

Oestradiol, sex and sun

04/12/07

Lorsque l'œstradiol est produit dans le cerveau et non dans l'ovaire, ses variations de concentration peuvent être rapides et entraîner des effets rapides, eux aussi, sur le comportement reproducteur. Les biologistes du Centre de Recherche en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire de l'ULg en déduisent que les œstrogènes cérébraux revêtent les caractéristiques d'un neurotransmetteur. Des travaux menés chez la caille et la souris.

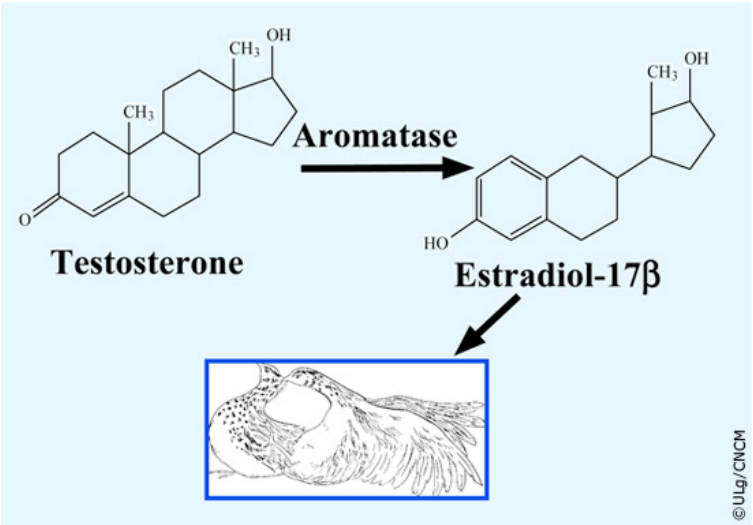
Quelles sont les bases neuroanatomiques sur lesquelles s'appuie le contrôle des comportements complexes des vertébrés supérieurs ? Depuis plus de trente ans, l'équipe du professeur **Jacques Balthazart**, du **Centre de Recherche en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire** (CNCM) de l'Université de Liège, s'intéresse à cette question à travers le **comportement reproducteur** de la **caille japonaise** (*Coturnix japonica*) et, plus récemment, de la souris.

Les chercheurs de l'ULg se sont focalisés sur l'interaction entre les stéroïdes (hormones) sexuels – testostérone (mâle), œstradiol (femelle)– et la dopamine, un **neurotransmetteur** impliqué non seulement dans le contrôle du comportement reproducteur mais également dans l'entretien des dépendances. A la faveur de ces études, qui ont trait à l'animal mâle, il est apparu que pour induire le comportement sexuel mâle, la testostérone doit paradoxalement être transformée en **œstradiol** dans le cerveau, et ce par une enzyme, l'**aromatase**. Ainsi, si l'on bloque l'activité de cette dernière, les effets de la testostérone sont annihilés ; l'animal est comme castré. Le comportement sexuel mâle est donc sous la coupe d'une hormone femelle, de sorte que Jacques Balthazart estime fondé de se demander si la terminologie usuellement employée – hormone femelle – a encore un sens.

En outre, on sait depuis une vingtaine d'années que le contrôle de l'aromatase dépend principalement de la testostérone, laquelle accroît, en partie via l'œstradiol issu de sa transformation, la transcription du gène codant pour l'aromatase et, par là même, l'activité de cette dernière dans le cerveau. En d'autres termes, il existe une espèce de boucle de rétroaction positive:

- une fraction de la testostérone sécrétée par les testicules gagne le cerveau et y est partiellement transformée en œstradiol sous l'effet de l'aromatase ;
- l'œstradiol produit permet alors l'expression du comportement mais, de plus, augmente la synthèse de l'aromatase qui l'a produit.

Ces phénomènes, qui impliquent notamment la transcription du gène de l'aromatase, la synthèse du **RNA messager**, puis de la protéine correspondante et enfin l'induction de l'activité métabolique, prennent de quelques heures à quelques jours. La latence de ces modifications neurochimiques est en accord avec l'idée largement acceptée selon laquelle les effets comportementaux des stéroïdes sexuels ne se manifestent qu'après deux ou trois jours.



