

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 : Gènes, hormones et système nerveux (cours professé à l'Hôpital Broca — Janvier-Février 1997)

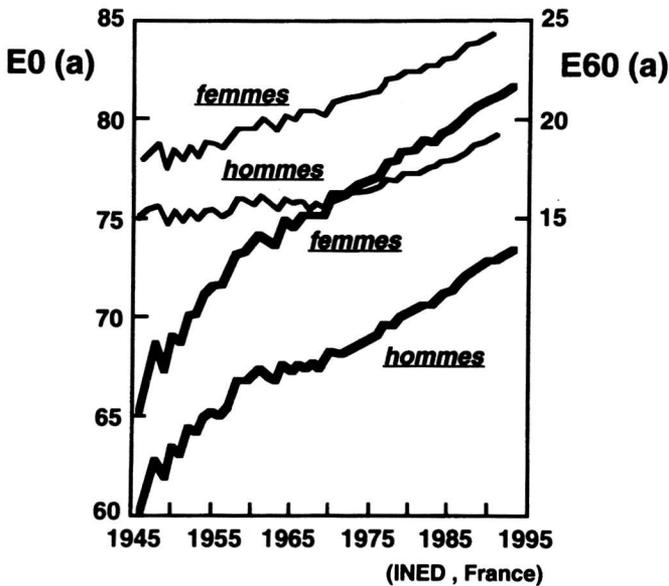
Les cours ont été suivis par des étudiants, des médecins et biologistes de disciplines différentes, et un grand nombre d'auditeurs ni médecins ni biologistes, mais intéressés par les questions de biologie fondamentale et leurs applications au vieillissement. Nous avons examiné des questions concernant la longévité, et retenu certaines modifications physiologiques au cours du vieillissement humain, des problèmes concernant la différence entre les sexes devant le vieillissement, certaines particularités hormonales chez l'homme et chez la femme au cours de l'âge, la survenue des cancers, et quelques méthodes médico-biologiques de prévention du vieillissement et leurs conséquences sur l'accroissement de la longévité.

Au cours du 20^e siècle, la longévité moyenne de la vie humaine s'est accrue d'environ une année tous les quatre ans : elle est passée, par exemple selon les statistiques américaines, de moins de 50 ans aux États-Unis à l'orée de cette période jusqu'à près de 80 ans actuellement. Les données démographiques sont disponibles, et les chiffres sont d'ailleurs voisins pour tous les pays développés. Dans les pays en développement, l'augmentation de l'existence dépasse largement les 30 ans. L'essentiel est bien entendu attribuable aux progrès de l'hygiène et de la médecine, même dans les régions dont le développement est encore retardé. La baisse de la mortalité des très jeunes enfants et celle des femmes dues aux complications de la grossesse sont spectaculaires, même s'il y a encore beaucoup à faire dans certaines parties du monde, tout particulièrement du fait de la malnutrition persistante et de la pauvreté.

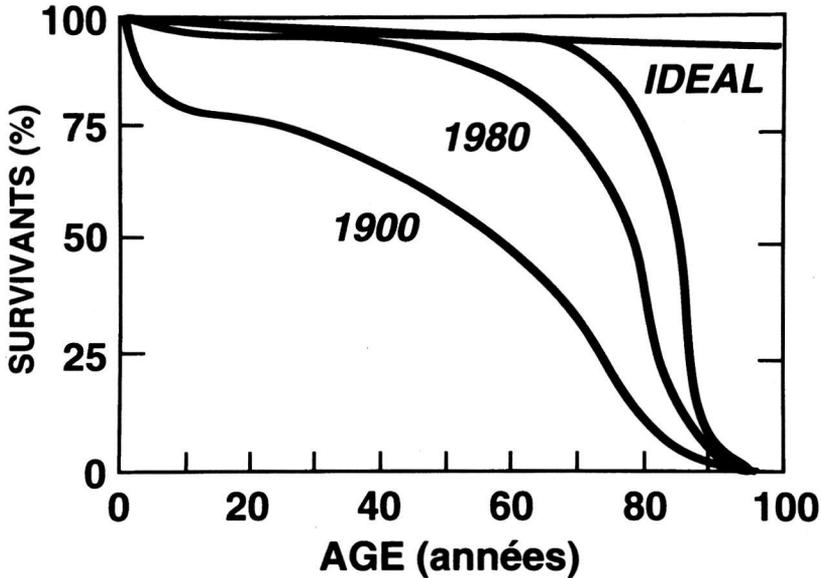
Ce qui est particulièrement frappant, après cette évolution en moins d'un siècle, c'est l'augmentation persistante de la longévité humaine, y compris dans les pays

comme le nôtre, alors que l'on pourrait croire que l'accès aux soins et les progrès médicaux et sanitaires avaient déjà permis d'atteindre une limite : il y a toujours augmentation de la longévité d'une année tous les quatre ans environ, dans les pays du monde occidental et tout particulièrement en France : plus de six ans depuis 1970 ! Bien plus, il n'y a pas d'indication actuelle que cette évolution s'infléchisse rapidement. Pourtant le changement des conditions de vie et des soins n'évoluent pas à grande vitesse, semble-t-il : peut-être n'apprécions-nous pas les modifications continues de notre genre de vie avec assez de précision, le rôle des changements de l'alimentation, etc. Ils auraient plus d'importance que nous le soupçonnons. En tout cas, il n'y a pas en vue de démonstration de cause à effet pour aucun facteur, et cette augmentation persistante de la longévité constitue une véritable révolution dans l'histoire de l'Humanité.

Ainsi se modifie de façon profonde la structure de la population avec toutes les conséquences sociales, économiques et personnelles que l'on peut imaginer, et même déjà commencer à observer. Les maladies chroniques l'emportent de plus en plus sur les infections aiguës. On ne sait pas les guérir, mais on prolonge longtemps l'existence des malades. La modification est d'importance, non seulement sur le plan économique, mais parce que les altérations de la vie physique et des activités mentales et de relation au cours du vieillissement sont le fait d'un nombre croissant de personnes, ce qui à mes yeux justifie la recherche de stratégies et de « traitements » spécialement dévolus à traiter ces questions.



Espérance de vie chez l'homme à la naissance (E0), à 60 ans (E60)
(selon l'INED)



La « rectangularisation » progressive de la survie humaine

L'aspect théorique de ces problèmes semble très difficile. On ne sait si l'augmentation de la longévité observée chez l'homme s'applique également à certaines espèces animales dans l'état naturel. Il est possible que ce ne soit pas le cas, l'homme, conscient de son destin inexorablement mortel, ayant envisagé et souvent mis au point les moyens pour améliorer ses conditions de vie, en aménageant une « niche écologique » qui permette une existence plus longue sans qu'il y ait nécessairement, pour autant, de modifications génétiques. De fait, sur la base des données existantes qui attribuent à chaque espèce une longévité moyenne caractéristique, l'espèce humaine est relativement bien située par comparaison avec les autres espèces animales. Aucune systématisation physiologique n'a permis jusque-là de prévoir la durée de vie des membres de tel ou tel groupe animal. Un certain nombre de travaux n'envisagent que des propriétés génétiques d'ailleurs mal déterminées le plus souvent, en particulier à la suite d'études de grand intérêt, montrant une corrélation entre la longévité et le nombre de divisions obtenues en culture de cellules peu différenciées tels que les fibroblastes des différents animaux. D'une manière plus fine, en utilisant les techniques de biologie moléculaire et cellulaire, on a mis en évidence des constituants annexés à l'appareil génétique, en l'occurrence les télomères qui sont des segments d'ADN se trouvant aux extrémités des chromosomes, et dont la synthèse dépend d'un système enzymatique codé par une séquence ribonucléique particulière ; ils diminuent avec la différenciation, donc la fin de la multiplication cellulaire, l'arrêt des mitoses entraînant tôt ou tard la cessation de la vie. Des corrélations génétiques obtenues tout particulièrement chez un nématode, *Caenorhabditis elegans*,

en s'appuyant sur d'élégantes expériences de transfert de gènes permettant de modifier la longévité, ont aidé à formuler le concept de gérontogènes. Les études ont été également faites dans le même esprit avec un champignon *ascomyces Podespora anserina*.

