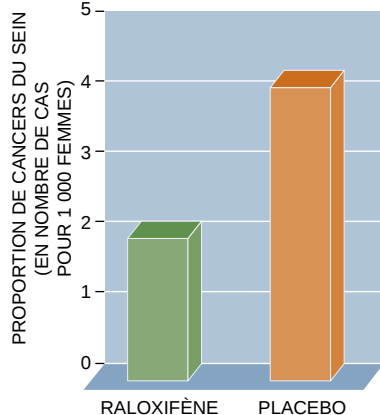
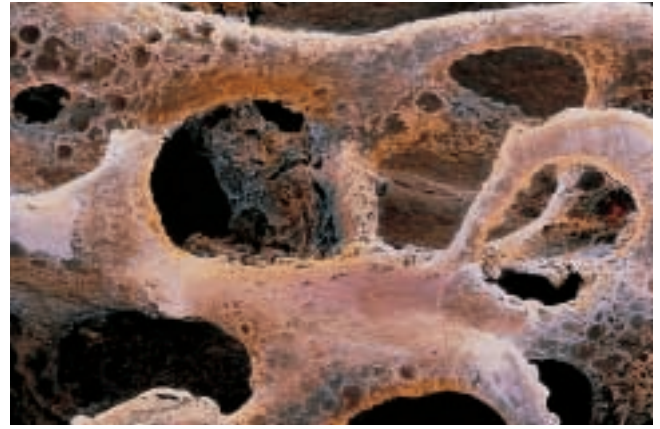
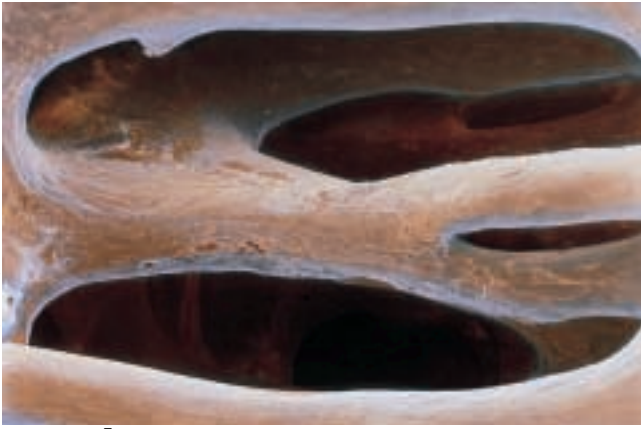




Johnny Johnson

4. L'OS d'une personne bien-portante (ci-dessus à gauche) est plus solide que celui d'une personne atteinte d'ostéoporose (ci-dessus à droite), un amincissement de l'os qui s'intensifie après la ménopause. Le raloxifène, une substance de la famille des SERM, prévient la diminution de la masse osseuse chez les femmes ménopausées. Il semble également diminuer les risques de cancers du sein (le graphe, à gauche) et de l'utérus, ainsi que les risques d'infarctus ; des essais qui visent à confirmer ces résultats préliminaires sont en cours. Les données sur le cancer du sein résultent d'une étude menée sur plus de 10 000 femmes, suivies pendant près de trois ans.

la panique : les études de l'Organisation mondiale de la santé montrent que les femmes qui prennent du tamoxifène pour traiter un cancer du sein ne doivent pas arrêter leur traitement par peur d'un cancer de l'utérus ; les bénéfices sont bien supérieurs aux risques. Plus précisément, le tamoxifène sauve 30 fois plus de vies qu'il n'en condamne en raison de ses effets secondaires. De surcroît, une surveillance des femmes qui prennent du tamoxifène permet de dépister très tôt la plupart des cancers de l'utérus, à un stade où on peut les soigner.

Un des autres effets secondaires du tamoxifène est la production de caillots sanguins veineux. Ils apparaissent surtout chez les femmes âgées de plus de 50 ans.

À mesure que les recherches sur les effets secondaires du tamoxifène progressaient, les résultats sur sa valeur préventive s'accumulaient. L'essai le plus récent a été mené sur 13 388 femmes âgées de 35 ans ou plus et qui étaient prédisposées à la maladie en raison de leur histoire médicale familiale ou personnelle. La moitié a reçu du tamoxifène, l'autre moitié un placebo : le groupe traité par le tamoxifène a eu 45 pour cent de cancers du sein en moins. Le bénéfice était si évi-

dent que l'essai a été arrêté au bout de quatre ans (il avait été prévu pour cinq ans) et que le groupe témoin a alors été traité par le tamoxifène.

