

# 2

## Stéroïdes sexuels

La perte osseuse dépend de facteurs endocriniens et, au premier chef, de la carence en œstrogènes. Une polémique a longtemps existé à propos de la variabilité de celle-ci qui, en fait, conditionne l'amplitude de la perte osseuse en post-ménopause. Des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ont été mis en évidence au niveau des ostéoblastes et des ostéoclastes humains.

L'existence d'une éventuelle relation entre l'ostéoporose et le polymorphisme du récepteur aux œstrogènes n'a pas fait l'objet de publications. Par ailleurs, certains travaux suggèrent également l'existence d'une relation entre progestatifs et perte osseuse. Les arguments cliniques sont cependant assez ténus et les progestatifs naturels n'ont pas d'effet sur la perte osseuse. Les ostéoblastes possèdent aussi des récepteurs aux androgènes, molécules ayant un effet anabolisant sur le tissu osseux. Quelques travaux suggèrent que, chez la femme, le taux d'androgènes pourrait influencer sur la densité osseuse.

### Œstrogènes

La découverte des récepteurs de l'œstradiol (ER pour estradiol récepteur) dans les différents tissus osseux a été un progrès décisif dans la compréhension des mécanismes de protection et de régénération de l'os par les œstrogènes.

La présence des récepteurs de l'œstradiol dans les différentes lignées du tissu osseux est maintenant un fait avéré grâce aux résultats de mesure de liaison de l'hormone dans les tissus, au clonage de l'ADNc du récepteur de l'œstradiol à partir de l'os ainsi qu'aux données d'immunocytochimie. D'une manière générale, les taux des récepteurs dans les cellules osseuses sont faibles (environ 5 % des taux déterminés dans l'utérus). Ainsi, Komm et coll. (1988) ont trouvé 200 sites récepteurs de l'œstradiol (unités fonctionnelles de liaison de l'hormone correspondant à la molécule de récepteur) par cellule dans des lignées ostéoblastiques de sarcome osseux de rat (ROS 17/2.8) et d'homme (HOS TE85) en culture. Ces taux augmentent au cours

du temps, atteignant jusqu'à 1 600 sites par cellule lorsque l'on maintient *in vitro* les cultures primaires d'ostéoblastes (OB) (Eriksen et coll., 1988). Ceci devait permettre à ces derniers auteurs de mettre en évidence l'ARN messager (ARNm) des récepteurs de l'œstradiol dans ces cellules.

Par ailleurs, Oursler et coll (1991) ont fait état de l'existence de 5 600 sites récepteurs de l'œstradiol par cellule dans les ostéoclastes aviaires, un chiffre particulièrement élevé. De leur côté, Brandi et coll. (1993) ont détecté des récepteurs à l'œstradiol dans les pré-ostéoclastes et les cellules endothéliales bovines. Enfin, Braidman et coll. (1995) ainsi que Ikegami et coll. (1993) ont démontré par immunocytochimie un fort marquage des récepteurs de l'œstradiol dans les ostéocytes, plus important que celui des ostéoblastes ou des ostéoclastes.

Les récepteurs à l'œstradiol ont également été détectés dans l'os, le cartilage (Pinus et coll., 1993), le chondrocyte de rat, le cal de fracture de rat, le périoste de calvaria, l'os médullaire de caille et dans des biopsies osseuses humaines (Frenay et coll., 1991).

### **Effets des œstrogènes sur le tissu osseux**

L'œstradiol contrôle le métabolisme osseux en maintenant une balance entre les deux acteurs du remodelage osseux : les ostéoblastes qui synthétisent la matrice osseuse et les ostéoclastes qui se chargent de la résorption de l'os existant. Les œstrogènes (E2) sont avant tout des inhibiteurs du métabolisme osseux et plus particulièrement, de la résorption.

L'œstradiol diminue la résorption osseuse effectuée par les ostéoclastes, certainement par de multiples voies, directes et indirectes, mettant en jeu une cascade de facteurs de croissance. Le mécanisme qui semble aujourd'hui le plus important est l'inhibition de la synthèse d'interleukine 6 (IL-6), la principale cytokine impliquée dans l'activation de la résorption. L'effet des œstrogènes sur la formation de l'os, particulièrement sur les ostéoclastes, est encore mal connu. On sait seulement qu'ils inhibent l'activation de nouvelles unités de remodelage. Dans les modèles animaux, il a été montré que les œstrogènes inhibent la résorption de l'os trabéculaire du rat, diminuent le turn-over osseux et freinent la différenciation des chondroblastes (Turner et coll., 1994a). Au contraire, l'effet positif sur la formation de l'os prête à controverse (Chow et coll., 1992).

