

> Les stéroïdes sexuels, piliers de la vie reproductive de la femme, jouent un rôle essentiel dans la contraception et, bien sûr, dans le traitement hormonal de la ménopause. Ils sont aujourd'hui néanmoins décriés en raison du risque thromboembolique auquel leur utilisation (essentiellement la contraception) expose, et en raison également du risque de cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans (essentiellement suite à un traitement de la ménopause), notamment s'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein. Il n'en reste pas moins qu'ils ont transformé la vie de la femme. L'accès des femmes à la contraception a en effet transformé leur vie et leur a permis des progrès sociétaux considérables. Malgré ces progrès, le très grand nombre de grossesses non désirées et d'interruptions volontaires de grossesse, rend indispensable le renforcement de l'offre contraceptive¹. <

L'apparition des stéroïdes sexuels remonte aux années 1940 pour le traitement hormonal de la ménopause et à 1960 pour la contraception hormonale. Le terme hormone, dérivé du grec « exciter » (Ormao), utilisé dans le sens « agir à distance », a été créé par le physiologiste anglais Ernest Henry Starling (1866-1927), père de la sécrétine, première hormone peptidique découverte en 1902, à l'occasion de l'une de ses *Croonian Lectures du Royal College of Physicians*, en juin 1905 [1].

Leur identification et leur développement ont connu de nombreux avatars, et de multiples erreurs, comme l'organothérapie de Charles Édouard Brown-Séquard (1817-1894), faisant appel à un traitement par un extrait testiculaire inactif, ou la ligature des canaux déférents (vasectomie) par Eugen Steinach (1861-1944), ou la greffe de testicule par Serge Voronoff

Vignette (© Inserm/Universcience/CNDP/Picta productions-Véronique Kleiner).

¹ Le lecteur pourra également consulter l'ouvrage *La Chimie Féminine* de René Frydman et Philippe Bouchard (Éditions Odile Jacob, 2006).

Contraception (6)

Série animée par Thierry Jouault

Histoire des stéroïdes reproductifs

Philippe Bouchard



Académie nationale de médecine,
16 rue Bonaparte,
75006 Paris, France.
phbouchard120@gmail.com

(1866-1951) puis par John R. Brinkley (1885-1942), ou, enfin, la pseudothérapie cellulaire du chirurgien suisse Paul Niehans (1882-1971), tous des procédés inactifs ou dangereux.

L'origine du traitement hormonal de la ménopause, c'est-à-dire des symptômes qui s'installent chez la femme lorsque les ovaires cessent de fonctionner, à 50 ans en moyenne, réside dans l'isolement et l'identification de l'estradiol en 1933, hormone ovarienne essentielle, par le physiologiste américain Edgar Allen (1892-1943) et le biochimiste américain Edward A. Doisy (1893-1986), et de la progestérone par le biochimiste allemand Adolf Butenandt (1903-1995), en 1934, qui découvrit également la testostérone.

Après quelques essais effectués avec des extraits d'ovaires animaux par Iscovesco, c'est l'industrie pharmaceutique (*Ayerst*) qui initie le traitement avec un extrait d'urines de femmes enceintes (dénommé *Emmenin*®). En 1942, le gynécologue israélien d'origine allemande, Bernard Zondek, proposa d'utiliser un estrogène extrait d'urines de juments gravides : le *Premarin*, disponible aux États-Unis depuis cette date. Le livre du gynécologue de Brooklyn, Robert A. Wilson, « *Feminine Forever* », a dynamisé l'utilisation hormonale sur une grande échelle. Selon Wilson, l'absence de traitement hormonal est responsable d'un déclin rapide de la femme...

L'estradiol, notamment transdermique, n'a été proposé que plus tard, dans les années 1970. Le rôle de la progestérone, et son utilisation, n'ont été reconnus pour protéger l'utérus qu'à partir de 1975, après une publication retentissante dans le *New England Journal of Medicine* [2, 3].

Aujourd'hui, seules les modalités d'administration ont changé pour utiliser les hormones naturelles par voie transdermique chez les femmes sans facteurs de risque cardiovasculaire ou de cancer du sein.

L'histoire des stéroïdes contraceptifs est plus complexe et a nécessité la juxtaposition de travaux chimiques sophistiqués pour découvrir les mécanismes essentiels de la vie reproductive, puis pour identifier les produits capables d'interférer avec le fonctionnement du cycle ovarien.

