

Actualités sur les progestatifs en gynécologie

Dre JOANA PEREIRA DA CRUZ^a, Dre ALEXIA WILLAME^a, Dr FEDERICO DEL VENTO^a,
Dre MICHAL YARON^b, Pre JUSTINE HUGON-RODIN^{a,c} et Pre ISABELLE STREULI^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 1798-802

La progestérone (P4), stéroïde sécrété principalement par le corps jaune, le placenta et les glandes surrénales, joue un rôle essentiel dans le contrôle de la fonction reproductive de la femme. Les progestatifs de synthèse (PS) sont des analogues avec des affinités spécifiques sur les divers récepteurs stéroïdiens. Une pilule progestative (POP) aux effets antiminéralocorticoïdes a récemment été commercialisée avec un profil de tolérance et de sécurité supérieur aux POP existants. En revanche, des PS aux propriétés antiandrogènes utilisés en forte dose pour le traitement de l'hirsutisme ont été associés à un risque accru de méningiome. De nouvelles données cliniques et fondamentales ouvrent de nouvelles voies de recherche sur l'utilisation thérapeutique de la P4 dans les champs de la cognition, de la neuroprotection et de l'os.

News on progestatives in gynaecology

Progesterone (P4), a steroid primarily secreted by the corpus luteum, placenta and adrenal glands, plays an essential role on female reproductive function. Progestins (PS) are synthetic analogues of P4 with specific steroid receptor affinities. A progestin-only-pill (POP) with an antimineralocorticoid effect was recently marketed with a tolerance and safety profile superior to existing POPs. In contrast, PS with antiandrogenic properties used at high doses for the treatment of hirsutism have been associated with an increased meningioma risk. New clinical and fundamental data open paths for research into the therapeutic use of P4 in cognition, neuroprotection and bone.

INTRODUCTION

La progestérone naturelle (P4) est un stéroïde composé d'un noyau prégnone à 21 atomes de carbone, synthétisé à partir du cholestérol et sécrété par le corps jaune, le placenta et les glandes surrénales. La P4 joue un rôle essentiel dans le contrôle de la fonction reproductive de la femme par la transformation sécrétoire de l'endomètre, permettant l'implantation et le maintien de la grossesse. La micronisation de la P4 augmente sa biodisponibilité et permet une utilisation thérapeutique.

^a Unité de médecine de la reproduction et endocrinologie gynécologique, Service de gynécologie, Département femme, enfant et adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^b Unité de polyclinique, Service de gynécologie, Département femme, enfant et adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^c Institut de gynécologie médicale, Service de gynécologie, Hôpital Saint-Joseph, INSERM UMR 1153, EPOPE group, 185, rue Raymond-Losserand, 75014 Paris, France
joana.pereiradacruz@hcuge.ch | alexia.willame@hcuge.ch
federico.delvento@hcuge.ch | michal.yaron@hcuge.ch | jhugon@ghpsj.fr
isabelle.streuli@hcuge.ch

Les progestatifs de synthèse (PS) partagent avec la P4 l'effet sur la transformation sécrétoire de l'endomètre. Ce sont des analogues synthétiques dérivés de la testostérone, de la P4 ou de la spironolactone (tableau 1).¹ Selon leur structure, les PS auront des affinités distinctes pour différents récepteurs stéroïdiens d'organes cibles, permettant de caractériser chaque molécule par ses propriétés antioestrogéniques/œstrogéniques, antiandrogéniques/androgéniques, antiminéralocorticoïdes ou glucocorticoïdes (tableau 2).¹

La P4 et les PS sont utilisés en gynécologie dans les domaines de la contraception, de la médecine de la reproduction (procréation médicalement assistée – PMA) et de la transition ménopausique. De nouvelles données cliniques et fondamentales ont démontré de nombreuses autres propriétés et fonctions de la P4, notamment dans les champs de la cognition et de l'os (figure 1).

CONTRACEPTION

Les pilules progestatives seules (*Progestin-Only Pills* (POP)) sont l'option contraceptive orale pour de nombreuses femmes qui présentent une contre-indication ou sont réticentes à la contraception hormonale combinée. L'adhésion thérapeutique est toutefois limitée par un effet temps-dépendant, qui oblige à une prise quotidienne rigoureuse, et par des effets secondaires mal tolérés, tels que des saignements irréguliers fréquents.