Y a-t-il des gènes fonctionnant à la manière d'une horloge qui s'arrêterait de fonctionner inexorablement à un certain moment, après une durée très précise ? S'il n'est pas exclu que pour certains organismes biologiques simples on puisse découvrir un ou quelques gènes cruciaux et obligatoirement déterminants dont « l'usure » entraînerait la mort de l'individu, la question est loin d'être résolue pour la généralité des êtres vivants, des insectes à l'homme.

Des observations récentes, simples expérimentalement mais ayant nécessité de très rigoureux contrôles pour être significatives mathématiquement, démontrent avec certitude que l'on peut obtenir par sélection reproductive des lignées d'insectes (mouches) de durée de vie modifiée de façon très significative. Les observations élémentaires les plus directes indiquent la variété très grande des altérations pathologiques survenant au niveau des différents appareils de l'organisme, cardiovasculaire, respiratoire, squelettique, immunologique, sensoriels, etc., sans compter la survenue non maîtrisée des modifications cellulaires cancéreuses. Les différences observées selon les individus semblent exclure un « gérontogène » affecté à l'ensemble de l'organisme ou même de gérontogènes fonctionnant automatiquement pour chaque appareil ou fonction physiologique. On peut noter aussi que des traitements compensant la régression de certains composants des organismes, hormonaux par exemple après la ménopause chez la femme, entraînent une prolongation d'une existence à travers la reconstitution ou le maintien anatomique ou fonctionnelle des organes cibles. De plus, on doit tenir compte de l'ensemble des conséquences, selon les cas, de l'insuffisance ou de l'excès d'activité physique, des modalités de l'alimentation et des troubles entraînés par la formation de radicaux libres oxygénés toxiques, etc. Chaque appareil physiologique de l'économie est utile, quelquefois indispensable, et il s'ensuit que la réparation par la supplémentation ou le traitement ainsi que la prévention que l'on peut mettre en œuvre dans le cadre d'une « niche écologique » mieux définie, doivent pouvoir modifier fondamentalement l'espérance de vie, et allonger par conséquent ce que l'on peut encore appeler survie à l'heure actuelle. Au plan théorique encore, on peut considérer que les organismes vivants sont constitués de telle sorte qu'ils puissent non seulement assurer leurs activités, mais encore prolonger leur existence en réparant, et/ou reconstituant les éléments de base, les cellules qui les composent. D'une certaine façon on peut même dire que grâce à cette dynamique, les cellules peuvent être considérées comme potentiellement destinées à survivre indéfiniment pour autant que les conditions soient bonnes ; plus longtemps, peut-on hypothétiquement avancer, qu'un morceau de matière non vivante, organique ou minérale, qui n'a pas les moyens de se réparer ou de se recréer par reproduction. La « niche écologique » à laquelle je fais allusion dans cette généralisation très synthétique inclut non seulement les conditions

matérielles de vie, habitat, alimentation, hygiène, activités physiques, mais également tout ce qui influence le fonctionnement de l'appareil de commande au niveau du système nerveux central, en particulier du fait des connexions avec les systèmes endocriniens et immunologiques : les modalités de nos pensées et la mise en jeu de notre affectivité, dans ces conditions, font partie de l'environnement. Incidemment, si l'on sait que la plupart des cellules de l'organisme ont un potentiel prolongé de divisions mitotiques on a pensé jusqu'à aujourd'hui qu'il n'en n'était jamais ainsi des cellules nerveuses, définitivement incapables de mitoses dès leur différenciation, qui survient le plus souvent avant la naissance : dans ce cas, ce serait donc au niveau de certains neurones que résiderait la durée indépassable de la vie d'un organisme, inéluctable avec le temps pour tout objet s'il n'a pas de possibilité de renouvellement ou de réparation. Ce n'est que récemment que certaines observations ont, contrairement à la croyance traditionnelle, démontré la capacité jusque là sous-estimée de divisions mitotiques de certains neurones. L'immortalité n'est pas promise avec cette « théorie », mais à mon avis, une très grande marge reste à parcourir qui aboutira à une prolongation très importante de la longévité, en bon état si on sait mettre au point les moyens médicaux utiles. Indépendamment de ces modalités de réparation propre aux cellules vivantes, on peut comprendre que la fréquence des mutations ne peut que s'accroître avec le temps qui passe et donc la durée de la vie, même si les calculs disponibles actuellement sont incapables de désigner précisément les gènes en question. En tout cas la théorie des erreurs « catastrophiques » dans la synthèse des protéines, avec les conséquences fonctionnelles dramatiques qui pourrait en résulter, n'est plus admise compte tenu des études de séquences de protéines qui n'ont pas note de modification au cours du vieillissement.

Une question souvent posée concerne le rôle dans le vieillissement de l'apoptose, phénomène de mort cellulaire programmée inhérente de façon spécifique à chaque type de cellule, et très différente de la mort cellulaire provoquée, de l'extérieur, par un accident toxique, une contamination, un traumatisme ou encore une anoxie. L'apoptose ne constitue pas un modèle représentatif du vieillissement. Il vaut mieux la considérer comme un mécanisme principalement génétique dont les parties constitutives sont prêtes à agir dans les circonstances prévues pour la différenciation de l'organe et en général utiles à l'organisme entier. En fait au cours du vieillissement, l'apoptose peut permettre un véritable remodelage empêchant l'accumulation de cellules déficitaires qui entravent une sénescence de meilleure qualité.

Ces considérations ne sont pas énoncées pour sous-estimer l'étude des facteurs génétiques du vieillissement humain. Récemment, au cours de certains syndromes progéroïdes, caractérisés par un vieillissement prématuré, on a pu mettre en évidence le gène défectueux dans la maladie de Werner : il code, pour une des enzymes qui affectent la formation de l'ADN.

La maladie de Werner (comme le montre la figure) est caractérisée par l'évolution rapidement mortelle d'un individu aux cheveux blanchis dès le jeune âge,

Premature Aging Gene Discovered

The gene that causes Werner's syndrome, which causes a rapid acceleration of aging, appears to encode a DNA-unwinding enzyme, and may provide clues to cancer and other diseases of old age



Taking its toll. As a teenager (*left*), this Japanese American looked normal, but by age 48, the effects of Werner's syndrome were readily apparent.

Un gène implique dans le « vieillissement prématuré » du syndrome de Werner

Femme a été photographiée comme « teenager » et à 48 ans.

à la peau fripée, ayant une cataracte précoce, un diabète, et certains cancers. Mais ce n'est pas un « vieillissement » normal : l'appareil cardiovasculaire n'est pas atteint de la même façon, il n'y a pas de détérioration cérébrale de type maladie d'Alzheimer, et les néoplasmes sont presque exclusivement de type sarcomateux. Autre recherche sur la génétique du vieillissement : l'étude des jumeaux univitelins devrait montrer un résultat différent de celui qui est observé si l'héritabilité était prépondérante : la plus importante étude montre en effet une différence de longévité de 18,6 ans entre des jumeaux dizygotes et encore de 14,5 années entre les jumeaux monozygotes. Ce dernier résultat est tout à fait surprenant : il souligne la complexité des composantes de la longévité dans un environnement donné et donc plus généralement la variabilité du fonctionnement de l'organisme selon le cas. Compte tenu de la fréquence des mutations au niveau des gènes les plus importants qui assurent un fonctionnement physiologique de base, de mutations ponctuelles ou remaniements chromosomiques, on peut en déduire facilement que jamais deux êtres humains ne vieilliront de façon identique ; que dire si l'on ajoute les circonstances différentes de l'environnement, surtout si on le considère au sens large comme nous l'avons indiqué plus haut.

