

La santé au féminin: 50 ans de révolutions et de nouveaux défis

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

En 1900, l'espérance moyenne de vie des femmes était de 50 ans. En 1950, elle avoisinait les 67 ans, pour atteindre aujourd'hui les 82 ans. La santé des femmes a bénéficié, comme celle des hommes, de l'amélioration considérable des conditions de vie et de l'hygiène, des progrès de la science et de la médecine. Elle a aussi connu une révolution thérapeutique – mais également sociale et culturelle – majeure avec l'invention de la pilule contraceptive. Outre la contraception, la découverte du rôle joué par les hormones féminines a ouvert de nouvelles pistes de compréhension et de traitement de maladies handicapantes telles que l'ostéoporose, ou potentiellement mortelles, comme les cancers hormono-dépendants (sein, ovaires, endomètre).

Depuis quelques années, un nouveau défi apparaît avec l'augmentation des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, les hyperthyroïdies auto-immunes, ou le lupus érythémateux disséminé, qui touchent très majoritairement les femmes. Entre révolution et nouveaux défis, quels sont aujourd'hui les enjeux médicaux et thérapeutiques de la santé au féminin?

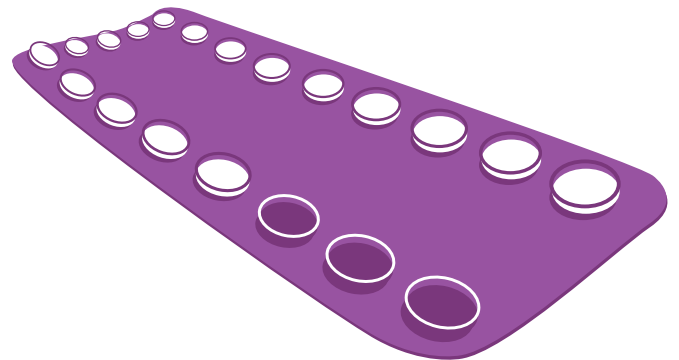
La pilule contraceptive: une révolution médicale et sociale

Les recherches cliniques menées pendant l'entre-deux-guerres sur l'usage médical des hormones, ces messagers chimiques produits par le système endocrinien, ont révolutionné la médecine en offrant une solution thérapeutique au diabète via l'insuline ou encore aux troubles de la thyroïde via la thyroxine. Dans le même temps, la découverte du rôle et des propriétés des hormones féminines – la progestérone et les estrogènes (estradiol, estriol et estrone) – et de leurs propriétés inhibitrices de l'ovulation, conduit à la mise sur le marché de la première pilule contraceptive, le 23 mai 1960 aux Etats-Unis. L'introduction puis l'autorisation progressive de la pilule bouleverse la vie des femmes, qui possèdent désormais la maîtrise de leur fécondité. L'apparition de la contraception orale fait sensiblement chuter les grossesses non-désirées, et corrélativement, la mortalité qui y était associée. L'impact social et culturel est tout aussi essentiel, avec l'augmentation très nette du niveau d'éducation des femmes et de leur implication dans la vie sociale, économique et politique.

Les dosages hormonaux de la pilule contraceptive – mono-, bi- ou triphasique – n'ont cessé d'être affinés de génération en génération, explique le Pr Serge Rozenberg (Chef du département de Gynécologie et Obstétrique, CHU Saint Pierre, Secrétaire général de l'*European Menopause Society*). Le dosage en estrogènes a ainsi été diminué par 5. Le but? Améliorer la formulation de la pilule et diminuer les effets secondaires bénins liés à sa prise (tensions mammaires, saignements) ou les effets cardiovasculaires plus

graves mais aussi beaucoup plus rares, de l'ordre de 1 à 3/10.000 utilisatrices par an. Si les débats autour des conséquences à long terme de la pilule ont été nombreux depuis son introduction, une étude du *British Medical Journal* parue en 2010 pointait néanmoins une moindre mortalité chez les utilisatrices de la pilule (< 45 ans). Pour la grande majorité des femmes, la balance bénéfices/risques penche donc nettement en faveur de la contraception orale (1).

Grâce à la recherche, d'autres méthodes contraceptives révolutionnaires, non quotidiennes, ont vu le jour telles que l'implant contraceptif, l'anneau mensuel, le patch hormonal hebdomadaire ou encore les dispositifs intra-utérins contenant de la progestérone. Finalement, la libération de l'avortement chirurgical (dans certains pays) et le développement de l'avortement hormonal ont également fortement contribué à diminuer la mortalité maternelle.



