

Résumés des présentations du Symposium de Montpellier

La physiologie des androgènes : qu'en est-il au début du millénaire ?

J. D. WILSON

Department of Internal Medicine, Dallas, USA

Le rôle des hormones testiculaires dans la physiologie mâle a été établi à partir d'études chez les mâles castrés dans l'Antiquité puis confirmé par Berthold en 1849 suite à son expérience de transplantation de testicule. Mais la physiologie moderne des androgènes n'a vraiment débuté qu'avec les travaux de Bouin et Ancel au début du siècle dernier. C'est pourquoi il est tout particulièrement approprié de faire un tour d'horizon sur ce sujet au début du XXIème siècle. La plupart des développements sur la physiologie des androgènes feront l'objet de présentations aujourd'hui, mais je voudrais centrer mon exposé sur un ou deux points relatifs au rôle de la dihydrotestostérone (DHT) dans la physiologie des androgènes : comment agit la DHT et quel est le mécanisme de sa production chez le fœtus mâle ?

Le fait que la testostérone (T) soit transformée en dérivés 5α réduits et que ces stéroïdes soient des androgènes actifs a été établi entre 1928 et 1935. Le rôle dans l'activité androgénique de ces stéroïdes réduits a été définitivement démontré avec la découverte en 1960 que la DHT, le dérivé 5α réduit de la T : i) était synthétisée dans de nombreux tissus cibles des androgènes, ii) était un androgène plus efficace que la T dans de nombreux tests biologiques, et iii) jouait un rôle essentiel dans la virilisation du tractus urogénital mâle lors du développement d'un grand nombre d'espèces ainsi que dans la croissance et la fonction post-natales de certains tissus cibles des androgènes comme la prostate du rat et du chien. Les deux 5α réductases qui

contribuent à cette réaction utilisent toutes les deux le NADPH comme cofacteur et présentent une forte spécificité pour les stéroïdes ayant une configuration $\Delta 4-3$ cétonique.

La 5α réduction, qui est irréversible dans les tissus animaux, conduit à un aplatissement des molécules des stéroïdes suite aux altérations entre les cycles A et B, ce qui stabilise ainsi le complexe récepteur-androgène. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer le rôle de la 5α réduction de la T, à savoir la modification du rapport androgène/estrogène, la transmission de la spécificité à l'action hormonale, et l'amplification générale d'un faible signal hormonal. Des recherches de deux types utilisant soit un système d'activation gène-rapporteur *in vitro*, soit des souris normales chez lesquelles les gènes codant pour ces deux isoformes ont été détruits, indiquent que le rôle majeur de la formation de la DHT réside dans l'amplification de signaux qui peuvent passer par la T elle-même à des concentrations plus élevées.

La 5α réduction joue aussi un rôle dans l'action des autres hormones stéroïdes, y compris la brassinolide, hormone de croissance des plantes, et les phéromones du porc, l'androstanol et l'andostenol. Il est important de noter que ces trois types d'hormones agissent via différents récepteurs : un récepteur classique qui active certains gènes et en réprime d'autres (DHT), le récepteur CAR qui dans sa conformation lié au ligand, réprime l'expression des gènes (phéromones du porc), et un récepteur membranaire sérine/thréonine couplé à une kinase (brassinolide). Ainsi la 5α réduction remplit différentes fonctions à différentes phases de l'évolution.

Le rôle des hormones testiculaires dans la différenciation phénotypique du sexe a été établi en 1903 par Bouin et Ancel qui notèrent que les cellules de Leydig du fœtus de porc mâle étaient fonctionnelles et qui proposèrent donc que les sécrétions des testicules embryonnaires étaient res-

Biosynthèse des androgènes : aspects biochimiques et génétiques

Walter L. MILLER

Department of Pediatrics, San Francisco, USA

ponsables du déterminisme du phénotype mâle chez l'embryon indifférencié sexuellement. Ce concept a été confirmé par une série de brillants travaux réalisés entre 1947 et 1952 par Alfred Jost qui démontra que la castration d'embryons de lapin, de quelque sexe que ce soit, avant le début de la différenciation sexuelle conduisait à la formation d'un phénotype femelle et que deux hormones du testicule fœtal (l'hormone anti-mullérienne et les androgènes) étaient responsables de la formation du phénotype mâle. Des études ultérieures effectuées dans plusieurs laboratoires au début des années 1960 ont démontré que la testostérone elle-même apparaissait être capable de viriliser les canaux de Wolff, mais que c'était la DHT qui modulait le développement de la prostate et du pénis. Dans le même temps, des études physiologiques réalisées à l'état post natal ont apporté la preuve que la DHT était produite à partir de la T circulante dans les tissus cibles, et que puisque la 5α réductase était présente dans le tubercule et le sinus urogénitaux du fœtus, on pouvait en déduire que la DHT était formée chez le fœtus selon une voie identique à celle se produisant plus tard dans la vie à partir de la T circulante.

Les marsupiaux ont été très utiles aux études relatives à la formation du phénotype mâle en ce sens qu'après la naissance et cela chez au moins une espèce de marsupiaux, l'androgène circulant responsable de la virilisation n'est ni la testostérone ni la DHT, mais un autre dérivé 5α réduit, le 5α -androstane- $3\alpha,17\beta$ -diol, qui est formé dans le testicule des marsupiaux via une séquence indépendante de la testostérone mais qui est converti en DHT dans les organes cibles. Il apparaît ainsi que deux mécanismes différents ont été utilisés pour la synthèse de la DHT. On ignore cependant si cette voie métabolique joue un rôle similaire chez d'autres mammifères, mais il est clair que le 5α -androstane- $3\alpha,17\beta$ -diol est l'androgène majeur dans le testicule néonatal chez plusieurs mammifères placentaires.

Correspondance : J. Wilson. Int. Rm J6-J10. University of Texas SW/Med Center. 5323 Harry Hines Boulevard. TX 75235 DALLAS. USA. - Tel 00 1 214 648 3685 - Fax 00 1 214 648 89 17

Les androgènes chez l'homme sont issus du métabolisme de la déhydroepiandrostérone (DHEA), elle-même provenant du cholestérol après action de seulement deux enzymes. Le premier enzyme, le complexe mitochondrial de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (P450_{scc}) catalyse d'abord l'hydroxylation en 20α , l'hydroxylation en 22 , puis le clivage en $C20/C22$ pour former la pregnénolone (Preg) ; la protéine StAR (steroidogenic acute regulatory protein) facilite cette transformation en favorisant le flux trans-membranaire mitochondrial du cholestérol. Le second enzyme, le P450_{c17} est un enzyme microsomal qui catalyse l'hydroxylation en 17α de la Preg pour donner la 17α OH-pregnenolone (17Preg) et celle de la progestérone en 17α OH-progestérone (17OHP), puis finalement il conditionne le clivage en $C17,20$ permettant la formation de DHEA à partir de la 17Preg. Contrairement au P450_{c17} des testicules de rongeur et de bovin, chez l'homme cet enzyme est incapable de catalyser la transformation des quantités significatives de 17OHP en androstènedione (Δ^4 A) ce qui par conséquent conduit à la formation des stéroïdes sexuels chez l'homme via la voie métabolique suivante : cholestérol --> Preg --> 17 Preg --> DHEA --> Δ^4 A.

