

Une étude de l'UNIL ouvre la voie au traitement des maladies du foie provoquées par les œstrogènes

Communiqué de presse – mardi 1^{er} septembre 2009

Cette recherche permet de mieux comprendre les affections liées à une trop forte production d'œstrogènes, par exemple l'hépatotoxicité durant la grossesse. Relativement rare en Suisse, cette pathologie est plus répandue dans d'autres régions du monde et se révèle particulièrement difficile à soigner. L'étude effectuée à l'Université de Lausanne suggère l'utilisation d'un médicament existant.

Une trop forte activité des œstrogènes dans le foie risque de conduire à une hépatotoxicité, due à une mauvaise sécrétion de la bile. Chez les femmes enceintes, cette cholestase de la grossesse peut s'avérer dangereuse pour le fœtus. Intervenant au cours du troisième trimestre, cette pathologie relativement rare en Suisse est plus répandue en Amérique du Sud. Elle concerne également 1 à 2% des grossesses dans les pays scandinaves.

Au Centre Intégré de Génétique de l'UNIL, le professeur Walter Wahli et ses collègues Nicolas Leuenberger et Sylvain Pradervand révèlent le mécanisme moléculaire permettant d'inhiber l'enzyme qui module l'action des œstrogènes dans le foie féminin. Leur article paraît le 1er septembre 2009 dans le Journal of Clinical Investigation.

On sait que le foie fournit de la testostérone aux femmes. Or l'enzyme CYP7B1 neutralise dans cet organe la molécule à partir de laquelle est produite la testostérone, la DHEA. Ainsi, une forte activité de cette enzyme diminue le niveau de testostérone dans le foie et la circulation sanguine, tout en favorisant de surcroît l'action des œstrogènes. Les chercheurs ont mis en évidence chez les souris femelles le rôle d'un récepteur nucléaire appelé PPAR, capable de réprimer l'expression du gène de l'enzyme concernée. Pour agir ainsi dans les cellules du foie, PPAR s'associe – uniquement chez les femelles – à une autre protéine. Paradoxe : en se féminisant, ce récepteur provoque une augmentation de la production de testostérone dans le foie des femelles.

Les recherches en physiologie et métabolisme se focalisent habituellement sur les mâles, le cycle des femelles rendant la tâche plus délicate. Réalisée dans le cadre du Pôle de Recherche National Frontiers in Genetics, cette étude compare – grâce à la plateforme lémanique des puces à ADN (DAF) – les différentes populations de gènes régulées par la protéine PPAR chez les souris mâles et femelles. Pour la première fois, la preuve de l'implication directe de PPAR dans la régulation du dimorphisme sexuel au niveau des fonctions du foie est apportée. Loin des apparences, le foie joue donc sur le plan métabolique un rôle clé dans les différences sexuelles.

Cette étude ouvre la voie au traitement d'une maladie comme la cholestase intra-hépatique. Les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'en stimulant l'activité de PPAR avec un médicament utilisé pour abaisser les lipides circulants dans le sang, on pourrait réduire l'activité du récepteur des œstrogènes. Ils ont induit une hépatotoxicité par un haut niveau d'œstrogènes chez la souris femelle. En traitant celle-ci avec ce médicament bien connu, ils ont pu réduire significativement l'effet toxique des hauts niveaux d'œstrogènes.

En savoir plus sur notre journal en ligne: <http://www.unil.ch/actu>

Et auprès du professeur Walther Wahli, Université de Lausanne, CIG, tél. 021 692 41 10