Les œstrogènes ont des effets négatifs sur la majorité des fonctions osseuses. En effet, ils répriment la maturation induite par les androgènes et activent la résorption pour ouvrir la symphyse pubienne avant la parturition. Il a été montré chez le rat que les œstrogènes inhibent la prolifération et l'activité de toutes les cellules (chondrocytes, ostéoblastes et ostéoclastes). Il n'en reste pas moins que les œstrogènes combattent efficacement l'ostéoporose post-ménopausale, l'ostéopénie post-ovariectomie

ou l'ostéopénie induite par la lactation ou la parathormone (PTH). Le résultat des effets des œstrogènes est toujours une diminution du remodelage avec un bilan positif.

Sur le plan méthodologique, les articles décrivant les effets des hormones sur les cellules osseuses sont souvent contradictoires, les conditions expérimentales étant très variables. La culture de cellules, notamment, pose un gros problème de définition. L'identité des cellules cultivées est affirmée sur la base d'un nombre restreint de marqueurs biochimiques, toujours discutables. Par boutade, Turner et coll. (1994b) ont ainsi écrit que si l'on se fiait à l'expression de l'ostéonectine, de l'ostéopontine, de c-jun, c-fos, de la phosphatase alcaline et du collagène I, l'utérus serait un os.

Les cibles des œstrogènes se répartissent en trois groupes : les facteurs de croissance (de Vernejoul et coll., 1993 ; Finkelman et coll., 1992 ; Horowitz et coll., 1993), les proto-oncogènes et des protéines de structure plus ou moins spécifiquement osseuses.

Au niveau des facteurs de croissance, les TGF- $\alpha$  et  $\beta$  ainsi que l'IGF-2 sont induits par les œstrogènes. L'induction du TGF $\beta$  par les œstrogènes dans les ostéoclastes conduit à une diminution du recrutement et de la différenciation de ces cellules (Finkelman et coll., 1992). Les œstrogènes induisent le *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) nécessaire à la différenciation des ostéoclastes (Kariya et coll., 1994). Les *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) sont une autre cible des œstrogènes.

En revanche, l'expression de l'IGF-I, de l'Interleukine 1 (IL-1), de l'Interleukine 6 (IL-6) et du *Tumor Necrosis Factor - $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) est inhibée par l'œstradiol dans les ostéoblastes, les ostéoclastes et les monocytes périphériques circulants. L'IL-6 joue un rôle majeur dans la maturation des ostéoclastes (pour revue, Roodman, 1992). Au cours de la ménopause, lorsque les œstrogènes circulants diminuent, la synthèse de ces facteurs est accrue. Selon Pacifici et coll. (1993), l'induction de la synthèse de ces facteurs par les œstrogènes dans les monocytes circulants serait le mécanisme princeps le plus important, qui conduirait à une cascade d'inductions secondaires dans les ostéoblastes et les ostéoclastes. Selon Girasole et coll. (1992), l'inhibition de la synthèse d'IL-6 par l'œstradiol passerait par l'inhibition de l'IL-1, elle-même inductrice de l'IL-6. Mais ces données relatives à l'inhibition indirecte semblent aujourd'hui considérées comme secondaires, et l'inhibition directe de la production de l'IL-6 par les hormones stéroïdes, telles que l'œstradiol et les androgènes, est de plus en plus reconnue (Bellido et coll., 1995). Ray et coll. (1994) ont montré que la médiation de l'inhibition directe de l'IL-6 par les œstrogènes passe par la modification de la liaison du facteur NF- $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B*) au promoteur du gène de IL-6, sans liaison des récepteurs de l'œstradiol à l'ADN. Stein et Yang (1995) ont mis en évidence une interaction directe du récepteur de l'œstradiol avec la sous-unité p65 de NF- $\kappa$ B, conduisant à une inhibition

mutuelle. Le séquençage des promoteurs des gènes des interleukines 1 et 6 montre qu'ils ne contiennent pas de sites de liaison des récepteurs de l'œstradiol. L'approche transgénique par inactivation du gène IL-6 (*knock-out*) confirme le modèle en montrant que les animaux résultants sont résistants à la perte osseuse due à une carence en œstrogènes (Poli et coll., 1994).

Au niveau des proto-oncogènes, *c-myc* est inhibé par l'œstradiol dans les ostéoclastes et le tissu fémoral. Le couple *c-jun/c-fos* est induit au niveau des ostéoblastes et des ostéoclastes. La protéine *c-fos* est nécessaire à la différenciation des ostéoclastes.