La ménopause et ses aléas: l'ostéoporose

Pour toutes les femmes, la ménopause ouvre un «second» âge de la vie. Associées à la baisse de la progestérone et des estrogènes, les turbulences hormonales génèrent les troubles bien connus du climatère: sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, insomnies, bouffées de chaleur etc. Ces symptômes, gênants à des degrés divers selon les individus, peuvent être largement atténués par une alimentation adéquate, de



l'exercice physique et un traitement hormonal de substitution (THS) qui permettra de compenser la production insuffisante d'estrogène.

L'ostéoporose, c'est-à-dire la perte de densité osseuse qui accompagne la péri-ménopause et se poursuit après elle, a des conséquences bien plus dommageables en termes de qualité de vie, de morbidité et de mortalité. Cette affection, caractérisée par une fragilisation du squelette (en particulier de la hanche, des vertèbres et des côtes), résulte de la rupture de l'équilibre entre les ostéoblastes, qui solidifient les os, et les ostéoclastes, qui régulent la résorption osseuse. Son développement peut être secondaire, et survenir suite à une affection thyroïdienne et parathyroïdienne, ou à certains cancers. Elle peut également être primaire et provenir de la baisse des estrogènes dont l'un des effets protecteurs est de limiter l'activité des ostéoclastes.

Pour éviter les tassements douloureux et les fractures handicapantes, les médecins, indique le Pr Rozenberg, «insistent tout d'abord sur l'importance de l'hygiène de vie (alimentation, tabac, alcool, sédentarité)». Les traitements mis au point pour lutter contre l'ostéoporose opèrent selon des stratégies diverses, tantôt sur l'inhibition des ostéoclastes, tantôt sur la stimulation des ostéoblastes.

Les biphosphonates, par exemple, sont des molécules inhibitrices de la résorption osseuse qui visent à bloquer l'action des ostéoclastes et à limiter la destruction de l'os. Les médecins peuvent

également recourir à des fragments d'hormones parathyroïdiennes (la téraparotide) dont les effets hypercalcémiant stimulent la formation osseuse.

Autre arme dans la lutte contre l'ostéoporose, «*les modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes (SERMS) modulent l'action des estrogènes, en les bloquant dans certains tissus ou en imitant leurs effets sur d'autres tissus*». Ce qui permet de renforcer les os, en particulier les vertèbres, sans augmenter les risques de cancer du sein ou des ovaires, dont on connaît la liaison hormonodépendante. «*Certains SERMS*», pointe le Pr Rozenberg, «*sont d'ailleurs utilisés contre le cancer du sein. Mais, il existe aussi des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs de la progestérone (SPRM), qui permettent aujourd'hui de traiter les fibromes utérins sans plus devoir recourir aux hystérectomies, toujours difficiles à vivre pour les femmes*».

Enfin, dernière thérapie biologique ciblée en date, les anticorps monoclonaux qui inhibent la formation et la survie des ostéoclastes en ciblant le RANK ligand, un médiateur spécifique de la résorption osseuse. Pour l'avenir, «*les chercheurs misent e.a. sur des nouvelles molécules comme les inhibiteurs sélectifs de la cathepsine K, fortement exprimée dans les ostéoclastes en phase de résorption active, ou encore les anticorps monoclonaux anti-sclerostin pour lesquels des essais de phase III ont déjà eu lieu*».

Le développement et la mise à disposition de thérapies biologiques de plus en plus ciblées laissent

espérer un traitement toujours plus efficace de l'ostéoporose et une amélioration de la qualité de vie d'autant plus importante que l'autonomie des personnes âgées y est suspendue.

Les cancers hormono-dépendants

Si les affections cardiovasculaires constituent la première cause de mortalité des femmes, le cancer est la pathologie la plus crainte. Il se caractérise par la multiplication et la prolifération anarchiques de cellules anormales, qui aboutissent à la formation de tumeurs. Si les cancers peuvent être dus à de multiples facteurs externes (mode de vie, environnement, bactérie, virus) ou internes (mutations génétiques), il arrive que, pour certains organes comme la prostate chez l'homme, le sein, les ovaires et l'endomètre chez la femme, se mêle également une composante hormonale. Ainsi, quand un cancer du sein se développe, certaines cellules cancéreuses peuvent conserver leurs récepteurs hormonaux à la progestérone ou aux estrogènes, de sorte que leur croissance est facilitée et stimulée. Lorsque plus de 10% des cellules d'une tumeur cancéreuse présentent ces récepteurs hormonaux, on parle de cancer hormono-dépendant.

La découverte de l'hormono-dépendance de certains cancers a conduit chercheurs et scientifiques à élaborer des tests diagnostiques plus sensibles destinés à repérer ces cancers, et à développer des hormonothérapies dont le principe fondamental consiste à bloquer les récepteurs hormonaux spécifiques par des antagonistes. Souvent très efficaces, celles-ci ont en outre l'avantage d'être

beaucoup mieux tolérées par les patientes. Si le cancer n'est pas hormono-dépendant, d'autres stratégies thérapeutiques telles que la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie pourront être employées avec succès, comme en témoignent les progrès constants des taux de rémission définitive, qui s'élèvent aujourd'hui, pour le cancer du sein, à 83%.

