

cellules, la protéine TAT1 constitue une cible accessible à d'éventuels inhibiteurs pharmacologiques.

Par ailleurs, plusieurs équipes ont récemment créé des modèles d'inactivation des gènes *Slc26* chez la souris dans le but d'éclaircir les fonctions physiologiques de ces transporteurs. Ces modèles se sont révélés particulièrement intéressants dans la mesure où ils reproduisent la plupart des symptômes observés dans les maladies humaines correspondantes [13-16]. Les souris mâles *Tat1*<sup>-/-</sup> constituent de ce fait un modèle pertinent pour l'investigation du rôle de la protéine Tat1 dans le contrôle de la fertilité masculine. Au vu de ces résultats, il est en particulier légitime de rechercher l'implication de mutations du gène *TAT1* dans les asthénospermies humaines. Les causes génétiques des infertilités masculines restent encore très peu connues, et ce travail pourrait donc contribuer à une meilleure connaissance étiologique de cette pathologie. ♦

## Testis anion transporteur 1 and male fertility

### RÉFÉRENCES

1. Everett LA, Green ED. A family of mammalian anion transporters and their involvement in human genetic diseases. *Hum Mol Genet* 1999; 8 : 1883-91.
2. Dawson PA, Markovich D. Pathogenetics of the human SLC26 transporters. *Curr Med Chem* 2005; 12 : 385-96.
3. Hastbacka J, De la Chapelle A, Mahtani MM, et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994; 78 : 1073-87.
4. Karniski LP. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet* 2001; 10 : 1485-90.
5. Rossi A, Bonaventure J, Delezoide AL, et al. Undersulfation of proteoglycans synthesized by chondrocytes from a patient with achondrogenesis type 1B homozygous for an L483P substitution in the diastrophic dysplasia sulfate transporter. *J Biol Chem* 1996; 271 : 18456-64.
6. Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC, et al. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet* 1996; 12 : 424-6.
7. Coyle B, Coffey R, Armour JA, et al. Pendred syndrome (goitre and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 7 in the region containing the nonsyndromic deafness gene DFNB4. *Nat Genet* 1996; 12 : 421-3.
8. Toure A, Morin L, Pineau C, et al. Tat1, a novel sulfate transporter specifically expressed in human male germ cells and potentially linked to rhoGTPase signaling. *J Biol Chem* 2001; 276 : 20309-15.
9. Lohi H, Kujala M, Makela S, et al. Functional characterization of three novel tissue-specific anion exchangers SLC26A7, -A8, and -A9. *J Biol Chem* 2002; 277 : 14246-54.
10. Yanagimachi R. Fertility of mammalian spermatozoa: its development and relativity. *Zygote* 1994; 2 : 371-2.
11. Toure A, Lhuillier P, Gossen JA, et al. The Testis Anion Transporter 1 (Slc26a8) is required for sperm terminal differentiation and male fertility in the mouse. *Hum Mol Genet* 2007; 16 : 1783-93.
12. Visconti PE, Westbrook VA, Chertihin O, et al. Novel signaling pathways involved in sperm acquisition of fertilizing capacity. *J Reprod Immunol* 2002; 53 : 133-50.
13. Forlino A, Piazza R, Tiveron C, et al. A diastrophic dysplasia sulfate transporter (SLC26A2) mutant mouse: morphological and biochemical characterization of the resulting chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet* 2005; 14 : 859-71.
14. Everett LA, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, et al. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 2001; 10 : 153-61.
15. Wang Z, Wang T, Petrovic S, et al. Renal and intestinal transport defects in *Slc26a6*-null mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288 : C957-65.
16. Cheatham MA, Huynh KH, Gao J, et al. Cochlear function in Prestin knockout mice. *J Physiol* 2004; 560 : 821-30.