Parmi les protéines de structure, les œstrogènes interviennent dans l'induction de l'ostéopontine (Craig et coll., 1991), du récepteur de la progestérone (Eriksen et coll., 1988) et de la créatine kinase B dans les ostéoclastes. Dans les ostéoclastes, la cathepsine D est inhibée par les œstrogènes. En ce qui concerne l'intégrine  $\beta$ -3, indispensable lors de l'ancrage des ostéoclastes sur l'os qui intervient préalablement à la résorption, Li et coll. (1995) suggèrent qu'à la ménopause, la baisse de l'œstradiol circulant potentialise la synthèse de cette protéine, synthèse qui s'effectue sous le contrôle de la vitamine D3. L'effet de la diminution du taux d'œstradiol est post-transcriptionnel et s'effectue au niveau de la stabilisation de l'ARNm de l'intégrine  $\beta$ -3. Si l'on augmente les doses d'œstradiol sur les cellules en culture afin d'imiter les taux circulants d'œstradiol de la période de fécondité, cet effet disparaît, conduisant à un retour à la normale de la demi-vie de l'ARNm de l'intégrine.

Les effets des œstrogènes sur le calcium circulant sont très controversés (Prince, 1994). Il n'existe aucune donnée concernant des effets éventuels sur la calcitonine et ceux sur la sécrétion de parathormone (PTH) ne sont pas clairs. Cependant, les œstrogènes montrent une nette inhibition de l'effet de la PTH sur l'os au niveau de l'induction de la production de cytokines dans les ostéoblastes. Eielson et coll. (1994) décrivent une modulation positive par l'œstradiol de la production de fibronectine sous l'influence de la PTH dans l'os. Il n'y a pas d'action directe des œstrogènes sur le calcitriol, mais des effets indirects sur les ions circulants conduisant à une augmentation de la concentration sanguine en calcitriol.

### **Anti-œstrogènes**

Les anti-œstrogènes se divisent en deux groupes pharmacologiques. Les anti-œstrogènes purs inhibent tous les effets de l'œstradiol et ne présentent aucun effet positif. En revanche, les agonistes partiels peuvent avoir un effet anti-œstrogène sur certains gènes et dans certains tissus, mais peuvent aussi présenter des effets positifs analogues à ceux de l'œstradiol, quoique plus faibles, dans d'autres tissus. Parmi les anti-œstrogènes purs, le ICI 164 384 semble n'avoir aucun effet détectable sur l'os, tandis que le ICI 182 780 induit l'ostéoporose de l'os trabéculaire (Gallagher et coll., 1993).

Parmi les agonistes partiels, la famille des benzothiophènes comporte plusieurs molécules intéressantes : le chef de file de cette famille d'agonistes partiels est le tamoxifène et son dérivé directement actif, le 4-OH tamoxifène. Le tamoxifène est un antitumoral de choix dans le traitement du cancer du sein et possède également une activité antiproliférative dans l'endomètre. Utilisé pour ces capacités, on a craint qu'il ne soit inducteur de l'ostéoporose en tant qu'anti-œstrogène. En fait, les études cliniques ont rapidement montré que le tamoxifène est au contraire un agoniste partiel des œstrogènes sur l'os.

Dans l'ostéoporose liée à la ménopause, le tamoxifène a un rôle antagoniste sur la perte osseuse ainsi que sur celle induite par l'ovariectomie, les corticoïdes et les agonistes du *luteinizing-hormone-releasing hormone* (LH-RH) telle la buséreline. Il a une action antirésorptive sur l'os trabéculaire de souris et de rate ovariectomisées ainsi que chez les femmes traitées pour le cancer du sein. Les études sont nombreuses, tous critères confondus, autant physiques, comme la densité osseuse, que biochimiques, comme l'ostéocalcine circulante. Le tamoxifène prévient la perte osseuse, mais est généralement moins efficace que les œstrogènes. Il n'a pas d'effet sur la résorption induite par la PTH. Il diminue le taux d'ostéocalcine sérique, induit la créatine kinase B dans l'os, les ostéoclastes et les chondrocytes et réduit la production d'IL-6 par les ostéoclastes. De même que le trioxifène (LY 133 314) et le droloxifène (3-OH tamoxifène citrate), le raloxifène (LY 139 481) a un rôle d'agoniste sur l'os (Turner et coll., 1994c). Le raloxifène présente globalement les mêmes effets que le tamoxifène. Il a été décrit comme plus efficace sur l'os (Sato et coll., 1994) et serait même capable de contrebalancer les rares effets utéro-trophiques du tamoxifène.

### Prospective

La spécificité d'action sur un tissu déterminé et la sélectivité d'action sur les gènes sont pour les thérapeutiques modernes des critères fondamentaux. Dans cette optique, plusieurs voies de recherche intéressantes se dégagent des résultats présentés.