Dans l'ovaire, mais également dans le cerveau des mâles et des femelles, la testostérone peut être transformée en œstradiol, une réaction qui est catalysée par l'aromatase. Chez la caille, c'est l'œstradiol ainsi produit qui active le comportement sexuel du mâle.

Article rédigé par :
Philippe Lambert

D'après les recherches de :
Jacques Balthazart



Biologie
Botanique
Dentisterie
Médecine
Médecine vétérinaire
Paléontologie
Pharmacie
Zoologie



Oestradiol, sex and sun

04/12/07

Quatre critères

Autre expérience, complémentaire : qu'advient-il si l'on bloque la synthèse endogène d'œstradiol en injectant un inhibiteur de l'aromatase ? Chez la caille, on observe une diminution significative, mais pas toujours reproductible, du comportement sexuel 15 minutes après l'injection. Chez la souris, par contre, il y a passage du noir au blanc en dix minutes à peine : le comportement est presque totalement annihilé.

A ce stade se posent néanmoins deux problèmes d'interprétation. Premièrement, comment être sûr que le résultat obtenu est spécifique de la copulation ? Dans un premier temps, le professeur Balthazart montra chez la caille que les autres comportements (locomoteur, alimentaire...) n'étaient pas affectés. Il aboutit ensuite à la même conclusion pour la souris. Deuxième point : l'inhibition de la copulation est-elle bien due au blocage de l'aromatase en tant que tel ou éventuellement à un effet toxique de la substance administrée ? La réponse à cette question allait être apportée par le recours à des souris «aromatase knock-out».
Chez elles, le comportement sexuel est spontanément absent, mais Julie Bakker a montré qu'il peut être induit par l'injection d'œstradiol. On laisse alors les animaux copuler, puis on leur donne un inhibiteur de l'aromatase. Si ce dernier agissait par voie toxique, il devrait annihiler le comportement reproducteur. Or ce n'est pas le cas. La déduction est simple : l'inhibition de la copulation chez la souris normale est sans conteste la conséquence du blocage de l'aromatase.

En juin 2007, l'équipe du professeur Balthazart présentait dans *The Journal of Neuroscience* une série de dix-sept expériences démontrant qu'en plus des effets lents bien connus des œstrogènes, des changements rapides de leur concentration dans le cerveau sont suivis après quelques minutes seulement, chez la souris mâle, ainsi que nous l'avons déjà signalé, de modifications parallèles du comportement sexuel.

Classiquement, on considère que les stéroïdes sexuels contrôlent le comportement reproducteur en se liant à des récepteurs intracellulaires qui agissent comme des facteurs de contrôle de la **transcription du génome**. Comme l'explique Jacques Balthazart, ces effets modulent alors la concentration des protéines spécifiques dans le cerveau et, à plus ou moins long terme, le fonctionnement de celui-ci. Les observations des chercheurs du CNCM démontrent que les œstrogènes régulent aussi de façon rapide, probablement par des mécanismes non génomiques, l'expression du comportement sexuel.