Une POP contenant 4 mg de drospirénone (POP-DRSP), un PS aux propriétés antiandrogènes et antiminéralocorticoïdes, a récemment été commercialisée dans plusieurs pays européens et aux États-Unis. L'effet antigonadotrope a été démontré par des études de phases II et III, avec inhibition de l'ovulation chez 100% des femmes – effet maintenu en cas d'oubli d'un comprimé grâce à la demi-vie de 30-34 heures de la DRSP.² De surcroît, le schéma posologique 24/4 (intervalle de 4 jours sans hormone) permet d'atteindre des taux plasmatiques d'œstradiol comparables à ceux de la phase folliculaire précoce du cycle menstruel, améliorant le profil de saignements et diminuant considérablement le taux d'abandon au bout de 9 cycles, comparativement au désogestrel 75 µg – POP la plus utilisée actuellement (3,3 vs 6,6%; $p < 0,001$).² Des taux d'œstradiol endogène non inférieurs à 30 ng/ml pourraient se traduire également en un effet favorable sur la densité minérale osseuse (DMO).³

Les essais cliniques n'ont montré aucune variation dans l'équilibre entre les facteurs procoagulants et anticoagulants,

TABLEAU 1 Familles et dérivés progestatifs

a : première génération ; b : deuxième génération ; c : troisième génération.

Dérivés de la progestérogène	Dérivés de la testostérone	Dérivés de la spironolactone
<ul style="list-style-type: none"> Dérivés de la 17α-hydroxyprogestérogène (prégnanes) <ul style="list-style-type: none"> Médrogestone Acétate de chlormadinone Acétate de cyprotérone Acétate de médroxyprogestérogène Acétate de mégestrol Dérivés de la 19-norprogestérogène (norprégnanes) <ul style="list-style-type: none"> Acétate de nomégestrol Démégestone Promégestone Nestorone Trimégestone 	<ul style="list-style-type: none"> Dérivés de la 19-nortestostérone <ol style="list-style-type: none"> Estranes <ul style="list-style-type: none"> Lynestrénol Noréthistérone^a Acétate de noréthistérone^a Diacétate éthinodiol Norgestriénone Dienogest Gonanes <ul style="list-style-type: none"> Norgestrel^b Lévonorgestrel^b Désogestrel^c Gestodène^c Norgestimate 	<ul style="list-style-type: none"> Spironolactone Drospirénone

(Adapté de réf.1).

TABLEAU 2 Activités biologiques de la progestérogène naturelle et des progestatifs synthétiques

(+) : efficace ; (±) : faiblement efficace ; (-) : non efficace.