Au niveau de la spécificité d'action sur un tissu donné, la différence observée dans la régulation de l'IL-6 par les œstrogènes constitue un modèle différentiel. Celui-ci permet d'analyser les protéines spécifiques d'un tissu capables d'interagir avec les récepteurs de l'œstradiol, le NF-kB et/ou les facteurs de transcription qui leurs sont associés dans le processus de régulation de l'IL-6, afin d'inverser la réponse au stimulus œstrogénique entre l'utérus et l'os. Il s'agit là d'un des très rares modèles connus où une même hormone présente des effets opposés sur un même gène exprimé dans deux tissus différents. Il serait intéressant d'étudier l'effet des anti-œstrogènes sur la production d'IL-6 dans les lignées osseuses et d'en faire la

comparaison avec les effets des anti-œstrogènes sur la production d'IL-6 dans l'utérus et le sein humains. L'interleukine-6 étant impliquée dans la synthèse locale d'œstradiol au niveau du tractus génital, il importe de développer des molécules dépourvues d'effet inducteur sur cette cytokine.

Au niveau de la sélectivité de l'impact des stéroïdes sur les gènes exprimés dans l'os, il faut considérer l'existence de régulations spécifiques (tels les effets agonistes partiels des anti-œstrogènes comme le tamoxifène). Il existe sur l'ADN des sites de liaison particuliers pour les récepteurs stéroïdiens dans les gènes régulés par les œstrogènes (Estrogen Responsive Element ou ERE). Il en est ainsi du gène du récepteur de la progestérone (PR, *progesterone receptor*) (Savouret et coll., 1994). Ainsi, il est possible de pratiquer un criblage d'anti-œstrogènes nouveaux à grande échelle. En comparant la régulation *in vivo* de constructions génétiques synthétiques contenant des gènes « rapporteurs » placés sous le contrôle d'EREs « ordinaires » ou « spécifiques », on peut rechercher de nouvelles molécules anti-œstrogènes à effet agoniste partiel. Toute molécule montrant comme le tamoxifène un effet anti-œstrogène sur les « EREs ordinaires » et un effet agoniste sur les « EREs spécifiques » peut être considérée comme pouvant avoir un effet antiprolifératif sur le tractus génital et protecteur sur l'os, méritant de ce fait une étude pharmacologique plus poussée. Ce modèle simple et économique permettrait de réserver l'utilisation des systèmes physiologiques osseux complexes, onéreux et délicats à mettre en œuvre, aux seules molécules ayant passé ce premier test.

La régulation des récepteurs des hormones stéroïdes dans le tissu osseux est à peine connue, en particulier les régulations croisées entre les différents couples stéroïdes/récepteurs. Cette connaissance permettrait d'éviter des associations thérapeutiques antagonistes. Certains groupes ont entrepris des criblages de banques génomiques osseuses afin d'identifier les gènes régulés dans le tissu osseux par les stéroïdes (Orimo et coll., 1993).

Des lignées de cellules osseuses transfectées qui sur-expriment le gène des récepteurs à l'œstradiol existent déjà et devraient aboutir à des résultats intéressants (Huo et coll., 1995). L'approche de choix reste néanmoins le *knock-out* des gènes des récepteurs. Cela a déjà été réalisé pour les récepteurs à l'œstradiol (Lubahn et coll., 1993) et récepteurs à la progestérone, mais les auteurs ne se sont pas intéressés aux conséquences sur les tissus osseux.

A plus long terme, quelques approches, apparaissent comme des voies de recherches intéressantes à développer ; ainsi, l'inhibition directe de l'antiport sodium-proton par les dérivés du stilbène (DIDS, SITS), molécules proches de l'œstradiol (le distilbène est un œstrogène puissant). Il s'agira là de mieux comprendre la régulation des pompes à proton dont l'implication dans la résorption osseuse au niveau des ostéoclastes est fondamentale. Mais il faut noter également qu'un grand nombre de facteurs de

croissance inductibles par les œstrogènes induisent eux-mêmes la synthèse de l'antiport sodium/proton dans différents tissus (Moleenar, 1986, Sardet et coll., 1991).

## Progestérone

Les récepteurs à la progestérone sont présents dans les ostéoblastes humains et la lignée ostéoblastique TE85 (Wei et coll., 1993). Ils ont été mis en évidence dans des biopsies osseuses humaines (Frenay et coll., 1991). Les récepteurs des ostéoblastes sont inductibles par l'œstradiol, mais les autres facteurs intervenant dans leur régulation demeurent inconnus (Eriksen et coll., 1988). Les récepteurs à la progestérone sont également présents dans les ostéoclastes (cellules normales isolées) (Pensler et coll., 1990). Il s'agit là d'une voie de recherches encore peu explorée.

## Effets des progestagènes

La littérature est ici souvent très contradictoire. Certains auteurs ont suggéré que la progestérone serait l'hormone clé de l'ostéoformation en parlant du principe que l'ostéoporose post-ménopausale serait liée à des troubles de la phase lutéale en préménopause (Prior, 1990), alors que d'autres ont affirmé que la progestérone contrebalance les effets positifs de l'œstradiol sur la production de calcitriol (Bikle et coll., 1992).

