

# Résistance aux estrogènes et déficit en aromatase chez l'Homme

par Cesare Carani, Matteo Fabbi, Lucia Zirilli & Ilaria Sgarbi

Département de Médecine Interne, Chaire d'Endocrinologie, Université de Modène, Italie.

(Reçu le 25 juillet 2002)

## RÉSUMÉ

Le rôle fondamental des estrogènes dans les fonctions de reproduction chez la femelle est bien connu. Récemment la production de souris transgéniques déficientes en récepteurs aux estrogènes (ERKO) ou en aromatase (ArKO), et la découverte chez l'homme de mutations inactivatrices portant sur le gène de l'aromatase et le récepteur aux estrogènes (ER) ont apporté des précisions quant au rôle des estrogènes dans les processus métaboliques tant chez la femelle que chez le mâle. A ce jour 8 cas bien documentés (5 femmes et 3 hommes) de déficiences congénitales en estrogènes ont été rapportés dans la littérature. La description des souris déficientes en ER $\alpha$  antérieure à ces cas cliniques a définitivement prouvé que l'absence d'estrogènes est compatible avec la vie et donc rejeté le « concept de létalité »

attaché à l'absence d'estrogènes vu leur rôle présent dans l'implantation et la maintenance de la gestation. Les souris ERKO sont phénotypiquement normales mais stériles avec une densité osseuse inférieure (20-25 %) à celle des souris contrôles. De même, les hommes dépourvus d'aromatase ou de ER présentent une croissance continue, une ostéoporose, mais aussi (et non systématiquement) des altérations de la fonction testiculaire. Dans quelle mesure des fonctions aussi capitales que le développement osseux, le contrôle de la sécrétion des gonadotropines et le métabolisme lipidique, sont elles dépendantes des estrogènes ? Ces questions élégamment élucidées suite aux traitements par la testostérone et par l'estradiol chez un homme déficient en aromatase font l'objet de cette synthèse.

## SUMMARY Estrogen resistance and aromatase deficiency : clinical aspects in men

The primordial role of estrogens in female reproductive function is well known. The recent obtainment of transgenic mice deficient in estrogen receptors (ERKO) or in aromatase (ArKO) and the discovery in man of inactivating mutations of the corresponding genes (ER) have contributed to the understanding of the role of estrogens in metabolic processes in female as well as male. To date 8 well documented cases (5 women and 3 men) of congenital deficiencies in estrogens have been reported. As mice deficient in ER $\alpha$  had been previously described, these cases definitely proved that estrogen absence was compatible with survival and disproved the

« lethality concept » previously held because the role of estrogens in implantation and gestation maintenance. ERKO mice are phenotypically normal though sterile, but their bone density is lower (20-25 %) than that of controls. Similarly, men with no aromatase or no ER display continuous growth, osteoporosis and also (but not necessarily) alterations in testicular functions. How much do primordial functions such as bone development, control of gonadotrophin secretion and lipid metabolism depend on estrogens ? These interrogations, elegantly clarified following testosterone and estradiol treatment in an aromatase deficient man are considered in this present synthesis.

## LA MATURATION OSSEUSE

A la puberté une partie du rôle joué par les androgènes (induction de la croissance, maturation et ossification des cartilages épiphysaires) est clairement médiée par les estrogènes. De fait chez un patient déficient en aro-

matase, le traitement à la testostérone est sans effet sur la densité osseuse ; par contre l'estradiol induit une augmentation significative de la densité osseuse (minéralisation favorisée), la fermeture des épiphyses associée à des modifications des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux identiques à ceux observés lors d'une maturation osseuse normale à la puberté. Par contre des

patients présentant une insensibilité complète aux androgènes n'ont pas de problèmes osseux alors que ceux qui sont déficients en 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase sont de taille plus petite, avec un retard de l'âge osseux, une ostéoporose et ont un squelette de type « eunuchoïde ». Ces observations sur les anomalies du squelette dans les hypogonadismes masculins sont largement dues à un déficit estrogénique. En conséquence les estrogènes semblent être le principal stéroïde concerné dans les phases finales de maturation et de minéralisation osseuses, un phénomène dont la durée se prolonge chez des patients hypogonadiques où les androgènes sont en quantité insuffisante et donc les estrogènes peu présents.