Le problème de la différence de longévité selon le sexe reste mystérieux. La différence, en moyenne, se faisait en faveur des hommes jusqu'au début du 20^e siècle du fait de la mort prématurée des femmes, essentiellement du fait de la grossesse et de ses complications. Ce facteur éliminé, la différence d'environ 7-

8 ans de longévité moyenne au profit des femmes encore observée aujourd'hui a pu être attribuée à des raisons d'ordre social (travaux durs et dangereux, tabac, alcool...). Les contrôles faits au niveau de collectivités protégées (religieuses en particulier) ont montré que l'on ne pouvait pas tout expliquer ainsi. Les différences métaboliques entraînées par la production d'hormones androgènes chez l'homme sont vraisemblablement en cause dans la plus grande fréquence des syndromes cardio-vasculaires dégénératifs chez l'homme. Y a-t-il d'autres facteurs liés à la constitution génétique : chez la femme, la présence de deux chromosomes sexuels X pourrait entraîner l'inactivation de certaines fonctions délétères codées par X, ou encore le génotype Y des hommes entraînerait des conséquences négatives encore mal connues. D'un point de vue pratique, actuellement, c'est essentiellement le développement prépondérant chez l'homme de la l'artériosclérose et de l'athéromatose qui est surtout en cause et doit rester donc la cible privilégiée de manœuvres d'hygiène et médicales préventives et curatives.

Certaines observations très simples amènent à poser de façon concrète les questions relatives à « l'usure » qui serait due à une activité « trop » importante de l'organisme, et de la « toxicité » résultant de phénomènes parasites à l'occasion des oxydations biologiques : chez les petits rongeurs de laboratoire, en diminuant de façon significative la prise alimentaire quotidienne de 30-50 %, on prolonge l'existence en une proportion inverse de 30 à 50 %, sans lésions apparentes si on a respecté les équilibres nutritifs de base. Des expériences semblables n'ont pas été menées chez l'homme chez qui elles sont évidemment difficiles à pratiquer, ni même de façon convaincante chez les primates, mais quelques résultats incitent à penser qu'on pourrait obtenir des résultats semblables à ceux observés chez les rongeurs. Cependant, il semble d'après les observations actuellement disponibles que ce soit au prix d'une diminution des performances physiques et peut-être même mentales. L'absence de résultats certains permettant d'établir une corrélation inverse entre longueur de vie et excès de poids rend très difficile à justifier la poursuite d'expériences chez l'homme dans ce domaine. Il n'en reste pas moins que le phénomène biologique est impressionnant, et plaide en faveur d'un contrôle diététique quantitatif, de l'utilisation d'antioxydants contre la formation de radicaux libres, et de la pratique modérée d'exercice. Le contrôle général métabolique étant exercé par les hormones, en grande partie du moins, des essais d'hypophysectomie ou de blocage du fonctionnement hypophysaire, ont été tentés chez l'animal : ici encore la baisse de l'activité physique et métabolique semble favoriser une prolongation de l'existence, mais au prix d'une activité diminuée. D'autre part, l'insuffisance, qui se développe avec l'âge, des fonctions immunologiques de défense de l'organisme contre les agents infectieux et peut-être le développement de certaines tumeurs, a suggéré l'utilisation de stimulateurs des systèmes immunologiques pour retarder les conséquences du vieillissement, mais aucune lymphokine n'a, à notre connaissance, été encore testée dans cette perspective.

L'évolution avec l'âge des systèmes hormonaux, en contrôle de la plupart des métabolismes d'ordre général ou spécifiques dans différents organes, est d'une

très grande importance puisque sur cette base on peut éventuellement déduire des moyens de correction, de supplémentation. Chez la femme, la survenue de la ménopause, à environ 50 ans, entraîne essentiellement un déficit d'hormones sexuelles actives, au premier rang desquelles les œstrogènes. Le mécanisme de la survenue des bouffées de chaleur n'est probablement pas directement le fait de ce déficit, mais sa réparation est immédiatement suivie d'une amélioration considérable. A distance plus lointaine, les effets du déficit œstrogénique au niveau de la peau et des muqueuses, en particulier génitales, sont remarquablement traités par la supplémentation hormonale. Des études sur des populations relativement limitées, puisque seulement quelques pourcents des femmes ménopausées ont pris des hormones au cours des dernières 30 années, indiquent à coup sûr une protection contre la survenue de troubles cardiovasculaires d'origine athéromateuse, semblables à ceux de l'homme chez qui ils surviennent environ 10 ans auparavant. Le traitement de suppléance œstrogénique est très efficace pour les prévenir. Il en est de même de l'ostéoporose progressive propre au déficit œstrogénique. La prévention des fractures, qui surviennent d'abord au niveau de l'avant-bras et ensuite au col du fémur, est tout à fait remarquable au cours des premières vingt années qui suivent l'interruption des sécrétions ovariennes. Moins certaine est la protection ou l'amélioration obtenue par les œstrogènes dans le cadre de l'évolution dégénérative cérébrale, en particulier la maladie d'Alzheimer. Cependant, les études épidémiologiques récentes semblent extrêmement évocatrices, bien que les mécanismes mis en jeu ne soient pas connus. Le traitement suppléatif par les œstrogènes posent le problème de son innocuité, tout particulièrement du fait de la fréquence du développement après la ménopause de cancers du sein sensibles aux œstrogènes, ou du moins exprimant le récepteur des œstrogènes peut permettre l'effet des anti-œstrogènes. Il n'y a pas de démonstration formelle de risque accru du fait d'un traitement œstrogénique. Il n'en est pas de même pour la survenue du cancer de l'endomètre, qui constitue cependant une maladie relativement facile à contrôler et que l'on peut prévenir par l'administration de progestines ajouté au traitement œstrogénique (mais, certaines observations évoquent un effet des progestogènes favorisant un processus mammaire tumoral). Chez l'homme, l'andropause n'existe pas en tant que syndrome de privation hormonal rapide et quasi complet comme la ménopause chez la femme. Le déficit androgénique testiculaire est limité et en général progressif, la contribution endocrinienne étant suffisante pour ne pas laisser s'interrompre l'activité de reproduction chez l'homme vieillissant même après 80 ans, que l'on évoque la fonction spermatogénique (bien qu'elle soit diminuée) ou l'activité sexuelle (également plus ou moins déficitaire par rapport aux sujets jeunes). Si l'on ajoute les modifications de la peau et des phanères, et la diminution du volume et de la force musculaire, on comprend que le traitement de remplacement par de la testostérone ou un analogue soit souvent souhaité et d'ailleurs prescrit. La question qui se pose est d'en assurer innocuité : d'une part un excès peut être nuisible sur le développement d'un syndrome cardio-vasculaire, et d'autre part, on peut craindre une évolution accélérée d'un processus de tumorigenèse prostatique. Aussi

bien, en plus de doses très modérées il faut envisager une surveillance médicale, très serrée, et absolument indispensable.

Chez l'homme et chez la femme, toute une série de modifications hormonales propres au vieillissement mais indépendantes du sexe sont aussi à considérer. On se contentera d'évoquer ici la persistance d'un taux du principal glucocortico-stéroïde, le cortisol, à un niveau semblable quel que soit l'âge, alors que leurs contreparties surrénaliennes, le taux du sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA), et celui de la déhydroépiandrostérone libre (DHEA) et de la Δ 4-androsteredione baissent beaucoup. On évoque à cet égard un déséquilibre entre l'hormone catabolique cortisol, et les autres productions surrénaliennes telles que le sulfate de déhydroépiandrostérone à tropisme anabolique, pouvant expliquer une partie du déficit musculaire et conjonctif chez le sujet âgé, et la tendance au diabète et à l'insuffisance du fonctionnement immunologique de défense. L'augmentation sensible du nombre des fractures du col du fémur chez les sujets âgés de 80 ans et plus dans les deux sexes pourrait être en rapport avec cet état hormonal. C'est dans ce cadre qu'est proposé le traitement supplétif par la déhydroépiandrostérone dont on attend un rééquilibrage métabolique, en plus de ses autres propriétés particulières qui feront l'objet du cours de l'année prochaine.

