



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Estrogènes, arthrose et inflammation[☆]

Marta Martín Millán^{a,*}, Santos Castañeda^b

^a Service de médecine interne, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, avenida de Valdecilla s/n, 39008 Santander, Cantabria, Espagne

^b Service de rhumatologie, IIS-Princesa, Hospital Universitario de La Princesa, c/ Diego de León 62, 28006 Madrid, Espagne

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 3 décembre 2012

Disponible sur Internet le 21 juin 2013

Mots clés :

Estrogènes

Arthrose

Os

Inflammation

Athérosclérose

RÉSUMÉ

Les estrogènes participent à différents processus biologiques à travers plusieurs mécanismes. Leur action finale consiste en la combinaison d'effets directs et indirects sur différents organes et tissus. Les estrogènes possèdent des propriétés pro- et anti-inflammatoires selon la situation et le tissu cible. En général, la perte brutale d'estrogènes augmente les niveaux des espèces réactives à l'oxygène (ROS) et active la production de facteur nucléaire- κ B et de cytokines pro-inflammatoires, témoignant de leurs propriétés anti-inflammatoires prédominantes. De plus, une diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires a été démontrée lors de la substitution par des estrogènes. L'arthrose et la maladie cardiovasculaire sont parmi les affections les plus fréquentes après la ménopause, ce qui suggère un lien entre les estrogènes et ces deux affections. De plus, la délétion des récepteurs à estrogène peut induire chez la souris femelle des dommages cartilagineux, une ostéophytose et des modifications de l'os sous-chondral suggérant un rôle protecteur des estrogènes dans le maintien de l'homéostasie articulaire. En outre, malgré l'effet négatif du remplacement hormonal rapporté en 2002 par la Women's Health Initiative Study, plusieurs travaux publiés par la suite avaient exploré le rôle potentiellement protecteur de la supplémentation en estrogènes dans des modèles animaux et avaient postulé que ces résultats pouvaient justifier un effet bénéfique des estrogènes sur certaines maladies dans lesquelles l'inflammation joue un rôle. Dans cette mise au point, nous allons analyser les effets des estrogènes sur certaines situations pathologiques dont l'arthrose, certaines maladies auto-immunes ainsi que la maladie coronarienne, particulièrement chez les femmes ménopausées.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

Les estrogènes régulent plusieurs processus physiologiques, parmi lesquels la croissance cellulaire normale, le développement et la régulation spécifique aux tissus du tractus reproductif, du cerveau, du système immunitaire et des systèmes cardiovasculaire et squelettique [1,2]. L'estrogène a été initialement considéré comme une hormone sexuelle impliquée essentiellement dans le développement du système reproductif. Cependant, la compréhension de ses fonctions physiologiques a considérablement avancé ces dernières années.

Des données épidémiologiques suggèrent que les hormones sexuelles femelles jouent un rôle important dans l'étiologie et la physiopathologie des maladies chroniques inflammatoires et dégénératives. Cependant, le rôle exact, bénéfique ou non dans les maladies médiées par l'immunité, reste débattu [3,4]. Plusieurs

facteurs significatifs génèrent une confusion dans l'évaluation du rôle des estrogènes dans les maladies inflammatoires ou auto-immunes. Cependant, et cela est appuyé par la plus forte prévalence de maladies auto-immunes chez les femmes, les estrogènes sont généralement considérés comme des agents potentialisant la prolifération cellulaire et la réponse immunologique. Par exemple, dans le lupus érythémateux systémique (LES), le ratio femmes/hommes est de 10 à 15/1 [5].

L'arthrose est une autre pathologie que l'on retrouve fréquemment chez la femme ménopausée. La prévalence de l'arthrose est plus élevée chez les femmes comparées aux hommes, et cette prévalence est associée à la ménopause. En fait, une large étude avait montré que l'arthrose était trois fois plus fréquente parmi les femmes âgées de 45 à 64 ans par rapport aux hommes de la même tranche d'âge [6,7]. Dans l'étude EPISER, la prévalence estimée de l'arthrose symptomatique du genou chez les sujets de plus de 20 ans était de 10,2% (5,8% chez les hommes vs 14% chez les femmes). La prévalence de l'arthrose digitale symptomatique était de 2,3% chez les hommes et de 9,5% chez les femmes [8].

Dans cette mise au point, nous actualiserons les relations entre les estrogènes, l'arthrose et l'inflammation et les principaux mécanismes par lesquels les estrogènes vont médier les effets pathologiques dans les maladies inflammatoires et dégénératives.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.11.008>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : martinmma@unican.es (M.M. Millán).

Tableau 1
Tissus exprimant les différents sous-types de récepteurs à estrogène.

Type de RE	Tissus où ils sont exprimés
RE α	Utérus, placenta, système pituitaire et cardiovasculaire
RE β	Prostate ventrale, tractus urogénital, follicule ovarien, poumon et système immunitaire
RE α et β	Glande mammaire, os, cerveau et tissus articulaires : chondrocytes du cartilage de croissance, chondrocytes articulaires ; ostéoclastes, ostéoblastes et ostéocytes sous-chondraux ; synoviocytes, fibroblastes et myoblastes ligamentaires

RE α : récepteur à estrogène alpha ; RE β : récepteur à estrogène bêta.