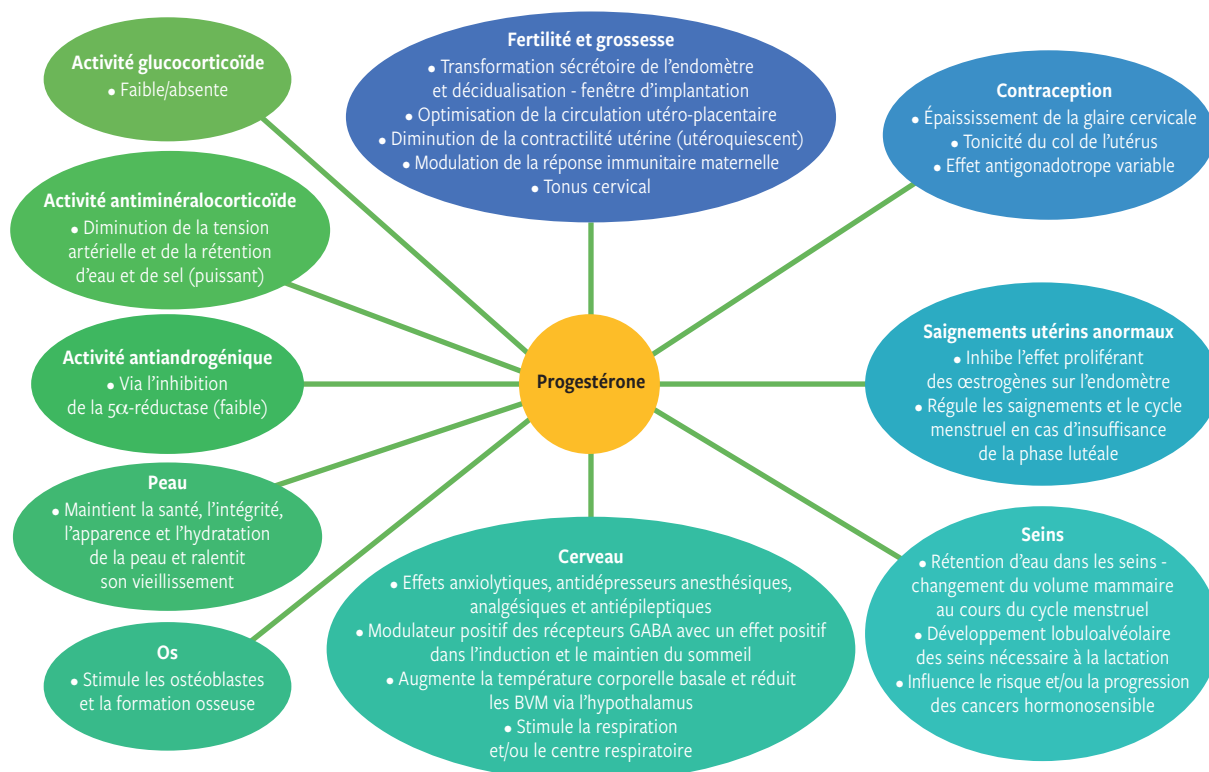
Les PS auront des affinités distinctes pour différents récepteurs stéroïdiens d'organes cibles : le récepteur de la progestérogène induit l'effet progestatif recherché ; le récepteur aux androgènes a des effets agonistes ou antagonistes sur la croissance des follicules pileux et/ou l'activité des glandes sébacées ; le récepteur aux œstrogènes a des effets au niveau des cellules de l'endomètre ; le récepteur glucocorticoïde est le responsable par l'activation du système de coagulation ; le récepteur minéralocorticoïde joue un rôle dans la médiation de la rétention de sodium.

Molécule	Progestative	Antigonadotrope	Antioestrogénique	Œstrogénique	Androgénique	Antiandrogénique	Glucocorticoïde	Antiminéralocorticoïde
Progestérogène	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogestérogène	+	-	+	-	-	±	-	±
Dérivés de la 17α-hydroxyprogestérogène (prégnanes)								
Médrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
Acétate chlormadinone	++	+	+	-	-	+	+	-
Acétate cyprotérone	++	+	+	-	-	+++	+	-
Acétate médroxyprogestérogène	+	+	+	-	±	-	++	-
Acétate mégestrol	+	+	+	-	±	+	+	-
Dérivés de la 19-norprogestérogène (norprégnanes)								
Acétate nomégestrol	+	+	+	-	-	±	-	-
Promégestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimégestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Dérivés de la 19-nortestostérone (estranses)								
Lynestrénol	+	+	+	+	+	-	-	-
Noréthistérone	+	+	+	+	+	-	-	-
Acétate noréthistérone	++	+	+	-	+	+	-	-
Dienogest	++	+	±	±	-	+	-	-
Dérivés de la 19-nortestostérone (gonanes)								
Lévonorgestrel	++	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	++	+	+	-	+	-	-	-
Gestodène	++	+	+	-	+	-	+	+
Dérivés de la spironolactone								
Drospirénone	+	+	+	-	-	+	-	++

(Adapté de réf.1).

FIG 1 Progesterone en gynécologie

BVM: bouffées vasomotrices; GABA: acide gamma-aminobutyrique.