## NOUVELLE

### Traitement hormonal de la ménopause et risque de thrombose veineuse L'étude ESTHER ouvre de nouvelles perspectives

Marianne Canonico, Pierre-Yves Scarabin

Inserm U780,  
Équipe Épidémiologie Cardiovasculaire,  
16, avenue Paul Vaillant-Couturier,  
94807 Villejuif Cedex, France.  
[scarabin@vjf.inserm.fr](mailto:scarabin@vjf.inserm.fr)

### Étude ESTHER : apprécier les risques thromboemboliques du traitement hormonal de la ménopause

Longtemps encensé, aujourd'hui décrié, le traitement hormonal de la ménopause (THM) est utilisé par des millions de femmes pour corriger les troubles fonctionnels de la ménopause (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, insomnies, troubles trophiques...). Ce traitement

est également efficace dans la prévention de l'ostéoporose, mais il expose à un risque augmenté de cancer du sein et de maladie veineuse thromboembolique. Des essais d'envergure réalisés aux États-Unis ont récemment remis en cause certains bénéfices présumés du THM notamment dans la prévention du risque d'infarctus du myocarde [1, 2]. Ces nouvelles données ont eu pour conséquences une chute importante des prescriptions de THM ainsi qu'une

redéfinition plus restrictive de ses indications. Si l'amélioration de la qualité de vie reste aujourd'hui le meilleur atout du THM, son rapport risque/bénéfice fait l'objet de controverses. En outre, la plupart des recommandations actuelles sont fondées sur des travaux anglo-saxons qui ne peuvent être directement extrapolés aux traitements utilisés en France. Ces derniers traitements privilégient les œstrogènes administrés par voie transdermique (gel ou patch)



associés à la progestérone. Des travaux antérieurs avaient bien montré que les œstrogènes oraux pouvaient induire des modifications métaboliques potentiellement délétères et étaient responsables d'un effet prothrombotique susceptible de s'exprimer cliniquement dans un contexte génétique et environnemental favorable. En revanche, les œstrogènes transdermiques ont peu ou pas d'effet sur la coagulation sanguine [3], mais leur impact sur le risque de thrombose n'avait jamais été étudié. L'étude ESTHER (*Estrogen and ThromboEmbolism Risk study*) est venue combler ce vide scientifique en évaluant spécifiquement l'influence de la voie d'administration des œstrogènes, mais aussi le rôle des progestatifs, sur le risque de maladie veineuse thromboembolique.

### Méthodologie de l'étude ESTHER

Cette étude de type cas-témoins a été réalisée en France entre 1998 et 2006 dans huit centres hospitaliers et en population générale chez des femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans. Des cas de premiers événements documentés de maladie veineuse

thromboembolique idiopathique (chez des patients hospitalisés ou venus en consultation) ont été appariés par âge, centre et date d'admission à plusieurs témoins hospitalisés pour un diagnostic *a priori* indépendant de la prise d'œstrogènes ou tirés au sort sur les listes électorales. Le recrutement final compte 271 cas et 610 témoins.

### Œstrogènes et risque thrombotique : l'importance de la voie d'administration et des facteurs de risque associés

#### Voie d'administration des œstrogènes et progestatifs

En 2003, une première analyse de l'étude ESTHER a permis de montrer pour la première fois que les œstrogènes transdermiques, contrairement aux œstrogènes oraux, n'augmentaient pas le risque de thrombose veineuse [4]. Ce contraste était encore plus frappant lors de la première année de traitement avec un risque associé aux œstrogènes oraux particulièrement marqué. L'analyse finale de l'étude ESTHER permet aujourd'hui de confirmer ce résultat et montre pour la première fois que les progestatifs ne sont

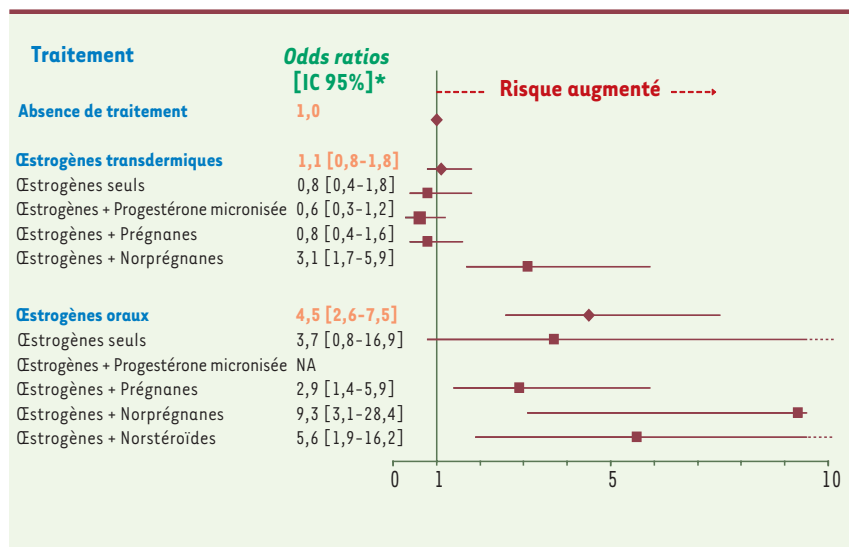
pas tous égaux face au risque thrombotique [5]. En effet, les œstrogènes transdermiques, seuls ou associés à la progestérone micronisée ou aux dérivés prégnanes, n'augmentent pas le risque de maladie veineuse thromboembolique alors que les utilisatrices d'œstrogènes transdermiques combinés aux dérivés norprégnanes<sup>1</sup> ont un risque de thrombose multiplié par 3 comparées aux non utilisatrices. Chez les utilisatrices d'œstrogènes oraux, le risque thrombotique est augmenté quel que soit le progestatif associé (Figure 1).

