

## **Fondements et principes de la reproduction humaine**

M. Étienne-Émile BAULIEU, membre de l'Institut  
(Académie des Sciences), professeur

### **I. COURS DU COLLÈGE DE FRANCE**

#### **1. De la gérontologie à la gériatrie (suite) : problèmes fondamentaux et leurs applications** (cours professé à l'Hôpital Broca — Janvier-Février 1998)

Les cours ont, comme l'année précédente, été organisés à l'Hôpital Broca, grâce à l'amabilité du Professeur Françoise Forette et de la Direction de l'hôpital. Ils ont été suivis par un très grand nombre d'étudiants, de médecins et de biologistes, et par des auditeurs simplement désireux de mieux comprendre les composantes et les conséquences de l'accroissement de la longévité. On peut considérer qu'il devrait entraîner des modifications de l'humanité parmi les plus importantes qui aient jamais été enregistrées. Successivement ont été analysés les nouvelles acquisitions en matière de génétique du vieillissement ; l'apoptose et les « death factors » ; le rôle des cytokines ; les neurones du cerveau âgé, leur biologie cellulaire et la mémoire ; l'endocrinologie et la neuro-endocrinologie du vieillissement ; le stress et les hormones sexuelles.

Nous avons indiqué dans notre exposé du cours de l'année dernière (Annuaire du Collège de France, 1997, p. 397-406), l'essentiel des problèmes théoriques qui se posent actuellement pour mieux comprendre le (ou les) déterminisme(s) de la longévité et du vieillissement. Nous avons développé cette année certains aspects particuliers, en analysant de près les expériences de génétique réalisées chez les invertébrés (nématode, drosophile en particulier) et leur signification pour mieux comprendre la longévité chez les animaux supérieurs. La théorie faisant appel à des gérontogènes spécifiquement responsables de la durée de vie des organismes a été discutée : la multiplicité des facteurs influençant la longueur de la vie fait plutôt penser à un effet global multiparamétrique qu'à une incitation programmée au niveau d'un seul ou quelques gène(s). La nature même des gènes mis en cause dans les espèces inférieures, étudiée en détail sur le plan structural par les méthodes actuelles de la biologie moléculaire, confirme ce point de vue, les

protéines en jeu étant apparentées à des enzymes, à des récepteurs ou à des molécules d'information (comme les hormones, les facteurs de croissance ou les neurotransmetteurs) qui s'insèrent éventuellement chez les animaux supérieurs dans un ensemble métabolique en rapport nécessaire avec l'environnement. Le cours a traité en particulier des rapports entre l'apoptose et ses composantes programmées amenant à la mort cellulaire, pour le bien (sélection, développement) ou le moins bien (vieillesse) des organismes.

Les cytokines, et en particulier les interleukines VI (augmentée), I et II (déficitaires), ont été étudiées dans le cadre du vieillissement. Nous avons longtemps discuté des notions nouvelles réduisant l'importance de l'inéluctable mort neuronale précoce, et au contraire insisté sur les déficits fonctionnels, compensables « thérapeutiquement » en partie au moins.

Les séminaires qui ont porté sur les lésions de l'ADN au cours du vieillissement, et sur les déficits neuro-endocriniens ont complété ces aspects du cours. Un domaine particulièrement analysé a été celui des évolutions neurodégénératives du cerveau, y compris celles menant à la maladie d'Alzheimer dont les corrélats endocriniens sont impressionnants — l'effet protecteur des œstrogènes, déjà évoqué l'an dernier étant confirmé par les plus récentes études. Au plan des hormones, ce sont particulièrement l'hormone de croissance et la DHEA qui ont été discutés. Pour la première (« GH »), protéine difficile à administrer, c'est au niveau des molécules effectrices (type IGF1) et régulatrices (GRH et molécules de synthèse régulatrices de la production hypophysaire de l'hormone de croissance — sécrétagogues), que les efforts sont les plus intéressants, non seulement scientifiquement, mais aussi dans la perspective de traitement d'un déficit dû à l'âge. Pour la DHEA, les effets « périphériques » sont de mieux en mieux connus, au niveau de la peau, des muscles, des os, du système immunitaire, etc.

Enfin le cours a traité de l'importance d'une prise en considération globale de ce que j'appelle, à l'aube d'un nouveau millénaire, une « révolution négligée ».

Peu fétichiste, je ne vois *a priori* dans l'an 2000 aucun seuil particulier — mais ce simple rappel numérique peut, grâce à quelques éclats célébratifs, faire mieux prendre conscience de la singularité du règne de *l'homo sapiens*, pas si sage que cela au demeurant, mais tellement intelligent !

Destin unique, semble-t-il, et certainement minuscule au regard des forces en mouvement dans l'univers. Une pichenette suffirait à effacer l'homme et toute espèce de vie sur notre terre. En attendant, cette vie continue, étrangement plus résistante que des constructions minérales qui s'usent au froid, au vent, aux chocs... La vie implique et intègre la reproduction et la mort, ce qui lui assure une meilleure continuité par l'adaptation grâce à la sélection darwinienne des espèces qui peuvent ainsi aller plus loin selon le mécanisme évolutionniste. L'homme est-il la plus achevée des créatures vivantes : qui le sait ?

Deux révolutions s'opèrent sans qu'il n'y ait de têtes au bout des piques ni de rivières ensablées : elles nous concernent chacun et tous, et s'accomplissent à grande vitesse.

L'une est déjà banalisée : à la suite des progrès de l'électronique et de l'informatique, la *révolution de la communication* modifie et modifiera du tout au tout les modalités et donc les conditions de travail, les rythmes de vie, le rapport aux autres. On ne s'y intéresse pas assez, en particulier dans notre pays, bien que les études et les recherches de référence soient nombreuses et accessibles.