Les modifications hormonales sont probablement également impliquées dans la genèse de la survenue des cancers, plus fréquent chez les sujets âgés. Cependant, on accepte volontiers actuellement l'idée que les hormones ont un rôle dans le développement et la promotion des tumeurs plus que pour en déclencher la survenue et les étapes initiales. Celles-ci seraient le fait de modifications du fonctionnement cellulaire au niveau génétique, que perpétuerait le déclenchement et la poursuite sans contrôle des mitoses et qu'aggraverait secondairement la dissémination métastatique dont les mécanismes ne sont pas bien connus, même si on a certaines pistes incluant certaines modifications des activités enzymatiques et immunologiques et le développement de l'angiogénèse. L'initiation des processus cancéreux ne se ferait que s'il y a plusieurs événements qui sont complémentaires fonctionnellement : ces mutations, « spontanées » ou traduisant une participation virologique ne se réalisent que rarement, laissant passer en général plusieurs années entre les 2 ou quelquefois 3 événements séparés nécessaires pour déclencher le processus de croissance incontrôlable, et de toute façon le développement pour atteindre un stade phénotypique clinique peut encore comporter plusieurs années de « silence », période active bien que non perçue par le reste de l'organisme et en général ignorée du porteur.

Les facteurs sociaux au cours du vieillissement sont d'extrême importance. Il faut certes considérer toute l'activité, en particulier au travail, qu'a déployé la personne, y compris les facteurs physiques toxiques ou psychologiques stressant subis par chacun. En dehors du degré d'assistance à laquelle ont droit les personnes d'âge, il est bon de considérer la perte plus ou moins importante du statut social et sa répercussion sur le fonctionnement de l'organisme. Une des plus vives discussions, d'ailleurs sans conclusion jusqu'alors, concerne l'habitat

et les facilités ou difficultés qui lui sont rattachées : dans certains pays, anglo-saxons en particulier, la réunion des personnes âgées dans de véritables « homes » qui eux-mêmes sont insérés dans des quartiers où même des petites villes presque spécialisées a la faveur d'un grand nombre et semblent se développer. Une tendance différente, que les Français favorisent, consiste si on a les moyens, à garder « chez eux » les aînés qui peuvent ainsi partager la vie de la famille et éventuellement de les faire y contribuer activement. Les avantages et les inconvénients sur les plans matériel, du suivi de santé et sur l'affectif sont difficiles à systématiser, sans qu'on puisse actuellement souhaiter désigner l'une ou l'autre des tendances comme supérieure. A mon avis, il importe maintenant de considérer comment bien aménager une très longue période de la vie, croissante en durée et nouvelle en qualité, que les mœurs et les règles actuels n'envisagent que comme un retrait de la vie active. Elle peut devenir un âge de maturité, de bonheur personnel et pour la famille, et apporter un plus à la société actuelle. Il est à la fois de l'intérêt de notre société comme de chacun pris individuellement de définir un nouveau cadre à cette longévité accrue qui ne peut être passive au risque de très difficiles situations personnelles et d'impossibilités économiques pour la Société.

Ainsi, assistons-nous à une véritable révolution : l'allongement de la longévité. « Longévité » ne doit plus signifier « vieillissement » : le problème qui nous est posé est de profiter des propriétés de la matière vivante en général et de la constitution très complexe de notre organisme dont la capacité de survie semble très grande pour allonger encore notre longévité dans de bonnes conditions physiques et mentales.

Dans l'état actuel des choses, on peut reprendre une phrase de Jean Bernard, indiquant que les gènes « définissent les limites entre lesquelles interviennent les circonstances ».

La théorie moderne à laquelle on peut adhérer d'une façon générale relève d'une application du darwinisme : ce qui compte pour la sélection, c'est la reproduction pour permettre à l'espèce de continuer. Favoriser la reproduction n'implique pas, au contraire, une période prolongée post-reproductive, coûteuse et sans intérêt primaire pour la continuation de l'espèce. L'exemple du saumon du Pacifique mourant très rapidement après l'évacuation du sperme est le contre-exemple.

L'homme, par son génie, peut forcer la Nature, la dominer, et assurer sa reproduction équilibrée tout en jouissant d'une très longue vie de bonne qualité.

2. Données récentes sur la maîtrise de la reproduction humaine

(cours professé au Collège de France — mars 1997)

A. Nouvelles méthodes de contraception

Un enseignement portant sur la contraception ne peut que rappeler avec force l'évolution de l'objectif global, dans le cadre d'une très grande croissance dé-

mographique, bientôt six milliards d'individus, qui continue en particulier du fait de la longévité accrue. C'est la notion plus globale de *Santé Reproductive* qui devrait prévaloir, qui n'inclut pas seulement un concept numérique, mais qui tient compte de tous les aspects éducatifs, sanitaires et sociaux de la vie féminine. Beaucoup doit être réévalué dans un monde où il faut penser globalement, et agir individuellement tout en étant relié avec l'ensemble du monde par tous les moyens modernes de communication. Dans ce domaine, le déficit de santé publique est encore très élevé, avec plus de 500 000 femmes mourant chaque année pour raison de grossesse, plus de cinq millions d'enfants de moins de 5 ans également sacrifiés, un tiers des 190 millions de grossesses aboutissant à un avortement dont une fraction importante est pratiquée dans des conditions illégales et/ou dangereuses ; on estime à plus de 100 000 femmes celles qui en meurent chaque année. Tout ceci se passe dans l'inégalité flagrante des mondes du Nord et du Sud, des pays riches et des pays pauvres. Au seul plan traité ici, on estime à plusieurs centaines de millions les couples qui ne pratiquent pas une contraception efficace. Cela dit, il n'y a pas à la fois médicalement et économiquement de méthode idéale, et peut-être n'y en aura-t-il jamais, les besoins, les possibilités matérielles, et peut-être au-delà de la médecine, le désir souvent obscur de démontrer une fertilité potentielle faisant qu'en tout cas il faudra longtemps, toujours probablement, des pratiques diversifiées de contraception et des méthodes de recours, telles que peut le procurer un antiprogestine. Il reste actuellement des progrès afin, même si les méthodes de contraception orale sont de plus en plus sûres et si les techniques d'effet retard, piqûres ou implants permettent une efficacité durant plusieurs années, et que l'on dispose de méthodes versatiles, telles les anneaux vaginaux que l'on peut utiliser ou non selon le moment, et que les stérilets eux-mêmes peuvent maintenant délivrer localement dans l'utérus de faibles doses hormonales les rendant efficaces pendant très longtemps. Les données médicales récentes sont très satisfaisantes, avec la baisse considérable des tumeurs ovariennes, des fibromes utérins, des tumeurs bénignes du sein — le rôle de la contraception hormonale pour favoriser les cancers mammaires restant très discuté et au pire tout à fait accessoire. Le cancer du col de l'utérus n'est pas un cancer hormono-dépendant, et son élévation chez certaines femmes sous contraception orale pourrait être due à une contamination virale (papillome) par leur conjoint très actif. Il faut enfin souligner la baisse des maladies inflammatoires du pelvis chez les femmes contraceptées et bien entendu évoquer le difficile problème du SIDA, le préservatif insuffisant pour la contraception restant le meilleur préventif de la transmission de la maladie. Parmi les complications de la contraception, tout confirme que les maladies thromboemboliques veineuses ne surviennent que chez des femmes avec des troubles préalables des lipides importants et utilisant certains progestatifs mis récemment sur le marché, l'événement étant très rare et bien inférieur à celui qui survient au cours des grossesses. Il est le même pour les hémorragies cérébrales qui sont le seul fait, d'ailleurs très rare, de femmes hypertendues. Tout indique cependant que la contraception doit rester sous contrôle médical. Bien entendu, on recherche d'autres méthodes, en parti-

culier celles qui seraient à la fois antivirales et antispermatozoïdes et pouvant en être utilisées localement. Les méthodes immunologiques, même si elles sont idéalement souhaitables, n'arrivent pas à franchir le seuil minimum d'efficacité et/ou de tolérance. La stérilisation, sûre et sans danger dans les deux sexes, est pratiquement une méthode irréversible dont je n'approuve pas le principe. Dans l'ensemble, le développement de la contraception est à la fois relativement satisfaisant et difficile, car elle reste dépendante d'aléas idéologiques, politiques et économiques. La recherche est très insuffisante alors que dans le monde actuel, l'équilibre démographique est un complément indispensable des autres efforts pour permettre une disponibilité continue des ressources pour chacun.