Les progestagènes seraient essentiellement ostéoformateurs. Il a été décrit des effets positifs des progestagènes sur la prolifération des ostéoblastes humains (Verhaar et coll., 1994), la prolifération des cellules HOS TE85 et des ostéoblastes normaux en culture. Dans ces modèles, les progestagènes induisent l'IGF-II, mais pas l'IGF-I (Tremollières et coll., 1992), ils inhibent l'expression de l'IL-6 (Girasole et coll., 1992) et de l'ostéopontine (Craig et coll., 1991). Comme l'œstradiol, la progestérone induit l'IL-6 dans l'utérus de souris (De et coll., 1992). Par ailleurs, les progestagènes protègent les rates âgées contre l'ostéoporose engendrée par l'ovariectomie et réduisent l'ostéoporose induite par la PTH ou l'héparine. Grecu et coll. (1990) ont montré une inhibition des effets négatifs sur l'os des glucocorticoïdes par les progestagènes, probablement par compétition sur le récepteur des glucocorticoïdes. Cette propriété est en faveur d'un rôle ostéoformateur des progestagènes, car l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes est considérée comme un modèle expérimental du défaut d'ostéoformation (Chavassieux et coll., 1993). Les anti-progestatifs, tel le RU 38486, semblent n'avoir aucun effet détectable sur l'os (Abe et coll., 1992).

Il est intéressant de remarquer une convergence des phénomènes de régulation de certains gènes dans le remodelage osseux (marqué par l'implan-

tation des ostéoclastes dans l'os) et la fécondation (où l'on assiste à l'implantation de l'œuf dans l'endomètre). Ainsi, au cours de cette phase de la fécondation, la progestérone stimule l'expression de la calcitonine dans l'utérus (Ding et coll., 1994) ainsi que celle de l'IGF-I (Kapur et coll., 1992) et du  $\beta$ -FGF (Rider et Psychoyos, 1994), protéines également impliquées dans le métabolisme osseux. Dans la zone d'implantation de l'œuf, on observe une synthèse locale de parathormone (Beck et coll., 1993) et d'intégrines (Sutherland et coll., 1993). Une approche pluridisciplinaire entre spécialistes des deux domaines permettrait d'éclairer sous un jour nouveau le rôle déjà connu de la progestérone dans les mécanismes d'implantation et les interactions cellule/matrice extracellulaire.

Quelques problèmes méthodologiques apparaissent dans la littérature clinique : l'acétate de méthoxyprogestérone (MPA) semble inactif chez les femmes en post-ménopause, ce qui est logique s'il n'y a pas d'œstrogènes pour induire au préalable les récepteurs à la progestérone. Des femmes sous contraception progestative lourde (10 ans) ont une baisse de densité osseuse. Ceci semble normal lorsque l'on sait que la progestérone réprime l'expression de récepteurs à l'œstradiol (Ettinger et coll., 1993). La conversion des nor-19 progestagènes en éthinyl-œstradiol pourrait expliquer leur effet positif sur l'os (De Cherney, 1994). Inversement, il a été fait mention de la conversion du ORG OD14 (progestagène à action œstrogène) en dérivé progestatif pur par la 3- $\beta$  hydroxy stéroïde déshydrogénase (Tang et coll., 1993).

## Androgènes

Très peu d'études sont disponibles sur le sujet. Benz et coll. (1991) rapportent 2 800 sites récepteurs aux androgènes par cellule dans la lignée ostéoblastique humaine HOS TE85. L'ARN messenger du récepteur des androgènes est caractérisé en *Northern blot*. Bellido et coll. (1995) rapportent 330 sites récepteurs dans des cultures primaires de cellules stromales de moelle osseuse de souris.

### Effets des androgènes sur le tissu osseux

On trouve surtout des études cliniques portant sur le rôle des anabolisants sur la densité minérale osseuse. Cette dernière augmente rapidement (en quelques mois) sous l'effet des anabolisants. Des études de biologie moléculaire commencent également à apparaître.

Benz et coll. (1991), après avoir caractérisé l'ARN messenger du récepteur des androgènes dans la lignée HOS TE85, a montré que ces cellules répondent aux androgènes par une inhibition de la prolifération ainsi qu'une induction des messagers de l' $\alpha$ -1-procollagène et du TGF $\beta$ . Par