## LA SÉCRÉTION DES GONADOTROPHINES ET DE TESTOSTÉRONE

Chez l'homme la sécrétion de gonadotrophines est stimulée par le GnRH et inhibée par la testostérone qui agit en partie *via* sa conversion en estrogène. Les 3 hommes ayant soit une déficience en ER ou en aromatasé présentent des taux de testostérone normaux ou augmentés avec des taux de gonadotrophines légèrement plus élevés ce qui plaide en faveur du rôle des estrogènes dans le

contrôle de la sécrétion des gonadotrophines au niveau hypothalamo-hypophysaire. Le traitement à la testostérone est sans effet sur les taux de gonadotrophines chez l'homme dépourvu d'aromatase alors que l'estradiol abaisse fortement les taux sériques de LH et de FSH. Ces données démontrent donc que chez l'homme le feedback exercé par les hormones stéroïdes sur la sécrétion des gonadotrophines est principalement sous le contrôle de la testostérone dont une partie doit être transformée en estrogène. Le rôle des estrogènes au niveau central n'est pas encore très clair : au niveau hypophysaire l'estradiol modulerait le nombre de récepteur au GnRH et sa fonction, mais aucun ER de type  $\alpha$  n'a été démontré dans les neurones à GnRH ce qui pose le problème du rôle précis de ces hormones femelles.

## LES ANOMALIES MÉTABOLIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

Chez l'homme dépourvu de ER, des taux élevés de glucose sérique à jeun, une anomalie du test à la tolérance au glucose et une résistance à l'insuline ont été rapportés en relation avec une « acanthosis nigricans » axillaire bilatérale alors qu'un seul des 2 hommes atteints