2. Structure et caractéristiques du récepteur à estrogène

Les effets biologiques des estrogènes sont médiés par leur liaison à un ou deux récepteurs spécifiques à l'estrogène (RE), RE α ou RE β , qui appartiennent à la superfamille de récepteurs nucléaires, une famille de facteurs de transcription régulés par un ligand, situés essentiellement au niveau cytoplasmique [1]. Le RE α est situé sur le locus chromosomique 6q25.1 [9], alors que le RE β est situé en position 14q22–24 [10]. Plusieurs variantes d'épissage du RE α et du RE β ont été décrites, mais il reste incertain si elles sont exprimées en protéines fonctionnelles et si elles possèdent des fonctions biologiques.

Les deux récepteurs sont exprimés dans plusieurs tissus dans le corps, mais à des proportions différentes selon le tissu. Le RE α est fortement exprimé dans les tissus cibles classiques des estrogènes tels que l'utérus, le placenta, le système pituitaire et cardiovasculaire, alors que les récepteurs RE β sont plus abondants au niveau de la prostate, du tractus génital, des follicules ovariens et du système immunitaire (Tableau 1). Cependant, les deux RE sont co-exprimés dans la glande mammaire, l'os et certaines régions du cerveau [11] (Tableau 1). Bien que les deux sous-types de RE puissent être exprimés dans le même tissu, ils ne peuvent pas être exprimés sur le même type de cellules.

Au niveau de l'articulation, les deux types de RE sont exprimés par les chondrocytes [12], l'os sous-chondral [13], le synoviocyte [14], les fibroblastes ligamentaires [15] et les myoblastes [16] chez l'homme et les autres espèces. Cependant, le RE α est prépondérant au niveau de l'os cortical, et le RE β prédomine au niveau du cartilage, de l'os spongieux et de la synoviale [17].

Les deux récepteurs ont la structure typique de la famille des récepteurs nucléaires, qui consiste en six régions désignées par des lettres de A à F (Fig. 1). Le domaine central C est une région hautement conservée connue aussi sous le nom de *DNA-binding domain*

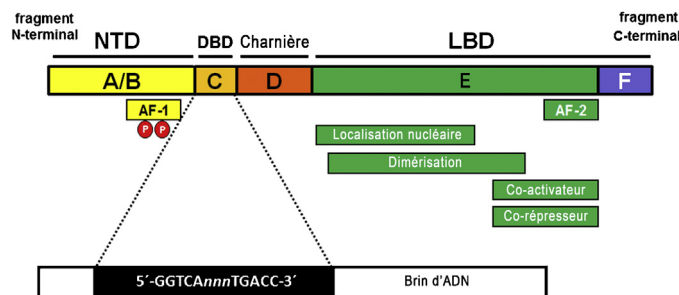


Fig. 1. Structure du récepteur à estrogène. Les récepteurs à estrogène possèdent quatre domaines fonctionnels, qui abritent un domaine porteur d'ADN (DBD), un domaine porteur de ligand (LBD), un domaine N-terminal (NTD) et deux fonctions d'activation transcriptionnelle (AF-1 et AF-2). Au niveau d'AF-1, il existe plusieurs sites de phosphorylation qui peuvent être activés par différents facteurs de croissance indépendamment du ligand.

(DBD). Cette région contient deux « doigts en zinc » qui reconnaissent les séquences du 13 bp (5'GGTCAnnnTGACC3'), appelé « élément de réponse à l'estrogène » (ERE). L'ERE est localisé sur le promoteur des gènes cibles, là où le RE interagit avec l'ADN [18]. Après le domaine DBD, nous retrouvons le domaine D, une région moins conservée, dont la flexibilité permet à la protéine de se plier facilement. Le domaine C-terminal inclut le *ligand-binding domain* (LBD), sur lequel le ligand se lie à son récepteur. Le LBD contient une localisation nucléaire, une région de dimérisation et une région de transactivation dépendant du ligand. Ce dernier domaine est appelé aussi AF-2, et il est responsable du recrutement des co-activateurs ou des inhibiteurs selon le ligand lié [19]. Le domaine F varie en longueur selon les espèces. Il n'est pas directement incriminé dans la liaison au ligand ou dans l'activation transcriptionnelle, mais module l'activité au récepteur [20].

La région amino-terminale est la plus variable parmi les membres de la famille, que ce soit en termes de sa taille ou des séquences aminoacides. Elle contient une région de transactivation, appelée AF-1, qui, contrairement à la région AF-2, est indépendante du ligand. Les régions AF-1 et AF-2 peuvent activer la transcription indépendamment ou en synergie. De plus, la terminaison-N contient 14 résidus serine qui peuvent être phosphorylés par une variété de protéines kinases [21–23].

La conformation ainsi obtenue lorsque le ligand est lié au RE va déterminer le type du régulateur qui sera recruté. La liaison avec des agonistes va promouvoir l'interaction avec des co-activateurs, alors que la liaison avec des antagonistes induit une interaction avec les co-processeurs. Par ailleurs, il est important de se rappeler que ce ne sont pas seulement les différents types cellulaires qui déterminent les différentes proportions de RE, mais aussi les différentes proportions de facteurs de transcription, qui vont établir l'effet transcriptionnel final.