 (Adaptée de réf.¹³).

assurant le profil de sécurité favorable reconnu aux POP. En effet, aucun événement thromboembolique veineux ou artériel, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral n'a été rapporté, notamment chez des femmes présentant des facteurs de risque.⁴ Les effets indésirables décrits ont été considérés comme peu fréquents et légers: acné (5,5%), saignements (1,7%), céphalées (1,5%), diminution de la libido (1,4%) et hyperkaliémie asymptomatique (0,5%). Aucun changement significatif à long terme n'a été observé, ni sur les paramètres biologiques, ni sur le poids, la tension artérielle (TA) ou la fréquence cardiaque.⁴ Au contraire, une diminution moyenne de la TA systolique et diastolique, respectivement de 8 et 5 mmHg, a été rapportée chez les patientes présentant une TA de base élevée, possiblement liée à l'action antiminéralocorticoïde de la DRSP. Une réduction pondérale moyenne de 1 kg a été mentionnée chez les patientes avec une obésité.² Ce profil de sécurité propose la POP-DRSP comme une alternative contraceptive intéressante dans le sous-groupe de femmes à risque vasculaire avec hypertension artérielle, un antécédent thromboembolique, tabagisme ou dyslipidémie.⁴

RISQUE DE MÉNINGIOME

Le méningiome est une tumeur hormonosensible généralement bénigne, qui exprime des récepteurs P4 dans 60 à 80% des cas. Plusieurs PS, dont l'acétate de cyprotérone (CPA),

l'acétate de nomégestrol (NGA) et l'acétate de chlormadinone (CMA) ont été associés à un risque accru de méningiome – dépendant de l'âge, de la durée d'utilisation et de la dose totale cumulée.^{5,6}

Ces PS sont retrouvés à faibles doses dans les pilules combinées œstrogéniques – sans risque de méningiome – ou à doses plus conséquentes en monothérapie, avec diverses indications en gynécologie: contraception chez la femme à risque vasculaire, endométriose, hirsutisme. Le NGA et le CMA ne sont pas commercialisés en Suisse en monothérapie. En revanche, le CPA est disponible à des doses de 12,5 à 50 mg et utilisé dans le traitement de l'hirsutisme sévère. Au vu du risque de méningiome, le traitement par CPA devrait être réservé aux femmes présentant un hirsutisme très sévère et résistant aux traitements de première intention, après un consentement éclairé et la réalisation d'une IRM cérébrale, afin d'écartier l'existence d'un méningiome préexistant.^{5,6}

MÉDECINE DE LA REPRODUCTION

Dans les cycles de fécondation in vitro, la P4 est utilisée pour soutenir la fonction lutéale et l'implantation embryonnaire. Les taux supraphysiologiques de stéroïdes sexuels induits par la stimulation ovarienne perturbent la phase lutéale et rendent une supplémentation de P4 micronisée par voie

vaginale nécessaire jusqu'à la transition lutéoplacentaire. Plusieurs études récentes montrent que la dydrogestérone (DDG) peut être administrée par voie orale avec une efficacité similaire.⁷

L'importance des concentrations plasmatiques de P4 pour l'implantation embryonnaire en cas de transfert d'embryon en cycle de décongélation a été récemment démontrée. La P4 administrée par voie vaginale induit des concentrations utérines élevées, mais des concentrations plasmatiques variables et infrathérapeutiques ont été retrouvées chez 20% des patientes, avec un effet délétère sur l'implantation et un surrisque de fausse couche précoce. La P4 injectable en phase lutéale est une alternative qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques adéquates.⁸

TRANSITION MÉNOPAUSIQUE

La transition ménopausique est caractérisée par des troubles du cycle (cycles courts, irréguliers, saignements utérins anormaux – SUA) et l'apparition de symptômes qui peuvent affecter considérablement la qualité de vie de la femme, tels que les bouffées vasomotrices (BVM), les troubles du sommeil ou les fluctuations d'humeur.

Après exclusion d'une cause organique de SUA (polype, adénomyose, myome ou tumeur maligne), les PS constituent le traitement de choix pour traiter les troubles du cycle. La P4 micronisée par voie orale/vaginale ou la DDG orale administrées de façon cyclique, 10 jours par mois, permettent de pallier l'insuffisance lutéale caractéristique de cette période et de rétablir des saignements cycliques. Alternativement, les POP en continu par voie orale ou sous forme de système intra-utérin ont l'avantage d'induire une aménorrhée et d'être contraceptifs.