L'autre est presque totalement méconnue, en tous cas négligée, la *révolution de la longévité*, qui s'avance à grands pas, sans faire tout le bruit que mériterait une modification globale de l'humanité, qui remet en cause le déroulement de la vie de chacun et les questions sociales et économiques de toutes les sociétés. A l'orée du XXI<sup>e</sup> siècle, nous attendons la génération des « baby boomers » qui va, aux alentours de 2030, provoquer un véritable pic du vieillissement.

En matière de durée de vie, l'homme a déjà bien réussi. Contrairement à la plupart des espèces, il survit longtemps après la période (limitée à 50 ans chez la femme) de la reproduction biologiquement utile à la sélection naturelle. Au cours des 100 dernières années, la longévité moyenne des hommes et des femmes des pays industrialisés a été prolongée de plus de 25 ans : rien de plus compréhensible car les femmes en couche, les nouveau-nés prématurés, les vieillards atteints de pneumonie ne meurent plus, et beaucoup d'autres maladies ont été éradiquées ou peuvent être traitées. La progression est et sera encore plus spectaculaire dans les pays en développement, où l'hygiène et le niveau de vie sont encore insuffisants. Ce qui devrait étonner davantage, c'est que l'accroissement de la durée de vie continue toujours dans nos pays « avancés », alors qu'il n'y a pas de transition spectaculaire ni en médecine ni dans la distribution des ressources entre les riches et les pauvres. Par exemple depuis 1970, en France, l'espérance de vie s'est encore accrue de presque une année tous les quatre ans. Quelle que soit l'explication, rien n'indique que le phénomène ne se poursuivra pas, ici et dans les pays du « Sud » (où l'on n'en pourra juger clairement qu'une fois le sous-développement surmonté).

Cette augmentation de la longévité se répercute directement sur la taille de la population : la démographie ne s'accroît pas seulement des naissances, mais aussi des décès évités. La maîtrise de la reproduction devient plus indispensable que jamais, car elle est un des seuls moyens permettant que la croissance de la population reste compatible avec le niveau des ressources d'une collectivité et que le niveau de vie de chacun puisse se maintenir au cours des générations à venir. Même les Académies des Sciences de très nombreux pays, regroupées sur le plan international pour étudier un document « For a sustainable consumption » ne cite pas le problème de l'allongement de la longévité. Que vont faire les gens âgés ? Comment peuvent-ils se rendre utiles ? Comment assurer l'équilibre financier et économique de cette nouvelle pyramide des âges ?

Reprenons un instant le problème à la base. On admet généralement qu'à chaque espèce correspond une limite assez précise de durée de vie, comme si une détermination génétique la rendait irrévocable. Ce concept paraît d'autant plus évident que des expériences de génétique, en particulier chez des êtres vivants assez simples comme le ver nématode *Caenorhabditis elegans*, aussi bien que l'arbre généalogique de Jeanne Calmant, semblent le vérifier. Et pourtant : les travaux avec des mouches drosophiles et des rongeurs montrent que l'on peut allonger la durée de leur vie en diminuant leur ration calorique, et d'autres chez les poissons indiquant que la longévité change avec la température de l'eau. Rien ne prouve que, chez l'homme, une horloge centrale définisse précisément la durée d'une vie humaine. Selon le cas, un organe, un système de régulation, un métabolisme est modifié avec le temps, ce qui a un retentissement éventuellement critique pour l'ensemble de l'organisme. L'influence du milieu, celle de la « niche écologique » prise au sens large (habitat, alimentation, activités physiques et mentales), semblent déterminante pour accélérer ou retarder l'« usure » des mécanismes cellulaires, pour empêcher les cellules de se renouveler et d'assurer les éléments nécessaires à la survie de l'ensemble du corps.

En d'autres termes, on peut espérer une vie prolongée, en bonne santé, avec un fonctionnement cérébral préservé, à condition que l'on découvre les produits et les conditions permettant de maintenir nos mécanismes biologiques fondamentaux, ceux d'ordre général ainsi que ceux de chaque organe ou fonction métabolique. Or il y a peu de travaux biologiques et médicaux qui cherchent à faire que cette vie supplémentaire de 10, 20 ou 30 ans qui s'annonce pour le XXI<sup>e</sup> siècle soit vécue par des personnes en bonne santé.

Mais alors... Les individus sont-ils véritablement disposés à vivre plus longtemps ? La société est-elle prête à faire que cette existence prolongée soit à la fois profitable à chacun et à l'ensemble ? Bien des changements sont à prévoir du seul fait de l'accroissement de la longévité. Ils se conjugueront sans nul doute à ceux de la révolution informatique en cours, qui bouleversent les conditions de la vie active et partant toute l'existence de chacun. Les phases successives de l'existence, — 1) études, 2) travail plus ou moins pénible et mal ressenti parce que considéré comme une obligation à durée déterminée, 3) retraite — exclusion à l'écart de la vie de la cité — seront modifiées et cette séquence apparemment immuable sera bouleversée dans des délais plus proches qu'on ne l'imagine.

Ajouter des années à la vie n'est acceptable pour le plaisir et le bien de chacun et de tous que si l'on résout deux séries de problèmes.

1) L'essentiel est d'abord d'assurer un bon état physique au sens large du terme, évitant au maximum les handicaps, afin de jouir personnellement de l'existence et pouvoir partager une vie familiale et collective. Tout particulièrement, les efforts doivent porter sur le système nerveux central : ses altérations sont désastreuses pour l'individu et l'entourage. Il faut absolument empêcher ses fonctions de régresser pour parvenir à ce que chacun puisse transmettre et toute

la société profiter de la mémoire d'une longue expérience. La « sagesse africaine » valorise l'expérience des anciens plus que ne le font nos sociétés.