Dans le domaine oncologique féminin toujours, *«le cancer du col de l'utérus – qui trouve son origine dans une infection chronique par le papillomavirus humain (HPV)* – a fait l'objet d'une autre innovation thérapeutique majeure, avec la mise au point d'un vaccin préventif contre les souches les*

plus virulentes de l'HPV. Si l'invention du PAP-test (1929) pour détecter le cancer du col avait d'ores et déjà permis de sauver des millions de vies, la venue de ce nouveau vaccin pourrait contribuer à l'éradication du HPV, à condition que tout le monde soit vacciné, hommes et femmes.»

«Enfin», s'enthousiasme le Pr Rozenberg, «il faut souligner les prouesses extraordinaires de la procréation médicalement assistée, comme la fécondation in vitro. Grâce à ces avancées techniques prodigieuses, de très nombreux couples peuvent être aidés dans leur désir de parentalité, mais aussi des jeunes femmes, atteintes d'un cancer, dont on peut préserver la fécondité. En résumé: d'énormes progrès ont été accomplis dans le domaine de la santé de la femme».



Les maladies auto-immunes: une forte prévalence féminine

Les maladies auto-immunes (MAI), qu'elles soient systémiques ou spécifiques à un organe, résultent toutes d'un dysfonctionnement du système immunitaire par lequel il se retourne contre les constituants propres de l'organisme comme s'il s'agissait de substances étrangères. En constante augmentation, elles affectent quelque 8% de la population mondiale, dont 78% de femmes qu'elles privent d'une dizaine d'années d'espérance de vie.

Bien que les causes qui président aux maladies auto-immunes soient multiples, conjuguant facteurs exogènes (virus, bactéries, environnement)

* Le caractère oncogène du papillomavirus humain a été découvert il y a trente ans par Harald zur Hausen, prix Nobel en 2008.

Parmi les maladies auto-immunes, certaines affichent une prévalence féminine stupéfiante:

- **2,5 femmes pour 1 homme**
dans la **sclérose en plaques**,



- **4 femmes pour 1 homme**
dans la **polyarthrite rhumatoïde**,



- **5 femmes pour 1 homme**
dans les **maladies thyroïdiennes auto-immunes**,



- **9 femmes pour 1 homme**
dans le **lupus érythémateux disséminé**.



et les facteurs endogènes (facteurs génétiques), la forte prévalence féminine de certaines maladies auto-immunes semble bien être le revers négatif d'une plus forte réactivité immunitaire chez les femmes, elle-même intimement liée aux hormones sexuelles. Si la réactivité immunitaire des femmes semble les protéger davantage des infections courantes, l'hyperactivité du système immunitaire en fait les principales victimes de ces pathologies de «l'intolérance à soi».

Le défi que constituent les MAI pour la santé des femmes est donc de taille. Pour le relever, les chercheurs ont identifié plusieurs mécanismes pathogènes à l'œuvre dans les MAI, tels que ceux liés aux lymphocytes T auto-réactifs, aux auto-anticorps produits par les lymphocytes B ou encore à la production anormale de cytokines favorisant l'inflammation et le dysfonctionnement du système immunitaire. Cette identification a elle-même suscité de nouveaux développements thérapeutiques, à côté des traitements immunosuppresseurs qui permettent d'ores et déjà de réduire la réponse immunitaire. Certains bio-médicaments (anticorps monoclonaux, analogues de récepteurs) ciblent ainsi les facteurs pathogènes impliqués dans la maladie, comme par exemple, le facteur TNF-alpha dans la polyarthrite rhumatoïde, avec des résultats parfois spectaculaires. Les espoirs thérapeutiques reposent aujourd'hui sur la mise au point de thérapies biologiques ciblées capables de freiner ou d'empêcher le mécanisme pathogène, mais aussi de thérapies cellulaires, à

base de cellules souches, destinées à restaurer les organes lésés (2).

Par ses singularités, la santé au féminin engage la recherche sur de nouveaux sentiers, ouvre de nouveaux horizons et assigne de nouveaux objectifs à la science et à l'innovation thérapeutique. L'avenir de l'homme?

Note

Nous remercions le Pr Serge Rozenberg (ULB/VUN, CHU Saint Pierre, Secrétaire général de l'European Menopause Society, membre du board du Belgian Bone Club) pour son aimable contribution.

1. <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c927>
2. Voir à ce sujet, le dossier de l'Inserm: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/maladies-auto-immunes>