

TABLE DES MATIÈRES

Rapport Science et Technologie	iii
Composition du Comité RST	v
Avant-propos	vii
Composition du groupe de travail	ix
Résumé	xxiii
Summary	xxxiii
Recommandations générales	xliii
Introduction	1
CHAPITRE 1 Les cancers hormonodépendants	11
1. Mécanismes de base du contrôle de la transcription par les hormones stéroïdes	15
1.1. Les récepteurs des œstrogènes	15
1.2. Expression des RE	17
1.3. Les cofacteurs transcriptionnels	17
1.4. Activation en deux temps des RE par les œstrogènes	19
1.5. Effets génomiques ERE-indépendants par interactions protéine-protéine	20
1.6. Modifications post-traductionnelles des récepteurs	21
2. Les mécanismes généraux de la cancérogenèse hormonale	21
2.1. Les mécanismes généraux de la cancérogenèse	21

2.2.	Arguments expérimentaux de l'effet cocarcinogène des hormones	22
2.3.	Arguments cliniques et épidémiologiques	22
2.4.	Deux grands types de mécanismes	23
2.5.	Les premières étapes de la cancérogenèse hormonale humaine sont encore mystérieuses	25
2.6.	Les cancers héréditaires sont rares	25
3.	Cancers du sein et hormones ovariennes	26
3.1.	Des lignées cellulaires aux malades : gènes et protéines régulés par les œstrogènes et marqueurs pronostiques et prédictifs dans les cancers du sein	26
3.2.	Mécanismes de régulation de la prolifération de lignées de cellules cancéreuses par les œstrogènes et leurs récepteurs	28
3.3.	Les autres effets des œstrogènes et de leurs récepteurs	31
3.4.	Les étapes initiales de la cancérogenèse mammaire sont très mal connues	31
3.5.	Mécanismes d'action de la progestérone et des progestatifs en cancérogenèse humaine	32
3.6.	Les causes endogènes et exogènes responsables d'un apport accru d'œstrogènes	35
4.	Les aspects cliniques des cancers du sein	35
4.1.	Les traitements hormonaux	35
4.2.	Les essais de chimioprévention des cancers du sein	39
4.3.	Formes héréditaires de cancer du sein liées à BRCA1/2 et leur prévention	42
4.4.	Le cancer du sein chez l'homme est rare	43
5.	Les autres cancers sensibles aux œstrogènes et aux progestatifs	44
5.1.	Cancer de l'endomètre	44
5.2.	Cancer de l'ovaire	45
5.3.	Cancers des tissus non sexuels	45
6.	Hormones et cancers de la prostate	46
6.1.	Introduction	46
6.2.	Rôle des hormones stéroïdes sexuelles dans le développement, la prolifération et le vieillissement de la prostate	46
6.3.	Facteurs de risque	49
6.4.	Prévention et dépistage des cancers de la prostate	51
6.5.	Hormonothérapie des cancers de la prostate	52

CHAPITRE 2	Le traitement substitutif de la ménopause – La contraception	67
SOUS-CHAPITRE 2.1	Réévaluation des modalités et de la place du traitement hormonal de la ménopause	69
1.	L'évolution des idées	72
2.	Les faits	74
3.	Les leçons des grandes études d'intervention et des autres études contrôlées	76
3.1.	Heart and Estrogen/Progestin Study (HERS and HERS II) (2002)	76
3.2.	L'étude WHI	78
3.3.	Les études EPAT et WELL-HART	80
3.4.	L'étude « The Million Women Study » (MWS)	81
3.5.	L'étude ESTHER	82
3.6.	L'étude E3N-EPIC	82
3.7.	La mortalité et le traitement hormonal de la ménopause	83
3.8.	Les dernières données de 2006 et 2007	83
4.	L'os après la ménopause	86
4.1.	Les faits	86
4.2.	Discussion	87
5.	Le bon choix	88
6.	Les cas particuliers	90
SOUS-CHAPITRE 2.2	Contraception, état des lieux et nouvelles cibles	101
1.	Cibles de la contraception	103
2.	La contraception d'aujourd'hui	104
2.1.	La contraception œstrogénique	104
2.2.	La contraception progestative	107
2.3.	Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM)	108
3.	La contraception du futur	111
3.1.	Contraception hormonale masculine	112
3.2.	Les méthodes non hormonales de contraception masculine	115
3.3.	La chimiotaxie du sperme	116
3.4.	Protéines impliquées dans le métabolisme et la maturation des gamètes	116

3.5. Interaction spermatozoïde-ovocyte	117
3.6. Les protéines impliquées dans la mobilité des spermatozoïdes	117
3.7. Les cytokines impliquées dans l'ovulation et dans l'implantation	118
3.8. Les spermicides	118
3.9. L'immunocontraception	119