2) Il faut inventer les modalités sociales qui assurent aux personnes âgées une vie intégrée à la société. Certaines activités utiles demandent moins de force physique mais plus d'expérience. Il faut supprimer (optionnellement) la barrière de la retraite et cette mise à l'écart décidée par la date de naissance, qui enlève le droit d'agir et impose d'être incapable, au point de modifier la personnalité et l'idée que chacun a de lui-même.

Faciliter cette nouvelle partie de la vie aura des conséquences radicales et remettra en cause notre fonctionnement social : au travail, pourra-t-on continuer à faire progresser les gens à l'ancienneté ? Comment partager les responsabilités entre les plus jeunes et les anciens ? Comment créer des activités différenciées qui s'adaptent aux capacités de chacun, à sa compétence, à ses désirs nouveaux ? Comment la réintégration dans la vie sociale des personnes âgées qui le désirent peut-elle être bénéfique pour la société ? Cette réintégration ne sera souhaitée que par une minorité, tant est ancienne l'habitude de se reposer après « une vie de dur labeur », tant ont été insuffisants jusqu'à présent les efforts de meilleure santé pour les personnes d'âge. Mais l'espoir est permis : cette homogénéisation de la société, intégrant dans la vie active les années les plus tardives, est peut être ce qui caractérisera le nouveau millénaire qui s'annonce.

## **2. Communications Hormonales. Reproduction Humaine** (cours professé au Collège de France (Février-Mars 1998))

A. Une première partie, essentiellement biologique et physiologique, a traité de deux domaines. Le premier concerne les effets inattendus mais éventuellement de grand intérêt médical, des médicaments immunosuppresseurs tel que le macrolide « tacronimus » (FK506). Ils se lient à des protéines particulières, dénommées immunophilines, dont l'interaction avec des cibles moléculaires encore incomplètement connues provoquent la(les) réponse(s) cellulaire(s). Les aspects moléculaires, en particulier la description de « nouvelles » protéines associées aux immunophilines décrites dans notre laboratoire, ont été rapportés, ainsi que des effets sur l'activité de certaines hormones stéroïdes et la réparation de formations nerveuses lésées. La distribution tissulaire et cellulaire des immunophilines, y compris celle clonée par notre équipe (FKBP59/52), suggère un très remarquable potentiel de propriétés pharmacologiques pour leurs ligands (de synthèse, et en particulier analogues sans propriété immunosuppressive).

L'autre domaine a concerné les récepteurs des hormones stéroïdes et tout particulièrement une méthodologie nouvelle pour étudier l'interaction du récepteur des glucocorticostéroïdes à l'élément génétique correspondant (GRE) en se basant sur un modèle d'équilibre entre monomère et dimère du récepteur (Ségard-Maurel *et al.*, *Biochemistry*, 1996, 35, 1634).

B. Stress et sexe. Les systèmes hormonaux impliqués dans les réponses aux stress physiologiques et pathologiques sont de mieux en mieux connus. Il en est de même des effets secondaires, en général dépressifs, au niveau des régulations en jeu dans les fonctions sexuelles. L'activité de stéroïdes comme la DHEA et celle de molécules anticorticostéroïdes tel que le RU486 permet de mieux comprendre les défauts enregistrés en rapport avec la reproduction et au cours du vieillissement.

De plus les activités neurobiologiques de la DHEA doivent être pris en compte parmi les conséquences de son déficit au cours du vieillissement (Fig. 1), et a contrario pendant son administration, ce que résume la Fig. 2.

C. Les recherches prioritaires en santé sexuelle et de la reproduction ont été discutées, en tenant compte en particulier des orientations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui ont été soulignées et replacées dans le contexte mondial.

Nous avons souligné que les méthodes de contraception étaient encore imparfaites et la recherche médicale insuffisante.

En matière de contraception féminine, les méthodes hormonales orales ne sont pas utilisées par plus de 50 % des femmes, malgré leur efficacité et leur tolérance reconnues. Les produits à effet plus durable, essentiellement des injectables, n'ont

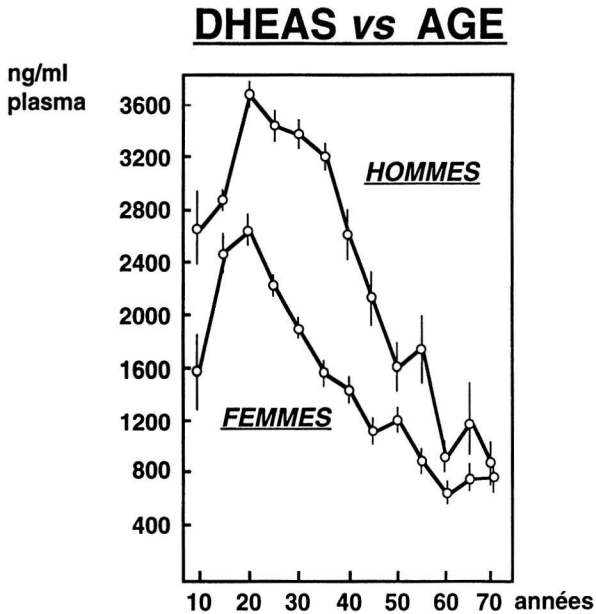


Figure 1 : Baisse du sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) avec l'âge chez l'homme et chez la femme à partir de la troisième décennie (d'après Orentreich *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 75, 1002).