ailleurs, les androgènes inhibent la production d'interleukine-6 dans les cellules stromales de moelle de souris (Bellido et coll., 1995). Sur le plan physiologique, la gonadectomie provoque chez le rat une diminution de l'os cortical et de l'IGF-I (Vanderschueren et coll., 1992). L'hypogonadisme induit l'ostéoporose. Le syndrome du testicule féminisant augmente l'ostéocalcine circulante et diminue les propriétés mécaniques de l'os (Vanderschueren et coll., 1993). Au cours du vieillissement, on trouve dans les deux sexes une corrélation entre la diminution des androgènes surrénaliens et la survenue de l'ostéoporose. La densité minérale osseuse baisse linéairement chez l'homme à partir de l'âge de 20 ans, alors que les hommes comme les femmes montrent une accélération brutale du taux de fractures après 60 ans. Dans leur revue sur l'ostéoporose masculine, Orwoll et Klein (1995) mentionnent l'hypogonadisme comme cause importante d'ostéoporose secondaire et décrivent un traitement hormonal substitutif spécifiquement destiné aux hommes, mais ils ne discutent que très succinctement l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif dans l'ostéoporose du vieillard, se contentant de conjectures sur le rapport risques/bénéfices d'un tel traitement. La testostérone et la dihydrotestostérone sont efficaces dans le traitement des ostéoporoses liées à l'hypogonadisme, ce qui suggère que les androgènes peuvent agir sur l'os aussi bien par la voie directe de la 5  $\alpha$ -réductase que par celle, indirecte, de l'aromatisation en œstradiol.

Néanmoins, un article récent de Smith et coll. (1994) décrit un homme, mutant totalement dépourvu de récepteurs à l'œstradiol, ayant un développement sexuel normal, mais présentant un défaut de maturation des cartilages. Ceci sous-entend qu'à la puberté, l'effet des androgènes sur le cartilage passe en majeure partie par leur aromatisation en œstrogènes par le système enzymatique de l'aromatase. Paradoxalement, une revue récente (Simpson et coll., 1995) portant sur l'aromatase ne fait état d'aucune donnée concernant l'aromatase osseuse. Enfin, l'acétate de cyprotérone, le principal anti-androgène utilisé en clinique, induit la prolifération des ostéoblastes humains en culture (Verhaar et coll., 1994).

## BIBLIOGRAPHIE

ABE T, CHOW JW, LEAN JM, CHAMBERS TJ. The progesterone antagonist, RU 486, does not affect basal or estrogen-stimulated cancellous bone formation in the rat. *Bone Miner* 1992, **19** : 225-233

BAIN SD, BAILEY MC, EDWARDS MW. The anabolic effect of estrogen on endosteal bone formation in the mouse is attenuated by ovariectomy : a role for the uterus in the skeletal response to estrogen ? *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 223-228

- BECK F, TUCCI J, SENIOR PV. Expression of parathyroid hormone-related protein mRNA by uterine tissues and extraembryonic membranes during gestation in rats. *J Reprod Fertil* 1993, **99** : 343-352
- BELLIDO T, JILKA RL, BOYCE BF, GIRASOLE G, BROXMEYER H, DALRYMPLE SA, MURRAY R, MANOLAGAS SC. Regulation of Interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The rôle of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995, **95** : 2886-2895
- BENZ DJ, HAUSSLER MR, THOMAS MA, SPEELMAN B, KOMM BS. High-affinity androgen binding and androgenic regulation of alpha 1 (I)-procollagen and transforming growth factor beta steady state messenger ribonucleic acid levels in human osteoblast-like osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1991, **128** : 2723-2730
- BIKLE DD, HALLORAN BP, HARRIS ST, PORTALE AA. Progestin antagonism of estrogen stimulated 1.25-dihydroxyvitamin D levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 519-526
- BOUHOUTE A, LECLERCQ G. Modulation of estradiol and DNA binding to estrogen receptor upon association with calmodulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **208** : 748-755
- BRAIDMAN IP, DAVENPORT LK, CARTER DH, SELBY PL, MAWER B, FREEMONT AJ. Preliminary in situ identification of estrogen target cells in bone. *J Bone Miner Res* 1995, **10** : 74-80
- BRANDI ML, CRESCIOLI C, TANINI A, AGNUSDEI D, GENNARI C. Bone endothelial cells as estrogen targets. *Calcif Tissue Int* 1993, **53** : 312-317
- CHAVASSIEUX P, PASTOUREAU P, CHAPUY MC, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes : a biochemical and histomorphometric study. *Osteoporosis Int* 1993, **3** : 97-102
- CHOW J, TOBIAS JH, COLSTON KW, CHAMBERS TJ. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J Clin Invest* 1992, **89** : 74-78
- CRAIG AM, DENHARDT DT. The murine gene encoding secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) : promoter structure, activity, and induction in vivo by estrogen and progesterone. *Gene* 1991, **100** : 163-171
- DE M, SANDFORD TR, WOOD GW. Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha are produced in the mouse uterus during the estrous cycle and are induced by estrogen and progesterone. *Dev Biol* 1992, **151** : 297-305
- DE CHERNEY A. Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestins on bone. *J Reprod Med* 1994, **38** : 1007-1014
- DE VERNEJOL MC, COHEN-SOLAL M, ORCEL P. Bone cytokines. *Curr Op Rheumatol* 1993, **5** : 332-338
- DING YQ, ZHU LJ, BAGCHI MK, BAGCHI IC. Progesterone stimulates calcitonin gene expression in the uterus during implantation. *Endocrinology* 1994, **135** : 2265-2274
- EIELSON C, KAPLAN D, MITNICK MA, PALIWAL L, INSOGNA K. Estrogen modulates parathyroid hormone-induced fibronectin production in human and rat osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1994, **135** : 1639-1644
- ERIKSEN EF, COLVARD DS, BERG NJ, GRAHAM ML, MANN KG, SPELSBERG TC, RIGGS BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988, **241** : 84-86

