contains a TPA and oncogene-responsive unit encompassing the PEA-3 and AP-1 binding sites. *EMBO J* 1990; 9: 2241-6.
33. Riccio A, Grimaldi G, Verde P, *et al.* The human urokinase-plasminogen activator gene and its promoter. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 2759-71.
34. Lafayatis R, Kim SJ, Angel P, *et al.* IL-1 stimulates and all-trans-retinoic acid inhibits collagenase gene expression through its 5'AP-1 binding site. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 4: 973-80.
35. Doucas V, Spyrou G, Yaniv M. Unregulated expression of c-Jun or c-Fos proteins but not Jun D inhibits oestrogen receptor activity in human breast cancer derived cells. *EMBO J* 1991; 10: 2237-45.
36. Holmdahl R, Carlsten H, Jansson L, Larsson P. Oestrogen is a potent immunomodulator of murine experimental rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* 1989; 28 (suppl 1): 54-9.
37. Girasole GG, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC. 17 β -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stroma cells and osteoblasts *in vitro*. A potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89: 883-91.
38. Guerne PA, Carson DA, Lotz M. IL-6-production by human chondrocytes. Modulation of its synthesis by cytokines, growth factors, and hormones *in vitro*. *J Immunol* 1990; 144: 499-505.
39. Blanchard JM. Le proto-oncogène *c-fos*: un « entremetteur » moléculaire. *médecine/sciences* 1992; 8: 455-70.

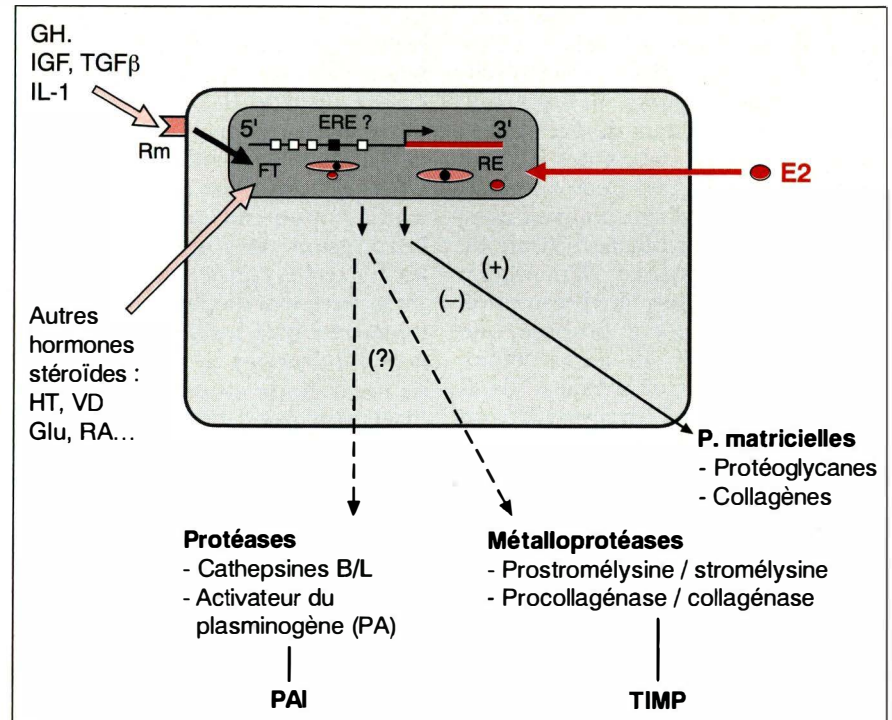


Figure 4. **Représentation schématique du mode d'action de l'œstradiol sur le métabolisme des chondrocytes.** Ce schéma représente un chondrocyte dans lequel l'œstradiol (E2) pénètre et se lie à son récepteur nucléaire (RE) qui module l'expression des gènes cibles par fixation sur des séquences spécifiques de leur promoteur, mais la présence d'une séquence ERE (œstradiol responsive element) est hypothétique. L'œstradiol module la synthèse des protéoglycanes et du collagène de façon dépendante de la dose : pour des concentrations comprises entre 0,1 nM et 10 nM l'effet est stimulant (+); pour des concentrations supérieures à 100 nM, l'effet est inhibiteur (-). L'œstradiol pourrait aussi moduler l'expression de protéases de type cathepsines, activateurs du plasminogène, métalloprotéases, ou de leurs inhibiteurs spécifiques, le PAI (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) ou le TIMP (inhibiteur tissulaire de métalloprotéases), mais cet effet reste à démontrer. Enfin, il est probable que les effets de l'œstradiol sur les chondrocytes sont la résultante d'interactions multiples entre plusieurs facteurs transcriptionnels (FT) : le cartilage est un tissu hormono-sensible, et les chondrocytes possèdent les récepteurs nucléaires de plusieurs hormones stéroïdes [vitamine D (VD), glucocorticoïdes (Glu), acide rétinolique (RA)]. Ils possèdent également les récepteurs membranaires (Rm) d'hormones peptidiques (GH, de facteurs de croissance (IGF, TGFβ) et de cytokines (interleukine 1, IL1).