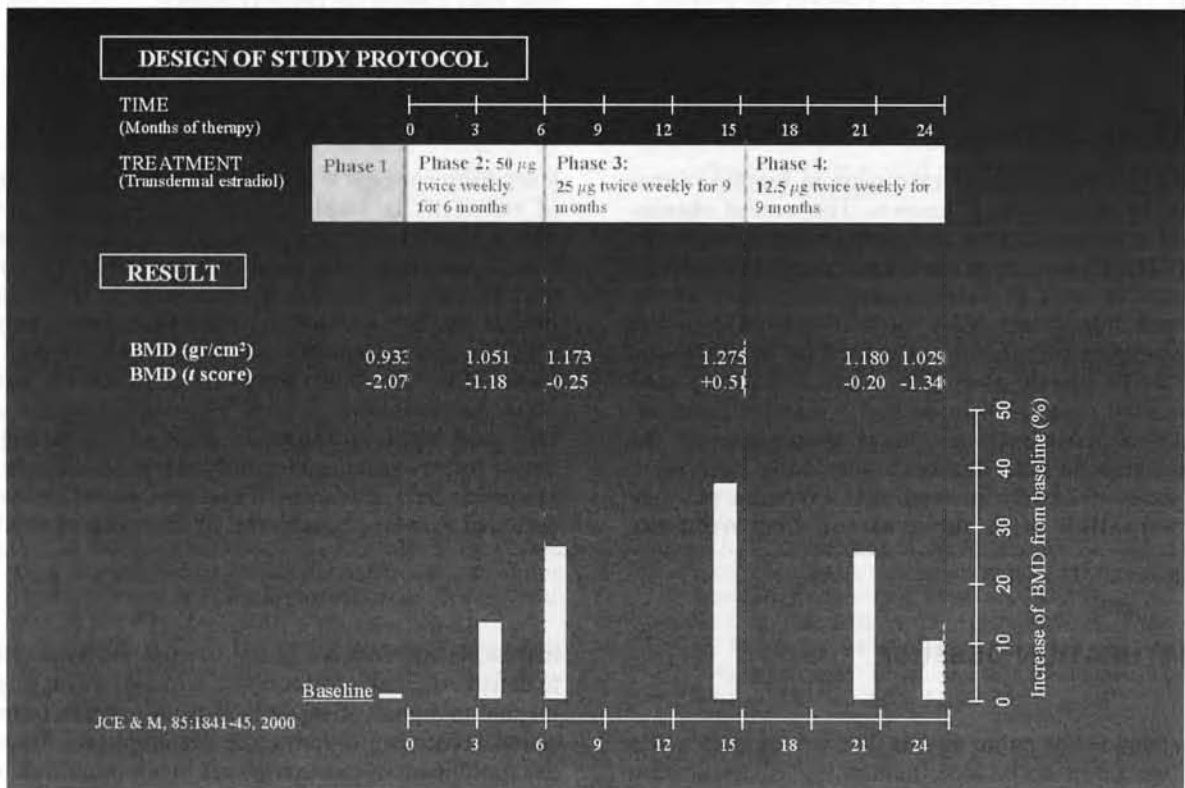


FIG. 1

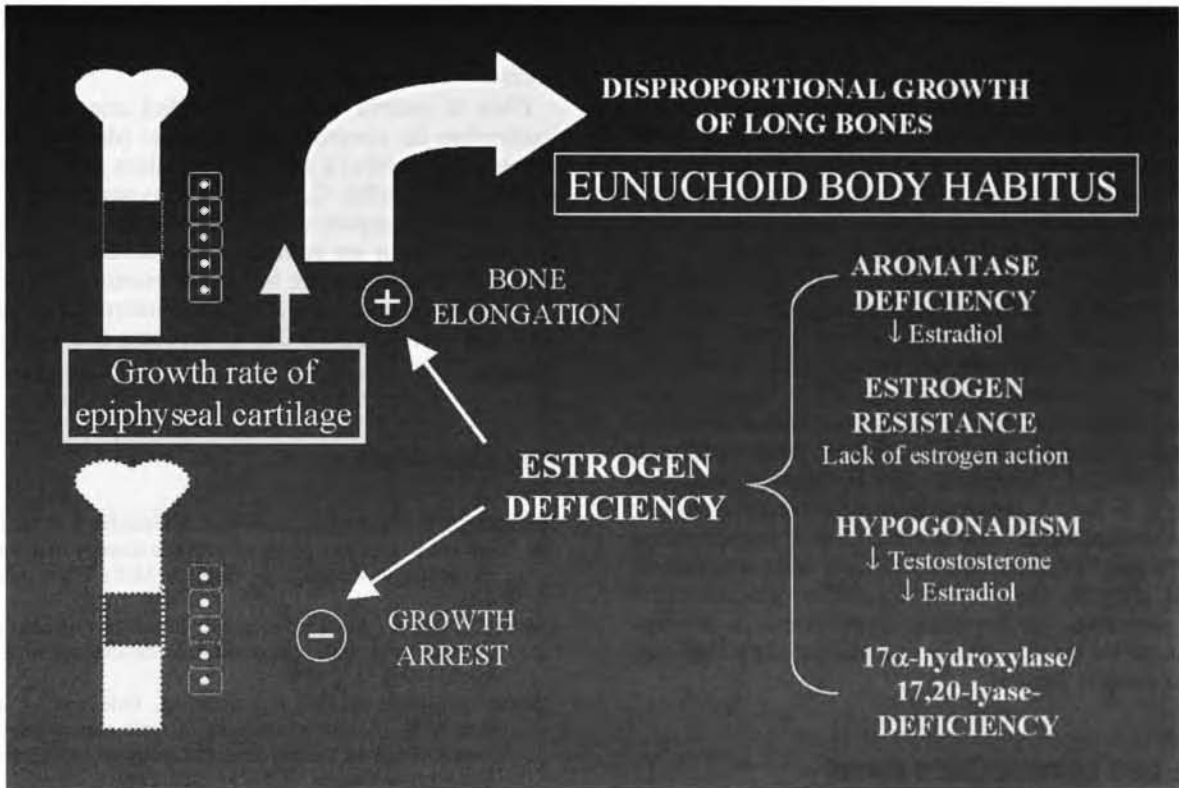


FIG. 2

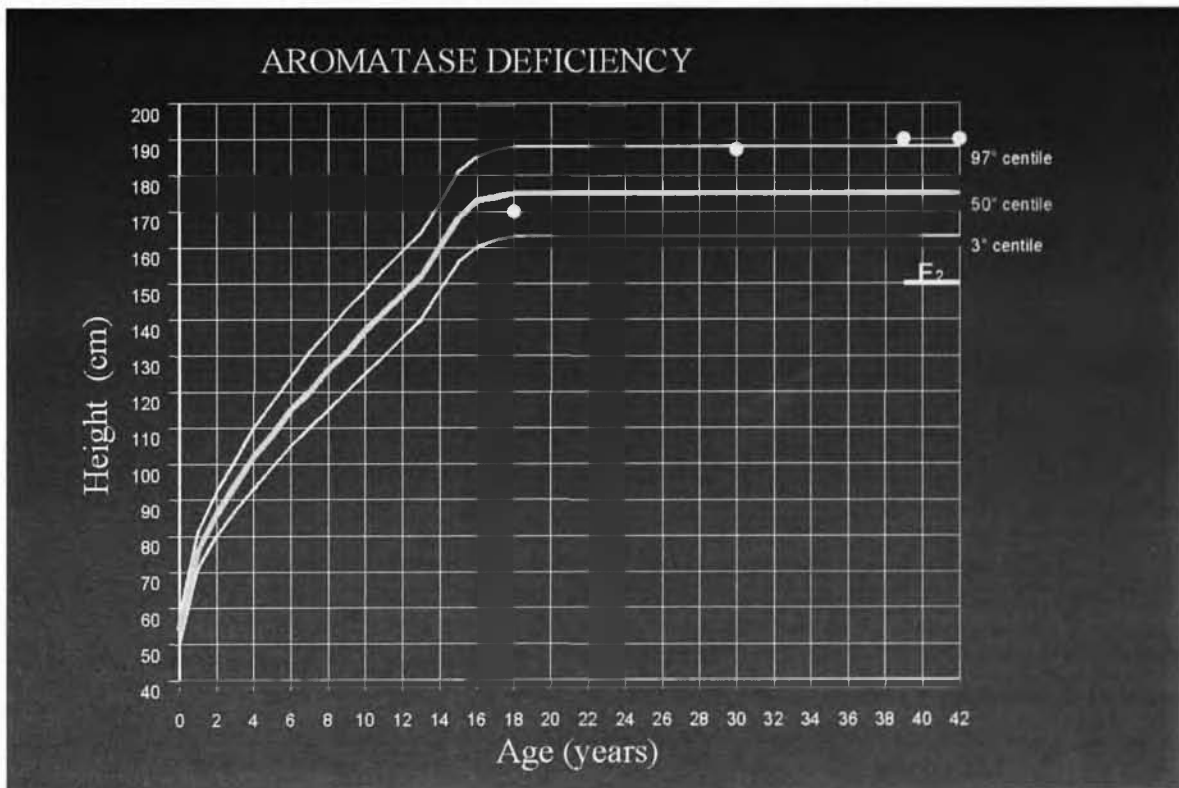


FIG. 3

d'insuffisance en aromatasé présentait une augmentation sérique de l'insuline à jeun avec un taux de glucose normal. Chez notre patient déficient en aromatasé aucune anomalie sérique du glucose et de l'insuline n'a été détectée. Le mécanisme par lequel l'absence d'estrogènes pourrait conduire à une résistance à l'insuline reste inconnu. Une hypothèse intrigante suggère un rôle possible des estrogènes au niveau des tissus périphériques dans la modulation de la sensibilité insulinique.

Une anomalie du profil lipidique a été décrite chez le patient atteint d'insensibilité aux estrogènes. L'administration de doses élevées de testostérone à notre patient a conduit à une diminution des taux d'HDL-cholestérol ; par contre l'estradiol a induit des effets opposés avec augmentation des HDL-cholestérol associée à une diminution des taux de triglycérides, de LDL-cholestérol et de cholestérol total. La relation entre la fonction cardiovasculaire et le déficit en estrogènes a été explorée chez un patient qui présentait une anomalie de la vasodilatation (endothéliale) périphérique entraînant des perturbations du flux sanguin. On peut donc conclure que les estrogènes jouent un rôle important en prévenant les dyslipidémies et les risques cardiovasculaires chez l'homme comme chez la femme.