Un homme au destin exceptionnel domine toute cette recherche : Gregory Goodwin Pincus (1902-1967). Ce biologiste de l'université de Harvard, dont la famille est originaire d'une colonie juive de Russie, est né en 1903 aux États-Unis, à Woodbine dans le New Jersey où sa famille s'était installée. Toute sa vie, il a été impliqué dans les recherches portant sur les mécanismes de la reproduction. Il avait déjà découvert, en 1932, la fécondation *in vitro* chez la lapine, qu'il pensait alors être une fécondation par parthénogenèse² (appelée alors *pincogenèse* en référence à son nom), et qui allait faire progresser l'humanité, mais aussi le conduire à quitter cette grande université conservatrice. Il s'était donc installé dans la région de Boston, à la *Worcester Foundation* (Shrewsbury, Massachusetts) d'où il a pu orchestrer le développement de la contraception.

Pincus avait déjà compris, après les travaux de l'autrichien Ludwig Haberlandt (1885-1932) à Innsbruck, dans les années 1920, que la progestérone était l'hormone qui était capable de bloquer l'ovulation, alors appelée « infécondine », selon la terminologie d'Haberlandt. Ce postulat étant établi, il a fallu découvrir les hormones de synthèse capables de reproduire cet effet, et trouver le financement considérable nécessaire.

La rencontre de l'américaine Margaret Sanger (1879-1966), ancienne infirmière, et héroïne du contrôle de la fertilité chez la femme, à une époque où tout développement de cette recherche était interdit, lui a ouvert les portes du financement : cette dernière le présenta à la milliardaire et femme de science, Katharine Dexter McCormick (1875-1967), qui apporta les fonds nécessaires.

Les hormones, quant à elles, ont nécessité l'utilisation d'un précurseur, la diosgénine, présente dans l'igname mexicain « *cabeza di negro* »³. C'est le chimiste américain Russel Marker (1902-1995) qui se rendit au Mexique, dans des conditions rocambolesques, pour en rapporter les racines.

D'autres chimistes motivés et ingénieux, l'autrichien Carl Djerassi (1923-2015) et l'américain Franck Colton (1923-2003), ont permis le développement de progestatifs de synthèse capables d'inhiber l'ovulation, aboutissant à la synthèse de la noréthindrone et de la noréthistérone. Parallèlement, Carl Djerassi va pouvoir développer le Synalar®, premier glucocorticoïde de synthèse, qui a fait sa fortune et celle de la société mexicaine Syntex qu'il rejoindra en 1949.

Finalement, avec deux cliniciens américains courageux et remarquables, John Rock (1890-1984) et Celso-Ramón Garcia (1922-2004), les premiers essais se déroulent à Porto Rico avec le noréthynodrel. Très rapidement, il devint évident qu'un progestatif seul à forte dose était trop mal toléré, ce qui conduisit à l'adjonction d'un

estrogène puissant, le mestranol, puis de l'éthinyl-estradiol.

La première pilule, dénommée Enovid, a été approuvée le 23 juin 1960 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. Très rapidement, cette méthode connaît un vif succès, mais va nécessiter des améliorations pour réduire, en particulier, le risque de phlébite en rapport avec la dose considérable d'estrogène oral qu'elle contient. Un audit sénatorial organisé par le sénateur Gaylord Nelson en 1970, va permettre ces modifications. La dose d'éthinyl-estradiol va devoir être réduite considérablement et la reconnaissance de phlébites, au Royaume-Uni en 1995, associées à la prise de certaines pilules dites de troisième génération, va conduire à la découverte de facteurs de risque thrombo-embolique : une mutation du facteur V, dite Leiden, et/ou la mutation G>A en position 20210 du gène codant la prothrombine, qui, si elles sont présentes, doivent conduire à éliminer cette méthode contraceptive.

Depuis, les méthodes contraceptives se sont grandement améliorées avec des hormones plus naturelles, et surtout, la contraception d'urgence est apparue, utilisant l'effet anti-ovulatoire du lévonorgestrel ou principalement celui de l'anti-progestérone acétate d'ulipristal. Ces méthodes ont amélioré considérablement l'offre contraceptive. Parallèlement, des contraceptions progestatives pures, utilisées en continu, ont pris une place de choix en raison de leur innocuité, notamment thrombo-embolique.