enzymes protéolytiques par l'action de son récepteur qui se lierait à un *œstradiol responsive element* (ERE) localisé en amont de ces gènes [31]. La zone promotrice de plusieurs de ces gènes commence à être caractérisée, ainsi que certains facteurs nucléaires qui en contrôlent l'expression [32-34]. L'expression des gènes de la famille des métalloprotéases est stimulée par certains facteurs nucléaires, comme le complexe Fos-Jun (facteur AP-1), lui-même dépendant de facteurs de croissance ou de cytokines de type IL1; elle est inhibée par certains récepteurs d'hormones stéroïdes (glucocorticoïdes ou acide rétinolique) (figure 3). De récentes études suggèrent qu'il pourrait y avoir des interactions directes entre la protéine Fos et le récepteur de l'œstradiol [35]. Il paraît donc particulièrement intéressant d'étudier le rôle du récepteur de l'œstradiol et de ses interactions avec d'autres facteurs transcriptionnels dans l'expression du gène de la collagénase et des stromélysines dans les chondrocytes.

En outre, certains arguments cliniques permettent de penser que les œstrogènes pourraient également

En outre, certains arguments cliniques permettent de penser que les œstrogènes pourraient également

interférer avec les réactions inflammatoires locales. Cet effet pourrait être, soit secondaire à un effet immunomodulateur de l'œstradiol sur les cellules T immunocompétentes [36, 37], soit direct sur les chondrocytes, capables de sécréter eux-mêmes de nombreuses cytokines comme IL1, IL2, IL6, IL8 [38].

En conclusion

La découverte « récente » et importante est que le cartilage est un tissu hormono-sensible et, en particulier, un des tissus cibles de l'œstradiol. L'œstradiol agirait sur le cartilage en maintenant le phénotype des chondrocytes plus qu'en modulant leur capacité proliférative. L'œstradiol augmenterait la quantité de protéoglycanes et de collagène de type II de la matrice du cartilage, soit par stimulation des synthèses, soit par diminution de la dégradation de ces protéines (figure 4).

Les premiers résultats obtenus sont d'importance. Ils montrent que, *in vitro* comme *in vivo*, les effets des œstrogènes sur le cartilage sont dépendants de la dose, et que seules les concentrations physiologiques ou infra-physiologiques sont à l'origine d'effets positifs. En outre, les effets de l'œstradiol dépendent de l'âge et, peut-être, du degré de remaniement métabolique local dont le cartilage est le siège. L'hypothèse que nous proposons est qu'au moment de la puberté chez la fille, une action locale combinée et complémentaire de GH/IGF1 et de l'œstradiol sur le cartilage de croissance est nécessaire au déroulement harmonieux de la prolifération et de la différenciation cellulaire du cartilage de croissance. Une élévation des œstrogènes circulants, même minime, survenant très tôt au cours du développement postnatal, pourrait déséquilibrer le métabolisme de ce tissu en provoquant une différenciation accélérée des chondrocytes et leur hypertrophie avec augmentation des constituants protéiques de la matrice, sans accélération simultanée de la prolifération des cellules de réserve. C'est l'un des mécanismes par lequel les hormones sexuelles pourraient accélérer la fermeture du cartilage de conjugaison, et donc

arrêter prématurément la croissance staturale *in vivo*.

Notre ignorance est grande encore quant à l'action possible de l'œstradiol comme protecteur éventuel de la destruction du cartilage, que ce soit pendant la croissance du squelette ou, au niveau articulaire, dans le processus d'arthrose. Ce nouveau champ d'investigation est particulièrement intéressant du fait des conséquences thérapeutiques ou préventives qu'il pourrait entraîner, en particulier dans des maladies articulaires fréquentes et invalidantes ■

Summary

Estradiol and cartilage : recent data and new hypotheses

Cartilage is a hormone-sensitive tissue and since cartilage cells were recently shown to contain nuclear receptors for estradiol (ER), this tissue should be considered as a target organ for this hormone. The cartilage ER is a high affinity receptor, but the number of ERs in cartilage cells is low and there is no information about its variability with age or ageing process. The mechanism by which estradiol interacts with cartilage cells is poorly understood. Estradiol seems to act on chondrocytes as a differentiating factor with no effect on cellular proliferation. In human as well as in animal cartilage cells *in vitro*, estradiol increases the amount of proteoglycans and collagen type II secreted into culture medium. This effect of estradiol is observed at physiological concentrations and is dose-dependent, due either to increased biosynthesis or decreased degradation of these proteins. On the contrary, pharmacological doses of estradiol decrease the extracellular content of proteins. Recent observations suggest that estradiol could also prevent the degradative or the local inflammatory processes occurring in cartilage during degenerative cartilage diseases.