Contrairement à la plupart des autres cytochromes P450, les deux activités principales du P450_{c17} humain (17α hydroxylase et $17,20$ lyase) sont régulées indépendamment comme cela a été démontré par les études de l'adrénarchie. Les concentrations sériques en ACTH et cortisol, qui reflètent l'activité 17α hydroxylase, sont essentiellement indépendantes de l'âge alors que les taux de DHEA-(S) augmentent de 100 fois entre 5 et 25 ans (adrénarchie), puis diminuent lentement jusqu'à atteindre des taux retrouvés au début de l'adrénarchie chez le sujet âgé (adrénopause). Des données cliniques récentes suggèrent que les filles dont l'adrénarchie est exagérément précoce ont plus de risque de développer un syndrome des ovaires polykystiques (PCOS), confirmant donc l'importance croissante des études de l'adrénarchie et plus particulièrement celles relatives à la régulation de l'activité $17,20$ lyase.

Les études de notre laboratoire et d'autres travaux ont montré qu'au moins trois facteurs déterminent l'activité $17,20$ lyase du cytochrome P450_{c17}.

D'abord, des rapports molaires élevés entre le P450 oxydo-réductase (OR ; le donneur nécessaire d'électron nécessaire

favorise l'activité 17,20 lyase.

En second lieu, le cytochrome b5, qui agit de façon allostérique pour entretenir cette activité lyase, apparemment en facilitant l'interaction entre le P450c17 et OR. Les mutations R347H et R358Q de P450c17 altèrent la charge électrostatique de surface du site de liaison de OR ; ces mutations sont les seules mutations connues comme capables d'entraîner une activité 17,20 lyase isolée, effets pouvant être partiellement inversés en ajoutant *in vitro* du b5 en excès.

Enfin, le troisième facteur qui concerne la phosphorylation du P450c17 sur des résidus Sérine et Thréonine non encore identifiés favorise l'activité 17,20 lyase, alors que la déphosphorylation diminue cette activité 17,20 lyase. Les efforts actuels portent sur l'identification *in vivo* de kinase(s) et phosphatase(s) physiologiques qui régulent la phosphorylation du P450c17 *in vivo*, et sur l'élucidation des signaux de transduction menant à ces facteurs. Des données seront présentées dans ce sens : elles concernent une phosphatase et un modulateur intracellulaire potentiel de l'activité phosphatasique.

Correspondance : Walter M. Miller - Department of Pediatrics. University CA San Francisco. Bldg Monsieur -4/Rm 209. CA 94143 San Francisco. USA. Tel 001 415 476 2598 - Fax 00 1 415 476 6286 - Email wlmalb@itsa.ucsf.edu

Androgènes et Puberté

Alan D. ROGOL

Insmed Corporation, Richmond, USA

Le sexe chromosomique (et génétique) sont déterminés à la conception. La différenciation de l'appareil génital se déroule selon une séquence ordonnée conduisant au sexe phénotypique. Les androgènes sont impliqués dans la plupart de ces étapes. A la septième semaine de gestation le fœtus qui se développe possède à la fois des canaux génitaux mâles et femelles dérivant des structures mésonéphrotiques. Les androgènes favorisent la transformation des canaux de Wolff (mésonéphrotiques) en épидидyme, canal déférent et vésicules séminales. Les classiques travaux d'Alfred Jost ont bien montré que les concentrations locales de testostérone (T, effet paracrine) étaient responsables de ces évènements.

génital dépend aussi des androgènes mais dans ce cas c'est le dérivé 5 α réduit de la T, la dihydrotestostérone (DHT), qui stimule de processus de développement. Toutefois, l'élément commun à ces deux tissus est la présence de récepteurs aux androgènes fonctionnels.

Au cours de ces phases précoces du développement, le testicule fœtal humain est sous le contrôle de l'hCG placentaire plutôt que sous celui de la LH hypophysaire, puisque même les fœtus anencéphaliques ont une différenciation correcte (qui est achevée aux environs de la 12^{ème} semaine), mais des organes génitaux externes de petite taille. La fonction testiculaire normale entraîne un pic fœtal à la mi-gestation. Les taux de T circulante sont plutôt faibles à la naissance, avec des valeurs chez le garçon à peine un peu supérieures à celles de la fille. Dans les deux premiers mois, la T plasmatique augmente à nouveau et atteint souvent des valeurs situées dans la tranche inférieure de la normale de l'adulte. La concentration de T reste élevée (au dessus de celles de l'enfance) pendant environ 3 mois. Les conséquences de ce pic néonatal de T incluent vraisemblablement une virilisation permanente de l'hypothalamus qui va plus tard sécréter la LH de façon tonique (plutôt que cyclique), et une imprégnation des tissus sensibles aux androgènes pour leur croissance et leur maturation ultérieures.

Une période de quiescence suit le pic néonatal et celui de la première enfance jusqu'à ce que l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HPG) se réveille à la puberté. Avant le démarrage de la puberté les faibles taux de gonadotrophines sont contrôlés par un feedback négatif très sensible de la T ou de l'un des ses métabolites. La séquence du réveil de l'axe HPG est constituée par le fait que les pics des taux de gonadotrophines associés au sommeil, notamment ceux de LH, se poursuivent graduellement tout au long de la journée, ce qui va entraîner une augmentation des taux de T et de DHT. Tôt dans le développement pubertaire la T diminue les pics de LH. Plus tard une sensibilité moins exquise à la T permet de maintenir des taux augmentés de LH bioactive circulante, démontrant ainsi une diminution de la capacité de la T à maintenir des taux bas de LH.

La testostérone et la DHT permettent le développement de la majeure partie du tractus génital mâle et de la spermatogenèse (effet andogénique) ; de plus ils favorisent la croissance des muscles et des autres tissus somatiques, par exemple l'os (effet anabolique). Le développement des caractères sexuels secondaires pendant la puberté a été parfaitement répertorié par Tanner et regroupé en cinq stades concernant d'une part la pilosité pubienne et d'autre part le développement génital.

Il est probable que les plus importantes modifications

Louis J.G. GOOREN¹ et F.P.M. KRUIJVER²

1Vrije Universiteit Medical Centre
2Dutch Brain Reserch Center, Amsterdam

observées à la puberté concernent la soudaine croissance linéaire et les changements de la composition corporelle, notamment la répartition du tissu adipeux. Au fur et à mesure que la puberté s'installe une sécrétion de plus en plus importante de GH se met en place d'un point de vue quantitatif, comme l'indique les taux cumulés sur 24h, et sous forme d'augmentations de l'amplitude des pics de GH, notamment la nuit. Ces augmentations entraînent des montées des taux d'IGF-1 circulants, ce qui conduit à une soudaine poussée de croissance pubertaire. Le stéroïde concerné est probablement l'estradiol puisque l'augmentation de la sécrétion de GH peut être amoindrie de façon marquée en présence de tamoxifène (un inhibiteur des récepteurs aux estrogènes) mais pas de flutamide (un inhibiteur des récepteurs aux androgènes).

Composition corporelle.

En général, entre 5 et 10 ans, les garçons ont 1 à 3 kg de tissu adipeux libre (fat-free mass ; FFM) de plus que les filles, mais dans les deux sexes la masse de FFM s'accroît à la même vitesse. Pendant la puberté, les garçons augmentent le taux de FFM plus vite et sur une période plus longue que les filles, de telle sorte que le taux de FFM d'un jeune adulte est atteint dès 15-16 ans chez les filles mais seulement à 19-20 ans chez les garçons. Chez les garçons pubères le pourcentage de tissu adipeux corporel diminue puisque la masse graisseuse reste quasiment constante.