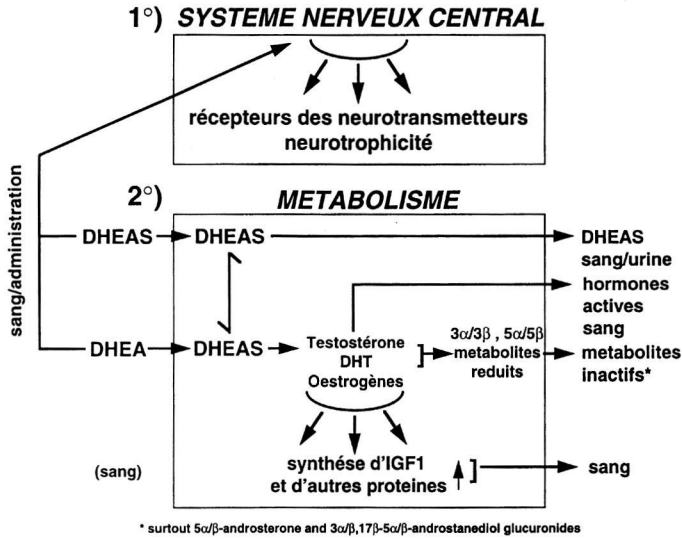
**DHEA(S) : DEUX SERIES D'ACTIVITES POSSIBLES (1°,2°)**

Figure 2 : Modes d'activité possibles de la déhydroépiandrosterone (DHEA) et de son sulfate (DHEAS). Deux compartiments sont indiqués, l'un au niveau de différents organes et surtout du foie où les stéroïdes sont métabolisés et provoquent des modifications des métabolismes organiques ; l'autre au niveau du système nerveux central, des activités étant médiées par modification allostérique des récepteurs de plusieurs neurotransmetteurs, et la DHEA(S) ayant aussi une activité de neurotrophicité de mécanisme inconnu (d'après Baulieu J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 3147).

pas été bien reçus par les femmes en Occident. Les nouvelles techniques de « contraception d'urgence » peuvent aider à pallier les limites des méthodes habituelles ou de leur emploi. L'acceptabilité du stérilet n'a pas progressé au rythme que laissaient espérer les progrès dans la sécurité et l'efficacité des nouvelles présentations (avec progestérone et sans cadre). Les futurs vaccins contraceptifs à durée contrôlable, qui sont encore loin d'être au point ; seront-ils mieux acceptés ? L'intervention immunologique recherchée au niveau de la fécondation pourrait être plus efficace que sur les composantes hormonales de la reproduction. Ajoutons que la protection contre les maladies sexuellement transmissibles (spécialement le VIH) reste au premier plan des préoccupations des femmes.

Du côté masculin, les préservatifs restent utiles en cas de relations occasionnelles, même s'ils sont loin de donner entière satisfaction. Les méthodes hormonales d'inhibition de la spermatogenèse progressent lentement ; si le principe d'un blocage par la progestérone de la fonction hypophysaire et sa compensation sur le plan androgénique sont au point, les contraintes de temps d'ordre biologique

et le contexte culturel limitent beaucoup leur intérêt potentiel. La mise au point d'un inhibiteur fonctionnel des spermatozoïdes, agissant sans délai et réversiblement, ne fait l'objet de presque aucune recherche.

Dans les deux sexes enfin, la stérilisation chirurgicale est très inégalement acceptée selon les cultures, et l'auteur de ces lignes ne lui accorderait une mention favorable que si sa réversibilité était facilement assurée, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Enfin nous avons préparé un colloque posant la question : « Contraception, contrainte ou liberté », dont les thèmes ont été débattus en partie dans notre cours (révolution démographique ; santé des femmes ; humanité vieillissante ; faiblesse de l'éducation ; rôle du SIDA ; aspects religieux et anthropologiques). Il devait se tenir en octobre à l'occasion de l'ouverture des nouvelles installations du Collège de France.

## II. SÉMINAIRES DU COLLÈGE DE FRANCE

### II.1. De la gérontologie à la gériatrie (suite) : problèmes fondamentaux et leurs applications (séminaires donnés à l'hôpital Broca)

— 19 Janvier : Professeur Jean CHAMBAZ, Université Paris VI et INSERM CJF 95.08 : « Interaction de l'apolipoprotéine E et du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer ».

— 26 Janvier : Docteur Ethel-Esther MOUSTACCHI, Institut Curie-Recherche : « Défaut de réparation de l'ADN lésé et vieillissement ».

— 2 Février : Professeur Andrea GENAZZANI, Université de Pise : « La ménopause et le système nerveux central : neurostéroïdes et contrôles neuro-endocrinologiques ».

— 9 Février : Professeur Fernand LABRIE, Université Laval, Québec : « L'homme vieillissant et la DHEA ».

### II.2. Communications hormonales de la reproduction humaine

(séminaires donnés au Collège de France)

— 16 Février : Professeur ROY G. SMITH, Merck Research Laboratories, (USA) : « Reversal of age-related decline in pulsatile growth hormone release by activation of a new receptor ».

— 23 Février : Professeur Philippe BOUCHARD, Faculté de Médecine Saint-Antoine : « Contrôle neuroendocrinien du cycle menstruel ».

— 16 Mars : Professeur Henri ROCHEFORT, INSERM U 148 (Montpellier) « Œstrogènes et protéases dans les cancers du sein et de l'ovaire : invasion ou prolifération ? ».

— 23 Mars : Professeur Edwin MILGROM, INSERM U 135 (Bicêtre) : « Récepteurs des gonadotropines et de la thyroïdostimuline ».



### III. ACTIVITÉS DE RECHERCHE

Le mandat de l'unité 33 INSERM dirigée par E.E. Baulieu s'est achevé au 31 décembre 1997. Lui a succédé au 5 janvier 1998 une unité « Stéroïdes et système nerveux : physiopathologie moléculaire et clinique », INSERM U 488, dans les mêmes locaux, regroupant avec le Docteur Michael Schumacher la plus large partie des activités antérieures. J'y assume particulièrement la direction des travaux ayant trait aux comportements, et plus particulièrement aux activités cognitives en rapport avec les neurostéroïdes et les immunophilines découverts au laboratoire. De plus, mes recherches sur la DHEA et différentes utilisations du RU486, continuent à l'extérieur du laboratoire, essentiellement sur le plan clinique.