La P4 a un effet modulateur hypothalamique sur la pulsativité de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires par un effet antagoniste sur les récepteurs de la neurokinine 3 – un des mécanismes à l'origine des BVM. Malgré la plausibilité biologique, les études qui évaluent l'efficacité de la P4 et des PS dans le traitement des BVM restent hétérogènes sur les formulations ou dosages utilisés et divergentes en termes de résultats. Un effet bénéfique sur les BVM a été rapporté dans certaines études chez des femmes ménopausées avec des formulations transdermiques de longue durée (> 12 mois) ou avec un traitement oral à des doses élevées (P4 micronisée 300 mg/jour).⁹

En pratique, la P4 et les PS peuvent être prescrits comme traitement de première intention chez des femmes avec des SUA liés aux changements hormonaux de la transition ménopausique, avec de potentiels bénéfices dans la modulation des symptômes vasomoteurs.

SOMMEIL

Les troubles du sommeil – réveils nocturnes, difficultés d'endormissement, insomnie – sont rapportés chez 40 à 70% des femmes en péri-ménopause. Ces troubles sont d'origine

multifactorielle, influencés par des fluctuations des taux de stéroïdes sexuels, les BVM et sueurs nocturnes et des troubles de l'humeur.

La P4 traverse la barrière hématoencéphalique mais peut également être synthétisée de novo dans le cerveau où elle est convertie en métabolites neuroactifs tels que l'alloprégnanolone. Tant la P4 que l'alloprégnanolone sont des modulateurs positifs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA-A), le principal récepteur inhibiteur du cerveau, avec un effet positif sur l'induction et le maintien du sommeil.¹⁰

La P4 micronisée par voie orale est métabolisée au niveau entérohépatique en de multiples métabolites dont l'alloprégnanolone, ce qui n'est pas le cas avec l'administration vaginale. La prise de P4 micronisée par voie orale (300 mg, 21 jours/mois) a montré un effet bénéfique sur le sommeil, similaire à celui des hypnotiques conventionnels (benzodiazépines), chez les femmes ménopausées, sans modifier l'architecture du sommeil ni les fonctions cognitives.¹¹

NEUROPROTECTION

Les stéroïdes neuroactifs exercent une fonction sur les systèmes nerveux central et périphérique et possèdent des effets protecteurs pléiotropes au niveau des cellules neuronales et gliales – réduction de l'inflammation et de la gliose réactive, neuroprotection, réparation de la myéline, stimulation de la neurogenèse, diminution de rétention de protéine bêta-amyloïde – qui se traduisent par une amélioration des fonctions cognitives et de la mémoire. Les données actuelles sont encore faibles, mais permettent d'éclairer sur une éventuelle stratégie thérapeutique utilisant de la P4 ou ses métabolites dans le traitement des maladies du système nerveux, en particulier la maladie d'Alzheimer ou autres maladies neurodégénératives, ainsi qu'un effet protecteur en cas de traumatisme ou d'accident vasculaire cérébral.¹⁰

OSTÉOPOROSE

La P4 agit en synergie avec l'estradiol (E2) dans le maintien de la DMO: les niveaux physiologiques d'E2 empêchent la résorption osseuse rapide, tandis que la P4 stimule sa formation par un phénomène beaucoup plus lent (3-4 mois). Les femmes qui ont des cycles menstruels réguliers et de durée normale (25-35 jours) auront des niveaux d'E2 et de P4 équilibrés et une DMO stable. En revanche, les troubles du cycle (aménorrhée/oligo-aménorrhée) d'origine centrale associés à une anovulation ou une insuffisance de la phase lutéale sont associés à une perte de DMO et à un risque accru de fracture.

Un traitement cyclique de P4 micronisée par voie orale (entre 200 mg 10 jours/mois et 300 mg 14 jours/mois chez les adolescentes en aménorrhée hypothalamique) aura ainsi un effet bénéfique dans l'atteinte et le maintien du pic de DMO, associé à d'autres variables importantes de santé générale et osseuse telles que l'état nutritionnel général.¹² Des essais cliniques randomisés confirmant le rôle de P4 dans la formation et le maintien de la DMO chez les femmes seront toutefois nécessaires.