ETTINGER B. An update for the obstetrician-gynecologist on advances in the diagnosis, prevention, and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Op Obst Gynecol* 1993, **5** : 398-403

FINKELMAN RD, BELL NH, STRONG DD, DEMERS LM, BAYLINK DJ. Ovariectomy selectively reduces the concentration of transforming growth factor  $\beta$  in rat bone : implications for estrogen deficiency-associated bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 12190-12193

FRENAY M, MILANO G, FORMENTO JL, FRANCOUAL M, MOLL JL, NAMER M. Estrogen progesterone receptor status in bone biopsy specimens from patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1991, **27** : 115-118

GALLAGHER A, CHAMBERS TJ, TOBIAS JH. The estrogen antagonist ICI 182, 780 reduces cancellous bone volume in female rats. *Endocrinology* 1993, **133** : 2787-2791

GIRASOLE G, JILKA RL, PASSERI G, BOSWELL S, BODER G, WILLIAMS DC, MANOLAGAS SC. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro : a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992, **89** : 883-891

GRECU EO, WEINSHELBAUM A, SIMMONS R. Effective therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis with medroxyprogesterone acetate. *Calcif Tissue Int* 1990, **46** : 294-299

HOROWITZ MC. Cytokines and estrogens in bone : anti-osteoporotic effect. *Science* 1993 **260** : 626-627

HUO B, DOSSING DA, DIMUZIO MT. Differential expression of estrogen receptor mRNA splice variants in the tamoxifen resistant human breast cancer cell line, MCF-7/TAM(R)-1 compared to the parental MCF-7 cell line. *J Bone Miner Res* 1995, **10** : 769-781

IKEGAMI A, INOUE S, HOSOI T, MIZUNO Y, NAKAMURA T, OUCHI Y, ORIMO H. Immunohistochemical detection and Northern blot analysis of estrogen receptors in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 1103-1109

KAPUR S, TAMADA H, DEY SK, ANDREWS GK. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its receptor in the peri-implantation mouse uterus, and cell-specific regulation of IGF-I gene expression by estradiol and progesterone. *Biol Reprod* 1992, **46** : 206-219

KARIYA M, KANZAKI H, HANAMURA T, IMAI K, NARUKAWA S, INOUE T, HATAYAMA H, MORI T. Progesterone dependent secretion of macrophage colony-stimulating factor by human endometrial stromal cells of nonpregnant uterus in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 86-90

KOMM BS, TERPENING CM, BENZ DJ, GRAEME KA, GALLEGOS A, KORC M, GREENE GL, O'LALLEY BW, HAUSSLER MR. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988, **241** : 81-83

LI CF, ROSS P, CAO X, TEITELBAUM SL. Estrogen enhances  $\alpha_v \beta_3$  integrin expression by avian osteoclast precursors via stabilization of  $\beta_3$  integrin mRNA. *Mol Endocrinol* 1995, **9** : 805-813

LIEBERHERR M, GROSSE B, KACHKACHE M, BALSAN S. Cell signaling and estrogens in female rat osteoblasts : a possible involvement of unconventional nonnuclear receptors. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 1365-1376

LUBAHN DB, MOYER JS, GOLDING TS, COUSE JF, KORACH KS, SMITHIES O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 11162-11166