B. *L'avenir des antiprogestérones*

Le potentiel du RU486 est encore insuffisamment exploité.

En France son utilisation dans les centres d'orthogénie, se fait de façon très systématique puisque 80 % des femmes dont l'âge précoce de la grossesse permet son utilisation et qui ont décidé une interruption, le choisissent, le préférant ainsi à une méthode instrumentale. Aucun accident n'a été relevé, confirmant les études de tolérance faites auparavant. En Grande-Bretagne et en Suède, la distribution dans les centres agréés stagne du fait de la très faible activité des filiales correspondantes de Roussel-Uclaf. Les travaux de recherche ont continué, surtout internationale et souvent en collaboration avec nous : ils se font cependant au ralenti la firme Roussel-Uclaf ayant décidé de ne pas favoriser son utilisation.

Parmi les résultats les plus intéressants les essais multicentriques en France indiquent l'utilité du composé pour faciliter des accouchements retardés, souvent pour raison de mauvaise dilatation cervicale. L'avantage pour la santé de la mère et de l'enfant, et le fait que l'on puisse éventuellement éviter une césarienne sont à l'évidence des indices de réussite très significatifs. Dans le domaine de la contraception, on notera tout particulièrement les essais peu nombreux mais intéressants qui relèvent de différentes stratégies. L'une d'entre elles se résume par l'exploitation de la propriété de *suspension de l'ovulation* par le RU486, dont on peut compenser les activités hormonales par l'administration alternée de progestagène, créant ainsi un nouveau type de pilule contraceptive anovulatoire mais sans avoir à administrer d'œstrogènes ; les œstrogènes endogènes restent cependant à un taux suffisant pour ne pas craindre les effets de leur suppression totale, en particulier au niveau de l'os. Deux études britanniques et les travaux en cours à l'OMS indiquent la possibilité d'utiliser occasionnellement le RU486 comme moyen de *contraception d'urgence* : dans ces conditions, la date d'utilisation est évidemment variable par rapport à la séquence des événements ovulatoires et hormonaux du cycle. Ainsi les résultats sont extrêmement satisfaisants sur le plan de l'efficacité. Cependant, ce type de contraception d'urgence est nécessairement occasionnel, car si on le répète, il doit entraîner (« logiquement ») une désorganisation du cycle qui sera non seulement désagréable, mais encore qui provoquera des échecs contraceptifs certains. Des études sont entreprises,

dans un cadre tout à fait différent, pour exploiter une observation très intéressante faite chez la guenon : l'administration de *très faibles doses* de RU486 permet, sans supprimer ni modifier l'ovulation et le cycle hormonal, d'entraîner une stérilité temporaire que l'on attribue à des modifications de fonctionnement de l'endomètre. Il y a peut-être même un effet sur les cellules germinales dans la mesure où l'on n'a jamais retrouvé de preuve qu'il y ait eu fécondation sous RU486, alors que les essais témoins, menés très systématiquement montraient une parfaite fécondité des animaux. On a donc entrepris de déterminer la dose la plus élevée qui n'entraîne aucune modification de l'ovulation et de la production hormonale cyclique chez la femme, afin d'examiner s'il y avait alors des modifications de l'endomètre susceptibles de jouer un rôle dans une prévention de la fécondation et/ou de l'implantation. Des pilules contenant 0,1 et 0,5 mg de RU486 ont été testées. Si les premières sont totalement inefficaces, les secondes répondent exactement à l'hypothèse : retard de la maturation, de l'endomètre en période lutéale qui pourtant, en matière hormonale et ovulatoire, se déroule normalement. Pour passer de ces essais qui établissent le principe à une nouvelle méthode contraceptive, il faut des essais réels sur des couples volontaires non protégés. Cette étude s'installe chez le Pr M. Bygdeman, à l'Institut Karolinska.

Les *applications médicales* du RU486 sont actuellement peu développées et pourtant on peut en signaler trois qui mériteraient rapidement une extension. Au cours de *l'endométriose*, l'administration du RU486 permet une suppression rapide des douleurs, et il serait important de pouvoir prolonger les essais et varier les doses pour savoir si l'on est en présence d'un nouveau traitement de cette affection qui est associé à un état de stérilité. Secondement, l'administration du RU486 pendant trois mois à la dose de 50 mg/jour à des femmes porteuses de *fibromes*, ont montré la régression de 50 % de cette tumeur si fréquente et qui motive, à raison souvent mais à tort aussi bien souvent, une hystérectomie. Donner continuellement du RU486 provoque une anovulation, mais toute une série d'indications suggèrent que ce mécanisme n'est pas le seul en cause pour provoquer l'amélioration. Plus de travaux sont nécessaires pour parfaire cette méthode de grande importance pour un grand nombre de femmes. Enfin, dans un cas de *leiosarcome* avec métastases ostéolytiques, le RU486 s'est montré un excellent agent pour maintenir en vie la patiente, stopper l'évolution et même provoquer la régression de l'affection. Un prélèvement biopsique dans l'une des tumeurs osseuses a montré la présence d'un récepteur de la progestérone. Un tel résultat ne peut qu'être le premier d'une série de travaux dont l'enjeu thérapeutique est évidente.

II. SÉMINAIRES DU COLLÈGE DE FRANCE

II.1. De la gérontologie à la gériatrie : gènes, hormones et système nerveux (séminaires donnés à l'hôpital Broca)

— 6 Janvier : Pr Bruno VELLAS, Hôpital La Grave-Casselardit, Toulouse, « Nutrition et vieillissement ».

— 13 Janvier : Pr Françoise FORETTE, Fondation Nationale de Gérontologie, Université Paris V : « Progrès théoriques et cliniques au cours de la maladie d'Alzheimer ».

— 20 Janvier : Pr Jean-François DARTIGUES, et Dr Pascale BARBERGER-GATEAU, Université Victor Segalen, Bordeaux : « Étude Paquid et la notion de santé subjective au cours de l'âge ».

— 27 Janvier : Pr Jacques PROUST, Institution Universitaire de Gériatrie, Genève : « Changements immunologiques au cours du vieillissement ».

— 3 Février : Dr Xavier GIRERD, Hôpital Broussais : « Vieillissement artériel normal et pathologique chez l'homme ».

— 10 Février : Dr Sylvie LEGRAIN, Hôpital Paul Brousse : « Pharmacologie et vieillissement ».

— 17 Février : Pr Stanley BIRGE, Université de Washington, Saint-Louis (Missouri) : « The role of Estrogens in Alzheimer's disease ».

— 24 Février : Emmanuel HIRSCH, Espace Éthique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) : « Enjeux éthiques des questions relatives à la gériatrie ».

II.2. Données récentes sur la maîtrise de la reproduction humaine (séminaires donnés au Collège de France)

— 3 Mars : Dr Bernard JEGOU, Directeur de l'Unité INSERM U. 435 : « Étude de la reproduction chez le mâle — le déclin spermatique chez l'homme : mythe ou réalité ? »

— 10 Mars : Dr Philippe LAZAR, Directeur de Recherches INSERM : « Variations spontanées de la multiparité dans l'espèce humaine ».

III. ACTIVITÉS DE RECHERCHE

Dans le cadre de l'Unité 33 de l'INSERM, implanté à l'hôpital de Bicêtre, E.E. Baulieu continue d'impulser et de coordonner une recherche dans les différents domaines tous originellement en rapport avec la production, le métabolisme et les effets physiologiques, pathologiques et thérapeutiques des stéroïdes hormonaux.