L'axe GH-IGF-1 joue un rôle important dans ces modifications corporelles survenant à la puberté. L'augmentation de la synthèse de GH-IGF-1, contrôlée par les augmentations de T de concert avec la T circulante, conduit à des altérations majeures de FFM et à des changements dans la distribution régionale du tissu adipeux corporel. Les androgènes sont responsables de la mise en place du compartiment adipeux central – le tissu adipeux viscéral profond – et de la distribution plus androïde du tissu adipeux sous-cutané. Tous ces processus sont sans doute concernés par le syndrome métabolique (syndrome X) de l'adulte.

En résumé, les androgènes sont directement responsables de la maturation pubertaire des caractères sexuels secondaires. En outre, et de manière indirecte, via l'augmentation de l'axe GH-IGF-1, ils sont responsables de la poussée de la croissance et, directement et indirectement, des changements dynamiques de la composition corporelle et de la répartition du tissu adipeux. Les augmentations pubertaires et les taux soutenus de ces hormones stéroïdes peuvent être à l'origine des dyslipidémies et du syndrome métabolique observés plus tard chez l'adulte.

Correspondance : Alan Rogol - Principal Clinical Scientist. Insmmed Incorporated. PO Box 2400. 23219 Richmond. USA. - Tel 00 1 804 565 3044 - Fax 00 1 804 565 3500 - Email : arogol@insmed.com

Depuis le début du XX^{ème} siècle, les études chez les mammifères inférieurs ont démontré que leurs différenciation sexuelle n'était pas uniquement le fait de la différenciation des organes génitaux externes en mâle ou femelle, un critère classique de classification. Le cerveau aussi se différencie sexuellement comme cela est démontré par la neuro-anatomie. Le cerveau révèle des différences relatives au comportement sexuel (comme la position d'accouplement) mais aussi des différences quant au comportement non liés au sexe comme l'agressivité, la défense du territoire, l'élevage des jeunes. Ce processus a été associé au terme 'organisation', 'assemblage' (montage) du cerveau pour le préparer aux différents comportements sexuels/reproductifs ou autres non liés au sexe mais qui varient selon le statut gonadique/génital. Le rôle des androgènes dans quatre aspects du comportement sexuel mâle va être développé :

- identité sexuelle, l'expérience d'être mâle ou femelle, ou entre les deux ;
- l'orientation sexuelle : l'expérience liée à l'attraction par un partenaire de sexe opposé ou du même sexe ou les deux ;
- le comportement sexuel en particulier l'appétence sexuelle ;
- les comportements non liés au sexe avec des seuils différents selon le sexe ; ainsi selon le sexe des différences existent dans l'aisance verbale ou l'intelligence spatiale.

Identité sexuelle - transsexualisme et orientation sexuelle

Les transsexuels bien qu'ayant les caractéristiques biologiques normales d'un sexe, se transforment en tant que membre du sexe opposé. L'homosexualité est différente du transsexualisme en ce sens que les homosexuels n'ont pas de problèmes avec leur corps qu'il soit mâle ou femelle mais ne sont capables d'érotisme sexuel qu'avec des partenaires du même sexe. Les déterminants de l'identité sexuelle sont pour une large part inconnus. Quelques travaux ont montré que le transsexualisme et l'homosexualité sont des incidents dans le processus de différenciation sexuelle du cerveau dans la période prénatale/périnatale, en se référant à ce qui se passe dans le cerveau chez les mammifères inférieurs ; selon cette théorie, ces anomalies conduisent à un comportement sexuel opposé au sexe.

Le paradigme du développement cérébral est identique dans

ses premières étapes au processus de différenciation sexuelle observé chez les mammifères inférieurs : en présence d'androgènes (produits par le testicule fœtal) une différenciation mâle du cerveau se met en place alors qu'en absence d'androgènes (situation de la femelle) une féminisation du cerveau se développe. Le fait de savoir si ce mécanisme hormonal conduisant à l'identité sexuelle existe chez l'humain reste à démontrer. Des études chez des sujets ayant une pathologie endocrine congénitale ou une exposition hormonale anormale pendant la grossesse n'ont pas permis de démontrer un lien franc entre d'une part l'imprégnation androgénique et le développement d'une identité sexuelle mâle et d'autre part l'absence d'exposition aux androgènes et l'identité sexuelle femelle. Cela a conduit à la théorie selon laquelle le facteur essentiel dans le déterminisme de l'identité sexuelle est l'attribution du sexe après la naissance suivie par un élevage en conséquence de ce sexe.

Wilson a apporté des preuves sur la contribution significative des androgènes prénataux, lors du déterminisme du sexe, notamment sur la base d'observations chez des sujets déficients en 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase 3 et en 5 α réductase de type 2 qui, ce n'est pas rare, apparaissent plus tard dans la vie avoir une identité sexuelle mâle et qui avaient d'abord été considérés femelle et élevés comme tels. Le cas du transsexualisme pose la question d'une nécessité absolue d'un signal androgénique pour le développement d'une identité sexuelle mâle et, inversement, son absence dans la formation d'une identité sexuelle femelle. D'autres mécanismes pourraient l'emporter sur le rôle habituel des androgènes dans la mise en place de l'identité sexuelle.

Le fonctionnement sexuel mâle de l'adulte

Les androgènes sont nécessaires mais non suffisants pour un comportement sexuel normal chez l'homme. Les données ont été recueillies principalement chez des sujets dans le cas d'études de déficit en androgènes (souvent à partir de l'arrêt des traitements par les androgènes et de leur remplacement). Ces études démontrent systématiquement que moins de 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement survient une baisse de l'attrait et de l'activité sexuelles. Ces changements sont inversés en sept à quatorze jours après réintroduction d'un traitement androgénique. On a dit que les érections spontanées, notamment celles qui surviennent pendant le sommeil (tumescence pénienne nocturne) et probablement celles consécutives à des fantasmes, étaient androgéno-dépendantes, alors que celles survenant en réponse à une stimulation érotisme (visuelle ou tactile, par exemple) étaient plutôt androgéno-indépendantes. Chez l'homme la cible principale des androgènes serait l'attrait et l'intérêt sexuels. Il n'y a pas d'évidence montrant que

des taux élevés de testostérone à long terme augmentent les fonctions sexuelles mâles. En général, chez l'homme il est difficile d'établir une relation entre les taux de testostérone circulants (au dessus d'un seuil thérapeutique) et le niveau de réponses, d'intérêt et de comportement sexuels.

Androgènes et capacités cognitives.

Plusieurs études ont montré que l'homme est en général meilleur que la femme dans le domaine spatio-visuel alors que la femme est supérieure dans l'aisance verbale et dans la vitesse de perception. Ces différences entre sexes n'ont été démontrées que chez des groupes d'individus et non pas à un niveau individuel. Les androgènes seraient donc concernés chez le mâle dans le domaine des aptitudes abstraites, et plus particulièrement les capacités spatiales. Cependant, les études afférentes (méthodologies, test et populations étudiées disparates), n'ont pas (encore) permis de dégager des résultats probants quant à l'effet des androgènes sur les aptitudes cognitives, aptitudes qui sont par ailleurs dépendantes de nombreux autres facteurs (expérience, éducation, entraînement ...).

Ces différences entre les sexes pourraient être d'origine prénatale. Des hommes adultes avec un hypogonadisme hypogonadotrope présentent des anomalies au niveau de la vision de l'espace ; et le traitement par la testostérone n'y change rien. Inversement, des femmes ayant une hyperplasie congénitale surrénalienne présentent un schéma cognitif plutôt de type mâle. Cette notion semble en contradiction avec nos études chez les transsexuels qui ont été l'objet de traitements par hormones sexuelles croisées. Tout d'abord, avant ces traitements par hormones sexuelles croisées les résultats des tests cognitifs des transsexuels mâle-femelle étaient identiques à ceux des hommes, et inversement, les résultats des transsexuels femelle-mâle n'étaient pas différents de ceux des femmes. Le traitement par la testostérone des transsexuels femelle-mâle a augmenté leur capacités visuelles spatiales. Les études des corrélations entre les taux de testostérone sérique et les capacités cognitives donnent une courbe curvilinéaire ; des taux élevés de testostérone circulante génèrent des taux élevés d'estrogènes qui peuvent orienter les capacités cognitives vers un type femelle.