Aux États-Unis, les médecins commencent à prescrire le tamoxifène à des femmes dont les risques sont proches de ceux que présentaient les femmes suivies pendant l'essai clinique. Elles ont généralement un risque de cancer du sein quatre fois supérieur à celui de la population générale, au même âge. En France, on ne prescrit pas de tamoxifène chez les femmes à risque de cancer du sein.

Toutefois, comme le tamoxifène augmente les risques de cancers de l'utérus, on ne peut pas l'utiliser comme un traitement préventif du cancer du sein chez les femmes qui n'ont pas de prédisposition particulière à cette maladie (sauf, peut-être chez celles à qui l'on a retiré l'utérus pour d'autres raisons). On ne peut accepter un risque, même minime, de déclencher un cancer de l'utérus sous prétexte de protéger contre le cancer du sein (on sait pourtant que certaines des femmes qui ne seront pas traitées préventivement auront un cancer du sein).

Existe-t-il un composé plus sûr pour une utilisation à grande échelle ? En 1990, M. Gottardis avait montré que le raloxifène, dont on savait déjà qu'il préserve la masse osseuse chez le rat, prévient les cancers du sein et de l'utérus chez les rongeurs. Simultanément, des essais cliniques avaient montré que le tamoxifène, qui semblait se comporter comme le raloxifène, abaisse le cholestérol associé aux LDL chez la

femme. Tous ces résultats montraient que le raloxifène, ou d'autres SERM, présentaient les avantages à long terme des traitements hormonaux substitutifs (protection des os et du cœur), sans présenter les risques cancérogènes.

La santé après la ménopause

Nous avons alors proposé à des laboratoires pharmaceutiques de mettre au point des médicaments susceptibles de prévenir l'ostéoporose et les infarctus chez les femmes ménopausées et qui auraient comme effets bénéfiques supplémentaires de prévenir les cancers du sein et de l'utérus. Un tel médicament, tel un cheval de Troie, pénétrerait dans l'organisme pour y accomplir une tâche particulière, par exemple préserver la masse osseuse, et aurait subrepticement d'autres effets bénéfiques.

Ces efforts ont abouti, il y a moins d'un an, à l'autorisation de mise sur le marché (aux États-Unis) du raloxifène, qui évite l'ostéoporose en maintenant la masse osseuse chez les femmes ménopausées. En France, le raloxifène a récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose, et il devrait être prochainement commercialisé.

De surcroît, le raloxifène abaisse le « mauvais » cholestérol (le cholestérol associé aux LDL), sans diminuer le bon cholestérol, associé aux HDL, chez les femmes ménopausées. Peut-être réduira-t-il le nombre des infarctus. Les premiers résultats des essais cliniques

en cours sur l'intérêt du raloxifène dans la prévention de l'ostéoporose indiquent que la substance réduirait de moitié les risques de cancers du sein.

Toutefois, le raloxifène n'est pas parfait. Comme le tamoxifène et les traitements hormonaux substitutifs, il favorise la formation de caillots sanguins dans les veines. On ignore encore si le raloxifène sera durablement efficace, s'il ne présentera pas quelque risque à longue échéance, s'il préviendra l'ostéoporose aussi bien que les estrogènes, et s'il ne risque pas, au même titre que le tamoxifène, de provoquer des troubles de la mémoire en agissant comme un antiestrogène dans les aires cérébrales de la mémoire (bien que rien ne l'indique).

De surcroît, bien que le raloxifène semble réduire les risques d'infarctus et de cancer de l'utérus chez les femmes ménopausées, on ignore ses effets à long terme. L'évaluation du rôle du raloxifène dans la prévention des infarctus est en cours avec l'essai américain RUTH (*Raloxifen Use for the Heart*, c'est-à-dire «utilisation du raloxifène pour la prévention des maladies cardiaques») : sur 10 000 femmes à haut risque de maladies coronariennes qui participent à l'essai, la moitié reçoit du raloxifène et l'autre moitié un placebo. Les premiers résultats, attendus pour 2004, devraient aussi renseigner les médecins sur l'intérêt du médicament dans la prévention du cancer du sein.