III.1. Récepteurs des hormones stéroïdes, protéines de choc thermique et immunophilines

Nous avons décrit précédemment une protéine appelée immunophiline parce qu'elle lie immunosuppresseur très actif, le FK506, et avons montré qu'elle fait

partie d'une famille : les FKBP (FK506 binding proteins) dont elle est un membre de haut poids moléculaire, la première décrite étant de 12 000 Daltons et celle clonée au laboratoire de 59 000 Daltons chez le lapin et 52 000 chez l'homme. Elle interagit avec la protéine de choc hsp90 dont la liaison avec les récepteurs des hormones stéroïdes a été mise en évidence dans notre Unité de recherches. Les travaux les plus récents ont porté sur la structure tridimensionnelle du domaine liant l'immunosuppresseur FK506 de l'immunophiline FKBP59 clonée au laboratoire. La structure a été déterminée en utilisant la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (NMR) hétéronucléaire multi-dimensionnelle, et par géométrie de distance et les méthodes de dynamique moléculaire. A partir de 1 290 distance interprotons, les calculs de 22 structures finales a permis la détermination des distances pour les atomes lourds du squelette (N, C α , C') et pour tous les autres atomes non hydrogène. La structure globale est similaire à celle déterminée par NMR et rayons X de la protéine FKBP12. Cependant, une liaison hydrogène inhabituelle entre le proton de l'amine indolique (Trp89) et le cycle aromatique d'une phénylalanine (129) a été observée. Les implications pour la liaison différentielle des ligands ont été discutés.

Plus récemment, en utilisant dans la levure le système double-hybride, nous avons détecté deux protéines nouvelles formant des complexes spécifiques avec FKBP59. L'une d'entre elles a été complètement identifiée et se révèle être une protéine originale de 417 aminoacides que nous avons appelée FAP48 (FKBP associated protein : de poids moléculaire 48 000 Daltons). Cette protéine interagit avec le site de liaison de l'immunosuppresseur FK506 et de la rapamycine. De façon remarquable, la formation de complexes avec la FKBP59 est empêchée ou dissociée par les ligands immunosuppresseurs de manière dose-dépendante. Plus étonnant encore, FAP48 interagit similairement avec la FKBP12, devenant ainsi la première protéine se liant à deux types de FKBP. Il est probable que cette FAP48 puisse être un ligand commun naturel aux récepteurs des immunosuppresseurs. Les propriétés remarquables mais différentes de l'autre protéine se liant à FKBP59 sont en cours d'étude.

Les études du récepteur des glucocorticostéroïdes se sont poursuivies en analysant tout particulièrement sa dimérisation au cours de la liaison aux segments spécifiques de l'ADN appelés « responsive elements » et présents dans le promoteur de gènes régulés. Le modèle étudié est basé sur la formation à l'équilibre de monomères et de dimères. L'implication de différentes régions du récepteur a été étudiée en utilisant différentes molécules mutées. Les rôles respectifs des domaines N- et C- terminaux ont été établis, indiquant une synergie structurale au cours de l'homodimérisation. Ce travail a été basé sur des expériences de déplacement électrophorétiques en gel et d'interférence par méthylation.

Les travaux sur les récepteurs intracellulaires de la progestérone dans le système nerveux, et en particulier dans les cellules gliales centrales (oligodendrocytes) et périphériques (cellules de Schwann) se sont poursuivis sur la base de l'observation d'un domaine de liaison (LBD : Ligand Binding Domain) différant significative-

ment avec le récepteur « sexuel » trouvé dans les organes reproducteurs (utérus) ou les neurones hypothalamiques chez le rat et la souris. Les clonages ne sont pas terminés.

III.2. Déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA)

Les résultats d'un travail de confrontation entre l'étude épidémiologique PA-QUID étudiant l'état fonctionnel, psychique et mental de 622 sujets de plus de 65 ans et leur mortalité à court terme (4 ans) avec les dosages de SDHEA des personnes impliquées au début de l'enquête ont été analysés et publiés. De façon très remarquable, des corrélations ont pu être établies entre le taux de SDHEA et l'état fonctionnel, mental et de santé subjective. Les personnes ayant un taux de DHEA plus faible, particulièrement chez la femme, souffraient de limitation fonctionnelle, de symptômes dépressifs, d'une moindre satisfaction et utilisaient plus de médicaments. Chez les hommes, la différence entre les hommes qui sont morts 2 et 4 ans après les dosages avec ceux qui ont survécu, a montré la valeur pronostic négative de faibles taux de SDHEA.

Ces résultats ont été pris en considération lors de l'établissement d'un essai multicentrique dans la région parisienne portant sur 300 personnes de 60 à 80 ans, afin de définir les points d'impact de l'administration de DHEA au niveau des fonctions cognitives, de l'état des muscles, des os et de la peau, du système artériel (chez les hommes) et du système immunologique.

III.3. Neurostéroïdes

Toute une série de travaux a été initiée et qui porte A) principalement sur la myélinisation dans le système nerveux périphérique et dans le système nerveux central, au cours d'expériences *in vivo* après lésion nerveuse ou *in vitro* dans des cultures de cellules ; B) sur le vieillissement cérébral, en particulier au plan du fonctionnement de la mémoire spatiale, ce qui a été permis par la collaboration avec les laboratoires du Pr M. Le Moal (Bordeaux). Parmi les observations, la teneur de l'hippocampe en sulfate de pregnenolone a été particulièrement étudiée en fonction de l'âge et de l'état de mémoire des animaux en expérience.

IV. PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

IV.1. Publications scientifiques par Étienne Baulieu et collaborateurs

MENG, X., DEVIN, J., SULLIVAN, W.P., TOFT, D., BAULIEU, E.E. et CATELLI, M.G. Mutational analysis of hsp90 α dimerization and subcellular localization : dimer disruption does not impede « *in vivo* » interaction with estrogen receptor. *Journal of Cell Science*, **109**, 1677-1687, 1996.

SEGARD-MAUREL, I., RAJKOWSKI, K., JIBARD, N., SCHWEIZER-GROYER, G., BAULIEU, E.E. et CADEPOND, F. Glucocorticosteroid receptor dimerization investigated by analysis of receptor binding to glucocorticosteroid responsive elements using a monomer-dimer equilibrium model. *Biochemistry*, **35**, 1634-1642, 1996.

CRAESCU, C.T., ROUVIÈRE, N., POPESCU, A., CERPOLINI, E., LEBEAU, M.C., BAULIEU, E.E. et MISPELTER, J. Three-dimensional structure of the immunophilin-like domain of FKBP59 in solution. *Biochemistry*, **35**, 11045-11052, 1996.

CHAMBRAUD, B., RADANYI, C., CAMONIS, J.H., SHAZAND, K., RAJKOWSKI, K., et BAULIEU, E.E. FAP48, a new protein that forms specific complexes with both immunophilins FKBP59 and FKBP12. *The Journal of Biological Chemistry*, **271**, 32923-32929, 1996.

BERR, C., LAFONT, S., DEBUIRE, B., DARTIGUES, J.F. et BAULIEU, E.E. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality : A French community-based study. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **93**, 13410-13415, 1997.

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.

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

BAULIEU, E.E. Is the hsp90 connection between steroid receptors and immunosuppressant binding immunophilins involved in the control of gene transcription and cell growth ? In « Hormonal Carcinogenesis II ». (J.J. Li, S.A. Li, J-A. Gustafsson, S. Nandi, L.I. Sekely, eds), pp. 150-155, 1996, Springer-Verlag, New York.

BAULIEU, E.E. The combined use of prostaglandin and antiprogestin in human fertility control. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **65**, 115-119, 1996.

BAULIEU, E.E. et SCHUMACHER, M. Synthesis and functions of neurosteroids. In « The Brain : Source and Target for Sex Steroid Hormones ». *Proceedings of the 1st Tuscania Conference on Reproductive Medicine*, Pise, Italie, 13-14 Mai 1996. (A.R. Genazzani, F. Petraglia, R.H. Purdy, eds), pp. 5-24, 1996, The Parthenon Publishing Group, New York.