#### III.1. Récepteurs des stéroïdes, protéines de choc thermique et immunophilines (principaux collaborateurs, M.-C. Lebeau, M.-G. Catelli, F. Cadepond, G. Schweitzer-Groyer, B. Chambraud, N. Massol).

Les études ont porté sur l'interaction des immunophilines et plus spécialement de la FKBP59/52 avec d'autres protéines. L'effet de la phosphorylation de FKBP52 sur sa liaison à la protéine de choc thermique hsp90 a été étudiée. Des recherches non publiées ont porté sur la mise en évidence d'une nouvelle protéine, provisoirement appelée P2, détectée par la méthode en double hybride pour son association avec la FKBP52/59 renforcée d'après les premiers essais par la présence de FK506.

Les études sur les antistéroïdes ont porté sur un nouvel antiœstrogène (RU58668) qui provoque de façon très remarquable et originale l'accumulation du récepteur des œstrogènes dans le cytoplasme, de manière dépendante de la synthèse protéique, indiquant un nouveau mode d'action pour une antihormone au niveau cellulaire et moléculaire.

De plus, l'étude de transcription *in vitro* au niveau du foie médié par le récepteur humain des glucocorticostéroïdes a été publiée.

#### III.2. DHEA

Une grande étude multicentrique d'administration de la DHEA à des sujets de 60 à 80 ans, à mon initiative et sous ma direction avec le Professeur Françoise Forette, a été lancée dans plusieurs hôpitaux et autres établissements de la région parisienne. Le promoteur est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et l'aide essentielle de la région Ile-de-France, des Ministères de la Recherche et de la Santé, de l'INSERM et des firmes l'Oréal et Axa, a pu être obtenue. Cependant le budget n'est pas encore bouclé au moment où ces lignes sont imprimées...

L'étude porte sur 280 personnes, en double aveugle contre placebo, et elle met en jeu des études sur les systèmes hormonaux et immunitaires, sur le fonctionnement cérébral, la trophicité des muscles, des os et de la peau, l'épaisseur de la paroi aortique. DHEAge (nom de code de cet essai) a le concours de plusieurs

des meilleurs spécialistes français de chaque appareil physiologique, et il a été précédé d'une étude pharmacocinétique d'administration de la DHEA au Centre d'Investigation Clinique de Broussais (Pr J. Ménard). Les résultats de cette étude préliminaire sont en cours de rédaction ; ceux de DHEAge proprement dit seront disponibles au printemps 1999.

### III.3. Neurostéroïdes

Les études ont porté essentiellement sur trois domaines.

Le premier, méthodologique, consiste à mettre au point les méthodes de prélèvement des régions cérébrales, de séparation et purification des stéroïdes nerveux, d'identification et de mesure par spectrométrie de masse et chromatographie haute pression et/ou gazeuse des composés neurostéroïdes. C'est une étude unique, aidée au plan matériel par la Communauté Européenne, qui a créé ainsi dans notre laboratoire une « central facility » au service d'autres laboratoires de recherches en France et d'autres pays européens.

Le second consiste en l'approfondissement de nos observations initiales sur la production et les effets des neurostéroïdes au cours de la réparation de la myéline et des neurones des nerfs périphériques après lésion (Koenig *et al.*, *Science* 268, 1500-1503). Les travaux ont cherché à approfondir l'effet de la progestérone sur certains gènes impliqués dans la synthèse de la myéline des nerfs périphériques, et sur son éventuel effet sur la différenciation, la croissance et le fonctionnement d'oligodendrocytes et de leurs cellules précurseurs : il s'agit donc d'études sur les activités neurostéroïdes au niveau du système nerveux central, qui pourraient ouvrir une recherche de pharmacologie et de thérapeutique pour des affections comme la sclérose en plaques et d'autres maladies neurodégénératives.

Le troisième secteur concerne la mémoire : le travail de base (Vallée *et al.*, *PNAS*, 1997, 94, 14865-14870) succédant à des observations préliminaires (Mayo *et al.*, *Brain Research* 1993, 607, 324-328) indique le potentiel de neurostéroïdes tel que le sulfate de prégnénolone, à être physiologiquement et thérapeutiquement actif sur un paradigme de mémoire spatiale comme le test de la piscine de Morris ou celui du labyrinthe en Y. Des travaux portant sur la durée des effets obtenus, sur l'activité neurostéroïde chez l'animal jeune et chez l'animal âgé (qui perd la mémoire) sont commencés, et des plans définis pour affiner notre compréhension des mécanismes impliqués, pour savoir en particulier si le stéroïde lui-même est actif ou s'il s'agit d'un de ses métabolites, approfondir le rôle de l'acétylcholine seule ou avec d'autres neurotransmetteurs, l'effet des immunosuppresseurs, etc.

Le but est double : physiologie des neurostéroïdes et traitements de certains déficits de la mémoire. La collaboration avec des groupes ayant compétence en matière de comportement (M. Le Moal, W. Mayo, H. Simon à Bordeaux, E. Kandel, I. Mansuy à New York) a été mise en route. Les recherches s'orientent entre autres vers l'utilisation de souris transgéniques appropriés et la synthèse de nouveaux analogues stéroïdiens actifs.

**IV. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS****IV.1. Publications scientifiques par Étienne Baulieu et collaborateurs**

ZHANG J., AKWA Y., EL-ETR M., BAULIEU E.-E. et SJÖVALL J. Metabolism of 27-, 25- and 24-hydroxycholesterol in rat glial cells and neurons. *Biochemical Journal*, **322**, 175-184, 1997.

SCHUMACHER M., GUENNOUN R., ROBEL P. et BAULIEU E.-E. Neurosteroids in the hippocampus : neuronal plasticity and memory. *Stress*, **2**, 65-78, 1997.

RAJKOWSKI K.M., ROBEL P. et BAULIEU E.-E. Hydroxysteroid sulfotransferase activity in the rat brain and liver as a function of age and sex. *Steroids*, **62**, 427-436, 1997.