Les estrogènes sont importants pour le développement du système reproductif. Cependant, ils possèdent d'autres fonctions. Les estrogènes contribuent aussi à promouvoir la minéralisation du squelette et la maturation épiphysaire. La description d'un homme de 28 ans présentant une résistance aux estrogènes due à la présence d'un récepteur à estrogène tronqué incapable de lier le *DNA-binding* et les domaines de liaison des hormones avait révélé l'importance des estrogènes dans la fermeture des cartilages de croissance, il y a 18 ans [24]. Le phénotype le plus remarquable de la résistance aux estrogènes était une stature haute liée à une croissance lente continue liée à des épiphyses non fusionnées. De même, cet homme avait une masse osseuse basse avec des signes biochimiques en faveur d'une accélération de la résorption osseuse. Ces observations avaient mis l'accent sur l'importance des signaux des estrogènes à travers leurs RE α dans la promotion de la maturation squelettique ainsi que la maturation épiphysaire, puisque sans eux la longueur des membres à l'âge adulte sera augmentée d'une manière disproportionnée.

Les estrogènes, à travers des mécanismes directs et indirects sur les différents types cellulaires, exercent un large éventail d'effets variables sur les tissus non sexuels, et la carence en estrogène est incriminée dans plusieurs situations liées à l'âge avancé. Cependant, son mécanisme moléculaire précis n'est pas encore complètement élucidé.

Des analogues des récepteurs à estrogènes ont été développés, parmi lesquels les modulateurs sélectifs des récepteurs à estrogène (SERMs), qui, comme leur nom l'indique, sont « sélectifs » – ce qui signifie qu'un SERM qui bloque l'action des estrogènes dans certains tissus, tels que le tissu cancéreux du sein, peut activer l'action des estrogènes dans d'autres tissus, tels que l'os, le foie et les cellules utérines. Cette spécificité de tissu rend ces molécules très utiles en clinique, puisqu'elles permettent de séparer l'effet favorable des estrogènes sur les tissus.

3. Estrogènes, inflammation et maladies auto-immunes

L'inflammation est un composant important de plusieurs maladies inflammatoires et auto-immunes telles que la sclérodémie, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le LES. La plupart de ces pathologies affectent essentiellement des femmes. L'influence des estrogènes a été initialement mise en évidence par des observations cliniques, comme la grossesse qui tend à réduire les symptômes de certaines maladies inflammatoires [25].

Les hormones sexuelles modulent le début et la progression de plusieurs connectivites dont la PR, que ce soit dans les études cliniques ou in vivo [26]. Le pic d'incidence de la PR chez les femmes survient autour de la ménopause, lorsque le dysfonctionnement ovarien induit une chute des taux d'estrogène et de progestérone. De plus, l'activité de la PR diminue souvent durant la phase post-ovulatoire du cycle menstruel et durant la grossesse, lorsque les hormones sexuelles sont à des taux élevés, alors que des poussées de la maladie surviennent durant le post-partum, lorsque les hormones sont à un taux bas [27]. Cependant, les choses ne sont pas aussi simples qu'on imagine. Plusieurs acteurs, tels que les lymphocytes B et T, les cellules présentatrices d'antigènes, les monocytes/macrophages, la néo-angiogenèse, les molécules d'adhésion, les cytokines pro-inflammatoires et les espèces réactives à l'oxygène (ROS) pourraient contribuer au développement d'un environnement inflammatoire. L'effet global des estrogènes sur l'inflammation dépend de leur influence non seulement sur les acteurs clés impliqués dans les maladies inflammatoires, mais aussi sur les cellules des tissus cibles.

Les expérimentations réalisées in vitro et sur des modèles animaux avaient indiqué que les estrogènes stimulaient la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B, en partie en inhibant la suppression des lymphocytes T et des lymphocytes B. À l'inverse, des taux élevés d'estrogènes induisent une régulation négative des lignées de lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse. De ce fait, si les lymphocytes B sont les acteurs majeurs dans une maladie auto-immune donnée, les estrogènes pourraient promouvoir un désordre lorsque les lymphocytes B auto-agressifs sont déjà développés, alors que des taux élevés d'estrogènes devraient éteindre l'initiation de la maladie. Ces données pourraient expliquer pourquoi les maladies dépendant du lymphocyte B, telles que le LES, se développent chez les femmes durant leurs années d'activité génitale ou bien à la fin de la grossesse ou après celle-ci [4].

Par ailleurs, si les lymphocytes T cytotoxiques jouent le rôle le plus important, le début de la maladie serait retardé jusqu'à la fin de l'activité génitale ou à la période de post-ménopause, lorsque les estrogènes sont en déclin alors que l'auto-immunité dépendant du lymphocyte T est encore conservée [4].