BAULIEU, E.E. et SCHUMACHER, M. Synthesis and functions of neurosteroids. In « The Brain : Source and Target for Sex Steroid Hormones ». *Proceedings of the 1st Tuscania Conference on Reproductive Medicine*, Pise, Italie, 13-14 Mai 1996. (A.R. Genazzani, F. Petraglia, R.H. Purdy, eds), pp. 5-24, 1996, The Parthenon Publishing Group, New York.

SCHUMACHER, M., ROBEL, P. et BAULIEU, E.E. Development and regeneration of the nervous system : a role for neurosteroids. *Developmental Neuroscience*, **18**, 6-21, 1996.

ASSAN, R., ROBEL, P. et BAULIEU, E.E. Dehydroepiandrosterone (DHEA) for diabetic patients ? *European Journal of Endocrinology*, **135**, 37-38, 1996.

BAULIEU, E.E. Vivre plus et mieux. Entre mirages et observations. Le temps retrouvé. Actes du 5^e Forum du Temps Retrouvé, 13 mai 1996. « Longévité et Société. Le défi d'une révolution planétaire », pp. 47-50, 1996.

BAULIEU, E.E., SCHUMACHER, M., KOENIG, H., JUNG-TESTAS, I. et AKWA, Y. Progesterone as a neurosteroid : actions within the nervous system. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **16**, 143-154, 1996.

JUNG-TESTAS, I., SCHUMACHER, M., ROBEL, P. et BAULIEU, E.E. The neurosteroid progesterone increases the expression of myelin proteins (MBP and CNPase) in rat oligodendrocytes in primary culture. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **16**, 439-443, 1996.

JUNG-TESTAS, I., SCHUMACHER, M., ROBEL, P. et BAULIEU, E.E. Demonstration of progesterone receptors in rat Schwann cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **58**, 77-82, 1996.

BAULIEU, E.E. *Editorial*. Dehydroepiandrosterone (DHEA) : a fountain of youth ? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **81**, 3147-3151, 1996.

BAULIEU, E.E. et ROBEL, P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. *Journal of Endocrinology*, **150**, S221-S239, 1996.

BAULIEU, E.E. Le progrès des sciences et l'obligation de tolérance. In « Jusqu'où tolérer ? ». Septième Forum *Le Monde* Le Mans. (Droit, RP, éd), pp. 28-38, 1996, Le Monde-Éditions, Paris.

BAULIEU, E.E. Obstetrical uses of RU486. *Anwendungsgebiete von RU486 in der Geburtshilfe*. In « Fortschritte in der Medikamentösen Geburtseinleitung ». (Rath, W., ed), pp. 97-103, 1996, HUF-Verlag, Mülheim.

BAULIEU, E.E. DHEA et vieillissement. In « Actualités Gynécologiques » publiées sous la direction de Albert Netter, pp. 31-34, 1996, Éditions ESKA, Paris.

BAULIEU, E.E. Les problèmes d'acceptabilité soulevés par le RU486. *Les Cahiers de l'IMRI. L'acceptabilité des technologies*, n° **3**, 13-15, 1996.

BAULIEU, E.E. RU486 (Mifepristona). Mecanismo de acción. *Acta Ginecológica*, vol. LIII, 252-259.

BAULIEU, E.E. Non-reproductive sex steroids. *Journal of Physiology*, **494.P**, 10S.

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. RU486 (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. *Sciences Technologies France*, **8**, 33-39, 1997.

IV.3. Travaux Scientifiques publiés par des collaborateurs du laboratoire

CLÉMENT, Y., LAUNAY, J.M., BONDOUX, D., VENAULT, P., MARTIN, B., YOUNG, J., ROBEL, P. et CHAPOUTHIER, G. A mouse mutant strain highly resistant to methyl β -carboline-3-carboxylate-induced seizures. *Experimental Brain Research*, **110**, 28-35, 1996.

NEAU, E., CHAMBÉRY, D., SCHWEIZER-GROYER, G., CADEPOND, F., JIBARD, N. et GROYER, A. Multiple liver-enriched *trans-acting* factors interact with the glucocorticoid- (GRU) and cAMP-(CRU) responsive units within the h-IGFBP-1 promoter. *Progress in Growth Factor Research*, **6**, 103-117, 1996.

LE RICOUSSE, S., GOUILLEUX, F., FORTIN, D., JOULIN, V. et RICHARD-FOY, H. Glucocorticosteroid and progestin receptors are differently involved in the cooperation with a structural element of the mouse mammary tumor virus promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **93**, 5072-5077, 1996.

IV.4. Articles de synthèse publiés par des collaborateurs du laboratoire

MENG, X. et CATELLI, M.G. Hsp90 et signalisation par les hormones stéroïdes. *Les cahiers Imabio*, **16**, 73-79, 1996.

LEBEAU, M.C. In memoriam : a tribute to the work of Alexander Psychoyos. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **81**, 1670-1671, 1996.

ROBEL, P. Récepteur et mécanisme d'action des androgènes. In « Endocrinologie Masculine ». (Drosdowsky, M.A., Belaisch, J., Vermeulen, A., eds), pp. 129-138, 1996, Doin Éditeurs, Paris.

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

Communications présentées au « Deuxième Congrès Européen sur les Fonctions Gliales chez le Sujet Saint ou Pathologique ». Arcachon, 21-25 Avril 1996.

JUNG-TESTAS, I., SCHUMACHER, M., ROBEL, P. et BAULIEU, E.E. Demonstration of progesterone receptors in rat Schwann cells and their non-inductibility by estrogen, p. 50, abstract n° A71.

PELLISIER, P., ROBERT, F., CORPECHOT, C., RESSOUCHES, A., BAULIEU, E.E., SCHUMACHER, M. et KOENIG, H. Sexual dimorphism in progesterone-induced myelination of regenerating peripheral nerves, p. 70-71, abstract n° B36.

ROBEL, P., YOUNG, J., LE GOASCOGNE, C., TONON, M.C., LACHAPELLE, F., VAUDRY, H., BAUMANN, N. et BAULIEU, E.E. Increased progesterone levels in the brain of dysmyelinated mutant mice, p. 78, abstract n° B53.

ROBERT, F., EYCHENNE, B., DELESPIERRE, B., SCHUMACHER, M. et BAULIEU, E.E. Adult rat Schwann cells convert pregnenolone to progesterone in the absence of neurones, p. 78, abstract n° B54.

Communication présentée au « 9th European Workshop on Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis ». Higland Hotel, Geilo, Norway, 14-19 Avril 1996.

LE GOASCOGNE, C., SANANES, N. et BAULIEU, E.E.

Stage-specific expression of the immunophilin FKBP59 mRNA and protein during differentiation of the male germ cells, p. D8.

Communications présentées au « 10th International Congress of Endocrinology » de l'Endocrine Society, San Francisco, 12-15 Juin 1996.

YOUNG, J., COUZINET, B., NAHOUL, K., BAULIEU, E.E. et SCHAISON, G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) metabolism in patients with panhypopituitarism, p. 47, abstract n° OR3-1.

LE BIHAN, C., MERCIER-BODARD, C., BAULIEU, E.E. et RENOIR, J.M. Cross-talk between immunosuppressants, cyclophilin 40, FKBP59, P-glycoprotein, Ca⁺⁺/calmodulin kinase(s), and glucocorticosteroid-induced gene transcription in mouse fibroblasts, p. 194, abstract n° P1-239.

Communications présentées au « 61th Symposium on Function & Dysfunction in the Nervous system ». Cold Spring Habor Laboratory, New York, 29 Mai-5 Juin 1996.

VALLÉE, M., MAYO, W., CORPECHOT, C., YOUNG, J., LE MOAL, M., BAULIEU, E.E., ROBEL, P. et SIMON, H. Neurosteroids and cognitive deficits in aged rats : correlation with low pregnenolone sulfate in hippocampus.

SCHUMACHER, M., DESARNAUD, F., FERZAZ, B., DO-THI, N.A., GUENNOUN, R., ROBERT, F., SUTER, U., PATEL, P.I., GIULIANO, F., KOENIG, H. et BAULIEU, E.E. Neurosteroids : progesterone synthesis in Schwann cells and effects on myelin repair.