Correspondance : Louis Gooren - Endocrinology. VUMC. PO Box 7057. 1007 MB Amsterdam. The Netherlands. - Tel 00 31 444 4444 - Fax 00 31 20 444 0502

Les androgènes et l'homme âgé

Etienne Emile BAULIEU

Inserm U488 et Collège de France, Le Kremlin
Bicêtre

La testostérone (T) est le principal androgène testiculaire chez l'homme. Son taux sérique décroît en général avec l'âge (environ 1% par an après 40 ans), mais de façon variable et plus ou moins complète selon l'individu. La concentration de Sex Steroid Binding Plasma Protein (SBP) tend à augmenter avec l'âge, ce qui entraîne une diminution supplémentaire de la testostérone bio-disponible (non liée à la SBP). Le dérivé réduit actif, la 5α -dihydrotestostérone, subit les mêmes types de changements. Il y a une augmentation modeste des gonadostimulines avec l'âge et aussi une diminution du rythme circadien de la testostérone. Les taux critiques d'androgènes permettant de définir l'andropause ne sont pas bien définis, mais l'augmentation du tissu adipeux et la diminution des tissus maigres apparaissant avec l'âge ont été attribuées au " (P)ADAM " [(Partial) Androgen Deficiency in Aging Male] : déficience androgénique (partielle) de l'homme âgé.

La définition de l'Andropause reste approximative, et le déficit hormonal progressif est mélangé à d'autres altérations fonctionnelles apparaissant avec l'âge. Le taux persistant de testostérone circulante est certainement impliqué dans la formation des estrogènes qui pourraient être responsables d'une concentration plus importante d'œstradiol plasmatique et d'un plus faible taux de maladies neuro-dégénératives chez l'homme que chez la femme post ménoposée n'ayant pas de THS (traitement hormonal substitutif). Le traitement hormonal substitutif par la testostérone chez l'homme âgé reste controversé, même si de nouvelles méthodes transdermiques sont actuellement disponibles. Jusqu'alors, aucune molécule spécifique susceptible de moduler le récepteur androgénique (SARM) n'a été découverte qui pourrait, par exemple, traiter l'ostéoporose sans avoir d'effet délétère sur la prostate.

La déhydroépiandrostérone (DHEA) et son dérivé sulfaté (DHEAS), le stéroïde (quantitativement) le plus important produit par les surrénales humaines (chez l'homme et la femme), décroissent de façon dramatique avec l'âge chez la

plupart des gens des deux sexes, cette chute pouvant atteindre globalement 80% aux environs des 80 ans, mais pas chez tous les individus. Même si la DHEA et le DHEAS n'agissent pas via le récepteur androgénique, et donc n'expriment pas d'activité androgénique propre, ils sont en général considérés comme des androgènes (faibles) car ils sont en partie métabolisés en testostérone ce qui induit l'activité la mieux décrite après administration de DHEA. En fait, une prise orale de 50 mg de DHEA chez l'homme pendant plusieurs mois ne modifie pas significativement les taux sanguins de testostérone/DHT. Chez la femme âgée, c'est différent puisque l'augmentation d'environ 1ng/ml de la testostérone observée après traitement à la DHEA ré-ins-taure la valeur physiologique trouvée chez la femme jeune.

Les effets de la DHEA sur les différents tissus et leurs fonctions seront décrits et analysés en tenant compte aussi de la transformation qui survient ultérieurement de la DHEA en œstradiol. Au niveau du système nerveux central, les activités du DHEAS ne sont pas toutes attribuables à sa transformation métabolique en hormones sexuelles, mais de nombreuses expériences, *in vitro* et *in vivo*, (chez l'animal) indiquent des effets modulateurs du DHEAS sur les récepteurs des neurotransmetteurs (GABAA-R, NMDA-R). La diminution de la production de DHEA(S) avec l'âge alors que la sécrétion de cortisol demeure aux mêmes niveaux que chez le jeune, pourrait être responsable de nombreux changements métaboliques et structuraux au niveau de l'os, de la peau, du cerveau, du système immunitaire, du métabolisme organique, etc... Globalement il semble que la diminution des métabolites androgéniques de la DHEA(S) soit particulièrement impliquée dans ces changements. On discutera le fait de savoir si l'administration de DHEA peut compenser le déficit lié à l'âge et prévenir ou guérir les problèmes de santé physiologiques et pathologiques liés au vieillissement. Il en sera de même pour les études épidémiologiques montrant des corrélations entre les taux de DHEAS et la longévité de l'homme.

Correspondance : Etienne Emile BAULIEU -
INSERM U 488. 80 Rue du Général Leclerc. 94276 Le
Kremlin Bicêtre. France. - Tel 01 49 59 18 82/85 - Fax
01 49 59 92 03 - Email : baulieu@kb.inserm.fr

Effets des analogues de la vitamine D3 sur la croissance prostatique chez le rat et la prolifération *in vitro* des cellules BPH humaines

Gianni FORTI ¹, Crescoli C. ¹, Smiroldo S. ³,
Muratori M. ¹, Uskovic M. ⁴, Serio M. ²,
Adorni L. ³, Maggi M. ¹

¹ Andrology and ² Endocrinology Units, University, Florence, ³ Roche Milano Ricerche, Italy and ⁴ Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., USA

La croissance de la prostate normale est le résultat d'interactions complexes entre apoptose et prolifération cellulaire. Des perturbations des mécanismes régulant ces deux processus peuvent amener à un développement anormal de la glande conduisant à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) voire même au cancer de la prostate. La croissance et la différenciation de la prostate sont contrôlées par les androgènes non seulement pendant la vie fœtale et la période postnatale mais aussi chez l'adulte et il a été proposé qu'une augmentation de la concentration des androgènes dans la prostate ou une réponse augmentée des androgènes soient responsables de l'HBP. Cependant, des stratégies différentes visant à supprimer ces androgènes, comme le traitement par les antagonistes du GnRH et le finastéride, conduisent à une diminution faible du volume de la prostate hypertrophiée.

Durant ces dernières années, il est apparu évident que des facteurs de croissance androgéno-dépendants et androgéno-indépendants participaient à l'augmentation de la taille de la prostate en induisant des proliférations cellulaires ou en réduisant l'apoptose. En conséquence, de nouvelles stratégies thérapeutiques ayant pour objectif de diminuer cette signalétique intracellulaire due aux facteurs de croissance, sont en cours d'évaluation. Lors de cette dernière décennie, plusieurs études ont montré que en plus de ses effets sur le calcium, la vitamine D3 (1 α , 25-dyhydroxy-vitamine D) présentait des effets anti-prolifératifs et pro-différenciation dans plusieurs tumeurs de l'homme, notamment le cancer de la prostate. Cependant l'utilisation clinique de la vitamine D3 est limitée en raison du développement possible d'une hypercalcémie.