Les lymphocytes T naifs se différencient soit en Th1, soit en Th2, selon les cytokines secrétées par les cellules dendritiques en réponse à une stimulation antigénique spécifique [28]. Les lymphocytes Th1 sont connus pour être des composants essentiels dans la PR, alors que les Th2 sont typiquement incriminés dans le LES. Des taux élevés d'estrogènes dépriment les réponses médiées par les lymphocytes Th1 et stimulent les réponses immunologiques médiées par le Th2. Les cellules Th2, à l'inverse des Th1, produisent essentiellement de l'IL-4, -5, -10 et -13 qui favorisent les réponses des isotypes d'anticorps IgG, IgA et IgE, ce qui explique l'amélioration des maladies telles que la PR, maladies médiées par le Th1 durant la grossesse alors que les maladies médiées par le Th2, dont le LES, semblent s'aggraver pendant la grossesse (Tableau 2) [29].

Enfin, il a été observé que la concentration au niveau synovial d'estrogènes libres tend à être plus élevée chez les patients PR versus les témoins. Les niveaux synoviaux d'estrogènes sont significativement élevés comparativement aux androgènes, alors que

Tableau 2

Effets des estrogènes sur les systèmes immunitaire et vasculaire.

Système	Principaux effets
Immunitaire	Augmente la production d'auto-anticorps Atténue l'inhibition des lymphocytes B par les lymphocytes T Déprime la réponse médiée par le Th1
Vasculaire	Diminue les molécules d'adhésion (sICAM, VCAM, E and P-sélectines) Diminue la production de ROS Diminue le NF-κB Diminue l'expression cellulaire de cytokines par les monocytes humains dérivés des macrophages Augmente la nitric oxide synthétase Augmente la néo-angiogenèse

NF-κB : *nuclear factor-kappa B*; ROS : espèces réactives à l'oxygène; sICAM : soluble intracellular adhesion molecule; VCAM : *vascular cell adhesion molecule*.

ceux des androgènes sont nettement réduits [30]. Il est supposé que ce déséquilibre est probablement dû à une activité aromatasé augmentée chez les patients atteints de PR comparés aux témoins.

La concentration élevée observée dans le liquide synovial de PR dans les deux sexes est caractérisée par la présence d'une forme hydroxylée, en particulier la 16 alpha-hydroxyestrogène, qui est une hormone endogène mitogène et proliférative [31]. À l'inverse des estrogènes 16 alpha-hydroxylés, les formes 2-hydroxylées inhibent les effets favorisant la croissance des estrogènes. Cette dernière forme a été retrouvée à des taux plus faibles dans les liquides synoviaux de PR. Donc, la conversion dose-dépendante en métabolites pro- ou anti-inflammatoires d'estrogènes pourrait appuyer le rôle des estrogènes (pro- ou anti-inflammatoires) durant le traitement hormonal substitutif (THS), selon la concentration locale de 16 alpha-hydroxyestrogène ou de 2-hydroxyestrogènes.

4. Estrogènes et athérosclérose

Il est bien établi que les femmes préménopausées ont un risque plus bas de maladie cardiovasculaire comparées à des hommes de même âge, et que cet avantage en faveur du sexe féminin disparaît après la ménopause, suggérant un rôle protecteur des hormones sexuelles contre les événements cardiovasculaires [32,33]. Bien que cette question ait été récemment débattue en se basant sur des essais cliniques de grande envergure [34,35], les effets biologiques potentiellement favorables des estrogènes sur le système cardiovasculaire sont largement reconnus. Les estrogènes possèdent de nombreux effets génomiques sur les cellules endothéliales, parmi lesquels la répression des gènes promoteurs d'athérosclérose et l'induction de gènes athéroprotecteurs [36].

En outre, l'inflammation joue aussi un rôle crucial dans le développement de maladie coronarienne. L'athérosclérose inclut un processus de migration monocyttaire dans les couches intima média des artères. Les molécules d'adhésion telles que la molécule d'adhésion soluble intracellulaire-1 (sICAM), la molécule d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM), les sélectines E et P sont d'importants facteurs d'inflammation, puisqu'ils médient l'adhésion leucocytaire et la migration au niveau de la paroi vasculaire. La circulation de ces molécules est fortement associée à l'athérosclérose et constitue un facteur de risque d'événements cardiovasculaires. Les monocytes recrutés au niveau de la paroi sous-endothéliale se différencient en macrophages et commencent à se lier à des lipoprotéines oxydées, induisant la formation de cellules spumeuses, qui constituent le composant essentiel des lésions athéromateuses et une source de cytokines pro-inflammatoires telles que le *tumor necrosis factor* (TNF-α), l'IL-6 et l'IL-1 [37].

Le déficit en estrogènes, de même que certaines lésions liées à l'âge au niveau cellulaires, sont associés à une augmentation du

taux d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). De plus, la substitution en estrogènes des souris ovariectomisées atténue la ROS induite par l'ovariectomie au niveau de la moelle osseuse [38]. Une des conséquences de l'augmentation de la production de ROS est représentée par l'activation de kinases cytoplasmiques redox-sensibles de la voie *nuclear factor-κB* (NF-κB) qui induit une rétro-régulation des gènes incriminés dans l'inflammation. Un des mécanismes par lesquels les estrogènes diminuent la génération de ROS et la phosphorylation de p66^{shc} – une protéine d'adaptation qui amplifie la production mitochondriale de ROS et influence la survie des souris – au niveau médullaire, se fait par un mécanisme non génomique, qui atténue la phosphorylation de la *redox-sensitive cytoplasmic kinase* PKCβ [39]. En dehors du mécanisme non génomique, l'inhibition du facteur de transcription du NF-κB par les estrogènes peut survenir aussi à travers un mécanisme d'interaction protéine-protéine.

