

Hormones et ménopause

CRAIG JORDAN

Des composés nommés SERM semblent efficaces contre le cancer du sein, l'ostéoporose et divers troubles associés à la ménopause.

De nombreux endocrinologues s'intéressent aujourd'hui aux modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes, ou SERM (d'après les initiales de leur nom anglais : *selective estrogen receptor modulators*). Dans certains tissus, ces molécules agissent comme les hormones féminines nommées estrogènes ; dans d'autres, elles bloquent l'action de ces hormones.

Au printemps 1998, une vaste étude a montré qu'un de ces composés, le tamoxifène, prévient le cancer du sein chez les femmes jeunes (35 ans) qui ont un risque élevé d'avoir ce type de cancer. C'est la première substance ayant un tel effet. Puis un autre essai a révélé qu'un composé de la même famille, le raloxifène, protégerait aussi contre le cancer du sein quand il est administré à des femmes ménopausées, sans facteur de risque particulier (hormis leur âge).

En outre, le raloxifène (aujourd'hui prescrit contre la dégradation des os, nommée ostéoporose, chez les femmes âgées) et d'autres SERM en cours d'étude semblent protéger les femmes contre diverses maladies qui surviennent après la ménopause, notamment le cancer du sein, l'ostéoporose, le cancer de l'endomètre (la paroi de l'utérus) ou les maladies des artères coronaires. Si les SERM tiennent leurs promesses, ils devraient notablement améliorer la santé des femmes du XXI^e siècle. L'histoire des SERM est remarquable. Elle commence il y a environ 40 ans et révèle que la médecine a encore beaucoup à apprendre sur l'action des hormones.

Les estrogènes, dont les SERM reproduisent certains effets, sont des molécules étonnantes, à la fois indispensables et nocives. Ils servent notamment à programmer le corps de la femme (les seins, l'utérus et le cerveau) pour la reproduction. Au cours des 20 dernières années, on a découvert qu'en agissant aussi sur d'autres organes, ces hormones

améliorent la santé des femmes. Ainsi, elles agissent sur les centres cérébraux de régulation de la température corporelle, et elles assurent l'intégrité et la lubrification de la muqueuse vaginale.

La régulation des estrogènes

Elles préservent également le cœur, limitant la formation des plaques d'athérome dans les artères coronaires, qu'elles protègent aussi en réglant la production de cholestérol dans le foie ; elles limitent la libération du cholestérol associé à des lipoprotéines de basse densité (nommées LDL), qui favorise l'athérosclérose, et augmentent la production du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (nommées HDL), qui combat les plaques d'athérome.

Les estrogènes préservent également les os, maintenant l'équilibre entre la formation et la dégradation du tissu osseux. Quelques résultats récents semblent indiquer que les estrogènes favorisent les mécanismes de la mémoire et retardent ou limitent les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les femmes perçoivent bien l'intérêt des estrogènes quand leur organisme cesse d'en fabriquer, après la ménopause (une phase qui commence vers 50 ans, quand les ovaires ont épuisé leur stock d'œufs et cessent de synthétiser l'hormone). Les bouffées de chaleur et les sudations nocturnes qui apparaissent alors durent parfois plusieurs années. Simultanément, l'augmentation du cholestérol associé aux LDL et diverses modifications du système cardio-vasculaire accroissent les risques de maladies coronariennes et d'infarctus. La diminution de la masse osseuse, amorcée un peu avant la quarantaine, s'accélère : les os sont fragilisés et se déforment souvent chez les personnes âgées de plus de 70 ans.

Les estrogènes ont aussi des inconvénients qui s'accroissent après la ménopause : ils favorisent les cancers du sein ou de l'utérus. Ces hormones ne semblent pas être responsables des modifications cellulaires à l'origine des cancers, mais elles stimulent la prolifération des cellules déjà engagées sur la voie de la cancérisation. Les femmes exposées pendant plusieurs décennies à leurs propres estrogènes ont un risque accru de tumeurs du sein ou de l'utérus. Entre 60 et 79 ans, une femme sur 15 risque d'avoir un cancer du sein (le plus fréquent des deux).

À la ménopause, les femmes pallient souvent le manque d'estrogènes par des administrations d'hormones naturelles ou de synthèse. Ces traitements substitutifs augmentent la qualité de vie : ils réduisent les bouffées de chaleur et, administrés pendant longtemps, ils préviennent l'ostéoporose ; d'après diverses études épidémiologiques, ils semblent aussi réduire les risques d'infarctus. Toutefois, les estrogènes semblent favoriser les cancers du sein et de l'utérus et, chez certaines femmes, ils déclenchent la formation de caillots sanguins, potentiellement dangereux, dans les veines. Quand on ajoute à ces traitements de la progestérone ou des progestatifs de synthèse, on protège les femmes contre le cancer de l'utérus, car la progestérone déclenche des règles artificielles : la couche superficielle de la muqueuse utérine est éliminée et, avec elle, les éventuelles cellules cancéreuses. Toutefois, certaines femmes âgées rechignent à avoir de nouveau leurs règles ; de surcroît, la progestérone ne supprime pas les risques de cancer du sein, ni de formation de caillots sanguins.