Le raloxifène est-il aussi efficace, mais plus sûr que le tamoxifène pour prévenir le cancer du sein chez les femmes prédisposées à cette maladie ? Le raloxifène a presque les mêmes effets que le tamoxifène, sauf qu'il ne semble pas avoir d'effets négatifs sur la paroi utérine. L'essai américain STAR, qui vient de commencer, étudie 22 000 femmes ménopausées à haut risque de cancer du sein ; il durera dix ans et comparera l'effet du raloxifène et celui du tamoxifène.

D'autres SERM sont en cours d'élaboration. Un jour, chaque femme choisira peut-être, avec son médecin, le traitement hormonal de substitution et de prévention des cancers qui sera le mieux adapté à ses propres risques.

On cherche à disposer de nouvelles molécules et à les utiliser au mieux. Les tumeurs du sein deviennent parfois résistantes au tamoxifène qui, alors, cesse d'agir. Les cancérologues essaient de comprendre, pour la vaincre, comment naît cette résistance. Ainsi, nous avons découvert un mécanisme rare de résistance : la substitution, dans le récepteur des estrogènes, d'un minuscule composant (un acide aminé) par un autre. Les récepteurs ainsi modifiés se comportent, dans les cellules tumorales de sein, comme s'ils étaient toujours liés à un estrogène stimulant, même si c'est le tamoxifène inhibiteur qui y est lié.

Dans certains cas, les tumeurs qui résistent au tamoxifène réagissent aux antiestrogènes purs, des molécules qui n'ont aucune activité estrogénique. Ces dernières sont utilisées en dernier ressort, car elles bloquent les estrogènes partout, y compris dans des tissus où ils sont utiles, tels les os et le foie. Les antiestrogènes purs sont en cours d'évaluation en tant que nouvelles substances anticancéreuses.

Depuis 20 ans, le tamoxifène, le premier des SERM connus, a prolongé la vie de millions de femmes en agissant comme un antiestrogène dans les cellules tumorales du sein. Après avoir été étudiés uniquement pour leurs effets antiestrogéniques, les SERM le sont pour leurs effets antiestrogéniques dans certains tissus et estrogéniques dans d'autres. Leur évaluation, notamment celle du raloxifène, laisse les médecins supposer que les SERM préservent les femmes de l'ostéoporose, de l'infarctus et des cancers du sein et de l'utérus. Espérons que ces suppositions deviendront réalité.

Craig JORDAN coordonne les programmes de recherche sur le cancer du sein à l'Université Northwestern de Chicago.

M.M. GOTTARDIS, S.P. ROBINSON, P.G. SATYASWAROOP et V. Craig JORDAN, *Contrasting Actions of Tamoxifen on Endometrial and Breast Tumor Growth in the Athymic Mouse*, in *Cancer Research*, vol. 48, n° 4, pp. 812-815, 15 février 1988.

V. Craig JORDAN, *Tamoxifen : A Guide for Clinicians and Patients*, PRR, Huntington, N.Y., 1996.

V. Craig JORDAN, *Tamoxifen : The Herald of a New Era of Preventive Therapeutics*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 89, n° 11, pp. 747-749, 4 juin 1997.

Jennifer I. MACGREGOR et V. Craig JORDAN, *Basic Guide to the Mechanisms of Anti-estrogen Action*, in *Pharmacological Reviews*, vol. 50, n° 2, pp. 151-196, juin 1998.

Le corps humain en apesanteur

RONALD WHITE

Les séjours prolongés dans l'espace perturbent la physiologie humaine. La médecine progresse par l'étude des astronautes en orbite.

Le 22 mars 1995, le cosmonaute Valeri Polyakov quitte la capsule *Soyouz* après un séjour de plus de 14 mois dans la station spatiale *Mir*. Son apparente bonne santé montre pour la première fois que l'être humain supporte bien de longues périodes dans l'espace.