#### Femmes à haut risque thromboembolique veineux

Des analyses stratifiées ont également été réalisées en fonction du niveau de risque thromboembolique veineux des femmes. Deux mutations thrombogènes (Facteur V Leiden et mutation 20210 G/A de la prothrombine) [6], fortement prévalentes dans la population générale (2 à 5 %) ainsi qu'une augmentation de l'indice de masse corporelle (surcharge pondérale ou obésité) ont été pris en compte.

L'étude ESTHER a permis de confirmer le risque très élevé de maladie veineuse thromboembolique chez les utilisatrices d'œstrogènes oraux porteuses d'une mutation thrombogène. La conjonction des deux facteurs de risque est plus importante que la somme des effets propres de chacun d'entre eux pris isolément. En revanche, la prise d'un œstrogène transdermique ne modifie pas le risque de base des femmes porteuses d'une mutation [7].

De même, si l'utilisation d'œstrogènes oraux conduit à des niveaux de risque thrombotique très élevés chez les femmes obèses ou en surcharge pondérale,



**Figure 1. Risque de maladie veineuse thromboembolique chez les utilisatrices d'un traitement hormonal de la ménopause en fonction de la voie d'administration des œstrogènes et du type de progestatif.** \* Ajustés sur obésité, antécédents familiaux de maladie veineuse thromboembolique et présence de varices (adapté de [5]).

<sup>1</sup> En France, contrairement aux autres pays, nous disposons d'une grande variété de molécules progestatives de synthèse. Les différents progestatifs sont dérivés soit de la progestérone (17OH progestérone ou 19 norprogestérone) soit de la testostérone (19 nortestostérone). Parmi les dérivés de la progestérone, on distingue La 17-hydroxyprogestérone et ses dérivés appelés prégnanes, et les norprégnanes dérivant du groupe précédant par perte d'un radical méthyl en C19.

les œstrogènes transdermiques n'entraînent aucun surcroît de risque chez les femmes présentant une augmentation de l'indice de masse corporelle [8].

### Données biologiques : œstrogènes et hémostasie

L'effet différentiel des œstrogènes sur le processus thrombotique en fonction de leur voie d'administration est généralement attribué à un phénomène de premier passage hépatique. L'administration orale d'œstrogènes a pour effet des concentrations élevées d'hormones dans les hépatocytes pouvant modifier les synthèses protéiques et altérer les paramètres de l'hémostasie. Cet effet hépatique n'est pas observé en cas d'administration transdermique d'œstrogènes.

L'activation de la coagulation, bien documentée chez les femmes utilisant des œstrogènes oraux, a connu d'importants développements ces dernières années. Ce phénomène pourrait en effet s'expliquer par une résistance à la protéine C activée (Figure 2) [6]. Ce phénotype plasmatique, récemment

identifié comme un facteur de risque de thrombose veineuse, est le plus souvent d'origine génétique (mutation Leiden du facteur V) mais il peut être également acquis. Il a été démontré à partir d'essais randomisés que les œstrogènes oraux pouvaient induire une résistance à la protéine C activée alors que ce phénotype n'était pas détectable chez les utilisatrices d'œstrogènes transdermiques [9]. Le mécanisme de cette résistance acquise à la protéine C activée n'est cependant pas complètement élucidé. Les effets différentiels des œstrogènes sur l'hémostasie en fonction de leur voie d'administration fournissent un solide support biologique aux résultats cliniques de l'étude ESTHER [10]. Le rôle des progestatifs sur la coagulation reste cependant à ce jour insuffisamment documenté et des études sont en cours pour améliorer nos connaissances dans ce domaine.