Gregory Goodwin Pincus recevra une reconnaissance internationale, avec le Prix Lasker en 1960. Il devint également président de la Société américaine d'endocrinologie (*Endocrine Society*).

L'histoire des stéroïdes n'est pas achevée. Les progestatifs sont devenus métaboliquement acceptables, mais également capables de participer à la formation de méningiomes, notamment en cas de traitement prolongé à doses élevées. Les anti-progestérone administrés au long cours sont quant à eux associés à une toxicité hépatique potentielle. Des dérivés plus neutres sont en développement, à la fois progestatifs mais aussi estrogéniques.

Mais tandis que ces développements s'accélérent, la contraception, désormais sûre et efficace, doit réduire le taux encore trop élevé de grossesses non désirées (10 à 30 %), dont la majorité se termine par un avortement. Des molécules non-stéroïdiennes sont en cours de développement, incapacitant l'ovocyte, ou rendant la fécondation impossible. L'avenir leur

² La parthénogenèse est un mode de reproduction indépendant de toute sexualité permettant le développement d'un individu à partir d'un ovule non fécondé.

³ Une racine tuberculeuse riche en amidon appartenant à la famille des Dioscoracées.

réservera, éventuellement, une place de choix, dans l'ambiance peu favorable aux hormones qui sévit actuellement. ♦

« Apprends d'hier, vis pour aujourd'hui, espère pour demain.
La chose importante est de ne pas arrêter de se poser des questions. »

Albert Einstein

History of reproductive steroids

LIENS D'INTÉRÊT

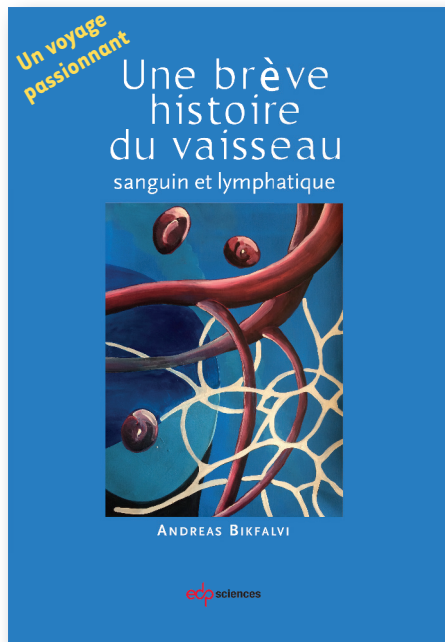
L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Hsueh AJW, Bouchard P, Ben-Schlomo I. Starling review. Hormonology: a genomic perspective on hormonal research. *J Endocrinol* 2005 ; 187 : 333-8.
2. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated oestrogens. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 1167-70.
3. Greenblatt RB, Gambrell Jr RD, Stoddard LD. The protective role of progesterone in the prevention of endometrial cancer. *Pathol Res Pract* 1982 ; 174 : 297-318.

TIRÉS À PART

P. Bouchard



ISBN : 978-2-7598-1863-1

202 pages

25 €

Ce livre, intéressant et lisible à la fois pour le spécialiste et le grand public, apporte des observations originales et nouvelles concernant l'angiogenèse, et notamment l'histoire des différentes découvertes, et discute les aspects et les concepts plus généraux en les plaçant dans le contexte de la philosophie des sciences.

Facile à lire, bien illustré, cet ouvrage cherche à comprendre et à faire comprendre les enjeux de la recherche sur l'arbre vasculaire en développement et en pathologie. Il intéressera non seulement les étudiants et post-doctorants en biologie, mais aussi les chercheurs actifs dans ce domaine de recherche ainsi que toute personne intéressée par la biologie et la médecine et par l'histoire des sciences. Un voyage passionnant à travers l'histoire et les concepts les plus actuels concernant les recherches sur le vaisseau sanguin.

Andreas Bikfalvi est Professeur à l'université de Bordeaux et Directeur d'une unité de recherche Inserm sur le cancer et la biologie vasculaire. Il est, par ailleurs, membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF) et reconnu internationalement pour ses recherches dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Une brève histoire de vaisseau : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | Signature :