Pour contourner cette limitation, de nombreux dérivés de la vitamine D3 ayant les mêmes propriétés que la vitamine D3 mais moins hypercalcémiantes, ont été développés. Parmi ceux-ci l'analogue V (1,25dihydroxy, 16-ène, 23yne) s'avère être sept fois plus puissant que la vit D3 en termes d'in-

hibition et de différenciation de cellules leucémiques, avec un résidu d'activité calcémiant seulement de 2 à 3 %. On a récemment rapporté que ce même composé réduisait significativement le volume tumoral de xénogreffes contenant des cellules prostatiques humaines androgéno-indépendantes, qu'il inhibait la croissance et favorisait la différenciation de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses de prostate. Seules quelques études ont toutefois été conduites avec la vitamine D3 et/ou ses analogues sur la croissance prostatique et les cellules de l'HBP *in vitro*.

Nous avons déjà montré que l'analogue V de la vitamine D3 interrompait la signalisation induite par le KGF (facteur de croissance des kératinocytes) et bloquait ses effets prolifératifs sur les cellules d'HBP humaines *in vitro*. Dans ces cellules, l'analogue V induit l'expression de bcl-2, la mobilisation du calcium et l'apoptose (JCEM, 85 : 2576, 2000). D'autres études ont confirmé que l'analogue V entraînait une réduction de 61.2 ± 11 % de la croissance *in vitro* des cellules d'HBP stimulées par le KGF, avec une IC50 de l'ordre du picomolaire. Cet effet passe en partie par l'accumulation de cellules en phase G1 du cycle cellulaire. En effet, dans les cellules de HBP synchronisées, le KGF diminuait significativement le nombre de noyaux en phase G1 et multipliait par quatre les noyaux en phase S : l'analogue V annulait cet effet.

Dans les cellules de l'HBP, la testostérone (T) provoque une augmentation de la croissance cellulaire de façon dose et temps dépendants. Après 48h, la T entraîne une augmentation de 58 ± 6 % par rapport au niveau de base, avec un EC50 de l'ordre du nanomolaire. L'effet de la T est significativement inhibé non seulement par le finastéride et l'acétate de cyprotérone mais aussi par l'analogue V et par un anticorps dirigé contre le récepteur de KGF.

Dans le but de vérifier si l'analogue V peut aussi affecter la croissance de la prostate *in vivo*, nous avons traité des rats mâles prépubères castrés avec de l'énanthate de T (30mg/kg/semaine). Au bout de cinq jours, la T a provoqué une multiplication par 5 du poids de la prostate ventrale ; des concentrations variables de l'analogue V (1, 3, 5, 10 et 30 μ g/kg/jour) ont significativement occulté l'effet de la T avec un IC50 de 2 ± 1 mg/kg et un maximum d'inhibition de 60 ± 10 %. Des résultats similaires ont été obtenus après 14 jours chez des rats castrés supplémentés avec de la T, et après 28 jours chez des rats normaux traités avec des concentrations croissantes d'analogue V (3, 10 et 30 μ g/kg/jour) avec des effets inhibiteurs maxima respectivement de 54 ± 2 % et 35 ± 2 %. Dans tous ces cas, les doses d'analogue V n'étaient pas hypercalcémiantes et leurs effets étaient identiques à ceux obtenus avec le finastéride (10mg/kg/jour). Nos résultats montrent que l'analogue V de la vitamine D3 bloque la croissance de la prostate induite à la fois par les stéroïdes et le facteur de croissance, et qu'il

pourrait donc représenter une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Correspondance : Gianni FORTI - Andrology Unit. University of Florence. Viale Peiraccini 6. 50139 Florence. Italy. - Tel 00 39 55 4377854 - Fax 00 39 55 437729 - Email : g.fotri@dfc.Unifi.it

"Blocage" des androgènes et cancer de la prostate en 2002

Fernand LABRIE

Centre de recherche du CHUL, Québec.

Des avancées majeures dans le champ du cancer de la prostate, tant au niveau du diagnostic que du traitement, ont été accomplies durant ces 20 dernières années. Ces progrès ont permis de diminuer significativement le taux de mortalité suite aux cancers de la prostate dans la population. Puisque le cancer de la prostate se développe presque toujours de manière insidieuse sans signes ni symptômes visibles jusqu'au stade de métastases osseuses incurables, le dépistage est essentiel chez l'homme en général. Dans ce contexte, une importante observation basée sur une évidence scientifique accablante est que la PSA (antigène prostatique spécifique) peut être utilisé seul comme test préalable du cancer de la prostate, ce qui permet de réserver le toucher rectal (TR) et l'ultrasonographie trans-rectale, qui sont moins bien tolérés et plus coûteux, à une approche de seconde intention (Labrie et al. 1992 ; Labrie et al. 1996b ; Shröder et al., 1998 ; Candas et al., 2000 ; Labrie, 2000 ; Candas, 2000 ; Shröder et al., 2001). À l'aide de cette approche, pratiquement 100% des cancers de la prostate peuvent être diagnostiqués à un stade clinique localisé ou encore curable, entraînant ainsi l'élimination du diagnostic métastatique (Labrie et al. 1996b ; Candas et al., 2000). En fait, dans les pays où ce test est pratiqué couramment, le diagnostic de maladie métastatique avancée est rare.

Dans l'étude à grande échelle conduite au Québec (>55000 consultations), nous avons observé que 255 des 282 cancers (90,4%) étaient PSA positifs lors de la première consultation alors que seuls 124 cas (44,8%) étaient TR positifs. Lors des consultations de suivi chez les patients ayant eu les tests PSA et TR à chaque consultation, 68 étaient PSA posi-

tifs et seulement 6 (8,1%) étaient PSA négatifs et TR positifs, démontrant donc le bien-fondé du dosage sérique de la PSA pour dépister le cancer de la prostate, en particulier lors de la visite annuelle. Avec cette approche, lors de la première consultation, seuls 17% des patients ont dû être adressés en clinique spécialisée car la PSA était anormale (>3 ng/ml), réduisant ainsi les coûts et optimisant l'expertise et l'utilisation d'un personnel bien formé en santé publique. C'est un point important car la méthode a fait ses preuves en tant que reproductible, sensible et efficace et est bien acceptée par la population (Labrie et al. 1992 ; Labrie et al. 1996b). Avec les kits disponibles, le dosage de la PSA en routine est peu coûteux, ne nécessite qu'un échantillon de sang et un dosage biochimique. La conclusion de cette étude est que l'utilisation de la seule PSA avec une limite supérieure de la normale à 3 ng/ml tel que nous l'avons proposé en 1992 (Labrie et al., 1992) est actuellement la stratégie la plus avantageuse et la plus efficace pour le dépistage du cancer de la prostate. Shröder et al (2001) et Makinen et al. (2001) sont arrivés à des conclusions identiques.

Cependant, le véritable enjeu du dépistage est la survie. Sur une période de dix ans depuis 1988, date à laquelle l'étude québécoise a débuté, l'incidence annuelle des décès spécifiquement causés par le cancer de la prostate est passée de 50,5 à 16 pour 100 000 hommes/an ($p < 0.01$) dans la population dépistée par rapport à une population non contrôlée (Labrie et al., 1999a). L'incidence des décès causé par le cancer de la prostate est donc 68% plus faible dans le groupe de patients testés par rapport au groupe non testé. Cette première étude prospective et randomisée du dépistage du cancer de la prostate démontre que l'association d'un diagnostic et d'un traitement précoces permet de réduire considérablement le nombre de décès dus au cancer de la prostate. Nos résultats sont en accord avec la diminution de 42% du nombre de morts observée en 1998 au Tyrol, une région dans laquelle le dépistage de la PSA est disponible depuis 1993 par comparaison avec les autres régions d'Autriche où ce dépistage n'était pas proposé.