Certains SERM sont intéressants parce qu'ils ont les mêmes effets bénéfiques que les estrogènes sur les os et sur le cœur, tout en agissant comme des antiestrogènes (ils empêchent

AVANTAGES DES ESTROGÈNES

CERVEAU

Contrôlent les aires cérébrales qui préparent l'organisme aux fonctions de la reproduction. Participent à la régulation de la température corporelle et évitent les bouffées de chaleur. Protègeraient la mémoire.

SEIN

Programment les glandes mammaires pour qu'elles produisent du lait.

FOIE ET CŒUR

Participent à la régulation de la production du cholestérol par le foie, évitant ainsi l'athérosclérose et les infarctus.

UTÉRUS

Programment l'utérus pour qu'un fœtus puisse s'y développer.

OS

Maintiennent la densité osseuse.

INCONVÉNIENTS DES ESTROGÈNES

SEIN

Favorisent le cancer du sein.

UTÉRUS

Favorisent le cancer de l'utérus.

1. LES ESTROGÈNES ont des effets variés sur l'organisme féminin. De nouveaux composés, nommés les SERM, devraient reproduire les effets bénéfiques des estrogènes sur le foie, le cœur et les os, et inhiber leurs effets négatifs sur le sein et l'utérus. Ils protégeraient ainsi la santé des femmes ménopausées qui ne synthétisent plus assez d'estrogènes.

les estrogènes d'agir) sur le sein et l'utérus, bloquant les effets délétères de ces hormones. Malheureusement, les SERM rendent les bouffées de chaleur encore plus désagréables, de sorte qu'ils ne sont pas utilisés en première intention. Notons que l'exercice physique, un régime alimentaire adapté et un apport régulier de calcium suffisent souvent à préserver le cœur et

les os sans traitement complémentaire. Selon certains médecins, les femmes respectant ces conseils ont même moins de risques d'avoir un cancer du sein ou de l'endomètre.

Bien que les SERM soient soudain en vedette en raison de leur potentiel préventif, le tamoxifène, découvert il y a une quarantaine d'années, est longtemps resté dans l'ombre.

Le premier antiestrogène

Personne n'avait observé qu'il agit comme les estrogènes dans certains tissus et qu'il agit comme un antiestrogène dans d'autres organes. De surcroît, le tamoxifène, dont on ne connaissait initialement que les propriétés antiestrogéniques, avait été conçu pour être un contraceptif. Or,

Comment fonctionnent les SERM

Dans certaines cellules, les SERM, tels le tamoxifène ou le raloxifène, agissent comme des antiestrogènes ; dans d'autres cellules, ils agissent comme des estrogènes. Les biologistes ont proposé plusieurs hypothèses, qui reposent sur le fonctionnement des estrogènes (*séquence a*), pour expliquer ce paradoxe apparent.

L'hormone n'agit que sur les cellules qui produisent des protéines nucléaires nommées récepteurs des estrogènes. Quand ces protéines rencontrent un estrogène (1), elles s'y fixent, changent de forme, et la paire se fixe sur un site d'ancrage, nommé élément de réponse aux estrogènes, présent sur certains gènes. Cette fixation déclenche à son tour la formation d'un complexe de transcription (2), un assemblage de «coactivateurs» et de protéines qui s'insèrent autour des récepteurs comme les pièces d'un puzzle. Le complexe active les gènes sur lesquels il est ancré. Une enzyme, l'ARN polymérase, transcrit les gènes activés en ARN messager, lequel sert à la construction des protéines codées par ces gènes. Ces protéines déclenchent alors la division cellulaire ou d'autres modifications (3).

Quand un SERM bloque un estrogène, il prend la place de l'estrogène sur son récepteur (b). Il empêche l'estrogène de se fixer et le récepteur d'interagir avec les coactivateurs qui, normalement, forment avec le récepteur un complexe de transcription. En effet, lorsqu'un estrogène se fixe à son récepteur, la douzième hélice se

replie, comme une barre de sécurité se rabat sur les personnes qui prennent place dans une nacelle de grande roue. Cette rotation place certains des acides aminés qui constituent le récepteur dans une position telle qu'ils peuvent interagir avec des coactivateurs. Au contraire, quand c'est le raloxifène qui se fixe sur le récepteur, l'hélice ne se rabat pas dans une position qui autorise cette interaction. Le tamoxifène et le raloxifène perturbent le repliement en se liant à un acide aminé particulier (celui de la position 351) de la chaîne qui forme le récepteur.

Ce mécanisme explique quelques cas de résistance acquise au tamoxifène : certaines personnes sont d'abord traitées avec succès, puis le tamoxifène cesse d'agir. Dans ces cas-là, le récepteur finit par être modifié et l'acide aminé de la position 351 est remplacé par un autre. Lorsque le tamoxifène se fixe au récepteur muté, la rotation de la douzième hélice a lieu normalement. Le récepteur se comporte comme s'il était lié à un estrogène et non pas au tamoxifène : la tumeur se développe, car les estrogènes favorisent la multiplication des cellules tumorales.

Comment les SERM peuvent-ils agir comme des estrogènes dans d'autres cellules ? Ces substances agissent vraisemblablement sur le récepteur de la même façon dans toutes les cellules, de sorte qu'il faut chercher la réponse non pas dans le récepteur, mais dans les cellules elles-mêmes.

a COMMENT LES ESTROGÈNES AGISSENT DANS LES CELLULES