- MOLENAAR WH. Effects of growth factors on intracellular pH regulation. *Ann Rev Physiol* 1986, **48** : 363-376
- ORIMO H, SHIRAKI M, INOUE S. Estrogen and bone. *Osteoporosis Int* 1993, Suppl 1 : S153-S156
- ORWOLL ES, KLEIN RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev Commun* 1995, **16** : 87-116
- OURSLEER MJ, OSDOBY P, PYFFEROEN J, RIGGS BL, SPELSBERG TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 6613-6617
- PACIFICI R, VANNOICE JL, RIFAS L, KIMBLE RB. Monocytic secretion of interleukin-1 receptor antagonist in normal and osteoporotic women : effects of menopause and estrogen/progesterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 1135-1141
- PENSLER JM, RADOSEVITCH JA, HIGBEE R, LANGMAN CB. Osteoclasts isolated from membranous bone in children exhibit nuclear estrogen and progesterone receptors. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 797-802
- PINUS H, ORNOY A, PATLAS N, YAFFE P, SCHWARTZ Z. Specific beta estradiol binding in cartilage and serum from young mice and rats is age dependent. *Connective Tissue Res* 1993, **30** : 85-98
- POLI V, BALENA R, FATTORI E, MARKATOS A, YAMAMOTO M, TANAKA H, CILIBERTO G, RODAN GA, COSTANTINI F. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *Embo J* 1994, **13** : 1189-1196
- PRINCE RL. Counterpoint : estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr Rev* 1994, **15** : 301-309
- PRIOR JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990, **11** : 386-398
- RAY A, PREFONTAINE KE, RAY P. Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 $\beta$ -estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994, **269** : 12940-12946
- RIDER V, PSYCHOYOS A. Inhibition of progesterone receptor function results in loss of basic fibroblast growth factor expression and stromal cell proliferation during uterine remodeling in the pregnant rat. *J Endocrinol* 1994, **140** : 239-249
- ROODMAN GD. Interleukin-6 : an osteotropic factor ? *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 475-478
- SARDET C, FAFOURNOUX P, POUYSSEGUR J. Alpha-thrombin, epidermal growth factor, and okadaic acid activate the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, NHE-1, by phosphorylating a set of common sites. *J Biol Chem* 1991, **266** : 19166-19171
- SATO M, MCCLINTOCK C, KIM J, TURNER CH, BRYANT HU, MAGEE D, SLEMENDA CW. Dual-energy x-ray absorptiometry of raloxifene effects on the lumbar vertebrae and femora of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 715-724
- SAVOURET JF, RAUCH M, SAR S, WOODRUFF K, CHAUCHEREAU A, REDEUILH G, PARKER MG, MILGROM E. Interplay between estrogens, progestins, retinoic acid and AP-1 on a single regulatory site in the progesterone receptor gene. *J Biol Chem* 1994, **269** : 28955-28962
- SIMPSON ER, MAHENDROO MS, MEANS GD, KILGORE MW, HINSHELWOOD MM, GRAHAM-LORENCE S, AMARNEH B, ITO Y, FISHER CR, MICHAEL MD, MENDELSON CR, BULUN SE. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994, **15** : 342-355

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, **331** : 1056-1061

STEIN B, YANG MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP. *Mol Cell Biol* 1995, **15** : 4971-4979

SUTHERLAND AE, CALARCO PG AND DAMSKY CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo. *Development* 1993, **119** : 1175-1186

TANG B, MARKIEWICZ L, KLOOSTERBOER HJ, GURPIDE E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993, **45** : 345-351

TREMOLIÈRES FA, STRONG DD, BAYLINK DJ, MOHAN S. Progesterone and promegestone stimulate human bone cell proliferation and insulin-like growth factor-2 production. *Acta Endocrinol* 1992, **126** : 329-337

Tsuchiya T, Yamakoshi YN, Miyata N. A novel promoting action of fullerene C60 on the chondrogenesis in rat embryonic limb bud cell culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **206** : 885-894

TURNER RT, EVANS GL, WAKLEY GK. Reduced chondroclast differentiation results in increased cancellous bone volume in estrogen-treated growing rats. *Endocrinology* 1994a, **134** : 461-466

TURNER RT, EVANS GL, WAKLEY GK. Skeletal effects of Estrogens. *Endocr Rev* 1994b, **151** : 275-300

TURNER CH, SATO M, BRYANT HU. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994c, **135** : 2001-2005

VANDERSCHUEREN D, VAN HERCK E, SUIKER AM, ALLEWAERT K, VISSER WJ, GEUSENS P, BOUILLON R. Bone and mineral metabolism in the adult guinea pig : long-term effects of estrogen and androgen deficiency. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1407-1415

VANDERSCHUEREN D, VAN HERCK E, SUIKER AM, ALLEWAERT K, VISSER WJ, SCHOT LP, CHUNG K, LUCAS RS, EINHORN TA, BOUILLON R. Bone and mineral metabolism in the androgen-resistant (testicular feminized) male rat. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 801-809

VERHAAR HJ, DAMEN CA, DUURSMA SA, SCHEVEN BA. A comparison of the action of progestins and estrogen on the growth and differentiation of normal adult human osteoblast-like cells in vitro. *Bone* 1994, **15** : 307-311

WEI LL, LEACH MW, MINER RS, DEMERS LM. Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993, **195** : 525-532

WILLIAMS DC, PAUL DC AND BLACK LJ. Effects of estrogen and tamoxifen on serum osteocalcin levels in ovariectomized rats. *Bone Miner* 1991, **14** : 205-220