Néanmoins, le rôle du THS chez les femmes ménopausées reste controversé. Les études *ex vivo* effectuées sur des cultures primaires de macrophages humains (HMDM) dérivés des monocytes provenant de femmes non ménopausées avaient montré une expression plus importante de cytokines pro-inflammatoires comparativement aux HMDM exposés continuellement aux hormones [40]. Des résultats divergents ont été observés sur les cellules HMDM de femmes ménopausées depuis longtemps, avec des effets anti-inflammatoires bénéfiques dépendant des niveaux du cholestérol *small dense low density lipoprotein*. Cette observation corrobore avec des observations cliniques suggérant que le traitement substitutif par estrogènes est bénéfique chez les femmes en préménopause, mais pouvant être nocif chez les femmes plus âgées, chez qui les interactions médicamenteuses sont à prendre en compte [41].

De plus, il existe une association inverse entre le sICAM-1 et les estrogènes parmi les patientes ménopausées recevant un traitement par estrogène, ce qui indique que les estrogènes possèdent un effet anti-inflammatoire à des taux pharmacologiques [42]. Malgré l'existence d'évidences concernant l'effet anti-inflammatoire des estrogènes sur le système vasculaire, il persiste un manque de connaissance sur le rôle de cette hormone une fois le processus d'athérosclérose établi. Parallèlement aux effets des cytokines et des molécules d'adhésion, les estrogènes augmentent également la fonction de vasodilatation endothéliale via un mécanisme non génomique, qui favorise l'activité de l'oxyde nitrique endothélial (NO) synthétase et la disponibilité du NO [43].

La néo-angiogenèse est un autre élément important dans l'inflammation, et il est démontré qu'elle est régulée par les estrogènes. De plus, les estrogènes en présence de TNFα potentialisent le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) TNF-induit. Ces données pourraient expliquer pourquoi le traitement par estrogène pourrait jouer un rôle protecteur chez les femmes sans athérosclérose, mais en présence d'inflammation chronique, pourrait entraîner la déstabilisation des plaques d'athérosclérose [44].

En se basant sur les données précédentes, on pourrait conclure que les estrogènes ont un effet bénéfique sur certains aspects de la maladie cardiovasculaire, mais peuvent être délétères sur les autres mécanismes incriminés dans les événements cardiovasculaires (Tableau 2). Il semble que pour le système cardiovasculaire, la dose et le moment de l'administration d'estrogènes pourraient déterminer le devenir final de la maladie.

5. Estrogènes et arthrose

La prévalence de l'arthrose est plus importante chez les femmes comparées aux hommes, cette prévalence augmente considérablement après la ménopause. De plus, et avec le même degré de progression radiographique, l'arthrose est plus symptomatique chez les femmes. La forte augmentation de prévalence de l'arthrose

Tableau 3

Effets des estrogènes sur l'articulation et les structures péri-articulaires.

Tissu	Principaux effets
Cartilage	Augmente la synthèse des PG/glycosaminoglycanes Diminue le NF-κB, iNOS, COX-2, ROS Régule la concentration intracellulaire en calcium Diminue les dommages cartilagineux Diminue l'expression de cyclooxygénase-2 mRNA Les fortes doses augmentent la dégradation de PG et la production de métalloprotéases
Os sous-chondral (OS)	Régule la croissance osseuse et le remodelage de l'OS Contrôle le développement et le fonctionnement de l'OS Régule la production et la minéralisation de la matrice Réduit la formation d'os et d'ostéophytes marginaux chez les singes OVX Diminue la probabilité à l'IRM d'usure osseuse chez les femmes
Synoviale	Augmente les niveaux synoviaux des différents composants de la voie IGF chez l'animal Inverse le développement d'arthrite auto-immune chez la souris Diminue les taux sériques de FR, anti-ADNn et anticollagène type 2 chez la souris
Muscles	Améliore la prolifération et la différenciation de myoblastes Diminue l'apoptose cellulaire musculaire Inverse le dysfonctionnement contractile musculaire chez les rats Diminue l'atrophie musculaire et les niveaux de calpaïne chez les rats Améliore la performance et la structure musculaire chez les femmes
Ligaments	Effets contradictoires sur les propriétés mécaniques du LCA sur des modèles animaux Les taux élevés durant le cycle menstruel ont été associés à des ruptures du LCA chez les jeunes femmes

Modifié à partir de la référence [11].

LCA : ligament croisé antérieur; COX-2 : cyclo-oxygénase-2; IGF : *insulin-like growth factor*; iNOS : *inducible nitric oxide synthase*; IRM : imagerie par résonance magnétique; OVX : ovariectomisée; PG : protoglycane; FR : facteur rhumatoïde; anti-ADNn : anti-ADN natif.

chez les femmes ménopausées, qui est associée à la présence de récepteurs à l'estrogène (RE) au niveau articulaire [12,14,15] suggère un lien entre l'arthrose et la fonction ovarienne.