Comme nous l'évoquions précédemment, il semble dès lors légitime de considérer l'œstradiol produit dans le cerveau comme un neurotransmetteur. Il répond en effet aux quatre critères qui permettent de le définir comme tel.
-**D'abord,** plusieurs études émanant de différents laboratoires ont montré chez la caille, le rat, le singe et l'homme que ce stéroïde est synthétisé au niveau **présynaptique**.
-**Ensuite**, cette production varie rapidement, même si, contrairement aux transmetteurs classiques, l'œstradiol n'est pas stocké dans des vésicules, puis libéré pour être diffusé au niveau **postsynaptique** ou recapturé par la membrane présynaptique. Des neurotransmetteurs qui ne sont pas stockés dans des vésicules ont d'ailleurs été découverts assez récemment. C'est notamment le cas de l'oxyde nitrique (NO). Et pour cause : il s'agit d'un gaz. Tout indique qu'un mécanisme analogue peut aussi être mis en œuvre pour l'œstradiol.
-**Troisième critère** : l'augmentation de concentration du stéroïde induit, au niveau de l'organisme entier, des effets physiologiques et comportementaux rapides(1) – quelques minutes, comme nous l'avons vu.
-**Enfin**, dernier élément, l'interruption de la synthèse d'œstradiol conduit très vite à une disparition du comportement. Comment expliquer le phénomène ? Car si, expérimentalement, on inhibe l'aromatase et, partant, la synthèse des œstrogènes, il n'en reste pas moins que l'œstradiol déjà produit est censé être toujours présent dans le cerveau ; il devrait donc maintenir l'expression du comportement. Or celui-ci s'arrête après une dizaine de minutes. Pourquoi ? Deux possibilités : soit l'œstrogène se diffuse autour de son site de synthèse, de sorte que sa concentration n'atteint plus le seuil requis pour induire le comportement, soit il se dégrade par **catabolisme** sous l'action de diverses enzymes.

(1) L'existence des effets de cette augmentation avait été démontrée depuis longtemps au niveau cellulaire.

Page : précédente 1 2 3 4 5 6 suivante

Article rédigé par :
Philippe Lambert

D'après les recherches de :
Jacques Balthazart



Lectures utiles
Votre avis
Tous les avis

Impression
Article en pdf
Envoi par mail

© 2007 ULg | Liens utiles | A propos du site | Plan du site | Nous contacter | Mentions légales
Powered by SEGI
RSS 1.0 RSS 2.0

Biologie
Botanique
Dentisterie
Médecine
Médecine vétérinaire
Paléontologie
Pharmacie
Zoologie



Oestradiol, sex and sun

04/12/07

Effets comportementaux rapides

Très longtemps, on a cru que la testostérone et l'œstradiol étaient des hormones dont le seul rôle consistait à contrôler la reproduction. Une autre vérité s'est dévoilée grâce à l'utilisation de souris transgéniques knock-out pour le récepteur à l'œstradiol, c'est-à-dire dépourvues de ce récepteur. Qu'ont montré les expériences réalisées ? Entre autres, que la soudure des os ne s'effectue pas en l'absence de ce stéroïde sexuel. On a d'ailleurs pu recenser par la suite des cas cliniques d'hommes présentant une déficience dans la synthèse de l'aromatase : ils étaient en proie à du gigantisme et leur croissance se poursuivait inlassablement. Elle put être stoppée par un traitement à base d'œstradiol. Autres exemples : les œstrogènes contribuent à assurer la flexibilité de la peau et, dans un tout autre registre, améliorent nombre de fonctions cognitives. Il en va ainsi des capacités mnésiques (mémoire). De surcroît, on le sait, les œstrogènes favorisent la croissance des cancers hormonodépendants - sein, prostate...

Les idées reçues sont donc battues en brèche. Et elles viennent d'encaisser un nouveau coup de boutoir à la lumière des travaux les plus récents menés en commun par l'équipe du professeur Balthazart, au sein de laquelle Julie Bakker, chercheuse qualifiée du **FNRS**, a joué un rôle essentiel, et le laboratoire de Gregory Ball, de la Johns Hopkins University. En effet, ils aboutissent à une conclusion étonnante : l'œstradiol cérébral possède la plupart, si pas toutes les caractéristiques des neurotransmetteurs.