### Retombées potentielles pour la prescription d'un THM

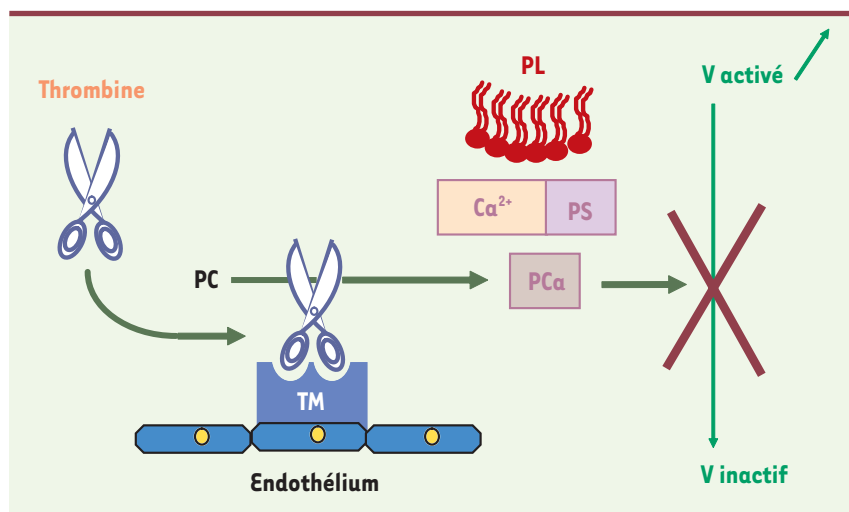
Le THM reste le principal traitement efficace des troubles fonctionnels

de la ménopause. Il est recommandé aujourd'hui à la dose minimale efficace et pour des courtes durées. Dans ce contexte, et sachant que la maladie veineuse thromboembolique est le principal effet indésirable du THM dans les premiers mois d'utilisation, les résultats de l'étude ESTHER ont d'importantes retombées potentielles dans la sécurité d'emploi de ce traitement [11].

La décision de débiter et de poursuivre un THM ainsi que le choix du type de traitement impliquent l'évaluation préalable du niveau de risque cardiovasculaire. Dans l'état actuel des connaissances, le rapport risque/bénéfice des œstrogènes oraux apparaît défavorable chez les femmes à haut risque thrombotique veineux (obésité, présence d'une mutation thrombogène...) et les œstrogènes transdermiques devraient être privilégiés dans ce contexte.

Le rôle essentiel de la voie d'administration des œstrogènes dans le déterminisme du risque thrombotique mérite clairement d'être confirmé dans des études à niveau de preuve élevé. Les recherches à venir devront également s'attacher à définir la dose et la durée utile des THM exposant le moins possible aux effets adverses. À côté de la voie d'administration des œstrogènes, l'impact des différents progestatifs sur le risque vasculaire devra également être un domaine d'investigations privilégiées. Si le THM est à l'avenir de plus en plus contesté, les traitements alternatifs devront eux aussi faire la preuve de leur efficacité et de leur tolérance. ♦

### Hormone therapy and risk of venous thromboembolism: new insights from the ESTHER study



**Figure 2. Processus de résistance à la protéine C.** La protéine C (PC) est, avec l'antithrombine, l'un des deux principaux inhibiteurs de la coagulation. La thrombine se fixe sur son récepteur endothélial la thrombomoduline (TM). Ce complexe peut cliver la protéine C pour la rendre active. Cette protéine C activée (PCa), en présence de différents co-facteurs (protéine S [PS], phospholipides [PL] et calcium [Ca<sup>2+</sup>]), est capable d'inactiver le facteur V qui contribue normalement à la cascade de la coagulation. Le phénomène de résistance à la protéine C activée se caractérise par l'incapacité de la protéine C activée à exercer son effet inhibiteur sur le facteur V. Il en résulte une hypercoagulabilité.

### RÉFÉRENCES

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1701-12.



3. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 3071-8.
4. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003 ; 362 : 428-32.
5. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007 ; 115 : 840-5.
6. Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, et al. Mutations des protéines de la coagulation et thromboses. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 985-9.
7. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005 ; 112 : 3495-500.
8. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER study. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 1259-65.
9. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 1671-6.
10. Arnal JF, Gourdy P, Garmy-Susini B, et al. Effets vasculaires des œstrogènes. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1226-32.
11. Rexrode KM, Manson JE. Are some types of hormone therapy safer than others? Lessons from the Estrogen and Thromboembolism Risk study. *Circulation* 2007 ; 115 : 820-2.

## NOUVELLE

### Rôle néfaste du récepteur CD16 dans le sepsis

Meryem Aloulou, Fabiano Pinheiro da Silva, David Skurnik, Marc Benhamou, Renato C. Monteiro

M. Aloulou, M. Benhamou R.C. Monteiro : Inserm U699, Université Paris 7, Faculté de Médecine Paris 7 Denis Diderot-Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, Paris, France.  
 F. Pinheiro da Silva : Emergency Medicine Department, University of São Paulo, São Paulo, Brésil.  
 D. Skurnik : Département de Microbiologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard (APHP) et EA 6934, Université Paris 7, Paris, France.  
[monteiro@bichat.inserm.fr](mailto:monteiro@bichat.inserm.fr)

> Le choc septique ou septicémie, est un syndrome clinique complexe qui résulte d'une réponse nocive de l'organisme infecté par un pathogène. Causé par une réponse exagérée des défenses immunitaires de l'individu face à une infection, le *sepsis* se manifeste par une réaction inflammatoire généralisée, et de graves troubles de la coagulation. Cette pathologie infectieuse aiguë grave peut notamment provoquer une défaillance progressive de certains organes menant au décès du patient. En France, en 2003, sur les 25 000 morts dues aux maladies infectieuses, environ 4 000 décès l'ont été par les septicémies, soit quatre fois plus que le Sida (source InVS). L'incidence du *sepsis* est en augmentation, avec 83 cas pour 100 000 en 1979 et 240 cas pour 100 000 en 2001. L'augmentation de l'incidence de cette pathologie est préoccupante également par la résistance croissante des bactéries aux traitements par antibiotiques. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent donc être recherchées.

#### Réponse inappropriée du système immunitaire inné au cours du sepsis

Chez l'individu normal, les anticorps circulants assurent la défense anti-infectieuse en deux temps. Dans un premier temps, ils se lient aux micro-organismes permettant l'activation des voies du complément. Dans un deuxième temps, les complexes immuns bactéries-anticorps se fixent sur les cellules du système immunitaire par l'intermédiaire des récepteurs aux immunoglobulines (Ig) induisant leur agrégation. Cela induit l'activation de ces cellules et la phagocytose de l'agent infectieux. D'autres mécanismes indépendants des anticorps permettent la capture et la phagocytose des bactéries. Ceux-ci impliquent d'autres récepteurs comme les récepteurs *scavengers*. Chez les patients atteints de *sepsis*, les composantes du système immunitaire inné qui normalement contribuent à la défense de l'hôte contre l'agent infectieux, provoquent des dommages tissulaires, contribuant à la perte de fonction des organes touchés. Cela représente l'indice clinique de la septicémie. Cette autodestruction est due au moins en

partie à une production excessive de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ), en réponse à l'activation de récepteurs du système immunitaire tels que les récepteurs *toll like* (TLR) et TREM [1-3]. La réponse anti-infectieuse est contrôlée par la balance entre des signaux activateurs et des signaux inhibiteurs. Un des mécanismes qui contrôle l'inflammation implique le motif ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) présent dans la chaîne  $\gamma$ , une sous-unité commune à plusieurs récepteurs pour les immunoglobulines (RfC, récepteur pour le fragment Fc), et dans l'adaptateur DAP12, tous deux connus comme médiateurs de signaux activateurs. Récemment une nouvelle fonction leur a été attribuée : ils sont également capables d'induire un signal inhibiteur. Dans le cas du RfC $\alpha$ 1, récepteur du fragment Fc des IgA qui est associé à la sous-unité  $\gamma$ , le ciblage de ce récepteur par une IgA monomérique inhibe l'inflammation [4]. De manière similaire et dans certaines conditions, DAP12 associé à TREM-2