Plusieurs études avaient fourni des données importantes sur les effets du déficit en estrogène sur les composants cellulaires de l'articulation, en culture cellulaire ou bien en modèle animal et humain. Bien que la plupart des études se sont concentrées sur l'effet des estrogènes sur le cartilage articulaire, le déficit en estrogènes affecte aussi d'autres tissus au cours de l'arthrose, tels que l'os sous-chondral, la synoviale, les muscles périarticulaires, les ligaments et la capsule articulaires [11] (Tableau 3). Cette association indique un rôle potentiellement protecteur des estrogènes contre le développement de l'arthrose. En effet, les études récentes *in vitro*, *in vivo*, génétiques et cliniques avaient mis la lumière sur ces interactions.

Les modèles animaux avaient montré que l'ovariectomie (OVX) pouvait induire des dommages articulaires et que les animaux privés de REα développaient des ostéophytes plus importants de même qu'une plaque sous-chondrale latérale plus fine [45,46]. De plus, le manque en estrogène augmente le remodelage de l'os sous-chondral, et ce remodelage osseux a été suggéré pour induire finalement des modifications arthrosiques [47]. Cependant, les résultats obtenus des modèles décrits plus haut pourraient rendre difficile l'interprétation de certaines données, en termes de l'effet de la déplétion en estrogènes sur l'altération articulaire, pour savoir s'il s'agit d'un effet de l'hormone elle-même ou bien d'un effet indirect à travers l'atteinte de l'os sous-chondral [48].

Dans cette optique, le lapin a été proposé comme modèle adéquat pour effectuer ce genre d'études [48]. Dans ce cadre, certains auteurs avaient démontré que les lapins OVX ne souffraient pas de perte osseuse et ont proposé cet animal afin de servir de modèle pour étudier l'effet direct des estrogènes sur le cartilage [48,49]. Il est intéressant de noter que ces auteurs avaient constaté des anomalies légères dans la structure articulaire de même que des scores Mankin plus élevés, sur des lapins matures OVX de 22 semaines. Ces lapins n'avaient pas développé de changements significatifs concernant la densité minérale de l'os sous-chondral comparés aux témoins, ce qui indique un rôle protecteur des estrogènes sur le cartilage articulaire à travers une action directe et indirecte [48].

Les études *in vivo* avaient montré que le rôle chondroprotecteur direct des estrogènes pourrait être dû en partie à la synthèse de glycosaminoglycane, qui sont un constituant important du tissu conjonctif [50]. Les estrogènes inhibent aussi l'expression de l'ARNm de la cyclo-oxygénase-2 au niveau des chondrocytes articulaires bovins de même qu'au niveau d'autres tissus, cet effet a été attribué à une protection contre les dommages chondrocytaires induits par le ROS [51,52]. Des expérimentations *in vitro* effectuées sur des chondrocytes avaient suggéré que non seulement les estrogènes, mais aussi le raloxifène pouvait avoir un rôle potentiellement chondroprotecteur dans l'arthrose [53]. Les chondrocytes humains cultivés en présence d'interleukine-1 bêta (IL-1 β) avait montré que l'IL-1 β avait entraîné une diminution significative des niveaux de protéoglycane et une augmentation des métalloprotéases (MMP-3) et de NO. Par ailleurs, lorsque les cellules étaient incubées avec du raloxifène, cela entraînait une augmentation significative et dose-dépendante des protéoglycane et une réduction de MMP-3 et de NO induits par l'IL-1 β . Une *Nitric Oxide Synthetase* (iNOS) inducible a été exprimée de façon importante par les chondrocytes stimulés par l'IL-1 β , et le raloxifène diminuait de façon très significative l'expression génétique d'iNOS, ce qui indique un effet protecteur des SERMs sur le cartilage [53].

À l'inverse, certains auteurs avaient postulé que les estrogènes pouvaient avoir aussi un effet délétère sur le métabolisme du chondrocyte [54,55]. Cette constatation est basée sur les données retrouvées chez les jeunes lapins OVX qui avaient reçu soit une substitution systémique en estrogène [54] ou bien une administration intra-articulaire d'estrogènes [55]. Contre toute attente, ces animaux avaient développé une altération articulaire. Au niveau cellulaire, il a été démontré que les doses élevées d'estrogènes avaient un effet sur la dégradation des protéoglycane et la production des métalloprotéases, les deux dépendant de l'IL-1 β [56]. Donc, nous pouvons conclure que les taux élevés et bas d'estrogènes peuvent être délétères sur la balance normale des articulations, et l'effet final dépend de la concentration en œstradiol au niveau du microenvironnement cartilagineux.

L'application de ces expérimentations sur les humains est elle aussi contradictoire. Les polymorphismes du gène RE α et l'arthrose radiographique du genou ont été étudiés dans différentes populations avec des résultats contradictoires [57]. Cependant, les études observationnelles avaient démontré un effet de la substitution en estrogènes sur certains types d'arthrose, et que la supplémentation en estrogènes diminuait la sévérité de l'arthrose, particulièrement celle de la hanche [58]. En accord avec ces données, une étude précédente [59] avait analysé la prévalence et le risque de développer une arthrose à chaque site selon le statut de remplacement hormonal. Les auteurs avaient retrouvé un triple effet protecteur pour l'arthrose du genou définie par la présence d'ostéophytes, et un double effet protecteur mais non significatif pour l'arthrose des interphalangiennes distales. Cependant, aucun effet n'a été retrouvé au niveau des métacarpophalangiennes. À l'opposé, une étude récente avait indiqué que d'une façon dose-dépendante, l'estrogène induit une inflammation de l'articulation temporomandibulaire via une inflammation NF- κ B [60].