CONCLUSION

La P4 et les PS sont utilisés dans de multiples domaines de la gynécologie, notamment la contraception, la PMA, les troubles du cycle ou les SUA et la transition ménopausique. La diversité des molécules synthétiques aux propriétés spécifiques sur les différents récepteurs stéroïdiens rend les PS particulièrement intéressants pour d'autres applications non reproductives, telles que les effets antiandrogéniques ou antiminéralocorticoïdes. Au cours des dernières années, l'implication dans la cognition, la neuroprotection ou métabolisme osseux a également été étudiée. La P4 et les PS ont un rôle thérapeutique incontournable dans des domaines qui couvrent les différentes étapes de la vie reproductive de la femme et les voies de recherche restent ouvertes.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La nouvelle pilule progestative avec drospirénone (POP-DRSP) sur un schéma 24/4 apparaît comme une alternative contraceptive intéressante dans le sous-groupe de femmes à risque vasculaire, avec des effets secondaires limités
- Au vu du risque de méningiome, le traitement par acétate de cyprotérone (CPA) à doses élevées devrait être réservé aux femmes présentant un hirsutisme très sévère et résistant aux traitements de première intention, après un consentement éclairé et la réalisation d'une IRM cérébrale de dépistage
- Un traitement cyclique de progestérone (P4) micronisée par voie orale (200 mg 10 jours/mois) en transition ménopausique permet de pallier l'insuffisance lutéale caractéristique de cette période et de rétablir des saignements cycliques, avec de potentiels bénéfiques dans la modulation des symptômes vasomoteurs, induction de sommeil et maintien du pic de densité minérale osseuse (DMO)

1 *Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and Pharmacology of Progestins. *Maturitas* 2013;61:171-80.

2 **Palacios S, Regidor PA, Colli E, et al. Oestrogen-Free Oral Contraception With a 4 mg Drospirenone-Only Pill: New Data and a Review of the Literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25:3,221-7.

3 *Hadjji P, Colli E, Regidor PA. Bone Health in Estrogen-Free Contraception. *Osteoporos Int* 2019;30:2391-400.

4 *Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and Cardiovascular Safety of the New Estrogen-Free Contraceptive Pill Containing 4 mg Drospirenone Alone in a 24/4 Regime. *BMC Womens Health*. 2020;

20:218.

5 **Groupe de travail sur la pharmacovigilance (PhVWP). Rapport mensuel, novembre 2009. Disponible sur : www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500016972.pdf

6 **Nguyen P, Hoisnard L, Neumann A, Zureik M, Weill A. Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS. EPI-PHARE – Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM [En ligne]. 2021 avril. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/28/20210428-rapport-acetate-chlormadinone-avril2021-vf03.pdf>

7 *Tournaye H., Sukhikh GT, Kahler E,

Griesinger G. A Phase III Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Dydrogesterone Versus Micronized Vaginal Progesterone for Luteal Support in In Vitro Fertilization. *Hum Reprod* 2017;32:1019-27.

8 **Labarta E, Mariani G, Paoletti S, et al. Impact of Low Serum Progesterone Levels on the Day of Embryo Transfer on Pregnancy Outcome: A Prospective Cohort Study in Artificial Cycles With Vaginal Progesterone. *Hum Reprod* 2021;36:683-92.

9 **Dolitsky SN, Cordeiro Mitchell CN, Stadler SS, Segars JH. Efficacy of Progesterin-Only Treatment for the Management of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. *Menopause* 2020; 28:217-24.

10 *Guennoun R. Progesterone in the

Brain: Hormone, Neurosteroid and Neuroprotectant. *Int J Mol Sci* 2020;21:5271.

11 Schüssler P, Kluge M, Yassouridis A, Dresler M, Held K, Zihl J, Steiger A. Progesterone Reduces Wakefulness in Sleep EEG and Has no Effect on Cognition in Healthy Postmenopausal Women. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:1124-31.

12 **Prior JC. Progesterone for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Women. *Climacteric* 2018;21:366-74.

13 *Piette P. The Pharmacodynamics and Safety of Progesterone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;69:13-29.

* à lire

** à lire absolument