Au cours d'études dont le but était d'optimiser in vitro l'activité de l'aromatase, il apparut que l'ajout d'un cocktail fait de calcium, de magnésium et d'ATP (adénosine triphosphate) dans les tubes d'essais éteignait dans les cinq à dix minutes la plus grande partie de l'activité enzymatique. Or il est bien connu que la présence de hautes concentrations physiologiques en calcium, magnésium et ATP favorise la **phosphorylation** (fixation de groupements phosphate) des protéines (enzymes, récepteurs, etc.). D'où l'idée des chercheurs du CNCM et de la Johns Hopkins University : il semble que les conditions de phosphorylation régulent l'activité de l'aromatase, aboutissant à des modulations rapides de la production d'œstradiol. Ce qu'ils ont réussi à démontrer. Les changements structurels de l'aromatase seraient contrôlés eux-mêmes par l'activité locale des neurotransmetteurs, en particulier le glutamate. Bref, l'activité de l'aromatase et, par ricochet, la concentration en œstradiol peut varier beaucoup plus rapidement qu'on ne le croyait.



Comportement de monte chez la souris

Réalité qui se vérifie tant *in vitro* qu'*in vivo*. Ce constat soulève une deuxième question, que le groupe de Jacques Balthazart s'est attelé à résoudre : les variations rapides de l'œstradiol induisent-elles une variation de comportement? Le chercheur américain Charles Roselli, de l'*Oregon Health and Science University*, avait mis en évidence l'existence, chez le rat, de modifications assez subtiles du comportement 25 minutes après une injection d'oestradiol. Les scientifiques liégeois, eux, ont montré, tant chez la caille (2006) que chez la souris (2007), qu'une importante administration périphérique d'œstradiol, entraîne une augmentation du comportement sexuel de l'animal dans les dix à quinze minutes après l'injection.

Article rédigé par :
Philippe Lambert

D'après les recherches de :
Jacques Balthazart



Lectures utiles
Votre avis
Tous les avis

Impression
Article en pdf
Envoi par mail

© 2007 ULg | Liens utiles | A propos du site | Plan du site | Nous contacter | Mentions légales
Powered by SEGI
RSS 1.0 RSS 2.0

Biologie
Botanique
Dentisterie
Médecine
Médecine vétérinaire
Paléontologie
Pharmacie
Zoologie