Le traitement joue toutefois un rôle crucial dans le suivi après dépistage. L'avancée thérapeutique majeure concerne le blocage des androgènes, à savoir la castration médicale avec les agonistes du LHRH (Labrie et al., 1980 ; Labrie et al., 1996a) et le traitement par blocage combiné des androgènes ('combined androgen blockade' = CAB) (Labrie et al., 1985). Une observation intéressante est que les bénéfices démontrés du CAB ont été en premier lieu obtenus dans le groupe le plus difficile, à savoir chez des patients atteints de cancers avancés ou métastatiques. Alors que les résultats cliniques du bicalutamide ne sont pas encore disponibles, les deux anti-androgènes, le flutamide et le nilutamide, ont démontré dans une étude prospective randomisée à fort effectif qu'ils prolongeaient la vie, augmentaient le nombre de réponses partielle ou complète, différaient la

progression de la maladie, et permettaient de contrôler la douleur (donc amélioreraient la qualité de vie) dans le cancer métastatique de la prostate par l'ajout d'un anti-androgène pur à la castration chirurgicale ou médicale par rapport à la castration seule ((Labrie et al., 1985 ; Crawford et al., 1989 ; Janknegt et al., 1993 ; Caubet et al., 1997 ; Dijkman et al., 1997 ; Denis et al., 1998 ; Bennet et al., 1999 ; Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000). Avec ces observations cliniques qui vont être à nouveau évaluées dans une série de méta-analyses, la controverse sur le CAB ne devrait plus appartenir qu'au passé, et l'addition d'un anti-androgène pur à la castration (ou inversement) devrait être reconnue par tous comme apportant un bénéfice de 3 à 6 mois de survie dans les maladies métastatiques dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique n'existe. Si on considère la survie spécifique au cancer, le bénéfice est de 6 à 12 mois de vie gagnée par la simple addition, après castration, de flutamide (Bennet et al., 1999) ou de nilutamide (Dijkman et al., 1997). Il n'y a aucune raison pour ne pas croire qu'un bénéfice identique puisse être obtenu avec le nilutamide utilisé à la dose adéquate (150 mg ou plus par jour).

En dépit des bénéfices obtenus avec le CAB dans le traitement des maladies métastatiques avancées, il est rare d'observer des éradications totales et le traitement localisé de la pathologie doit être l'objectif. La source majeure de controverses concernant le diagnostic précoce et le traitement précoce du cancer de la prostate a résidé dans le fait que jusqu'à récemment, aucune étude prospective et randomisée n'avait montré de bénéfices significatifs en terme de survie après traitement du cancer localisé de la prostate. Une telle absence de données a été interprétée de manière erronée comme équivalent à un résultat négatif en dépit du fait qu'aucun résultat négatif n'ait jamais été obtenu dans le traitement du cancer localisé de la prostate. La prostatectomie totale, la radiothérapie externe, et la brachythérapie peuvent théoriquement guérir 50 à 60% des cas quand le cancer est strictement confiné à l'organe, alors que dans 40 à 50% des cas le cancer a déjà migré en dehors de la prostate, nécessitant de ce fait un traitement systémique ou endocrine. En réalité, les premières études randomisées et prospectives qui ont montré des effets bénéfiques significatifs sur la survie ont été celles utilisant le blocage des androgènes (Bolla et al., 1997 ; Pilepich et al., 1997 ; Granfors et al., 1998 ; Labrie et al., 1999b ; Hanks et al., 2000 ; MRC Trial, 1997). Plus important encore, les premiers essais prospectifs randomisés ont tous montré qu'une prolongation importante de la vie était obtenue chez des patients ayant un cancer localisé de la prostate traités par blocage des androgènes. La plupart de ces études ont été rendues possibles grâce aux agonistes du LHRH qui constituent une méthode de castration bien tolérée et mieux acceptée (Labrie et al., 1980 ; Labrie et al., 1996a). En fait dans les

sept études citées ci-dessus, l'augmentation de la survie varie de 20 à 81% à 5 ans de suivi chez les patients traités par blocage des androgènes pour maladie localisée ou localement avancée.

Avec les résultats importants cités plus haut, la thérapie hormonale est de plus en plus reconnue comme étant d'une grande efficacité en cas de cancer prostatique localisé ou localement avancé (Brawer et al., 2001). Il est important de souligner que le cancer de la prostate se développant dans le tissu prostatique ou dans le tissu entourant la prostate est très différent du cancer se développant dans les os. La maladie localisée est de fait plus facile à traiter par blocage des androgènes car elle ne contient pas de clones cellulaires insensibles aux androgènes (Labrie, 2000). De plus, une insensibilité aux androgènes ne se développe jamais (ou très rarement) dans les cancers localisés traités par antiandrogène, contrairement à la maladie métastatique dans laquelle la résistance aux traitements est fréquente.

Bien que les progrès majeurs obtenus jusqu'alors dans le cancer localisé de la prostate l'aient été avec une monothérapie (castration médicale ou chirurgicale), il y a de bonnes raisons de penser que de bien meilleurs résultats pourraient être obtenus avec un blocage androgénique plus complet ou CAB. Ainsi, sur 57 patients ayant un cancer en phase B2/C2 ou C/T3 et ayant reçu du CAB en continu pendant 11,3 ans, et qui ont arrêté le traitement, seul deux augmentations de la PSA sont survenues à 5 ans de suivi chez les 33 patients qui avaient été traités pendant au moins 6,5 ans, pour un taux de non échec de PSA de 94% (31 cas sur 33). L'analyse détaillée des 57 patients ayant reçu du CAB en continu sur des durées variables montre que la probabilité de 50% de non élévation de la PSA après arrêt du CAB est estimée à un peu moins de 5 ans d'administration du CAB en continu, alors qu'une probabilité de 80% 'd'éradication' est obtenue à 7 ans de CAB en continu. D'autre part, une probabilité de 90% 'd'éradication' est observée à 10 ans de CAB en continu, 'l'éradication' étant définie comme l'absence de remontée de la PSA pour au moins 5 ans après l'arrêt du traitement.

Avec un diagnostic et un traitement précoces, comme nous l'avons clairement démontré dans la première étude randomisée de dépistage (Labrie et al., 1999a), la mort consécutive au cancer de la prostate diminue de manière drastique et devient même rare. Il est clair que l'utilisation rationnelle du diagnostic et des thérapeutiques actuellement disponibles doit diminuer d'au moins 50% les mortalités consécutives au cancer de la prostate (Labrie et al., 1996b ; Labrie et al., 1999a). A titre d'exemple, entre 1991 et 1999, la mort par cancer de la prostate a chuté de 38% dans la ville de Québec et sa zone métropolitaine dans laquelle une grande partie de la population n'est toujours pas dépistée (Candas et Labrie, 2000).