Alors que le télopeptide du collagène type I compte pour environ 90% de la matrice organique osseuse, le collagène de type II est un constituant organique majeur du cartilage. La perturbation de l'intégrité structurale du cartilage est la constatation histologique majeure dans l'arthrose et dans la PR. Après la dégradation du cartilage, des fragments du télopeptide C-terminal du collagène type II (CTX-II) sont libérés dans la circulation sanguine et sécrétés dans les urines. Certains auteurs avaient évalué les concentrations en CTX-II urinaire chez les hommes sains et les femmes âgées de 20 à 87 ans, et l'influence de la ménopause et du THS sur ces taux. Ils ont retrouvé que la concentration en CTX-II chez les femmes ménopausées était plus élevée que chez des femmes non ménopausées de même âge, mais significativement plus faible chez les femmes recevant un THS [61]. Ces résultats suggèrent que ce produit de la dégradation du collagène pourrait être utilisé comme biomarqueur de la progression de l'arthrose chez les femmes ménopausées, et que le THS protège des dommages cartilagineux induits par le déficit en estrogènes.

Toutes ces observations indiquent que la concentration en estrogènes et la localisation du cartilage doivent être prises en compte afin de comprendre l'effet double des estrogènes sur l'homéostasie chondrocytaire. De plus, l'ajout de progestérone aux estrogènes dans le THS pourrait contrebalancer les effets bénéfiques des estrogènes seuls sur le cartilage [62].

6. Remarques finales

Depuis l'étude WHI, l'intérêt pour les estrogènes et du THS chez les femmes ménopausées a été fortement diminué. De ce fait, et malgré les effets secondaires multiples du THS sur l'endomètre, le sein et le système cardiovasculaire dans la ménopause tardive, il n'y a aucun doute concernant les effets bénéfiques des estrogènes sur les différents organes, particulièrement chez les femmes présentant une ménopause précoce. Cependant, plusieurs questions concernant la concentration optimale pour promouvoir les effets positifs sur les tissus articulaires et les doses appropriées ainsi que le moment optimal pour l'administration d'estrogènes selon la pathologie, doivent être clarifiées.

Au niveau cellulaire, l'expression de RE basée sur l'environnement et le métabolisme intracellulaire doit être prise en compte lors de l'évaluation de l'effet global de cette hormone. Un analogue d'estrogènes spécifique de site, capable de déclencher une réaction moléculaire précise afin d'obtenir un effet positif particulier devrait être très utile, mais tant que cela n'est pas encore possible, d'autres études fondamentales et cliniques sont encore nécessaires.

7. Pistes

L'avenir de la recherche consiste à :

- évaluer la dose optimale et le moment d'administration des estrogènes afin de favoriser les effets positifs sur les tissus articulaires chez des patients particuliers présentant une arthrose de la ménopause précoce ;
- déterminer l'efficacité des estrogènes chez les patientes présentant une arthrose de la post-ménopause, particulièrement celles avec une ostéoporose associée ;
- conduire des essais cliniques dont le but sera d'analyser l'efficacité des SERMs chez les patientes présentant une arthrose et une ménopause précoce ainsi qu'une ostéoporose ou une masse osseuse basse ;
- évaluer les effets des estrogènes ou du THS au long cours sur la fréquence du remplacement prothétique chez les patientes avec une arthrose de la post-ménopause.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions le Dr G. Herrero-Beaumont et le Dr J.A. Román-Blas, de l'unité de recherche sur l'os et les articulations, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Espagne, pour leur lecture critique et leurs commentaires.