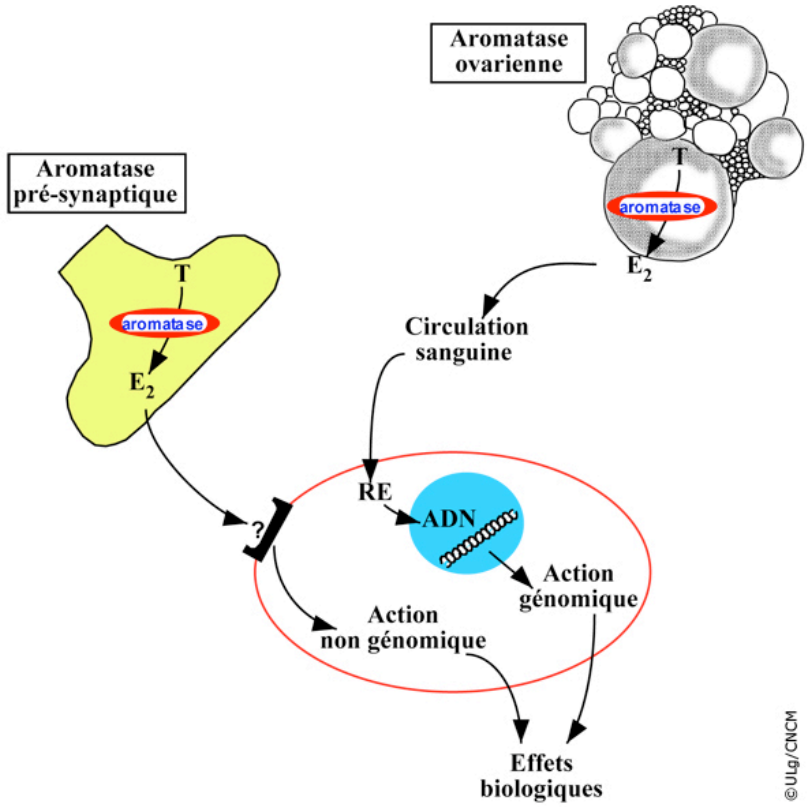


Oestradiol, sex and sun

04/12/07

Contourner l'écueil

Abordons une autre facette du problème. L'administration d'une faible quantité d'œstradiol au niveau périphérique n'a aucun impact rapide au niveau central (cerveau), du moins sur les mécanismes inducteurs du comportement sexuel. Il n'est possible de restimuler ce dernier après son inhibition qu'au prix d'une injection d'une dose d'œstradiol de 500 microgrammes par souris, c'est-à-dire d'une quantité qui induit des concentrations sanguines très largement supérieures à celles de l'œstradiol synthétisé par l'ovaire. Dans *The Journal of Neuroscience*, Jacques Balthazart et son équipe interprètent cette situation en suggérant que, si les quantités produites in situ dans le cerveau sont faibles en valeur absolue, elles se polarisent sur des zones (les régions synaptiques) infinitésimales, puisque ne dépassant pas le micron de diamètre. Autrement dit, à la dissémination cérébrale de l'œstradiol issu de la périphérie répond une production centrale circonscrite à des sites bien précis, les zones qui commandent le comportement reproducteur.



L'œstradiol est produit par aromatisation de la testostérone (T) au niveau de l'ovaire, mais également dans le cerveau au niveau de terminaisons présynaptiques. L'œstradiol ovarien circule dans tout l'organisme à concentration relativement faible et active des réponses génomiques dans le cerveau en se liant à des récepteurs aux œstrogènes (RE) intracellulaires qui contrôlent la transcription de gènes spécifiques au niveau de l'ADN. L'œstradiol produit au niveau présynaptique est présent en concentrations locales plus élevées et se lie à des récepteurs membranaires qui modifient l'activité des neurones postsynaptiques par des mécanismes non génomiques rapides.

Article rédigé par :
Philippe Lambert

D'après les recherches de :
Jacques Balthazart



Lectures utiles
Votre avis
Tous les avis

Impression
Article en pdf
Envoi par mail

© 2007 ULg | Liens utiles | A propos du site | Plan du site | Nous contacter | Mentions légales
Powered by SEGI

Biologie
Botanique
Dentisterie
Médecine
Médecine vétérinaire
Paléontologie
Pharmacie
Zoologie



Oestradiol, sex and sun

04/12/07

Toutefois, les neurophysiologistes ne disposent pas encore des outils adéquats pour disséquer des zones aussi microscopiques que les synapses et y doser les œstrogènes qui y sont libérés. Par conséquent, une barrière se dresse devant eux lorsqu'ils cherchent à mesurer les variations locales rapides des concentrations cérébrales en œstrogènes et, par là même, à déterminer quels mécanismes précis règlent l'extinction rapide du comportement reproducteur après blocage de l'aromatase. Comment contourner l'écueil ? Il leur est impossible d'agir sur la diffusion éventuelle de l'œstradiol, mais ils peuvent en revanche bloquer son catabolisme, les enzymes susceptibles d'intervenir dans cette phase du métabolisme étant connues. Les chercheurs liégeois vont donc inhiber le catabolisme du stéroïde et observer les changements comportementaux éventuels qui s'ensuivront. À l'avenir, ceux-ci devraient pouvoir être utilisés pour caractériser les modifications neuroendocriniennes et analyser les mécanismes qui président au déclin rapide de la concentration centrale en œstrogènes à la suite de l'inhibition de leur synthèse par l'aromatase.

À terme, la découverte des mécanismes d'action rapide des œstrogènes pourrait apporter une pierre supplémentaire à la compréhension fondamentale des systèmes de communication entre neurones. Quant à l'œstradiol, sa fonction d'hormone ou de neurotransmetteur serait déterminée par son lieu de production et/ou d'action, ovarien ou cérébral, mais aussi par la concentration locale à laquelle il exerce ses effets.

Applications cliniques ?