RÉFÉRENCES

- Bennett, C.L., Tosteson, T.D., Schmitt, B., Weinberg, P.D., Ernstoff, M.S., Ross, S.D. : Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: a meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using Flutamide. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2: 4-8, 1999.
- Bolla, M., Gonzalez, D., Warde, P. et al. : Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337: 295-300.
- Brawer, M.K., Stamey, T.A., Fowler, J., Droller, M., Messing, E., Fair, W.R.: Perspectives on prostate cancer diagnosis and treatment: a roundtable. *Urol.*, 2001, 58 : 135-140.
- Candas, B., Cusan, L., Gomez, et al. : Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate*, 2000, 45 : 19-35.
- Candas, B., Labrie, F. : Unequal decrease of prostate cancer specific death rates through the Province of Quebec between 1991 and 1999. 14th Int. Symposium J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Québec, Canada, 2000, P. 133, Abst. 86-P.
- Caubet, J.F., Tosteson, T.D., Dong, E.W., Naylon, E.M., Whiting, G.W., Ernstoff, M.S., Ross, S.D.: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urol.*, 1997, 49 : 71-78.
- Crawford, E.D., Eisenberger, M.A., McLeod, D.G., et al. : A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321 : 419-424.
- Denis, L.J., Keuppens, F., Smith, et al. : Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC Phase III trial 30853. *Eur. Urol.*, 1998, 33 : 144-151.
- Dijkman, G.A., Janknegt, R.A., Dereijke, T.M., Debruyne, F.M.J.: Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate-cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J. Urol.*, 1997, 158 : 160-163.
- Granfors, T., Modig, H., Damber, J.E., Tomic, R.: Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J. Urol.*, 1998, 159 : 2030-2034.
- Hanks, G.E., Lu, J., Machtay, et al. : RTOG Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Use of Long Term Androgen Suppression Following Neoadjuvant Hormonal Cytoreduction and Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate. 36th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, USA, 2000, 1284.
- Janknegt, R.A., Abbou, C.C., Bartoletti, R., et al.: Orchiectomy and Nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J. Urol.*, 1993, 149 : 77-83.
- Labrie, F. : Screening and hormonal therapy of localized prostate cancer show major benefits on survival. *Cancer J. Sci. Am.*, 2000, 6: S182-S187.
- Labrie, F., Bélanger, A., Cusan, L., et al. : Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J. Androl.*, 1980, 1: 209-228.
- Labrie, F., Bélanger, A., Cusan, L., et al : History of LHRH agonists and combination therapy in prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 1996a, 3 : 243-278.
- Labrie, F., Candas, B., Cusan, L., et al. : Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. *Urol.*, 1996b, 47 : 212-217.
- Labrie, F., Candas, B., Dupont, A., et al. : Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*, 1999a, 38 : 83-91.
- Labrie, F., Cusan, J., Gomez, J., Levesque, Candas, B. : Screening and treatment of localized prostate cancer decreases mortality: first analysis of the first prospective and randomized study on prostate cancer screening. *Aging Male*, 1999b, 2 : 33-43.
- Labrie, F., Dupont, A., Bélanger, A : Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In de Vita, V.T., Hellman, S. and Rosenberg, S.A., eds. *Important Advances in Oncology*, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1985 : 193-217.
- Labrie, F., Dupont, A., Suburu, R., et al. : Serum prostate specific antigen (PSA) as prescreening test for prostate cancer. *J. Urol.*, 1992, 147 : 846-852.
- Makinen, T., Tammela, T.L., Hakama, M., et al. : Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng/ml.: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol*, 2001, 166 : 1339-1342.
- Messing, E.M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E.D., Trump, D. : Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341 : 1781-1788.
- Pilepich, M.V., Caplan, R., Byhardt, et al. : Phase III trial of androgen suppression using Goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15 : 1013-1021.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group : Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2000, 355 : 1491-1498.
- Shröder, F.H., Maas, P.V.D., Beemsterboer, P., Kruger, A.B., Hoedemaeker, R., Rietbergen, J. : Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 1817-1823.
- Shröder, F.H., Roobol-Bouts, M., Vis, A.N., Kwast, T.V.D., Kranse, R. : Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urol.*, 2001, 57 : 83-90.

Correspondance : Fernand LABRIE - Centre de Recherche du C.H.U.L. 2705 Boul. Laurier. GIV 4G2 Quebec. Canada - Tel 00 1 418 654 2704 - Fax 00 1 418 654 2735 - Email : fernand.labrie@crchul.ulaval.ca

Androgènes et Alopécie

K.D. KAUFMAN

Endocrinology and Metabolism, Merck & Co. Inc.,
USA

L'alopécie androgénique est la forme la plus répandue de la perte de cheveux chez l'homme ; elle concerne 50% des individus après 40 ans. Cette pathologie nécessite la présence d'androgènes, de récepteurs fonctionnels pour ces hormones et une sensibilité génétique appropriée. Le phénotype commence toujours avec une chute temporelle bilatérale des cheveux suivie par un amincissement des aires frontales et du vertex du cuir chevelu, avec un recul de la ligne frontale des cheveux. Avec le temps, l'exagération des phénomènes peut se poursuivre par une fusion et donc une perte complète des cheveux sur le sommet du cuir chevelu. Au contraire, chez la femme, cette perte de cheveux, qui survient fréquemment, est caractérisée par un amincissement discret des aires frontales et du vertex du cuir chevelu avec maintien de la ligne frontale de cheveux. Alors que cette pathologie est aussi considérée comme une alopécie androgénique, sa physiopathologie est toujours l'objet d'un débat. Quoi qu'il soit, dans les deux sexes le rétrécissement progressif des follicules pileux avec la transformation de cheveux longs, épais et pigmentés en cheveux courts, soyeux et ressemblant à du duvet, est pathognomonique.

Chez l'homme présentant cette alopécie, la réduction du follicule est associée à une sensibilité héréditaire des follicules du cuir chevelu aux androgènes circulants. En se basant sur la constatation que les sujets génétiquement déficients en 5 α -réductase de type 2 (5 α R) étaient protégés contre cette pathologie, il apparaît que la dihydrotestostérone (DHT), le métabolite 5 α réduit de la testostérone, se lie aux récepteurs androgéniques des follicules pileux à sensibilité androgénique et, par un mécanisme inconnu, active des gènes responsables de la réduction du follicule. En accord avec cette hypothèse, il est à noter que la 5 α R de type 2 a été immunolocalisée dans les follicules pileux du cuir chevelu. Des preuves supplémentaires en faveur du rôle de la DHT dans cette pathologie ont été apportées par des études cliniques avec le finastéride, un inhibiteur de la 5 α R de type 2, chez des hommes atteints par cette pathologie. Dans les premières études cliniques, le traitement par le finastéride a réduit le taux de DHT dans le cuir chevelu des patients devenant chauves de façon dose-dépendante. Dans les études multicentriques à effectifs plus importants, des hommes atteints d'alopécie ont été suivis pendant 5 ans dans un environnement contrôlé d'étude en aveugle avec placebo. A partir de ces études au long court, il apparaît que le traitement par le finastéride améliore durablement le cuir

chevelu, avec évaluation basée sur plusieurs paramètres, alors qu'une perte progressive des cheveux s'installe avec le placebo. Les évaluations histologiques des biopsies du cuir chevelu confirment que le traitement par le finastéride inverse le processus alopecique. Les effets secondaires liés au finastéride sont limités à des altérations transitoires des fonctions sexuelles chez un petit nombre de patients.

Contrairement à la bonne connaissance de la physiopathologie de l'alopécie androgénique chez l'homme, l'androgéno-dépendance de cette pathologie chez la femme est moins bien connue. Tandis qu'un excès d'androgènes (consécutif à une tumeur sécrétante, par exemple) peut conduire à une perte de cheveux chez la femme, des signes de virilisation et un processus de type " mâle " pour la perte des cheveux sont souvent observés dans ce tableau. Les femmes ayant la forme la plus courante d'alopécie de type " femelle " ont un taux normal d'androgènes sériques et aucun signe de virilisation. De plus chez des femmes ménopausées présentant une alopécie de type " femelle ", le traitement par le finastéride pendant un an a montré l'absence d'effet bénéfique à partir de paramètres cliniques. Ce résultat a été confirmé au niveau des biopsies du cuir chevelu. Etant donné que le finastéride diminue le taux sérique des dérivés 5 α - réduits et celui du glucuronide du 3 α -androstane-diol, on peut se poser la question du rôle de la DHT dans cette pathologie chez la femme devant l'absence de toute effet clinique ou histologique du finastéride chez ces patientes. Des études complémentaires sont nécessaires pour identifier les mécanismes physiopathologiques concernés dans l'alopécie chez la femme.