Références

- Pettersson K, Gustafsson JA. Role of estrogen receptor beta in estrogen action. *Annu Rev Physiol* 2001;63:165–92.
- Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* 1999;20:358–417.
- Cutolo M, Wilder RL. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:825–39.
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007;28:521–74.
- Michet Jr CJ, McKenna CH, Elveback LR, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985;60:105–13.
- Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:769–81.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778–99.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, et al. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040–5.
- Menasce LP, White GR, Harrison CJ, et al. Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics* 1993;17:263–5.
- Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4258–65.
- Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther* 2009;11:241.
- Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, et al. Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:560–6.
- Braidman IP, Hainey L, Batra G, et al. Localization of estrogen receptor beta protein expression in adult human bone. *J Bone Miner Res* 2001;16:214–20.
- Dietrich W, Haitel A, Holzer G, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovia. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:512–7.
- Sciore P, Frank CB, Hart DA. Identification of sex hormone receptors in human and rabbit ligaments of the knee by reverse transcription-polymerase chain reaction: evidence that receptors are present in tissue from both male and female subjects. *J Orthop Res* 1998;16:604–10.
- Kahlert S, Grohe C, Karas RH, et al. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:373–8.
- Bord S, Horner A, Beavan S, et al. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2309–14.
- Driscoll MD, Sathya G, Muyan M, et al. Sequence requirements for estrogen receptor binding to estrogen response elements. *J Biol Chem* 1998;273:29321–30.
- Pike AC. Lessons learnt from structural studies of the oestrogen receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:1–14.
- Koide A, Zhao C, Naganuma M, et al. Identification of regions within the F domain of the human estrogen receptor alpha that are important for modulating transactivation and protein-protein interactions. *Mol Endocrinol* 2007;21:829–42.
- Weigel NL, Zhang Y. Ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *J Mol Med* 1998;76:469–79.
- Britton DJ, Scott GK, Schilling B, et al. A novel serine phosphorylation site detected in the N-terminal domain of estrogen receptor isolated from human breast cancer cells. *J Am Soc Mass Spectrom* 2008;19:729–40.
- Smith CL. Cross-talk between peptide growth factor and estrogen receptor signaling pathways. *Biol Reprod* 1998;58:627–32.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056–61.
- Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann NY Acad Sci* 1999;876:131–43.
- Cutolo M, Straub RH, Bijlsma JW. Neuroendocrine-immune interactions in synovitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:627–34.
- Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:152–5.
- Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1357–66.
- Doria A, Iaccarino L, Arienti S, et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol* 2006;22:234–41.
- Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2597–605.
- Cutolo M, Villaggio B, Serio B, et al. Synovial fluid estrogens in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2004;3:193–8.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991;20:47–63.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016–37.
- 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.
- Grady D, Applegate W, Bush T, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 1998;19:314–35.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801–11.
- Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191–203.
- Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 2007;282:27285–97.
- Almeida M, Han L, Ambrogini E, et al. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF-kappaB in osteoblastic cells via a PKCbeta/p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens. *Mol Endocrinol* 2010;24:2030–7.
- Kramer PR, Kramer SF, Guan G. 17 beta-estradiol regulates cytokine release through modulation of CD16 expression in monocytes and monocyte-derived macrophages. *Arthritis Rheum* 2004;50:1967–75.
- Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH, et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol* 2010;206:217–24.
- Karim R, Stanczyk FZ, Hodis HN, et al. Associations between markers of inflammation and physiological and pharmacological levels of circulating sex hormones in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:785–90.
- Kim KH, Bender JR. Membrane-initiated actions of estrogen on the endothelium. *Mol Cell Endocrinol* 2009;308:3–8.
- Florian M, Florianova L, Hussain S, et al. Interaction of estrogen and tumor necrosis factor alpha in endothelial cell migration and early stage of angiogenesis. *Endothelium* 2008;15:265–75.
- Ma HL, Blanchet TJ, Peluso D, et al. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:695–700.
- Sniekers YH, van Osch GJ, Ederveen AG, et al. Development of osteoarthritic features in estrogen receptor knockout mice. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1356–61.
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R152.
- Castaneda S, Largo R, Calvo E, et al. Effects of estrogen deficiency and low bone mineral density on healthy knee cartilage in rabbits. *J Orthop Res* 2010;28:812–8.
- Castaneda S, Calvo E, Largo R, et al. Characterization of a new experimental model of osteoporosis in rabbits. *J Bone Miner Metab* 2008;26:53–9.
- Oestergaard S, Sondergaard BC, Hoegh-Andersen P, et al. Effects of ovariectomy and estrogen therapy on type II collagen degradation and structural integrity of articular cartilage in rats: implications of the time of initiation. *Arthritis Rheum* 2006;54:2441–51.
- Morriset S, Patry C, Lora M, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in bovine chondrocytes in culture by interleukin 1alpha, tumor necrosis factor-alpha, glucocorticoids, and 17beta-estradiol. *J Rheumatol* 1998;25:1146–53.
- Claassen H, Schunke M, Kurz B. Estradiol protects cultured articular chondrocytes from oxygen-radical-induced damage. *Cell Tissue Res* 2005;319:439–45.
- Tinti L, Nicolini S, Lamboglia A, et al. Raloxifene protects cultured human chondrocytes from IL-1beta induced damage: a biochemical and morphological study. *Eur J Pharmacol* 2011;670:67–73.
- Rosner IA, Goldberg VM, Getzy L, et al. Effects of estrogen on cartilage and experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:52–8.
- Tsai CL, Liu TK. Estradiol-induced knee osteoarthrosis in ovariectomized rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 1993;291:295–302.
- Richette P, Dumontier MF, Francois M, et al. Dual effects of 17beta-oestradiol on interleukin 1beta-induced proteoglycan degradation in chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2004;63:191–9.
- Riancho JA, Garcia-Ibarbia C, Gravani A, et al. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:927–33.

- [58] Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194–204.
- [59] Spector TD, Nandra D, Hart DJ, et al. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women? The Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 1997;56:432–4.
- [60] Kou XX, Wu YW, Ding Y, et al. 17beta-estradiol aggravates temporomandibular joint inflammation through the NF-kappaB pathway in ovariectomized rats. *Arthritis Rheum* 2011;63:1888–97.
- [61] Garnero P, Conrozier T, Christgau S, et al. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:939–43.
- [62] Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, et al. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:811–8.