Pourtant, on avait craint une adaptation difficile. Ainsi, en janvier 1951, plus de dix ans avant le bref vol de Iouri Gagarine (108 minutes), le médecin américain Heinz Haber avait prédit de nombreux troubles chez les personnes qui resteraient longtemps en apesanteur. Ses prévisions n'ont pas toutes été confirmées, mais celle du mal de l'espace était exacte.

Même aujourd'hui, les réactions du corps humain soumis à des conditions inédites telles qu'un voyage spatial sont difficilement prévisibles. L'homme a souvent prouvé qu'il possède de remarquables capacités d'adaptation, mais elles sont restées longtemps mystérieuses. Lentement, les médecins ont accumulé les observations afin de comprendre les réactions du corps humain à l'apesanteur. Aujourd'hui, l'étude de 400 spationautes qui ont passé l'équivalent de 45 ans dans l'espace donne une meilleure compréhension du mode de fonctionnement du corps humain aussi bien en apesanteur que dans son environnement naturel terrestre.

Lors d'un vol spatial, l'apesanteur est le principal phénomène qui perturbe la physiologie. Elle touche d'abord les récepteurs de la gravité, dans l'oreille, les liquides du corps et les structures de soutien, puis, finalement, l'ensemble du corps, des reins jusqu'au cerveau.

L'adaptation sensorielle à l'apesanteur

Lorsque les spationautes s'agrippent aux parois des véhicules spatiaux et qu'ils se tirent vers l'avant ou se repoussent vers l'arrière, ils se sentent immobiles et ont l'impression que c'est le véhicule spatial qui se déplace. Ils perçoivent difficilement les mouvements, car leur organisme n'a plus la gravité comme référence.

En permanence soumis à la gravité, nous n'en avons plus conscience, mais notre corps, lui, ne l'oublie jamais. Nous sommes adaptés aux contraintes d'une vie en champ gravitationnel constant. Nous ne la percevons consciemment que par ses variations ou bien, indirectement, par les varices ou les vertiges qu'elle cause.

Notre système nerveux analyse sans cesse les informations sensorielles externes et internes. Il reçoit ces informations des capteurs sensoriels, tels que ceux de l'ouïe, de la vue ou du toucher. Ainsi, des capteurs situés dans les organes vestibulaires de l'oreille interne, dans les muscles et dans les articulations nous renseignent sur la position de notre centre de gravité, sur les positions relatives des parties de notre corps. Nombre de ces signaux dépendent de l'intensité et de la direction de la gravité terrestre.

L'appareil vestibulaire de l'oreille interne détecte les accélérations par deux structures : les canaux semi-circulaires (trois tubes remplis de liquide et tapissés de cellules ciliées reliées à des fibres nerveuses) et les otolithes (des cristaux de carbonate

de calcium posés sur des cellules nerveuses). Les premiers sont sensibles à l'accélération angulaire de la tête, c'est-à-dire aux mouvements de rotation de la tête ou du corps ; les seconds réagissent à l'accélération linéaire, donc aux mouvements de translation de la tête et à son inclinaison par rapport à la gravité. Comme les otolithes détectent des accélérations linéaires et que la gravité est une force, c'est-à-dire une accélération linéaire, on a nommé les otolithes les récepteurs de la gravité. Ils ne sont pas les seuls à donner cette information : des récepteurs mécaniques dans les muscles, dans les tendons et dans les articulations, ainsi que des capteurs de pression dans la peau (surtout sous la plante des pieds) sont sensibles à l'attraction terrestre : ils réagissent au poids des membres et des autres parties du corps.

En l'absence de gravité, les otolithes ne perçoivent plus les inclinaisons de la tête. Les membres étant dépourvus de poids, les muscles n'ont plus à se contracter pour maintenir le corps et le mettre en mouvement. Les récepteurs du toucher et de la pression des pieds et des chevilles n'indiquent plus l'orientation vers le bas. Ces changements provoquent des illusions d'orientation

1. L'APESANTEUR, malgré le sentiment de liberté qu'elle procure, a des effets secondaires gênants : les spationautes souffrent du mal de l'espace, de congestion du visage et de perte osseuse. Sur cette photographie, on voit Bruce McCandless lors d'une sortie dans l'espace, en 1984. B. McCandless essayait le nouveau système de propulsion par fusée de la NASA. Il a effectué la première sortie dans l'espace sans lien avec le véhicule spatial.