## RÔLE DES ESTROGÈNES DANS LE COMPORTEMENT SEXUEL MÂLE

Chez les mammifères adultes, le comportement sexuel est en partie contrôlé par la testostérone et chez l'homme les androgènes sont nécessaires aussi. Chez les souris ArKO, le comportement sexuel est sévèrement altéré avec une diminution de la fréquence des montes associée à un temps de latence prolongé. Une diminution des

accouplements avec absence d'éjaculation a été décrite chez les souris ERKOa, en dépit de comportement sexuel normal vis à vis des femelles.

Chez le patient traité à l'estradiol une amélioration inattendue du comportement sexuel (désir et activité sexuels augmentés) a été observée alors que la testostérone était sans effet. Ces observations suggèrent que des taux physiologiques d'estrogènes sont probablement nécessaires pour un comportement sexuel normal bien que la testostérone reste le facteur essentiel. Cependant il convient de rester prudent dans l'interprétation de ces résultats chez l'homme qui ne reposent que sur un seul patient.

## BIBLIOGRAPHIE

- Bilezikian J. P., Morishima A., Bell J. & Grumbach MM., Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 599-603.
- Carani C., Qin K., Simoni M. *et al.*, Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 91-95.
- Carani C., Rochira V., Faustini-Fustini M., Balestrieri A. & Granata A. R., A role of estrogen in male sexual behaviour : insights from the natural model of aromatase deficiency. *Clin. Endocrinol. Oxford*, 1999, 51, 517-524.
- Couse J. F. & Korach K. S., Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr. Rev.*, 1999, 20, 358-417.
- Faustini-Fustini M., Rochira V. & Carani C., Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 140, 111-129.
- Grumbach M. M. & Auchus R. J., Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 4677-4694.