CHAPITRE 3 Obésité et diabète de type 2 127

1. L'obésité	131
1.1. Épidémiologie	131
1.2. Une maladie de l'adaptation	131
1.3. Le tissu adipeux (TA) : un tissu complexe aux fonctions multiples	132
1.4. Relations entre obésité abdominale, pathologies cardiovasculaires et diabète de type 2	134
1.5. Rôle du cerveau dans la régulation de l'appétit et de la dépense énergétique	135
1.6. Évaluation des politiques scientifiques, de santé publique et des industries agroalimentaires face à l'épidémie d'obésité	137
2. Le diabète	138
2.1. Classification, évolution de la prise en charge et de la recherche	138
2.2. Physiopathologie du diabète de type 2 : le paradigme	140
2.3. Génétique, diabète de type 2 et environnement	140
2.4. Insulinorésistance et diabète de type 2	141
2.5. Insulinosécrétion et diabète de type 2	142
2.6. Complications micro- et macro-angiopathiques du diabète de type 2	143
2.7. Évaluation des politiques scientifiques, de santé publique et des industries pharmaceutiques	144

CHAPITRE 4 Hormones, longévité et vieillissement humain 149

1. Trois séries hormonales modifiées avec l'âge	154
1.1. Des changements majeurs de la fonction des gonades et de la reproduction : les hormones sexuelles	154
1.2. Les corticosurrénales : l'adrénopause, une dissociation surprenante (cortisol vs. DHEA)	160
1.3. Diminution de l'hormone de croissance hypophysaire et de l'IGF-1 : la somatopause	164

2.	Trois domaines endocrinologiques intégrés en péril – autres hormones	167
2.1.	Le vieillissement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et le stress	167
2.2.	Complexité hormonale, longévité : insuline, pancréas, « maladie métabolique », tissus graisseux, restriction calorique, autres hormones	171
2.3.	Vieillesse du cerveau : le rôle des hormones	174
2.4.	Autres hormones	179
3.	Globalement : fragilité du vieillissement, un phénomène hormono-sensible	183
3.1.	La fragilité et ses critères	184
3.2.	Le vieillissement, un phénotype hormono-sensible	186
3.3.	Et la durée de la vie ?	187

CHAPITRE 5 Perturbateurs hormonaux 193

1.	La perturbation hormonale	196
1.1.	Définition	196
1.2.	Mécanismes de la perturbation hormonale	198
2.	Les initiatives internationales	199
3.	Sources et absorption des xénobiotiques	201
3.1.	Eau	201
3.2.	Alimentation et sources diffuses	202
4.	Les familles chimiques de perturbateurs endocriniens	203
4.1.	Pesticides xéno-œstrogènes	203
4.2.	Plastifiants et produits industriels divers	204
4.3.	Xénobiotiques végétaux et phyto-œstrogènes	205
4.4.	Polyhalogénobiphényles	206
4.5.	Les dioxines et autres ligands du récepteur AhR	207
4.6.	Métaux et éléments mixtes	209
5.	Cibles et mécanismes d'action	209
5.1.	Synthèse et transport des hormones	209
5.2.	Liaison directe aux récepteurs nucléaires	212
5.3.	Interférences entre AhR et récepteurs nucléaires	212
5.4.	Variations inter-espèces – Données génétiques et populations à risque	213
5.5.	Morphologie cellulaire	214
5.6.	Maturation des cellules germinales	215
5.7.	Effets <i>in utero</i> et épigénèse	215
6.	La controverse sur la perturbation endocrine	216

7. La détection des perturbateurs endocriniens	217
7.1. Les méthodes de détection	217
7.2. L'interprétation des données	218
8. Quelques voies de recherche	219
8.1. Le tabagisme : un modèle de perturbation hormonale générale	219
8.2. Ligands AhR et diabète	220
8.3. Les possibilités thérapeutiques	221

CHAPITRE 6 L'utilisation des hormones en élevage : les développements zootecniques et les préoccupations de santé publique 239

1. Les maîtrises de la physiologie des animaux d'élevage	243
1.1. La croissance et l'engraissement	243
1.2. La reproduction	249
1.3. La production d'embryons	256
1.4. La production laitière	258
1.5. La croissance et la reproduction des poissons	261
2. L'évaluation et la gestion des risques toxicologiques éventuels liés à l'utilisation des hormones en élevage	263
2.1. L'évaluation toxicologique des substances utilisées	263
2.2. Le cadre réglementaire	276
2.3. L'évolution des contrôles	279

Groupe de lecture critique 289

Composition du Groupe de lecture critique	291
Commentaire de l'Académie vétérinaire de France	293
Commentaire de la Conférence des présidents d'université	297
Commentaire du LEEM	299

Présentation à l'Académie des sciences, par Michel Le Moal 301