DAYAN G., JAULT J.-M., BAUBICHON-CORTAY H., BAGGETTO L.G., RENOIR J.-M., BAULIEU E.-E., GROS P. et DI PIETRO A. Binding of steroid modulators to recombinant cytosolic domain from mouse P-glycoprotein in close proximity to the ATP site. *Biochemistry*, **36**, 15208-15215, 1997.

VALLEE M., MAYO W., DARNAUDERY M., CORPECHOT C., YOUNG J., KOEHL M., LE MOAL M., BAULIEU E.-E., ROBEL P. et SIMON H. Neurosteroids : deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **94**, 14865-14870, 1997.

MIYATA Y., CHAMBRAUD B., RADANYI C., LECLERC J., LEBEAU M.-C., RENOIR J.-M., SHIRAI R., CATELLI M.-G., YAHARA I. et BAULIEU E.-E. Phosphorylation of the immunosuppressant FK506-binding protein FKBP52 by casein kinase II : regulation of hsp90-binding activity of FKBP52. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **94**, 14500-14505, 1997.

GUENNOUN R., SCHUMACHER M., ROBERT F., DELESPIERRE B., GUEZOU M., EYCHENNE B., AKWA Y., ROBEL P. et BAULIEU E.-E. Neurosteroids : expression of functional 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase by rat sensory neurons and Schwann cells. *European Journal of Neuroscience*, **9**, 2236-2247, 1997.

SCHWEIZER-GROYER G., CADEPOND F., JIBARD N., NEAU E., SEGARD-MAUREL I., BAULIEU E.-E. et GROYER A. Stimulation of transcription *in vitro* from a liver-specific promoter by human glucocorticoid receptor (hGR $\alpha$ ). *Biochemical Journal*, **324**, 823-831, 1997.

DEVIN-LECLERC J., MENG X., DELAHAYE F., LECLERC P., BAULIEU E.-E. et CATELLI M.-G. Interaction and dissociation by ligands of estrogen receptor and hsp90 : the antiestrogen RU58668 induces a protein synthesis-dependent clustering of the receptor in the cytoplasm. *Molecular Endocrinology*, **12**, 842-854, 1998.

EL-ETR M., AKWA Y., ROBEL P. et BAULIEU E.-E. Opposing effects of different steroid sulfates on GABA<sub>A</sub> receptor-mediated chloride uptake. *Brain Research*, **790**, 334-338, 1998.

KANG ILK., BOUHOUCHE I., FORTIN D., BAULIEU E.-E. et CATELLI M. Luciferase activity and synthesis of HSP70 and HSP90 are insensitive to 50hz. Electromagnetic fields. *Life Science*, **63**, pp. 489-497, 1998.

#### **IV.2. Articles éditoriaux, de synthèse et de critique par Étienne Baulieu et collaborateurs**

BAULIEU E.-E. Bientôt la pilule pour vieillir jeune. *Paris-Match*, 6 février 1997, p. 17-21.

CADEPOND F., ULMANN A. et BAULIEU E.-E. RU 486 (mifepristone) : mechanisms of action and clinical uses. *Annual Review of Medicine*, **48**, 129-156, 1997.

BAULIEU E.-E. La contracepcion del futuro. In « La Explosion Demografica y la Regulacion de la Natalidad ». (Botella Llusia J., Campo Urbano, S., eds), pp. 185-199, 1997, Editorial Sintesis, Madrid.

BAULIEU E.-E. Quelques aspects du vieillissement chez l'homme. Un stéroïde probablement utile, la DHEA. In « Aspects du Vieillissement : des Effets Socio-Économiques à la Biologie Moléculaire » pp. 5-10, 1997, Lavoisier Tec & doc, Paris.

BAULIEU E.-E. Métabolisme et physiologie des neurostéroïdes. *Genesis*, février/mars n° 24, 9-11, 1997.

BAULIEU E.-E. Progesterone et DHEA, deux hormones étonnantes. *Science Technologies France*, **8**, 33-39, 1997.

BAULIEU E.-E. Progesterone et DHEA, deux hormones étonnantes. *Sciences et Technologies France*, **8**, 33-39, 1997.

BAULIEU E.-E. Neurostéroïdes. In « Actualités Gynécologiques » publiées sous la direction de Albert Netter, pp. 85-89, 1997, Editions ESKA, Paris.

BAULIEU E.-E. et SCHUMACHER, M. Neurosteroids, with special reference to the effect of progesterone on myelination in peripheral nerves. *Multiple Sclerosis*, **3**, 105-112, 1997.

BAULIEU E.-E. Neurosteroids : of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. In « Recent Progress in Hormone Research ». (Conn, P.M., ed), **52**, pp.1-32, 1997. The Endocrine Society Press, Bethesda.

BAULIEU E.-E. Neurostéroïdes, une nouvelle fonction du cerveau. Réparation nerveuse et perte de la mémoire au cours du vieillissement. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, **66**, 3-22, 1997.

LEGRAIN S., FORETTE F. et BAULIEU E.-E. DHEA et gérontologie. La déhydroépiandrostérone, une hormone pour prévenir certains maux du grand âge ? *La Revue du Praticien*, **47**, 1629-1630, 1997.

BAULIEU E.-E. La révolution négligée. *Valeurs mutualistes*, **186**, 30-31, 1997.

SCHUMACHER M., GUENNOUN R., ROBEL P. et BAULIEU E.-E. Neurosteroids in the hippocampus : neuronal plasticity and memory. *Stress*, **2**, 65-78, 1997.

BAULIEU E.-E. Neurosteroids : metabolism and activities. « 8th International Congress on the Menopause, Sydney, 3-7 November 1996 ». Parthenon Publishing, pp. 286-301, 1997.