De l'animal à l'homme, il y a un pas à franchir. Cependant, il est probable que la fonction bivalente des œstrogènes, qui a été identifiée chez des organismes aussi différents que des poissons, des oiseaux et des souris, se retrouve également au sein de notre espèce. Dès lors, bien que cette hypothèse doive être confirmée et que les découvertes des chercheurs de l'Université de Liège soient encore éloignées de possibles applications, la voie s'ouvre sur de futurs plans de recherche et, à terme, sur l'éventualité d'interventions cliniques impliquant l'action rapide des œstrogènes dans le système nerveux central.

Henry Evrard, un doctorant ayant travaillé au sein de l'équipe du professeur Balthazart, a montré chez la caille la présence d'aromatase au niveau des cornes dorsales de la moelle épinière, à proximité immédiate de fibres contenant de la substance P, un des neurotransmetteurs majeurs impliqués dans les mécanismes de perception de la douleur. Parallèlement, il a mis en évidence l'existence, dans la même zone, de récepteurs à l'œstradiol. D'où cette question : ce stéroïde influe-il sur la douleur ?

Au cours d'une longue série d'expériences, il a ainsi pu montrer que la castration chez la caille entraîne une augmentation du temps de réaction – le retrait de la patte - à un stimulus thermique douloureux. La disparition de la testostérone et donc de l'œstradiol qui en dérive fait passer ce temps de réaction de 3 ou 4 à 18 ou 20 secondes. Et l'on obtient le même résultat de façon très rapide chez un animal «intact» après l'administration d'un inhibiteur de l'aromatase dans la moelle au niveau des racines nerveuses sensibles qui innervent les pattes. Une minute après l'injection, le temps de réaction de l'animal est déjà monté à 15 secondes.

Page : précédente 1 2 3 4 5 6 suivante

Article rédigé par :
Philippe Lambert

D'après les recherches de :
Jacques Balthazart



Lectures utiles
Votre avis
Tous les avis

Impression
Article en pdf
Envoi par mail

© 2007 ULg | Liens utiles | A propos du site | Plan du site | Nous contacter | Mentions légales
Powered by SEGI
RSS 1.0 RSS 2.0

Biologie
Botanique
Dentisterie
Médecine
Médecine vétérinaire
Paléontologie
Pharmacie
Zoologie



Oestradiol, sex and sun

04/12/07

Aussi peut-on déduire de ces expériences que l'œstradiol module de façon rapide la perception de la douleur chez la caille. Les résultats de l'équipe liégeoise furent publiés en 2004 dans *The Journal of Neuroscience*. Toutefois, l'extrapolation à l'homme en vue d'applications cliniques est évidemment impossible à l'heure actuelle ; elle nécessite au préalable la mise en œuvre d'un programme expérimental spécifique.

Le professeur Balthazart rappelle par ailleurs que l'œstradiol joue un rôle important dans divers phénomènes susceptibles d'ouvrir autant de voies de recherche. La plasticité neuronale et la neurogenèse, par exemple. En outre, l'œstradiol a un effet neuroprotecteur. En cas d'accident vasculaire cérébral ou d'accident traumatique, on assiste, en réponse à la lésion initiale, à une mort neuronale avec libération d'acides aminés excitateurs, en particulier de glutamate. En résulte une amplification de la taille de la lésion. Cet effet délétère peut néanmoins être freiné par l'injection de fortes doses d'œstradiol dans l'heure suivant l'accident. Le stéroïde bloque l'excitotoxicité.

On ignore néanmoins les mécanismes mis en jeu. Et c'est peut-être ici qu'un pont devra être établi avec les travaux des chercheurs du CNCM. Car il est possible que les effets rapides constatés soient contrôlés en partie par des mécanismes semblables à ceux découverts chez la caille et la souris dans l'expression du comportement reproducteur.

Page : précédente 1 2 3 4 5 6

Article rédigé par :
Philippe Lambert

D'après les recherches de :
Jacques Balthazart



Lectures utiles
Votre avis
Tous les avis

Impression
Article en pdf
Envoi par mail

© 2007 ULg | Liens utiles | A propos du site | Plan du site | Nous contacter | Mentions légales
Powered by SEGI
RSS 1.0 RSS 2.0