Communication présentée au « IX World Congress on Human Reproduction and Vth World Conference on Fallopian Tube in Health and Disease ». Philadelphie, 28 Mai-1^{er} Juin 1996.

LEBEAU, M.C., JUNG-TESTAS, I., CATELLI, M.G., MASSOL, N., ROUVIÈRE, N., RADANYI, C., CHAMBRAUD, B. et BAULIEU, E.E. Heat shock proteins and immunophilins in association with steroid hormone receptors. Abstract n° 193.

Communication présentée au « Second Annual French-American Symposium on Heredity, Nervous System and Behavior ». Georgetown University, Washington, 15-16 Novembre 1996.

PERCHE, F., HAUG, M., YOUNG, J., BAULIEU, E.E. et ROBEL, P. Neurosteroids and aggression in mice : pharmacological and biochemical approaches.

Communications présentées au « 2nd Meeting of European Neuroscience », Strasbourg, 24-28 Septembre 1996.

VALLÉE, M., MAYO, W., CORPECHOT, C., YOUNG, J., LE MOAL, M.

BAULIEU, E.E., ROBEL, P. et SIMON, H. Neurosteroids and cognitive deficits in aged rats : correlation with low pregnenolone sulfate in hippocampus. Abstract n° 98.01.

Communication présentée au « XXIII^e 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.

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

Communication présentée au « 2nd Meeting of European Neuroscience ». Strasbourg, 24-28 Septembre 1996.

PERCHE, F., HAUG, M., YOUNG, J. et ROBEL, P. Neurosteroids : pharmacological and behavioral effects of trilostane, a $\Delta 5$ - 3β -hydroxysteroid dehydrogenase isomerase inhibitor. Abstract n° 116.16.

Communications présentées au « 13th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology », Monaco, 25-28 Mai 1997.

JUNG-TESTAS, I. Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. Abstract n° 11-L.

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.

MARSAUD, V., MERCIER-BODARD, C., LE BIHAN, S. et RENOIR, J.M. Dexamethasone and triamcinolone acetonide 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. THÈSE DE DOCTORAT ÈS SCIENCE

— Octobre 1996 : Stéphane Le Bihan, « Rôle des immunophilines dans le mécanisme d'action des récepteurs des glucocorticostéroïdes et des progestagènes », Université Paris XI.

VI. CONFÉRENCES ET PARTICIPATIONS À DES RÉUNIONS SCIENTIFIQUES

Étienne Baulieu a participé à :

— European Charcot Foundation, Vienne, juillet 1996 (sclérose en plaques).

- 21^e réunion de l'Internationale Association for Breast Cancer Research, Paris, juillet 1996.
- Voyage d'Étude en Chine, Shanghai et Pékin, juillet-août 1996.
- Recent progress in Hormone research, Portland (Oregon), août 1996.
- « Is there a neurobiology of Love ? », Stockholm, août 1996.
- Dyslipidémies familiales, Hôpital La Pitié, septembre 1996.
- Réunion PAQUID, Bordeaux, septembre 1996.
- 10^{es} Journées du Collège de Gynécologie Médicale, Marseille, septembre 1996.
- 2^e Meeting de European Neuroscience, Strasbourg, septembre 1996.
- 21^e Congrès National de Médecine Esthétique et de Chirurgie dermatologique, Paris, septembre 1996.
- The Uterus : Myomètreium and Endomètreium, New-York, octobre 1996.
- 3^{es} Journées Européennes de la Société Française de Gynécologie, Paris, octobre 1996.
- Les Rencontres de la Cité de la Réussite, Paris, octobre 1996.
- « D'où viennent les enfants » : Regards Ethnopsychiatriques, Paris, octobre 1996.
- La Maladie de Charcot, Marie Tooth, AFM, Paris, octobre 1996.
- 8th International Congress on the Menopause, Sydney, novembre 1996.
- Scientific Advisory Committee Ligand, San-Diego, novembre 1996.
- Société des Sciences de Liège, Belgique, novembre 1996.
- Institut de formation, d'Enseignement et de Conseil dans le domaine de la Santé : prise en charge de la personne âgée, Hôpital Cochin, novembre, 1996.
- Société Italienne de Gérontologie et Gériatrie, Parme, 1997.
- Société Française d'expérimentation animale, Châtenay-Malabry, décembre 1996.
- 8^{es} Journées Scientifiques de la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) : La femme et ses hormones, Paris, janvier 1997.
- Hommage au Pr Bruno Lunenfeld, Israël, février 1997.
- Innovative Therapeutics for Reproductive Health in India, Stockholm, mars 1997.
- Journées œstrogènes et Cerveau, Paris, mars 1997.
- Sexe et Guérison, Paris, mars 1997.
- RU486, Zûrs, Autriche, mars 1997.
- 31st International Meeting of The European Society for Chemical Investigation (ESCI) seroid-receptors : from Molecular Biology to Clinical Medicine, Kiel, Allemagne, mars 1997.

- Biologie du Vieillessement, appel d'Offres AP-HP Délégation à la Recherche Clinique, Paris, mars 1997.
- Fondation IPSEN (Alzheimer), Neuilly-sur-Seine, avril 1997.
- Colloque sur la mémoire, Académie des Sciences, Paris, avril 1997.
- Comité du Rayonnement Français, DHEA, Genève, avril 1997.
- Mécanismes d'action des œstrogènes, Servier International, Chantilly, avril 1997.
- Association Nationale des Professeurs Biochimistes des Facultés de Médecine, Le Croisic, mai 1997.
- 38^{es} Assises Nationales de la Société Française de Gynécologie, Reims, mai 1997.
- Santé de la Mère et de l'Enfant, Institut de France, Paris, mai 1997.
- Club des Neurosciences de Créteil, mai 1997.
- Afrique du Sud : Conférences à Johannesbourg et Cape Town, mai 1997.
- European Society of Human Reproduction and Embryology, Edimbourg, juin 1997.
- XXVI^e Congress of The Polish Gynecological Association, Varsovie, juin 1997.
- Journée d'Andrologie de Bicêtre, juin 1997.
- 3rd International Conference on Reproductive Endocrinology, Pékin, juin 1997.

Participation des membres du laboratoire :

Dr Jack-Michel Renoir

- « Prolifération Cellulaire et Suppresseurs de Tumeurs », Montpellier, novembre 1996.
- 13th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Monaco, mai 1997.

Dr Michaël Schumacher

- VI^e Symposium sur les maladies neuromusculaires, Paris, Hôpital de la Salpêtrière, octobre 1996.
- Séminaire Neurostéroïdes et Myéline, Zurich, décembre 1996.
- 8th Meeting of the « Myelin Project », New York, mars 1997.
- Séminaire « Neurostéroïdes et Régénération Nerveuse », Paris, Hôpital Necker, avril 1997.

Dr Maria-Grazia Catelli

- Collaboration Scientifique sur « purification Hsp90 », Strasbourg, janvier 1997.

— Congrès en Belgique, Protéines de Stress, champs électriques et magnétiques, Bruxelles, janvier 1997.

— European Congress for Molecular Cell Biology, Brighton, England, mars 1997.

Dr Martine El-Etr

— Participation au Congrès Washington, novembre 1996.

— 38^{es} Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris, mai 1997.

— Journée d'Andrologie de Bicêtre, juin 1997.

— Journées Internationales de la Société Française de Neurobiologie : Sclérose en plaques, Paris, juin 1997.

Dr Ingrid Jung-Testas

— 13th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Monaco, mai 1997.

Dr Marie-Claire Lebeau

— European Congress for Molecular Cell Biology, Brighton, England, mars 1997.

— « 13th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology », Monaco, mai 1997.

Dr Françoise Cadepond

— 31st International Meeting of The European Society for Chemical Investigation (ESCI) steroid-receptors : from Molecular Biology to Clinical Medicine, Kiel, Allemagne, mars 1997.

VII. DISTINCTION ET ACTIVITÉS DIVERSES

Étienne Baulieu a été nommé membre honoraire de l'European ESHRE (Edinburgh 1997).

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*.