#### **IV.3. Travaux scientifiques publiés par des collaborateurs du laboratoire**

ROUVIERE N., VINCENT M., CRAESCU C.-T. et GALLAY J. Immunosuppressor binding to the immunophilin FKBP59 affects the local structural dynamics of a surface  $\beta$ -strand : time-resolved fluorescence study. *Biochemistry*, **36**, 7339-7352, 1997.

CORPECHOT C., COLLINS B.-E., CAREY M.-P., TSOUROS A., ROBEL P. et FRY J.-P. Brain neurosteroids during the mouse oestrous cycle. *Brain Research*, **766**, 276-280, 1997.

#### **IV.4. Article de synthèses publiés par des collaborateurs du laboratoire**

ROBEL P. et CHOPIN D. Rationnel et irrationnel du traitement hormonal du cancer prostatique métastase. *Bulletin de l'Association pour la Recherche sur les Tumeurs de la Prostate*, numéro **22**, 23-30, 1997.

#### **IV.5. Communications à des Congrès scientifiques par Étienne Baulieu et ses collaborateurs**

Communication présentée au « XXIII<sup>e</sup> Colloque de la Société Française d'Expérimentation Animale (SFEA) ». Faculté de Pharmacie Paris XI, 4-6 décembre 1996. BAULIEU E.-E. Paramètres hormonaux du vieillissement chez l'homme. p. 51.

Communication au « IV European Congress on Menopause » c/o Austropa Interconvention. Vienne, juin 1997. BAULIEU E.-E. Non-genomic mechanisms of action of steroid hormones.

Communication présentée au 3<sup>e</sup> Congrès International organisé par le Conseil International pour un Progrès Global de la santé. Longévité & Qualité de Vie, une révolution mondiale : opportunités, défis et réponses. UNESCO Paris, 18-20 mai 1998. BAULIEU E.-E. Année 2000 : la révolution négligée, p. 41.

Communication présentée au « 17th Joint Meeting of the British Endocrine Societies ». Edinburgh, 23-25 mars 1998. BAULIEU E.-E. Neurosteroids : a role in aging ? New functions in the central and peripheral nervous system. Abstract n° S22.

Communication présentée au « RU486 Past or Future » Autriche, mars 1997. BAULIEU E.-E. RU486 (Mifepristone), past and future : a short overview of its mechanism of action and clinical uses.

Communications présentées au « First Meeting on Rapid Responses to Steroid Hormones ». Mannheim, Germany 18-20 mai 1998. BAULIEU E.-E. Rapid Responses to steroids : The case of the brain. EL-ETR M., AKWA Y., BAULIEU E.-E. et SCHUMACHER M. Rapid effects of neurosteroids : modulation of GnRH release by allopregnanolone, progesterone and pregnenolone sulfate in GT1 neurons.

Communication présentée au « The European International Conference on Quality of Life and Longevity Medicine ». Bruxelles 23-25 septembre 1998. BAULIEU E.-E. Hormonal parameters of ageing. The case of DHEA.

Communication présentée au « Psychoneuroendocrine and Immunological Correlates of Aging » Pavia (Italie), septembre 1997. BAULIEU E.-E. Neurosteroids : a role in aging ? new fonctions in the central and peripheral nervous systems.

Communication présentée au « The 3rd international Conference on Reproductive Endocrinology » Beijing Chine, juin 1997. BAULIEU E.-E. RU486 (Mifepristone), past and future : mechanism of action and clinical use.

Communication présentée au « 1997 Annual Meeting Society of the Endocrine Society » New Orleans, La USA, octobre 1997. GUENNON R., DESARNAUD F., ROBERT F., GOUEZOU M., SCHUMACHER M., BAULIEU E.-E. Progesterone : Biosynthesis in sciatic nerves and effects on myelin gene expression.

#### **IV.6. Communications à des congrès scientifiques par des collaborateurs du laboratoire**

Communications présentées au « 13th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology ». Monaco, 25-28 mai 1997. A) JUNG-TESTAS I. Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. Abstract n° 11-L. B) LEBEAU M.-C. et JUNG-TESTAS I. Intracellular distribution of a progesterone receptor mutant and of receptor-associated proteins : effects of cyclosporin A and of various metabolic inhibitors. Abstract n° 112-P. C) MARSAUD V., MERCIER-BODARD C., LE BIHAN S. et RENOIR J.-M. dexamethasone and triamcinolone acetate uptake by mouse fibroblasts is differently modulated by immunosuppressants cyclosporin A, FK506, rapamycin and their analogues as well as by other P-glycoprotein ligands. Abstract n° 128-P.

#### **V. CONFÉRENCES ET PARTICIPATIONS À DES RÉUNIONS SCIENTIFIQUES**

Étienne Baulieu a participé à :

- ESHRE'97, Edimbourg, juin 1997.
- Academia Scientiarum et Artium Europaea, Prix Bertelsmann-Foundation attribué à Teddy Kollek, Salzbourg, août 1997.
- 10th ECNP CONGRESS (European College of NeuroPsychopharmacology), Vienne, septembre 1997.
- Psychoneuroendocrine and Immunological Correlates of Aging, Pavia, septembre 1997.
- International Congress on Controversies in Obstetrics and Gynecology : Women over 45 : Diagnostic preventive and Therapeutic uncertainties, Modena, octobre 1997.