Récemment, les résultats d'études cliniques, obtenus avec un inhibiteur non sélectif de la 5 α R (dutastéride) ont été publiés. Ces études, réalisées uniquement chez l'homme, démontrent que l'inhibition des deux isoformes de la 5 α R réduit de manière plus importante que le finastéride seul le taux de DHT du cuir chevelu de l'homme chauve. Cependant des recherches effectuées avec des inhibiteurs de la 5 α R dans le modèle animal d'alopécie androgénique, le singe à queue tronquée, n'ont pas permis de mettre en évidence un effet positif avec le MK-386, inhibiteur du type I de la 5 α R, alors que le finastéride présentait des effets bénéfiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer si la double inhibition de la 5 α R est une thérapie efficace et sans danger pour les patients présentant une alopécie.

Le développement d'inhibiteurs de la 5 α R a permis de mieux comprendre la biologie des androgènes chez l'homme et la femme. Les effets du finastéride dans le traitement de patients mâles atteints d'alopécie sont très documentés. A l'opposé, les données d'un essai thérapeutique contrôlé avec le finastéride ont montré que l'inhibition du type II de la 5 α R n'est pas un traitement efficace de l'alopécie de type

" femelle " de la femme ménopausée. Ces découvertes, associées à la disparité des phénotypiques de l'alopecie chez l'homme et la femme, suggèrent que la physiopathologie de cette atteinte chez la femme n'est pas la même que celle observée chez l'homme. Des études complémentaires avec des inhibiteurs non sélectifs de la 5 α R pourraient apporter des éclaircissements quant aux processus biologiques qui sous tendent ces pertes de cheveux courantes chez l'homme et la femme.

Correspondance : K.D. Kaufman - Endocrinology and Metab. Merck & Co. Inc. RY 33-500. 126 E. Lincoln Avenue NJ-07065 Rahway. USA. - Tel 00 1 732 594 58 21 - Fax 00 1 732 594 44 65 - Email : kaufmank@msmail.merck.com

Antiandrogènes et SARM

A.O. BRINKMANN

Dept of Reproduction and Development, Erasmus University Medical Center, Rotterdam

Les androgènes jouent un rôle crucial dans plusieurs étapes du développement chez le mâle. Ils agissent via l'interaction avec le récepteur des androgènes, un facteur de transcription ligand-dépendant appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Un seul ADNc pour le récepteur des androgènes a été identifié et cloné, bien qu'il existe deux ligands différents. La testostérone et la 5 α -dihydrotestostérone ont des effets tissu-spécifiques, bien qu'utilisant le même récepteur des androgènes, ce qui suggère le recrutement spécifique, en fonction du ligand, de facteurs de transcription transitoires. La partie protéique du récepteur des androgènes présente une forte homologie avec celle des autres membres de la sousfamille des récepteurs stéroïdiens pour ce qui est de la région concernant la liaison à l'ADN et celle relative au ligand.

Le récepteur des androgènes peut utiliser différents domaines de trans-activation (AF1 et AF5, respectivement situés dans la partie NH2 terminale, et AF2 dans la partie COOH terminale) en fonction de la " forme " de la protéine réceptrice. La fonction AF2 dépend étroitement de la présence de co-activateurs nucléaires du récepteur. Des expériences *in vivo* plaident en faveur d'une interaction fonctionnelle dépendante du ligand entre la région AF2 du domaine de liaison au ligand et la partie NH2 terminale.

Le récepteur protéique des androgènes peut subir deux modifications post-transcriptionnelles lors de l'activation du récepteur. D'abord, lors de la synthèse, la protéine est rapidement phosphorylée afin d'acquérir ses capacités de liaison à l'hormone, et en second lieu, lors de la liaison de l'hormone, une phosphorylation supplémentaire survient lors de la trans-activation.

Des données cristallographiques sur le domaine de liaison du ligand complexé avec un agoniste prédisent l'existence de onze hélices (pas d'hélice 2) avec deux feuilletts β anti-parallèles organisés sous la forme dénommée de sandwich en hélice. Dans la conformation " liaison avec l'agoniste ", la partie carboxy-terminale de l'hélice 12 est orientée de façon à permettre la fermeture du site de liaison du ligand. Les données sur la structure cristalline concernant le domaine de liaison d'un ligand au récepteur des androgènes complexé avec un anti-agoniste ne sont actuellement pas disponibles.

La liaison des androgènes au récepteurs des androgènes conduit à deux changements de conformation du récepteur. Tout d'abord, un fragment de 35 kDa, recouvrant la totalité du domaine de liaison au ligand et une partie de la région charnière, se trouve protégé par le ligand, mais, après une durée prolongée d'incubation, un deuxième changement de conformation survient conduisant à la protection d'une région plus réduite, de 29 kDa. En présence de plusieurs anti-androgènes (par exemple, l'acétate de cyprotérone, l'hydroxyflutamide ou le bicalutamide), seul le fragment de 35 kDa est protégé, et aucun fragment réduit n'est détecté avec des temps d'incubations prolongés. De toute évidence, la région de 35 kDa est corrélée à une conformation inactive du récepteur, alors que le second changement de conformation, induit uniquement par les agonistes et considéré comme l'étape nécessaire à l'activation de la transcription, n'est pas présent lors de la liaison avec les anti-androgènes. Des études complémentaires avec des anticorps spécifiques développés contre des épitopes différents des fragments 35 kDa et 29 kDa révèlent que seule la partie COOH la plus terminale du récepteur des androgènes est concernée par le fragment 29 kDa.

La liaison du RU486 au récepteur muté des androgènes de la lignée cellulaire LNCaP n'est pas différente de celle au récepteur sauvage, ce qui est étonnement différent de ce que l'on observe avec d'autres antagonistes ou des agonistes partiels tels l'hydroxyflutamide et l'acétate de cyprotérone. L'explication la plus probable est que le RU486 interagit selon une voie différente avec la partie "domaine de liaison du ligand" du récepteur. Cela est démontré par des études de dégradations protéolytiques du complexe récepteur des androgènes-RU486 dans lesquelles différents fragments (par exemple 30 et 25 kDa) sont protégés par le RU486 comparés à ceux de 35 et 29 kDa précédemment décrits

avec les agonistes, ce qui suggère donc que le RU486 induit des changements de conformation différents de la partie " domaine de liaison au ligand" du récepteur des androgènes. Il semble que le RU486 n'ait pas besoin de la partie COOH la plus terminale du récepteur (hélices 11 et 12) pour une liaison optimale et donc pour entraîner un effet agoniste/antagoniste partiel. Dans ce contexte l'interaction du RU486 avec le récepteur des androgènes est à rapprocher de celle du RU486 avec le domaine de liaison du récepteur à la progestérone.

En se basant sur ces changements conformationnels induits par le domaine de liaison au ligand, on peut en déduire que les activités différentes engendrées par des agonistes purs, ou des agonistes partiels, ou des antagonistes purs résultent du recrutement de co-régulateurs différents suite au changement de conformation.

Correspondance : A.O. Brinkman - Endocrinology and Reproduction. ERASMUS University. PO Box 1738. 3000 Rotterdam. The Netherlands. Tel 00 31 10 408 7966 - Fax 00 31 10 408 94 61 - Email : brinkmann@endov.fgg.eur.nl