- Innothera Laboratoire. IV<sup>e</sup> Workshop-Ths et système nerveux central, Paris, septembre 1997.
- International Council of Human Duties — ICHD, Pise, octobre 1997.
- 7th international Conference on Dirrerentiation Therapy, Versailles, octobre 1997.
- European menopause society, Vienne, octobre 1997.
- Novum Research Center (Karolinska Institute) Orphan receptor, Huddinge-Stockholm, octobre 1997.
- Conférence Laudat, Aix-les-Bains, octobre 1997.
- Mission 2000 : 1<sup>er</sup> Forum de 2000 : « Les Grandes Orientations de la Célébration de l'An 2000 par la France ». Lyon, octobre 1997.
- European Science Foundation — Workshop on « Crosstalk between steroid receptor and other transcription factors : molecular basis for immunomodulatory and anti-inflammatory effects of steroids », Ottrot-le-Haut (Strasbourg), novembre 1997.
- Second International Conference on Cortisol and Anticortisol, Las Vegas (Nevada), novembre 1997.
- Atelier « Vieillissement » « Aging » Taïpe (Taïwan) + Japon, novembre 1997.
- International Health Fondation « DHEA Workshop », The Netherlands, décembre 1997.
- International Symposium on Hormone Replacement Therapy, Hôpital Américain, Neuilly-sur-Seine, décembre 1997.
- Colloque « Alimentation et Age », Fondation Singer-Polignac, décembre 1997.
- The Wellcome Trust-Population Council « Towards Safe and Effective Use of Medical Abortion », Bermuda, janvier 1998.
- Clôture du cours MMD-6001 du Dpt de Médecine à l'Université de Montréal, Montréal, janvier 1998.
- Ernst Robert Curtius Lecture « Molecular Bases of Central Nervous System Diseases » Bonn, janvier 1998.
- « The First World Congress on The Aging Male », Genève, février 1998.
- Protocole Expérimental sur les Anti-progestérone, Londres, février 1998.
- « L'Avenir du RU486, un droit pour les femmes » Mouvement Français pour le Planning Familial, Paris, février 1998.
- Visiting Scientist — Academic Year 1997-1998, Institut Weizmann (Israël), février 1998.
- Les Droits des Femmes menacés : La loi Neuwirth, 30 ans déjà, Vérités et Mensonges, Paris, mars 1998.

- « The International Symposium Endocrine and Molecular Interventions in Aging » « Forum on Drug and Hormones Interventions in Aging, Tampa (South Florida), mars 1998.
- « 17th Joint Meeting of the British Endocrine Societies », Edimbourg, mars 1998.
- « AXA — UAP-AXA » Colonia, Koln, avril 1998.
- Hommage au Pr Léon Blum, Faculté de Médecine, Strasbourg, mai 1998.
- The EFES Meeting — The 4th European Congress of Endocrinology, Séville, mai 1998.
- Opération « Match de l'Espoir », Metz, mai 1998.
- « Longévité et Qualité de Vie » : une révolution mondiale : opportunités, défis et solutions, UNESCO Paris, mai 1998.
- Baptême officiel de MIFARM, Milan, mai 1998.
- Association Française d'Échanges et d'Initiative, Paris, juin 1998.
- « Neurosteroids : a new function in the nervous system. Myelination and Memory during aging », Madrid, juin 1998.
- ENA Forum Symposium on Neurosteroids, Berlin, juillet 1998.
- Comité Consultatif National d'Éthique Séminaire d'Été : « Violence et Éducation », Meulan-les-Mureaux, juillet 1998.
- Thèse de Nadège Minois, Univers. P. Sabatier, Toulouse, juillet 1998.
- Conférence « Progesterone : a natural life-supporting hormone », Rimini, juillet 1998.
- 1st International Meeting on Rapid Responses to Steroid Hormones, Mannheim, septembre 1998.
- The European International Conference on Quality of Life and Longevity Medicine, Bruxelles, septembre 1998.
- Scientific symposium : Reproductive Health, Heidelberg University, septembre 1998.
- Réunion de travail avec le Dr Mauvernay des laboratoires Debiopharm, Lausanne, octobre 1998.
- Neuroscience et Société, Symposium Collège de France, octobre 1998.
- 4<sup>es</sup> Journées Européennes de la Société Française de Gynécologie, Maison de la Chimie, Paris, octobre 1998.
- Contraception : contrainte ou liberté ? Symposium au Collège de France, octobre 1998.

Participation des membres du laboratoire :

**Dr Françoise Cadepond**

- 1<sup>er</sup> mini-colloque « Facteurs de transcription et régulation de l'expression des gènes comme cibles thérapeutiques ». Luxembourg, janvier 1998.



- Colloque INSERM « Apoptose » Vanves, septembre 1998.
- Colloque IPSEN « Neuro-immune interactions » Paris, octobre 1998.

**Dr Yvette Akwa**

- Conférence Philippe Laudat « Neurostéroïdes Neuroactifs », Aix-les-Bains, octobre 1997.
- 27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nouvelle-Orléans, octobre 1997.
- Forum of European Neuroscience, Berlin, juin-juillet 1998.

**Dr Martine El-Etr**

- Conférence Philippe Laudat « Neurostéroïdes Neuroactifs », Aix-les-Bains, octobre 1997.
- Gordon conférence on Myelin, Ventura, Californie, février 1998.
- Journées de Diabétologie, Paris, mai 1998.
- First International Meeting on Rapid Responses to Steroid Hormones, Mannheim, septembre 1998.
- Colloque de la Fondation IPSEN « Interactions neuro immunes dans les maladies dégénératives, les lésions du système nerveux et en psychiatrie » Paris, octobre 1998.

## VI. ACTIVITÉS DIVERSES

Étienne Baulieu préside *l'Institut Fédératif de recherches « Hormones et Génétique »* de Bicêtre et le Conseil Scientifique de l'Association *Équilibres et Populations*. Il est Secrétaire Adjoint de l'Association de *Secours des Amis des Sciences*. Il est membre du Conseil Scientifique de *l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)*. Il est membre du Comité Scientifique Consultatif du *Nouveau Marché*. Il est membre du *Comité Consultatif National d'Éthique* pour les Sciences de la Vie et de la Santé.

Paul Robel (Directeur de Recherches au CNRS) préside *l'Association de la Recherche sur les tumeurs de la prostate*.