

Classification des Progestatifs

DES Endocrinologie-Module Reproduction-
Samedi 26 Avril 2014

Anne-Caroline BOSQUET

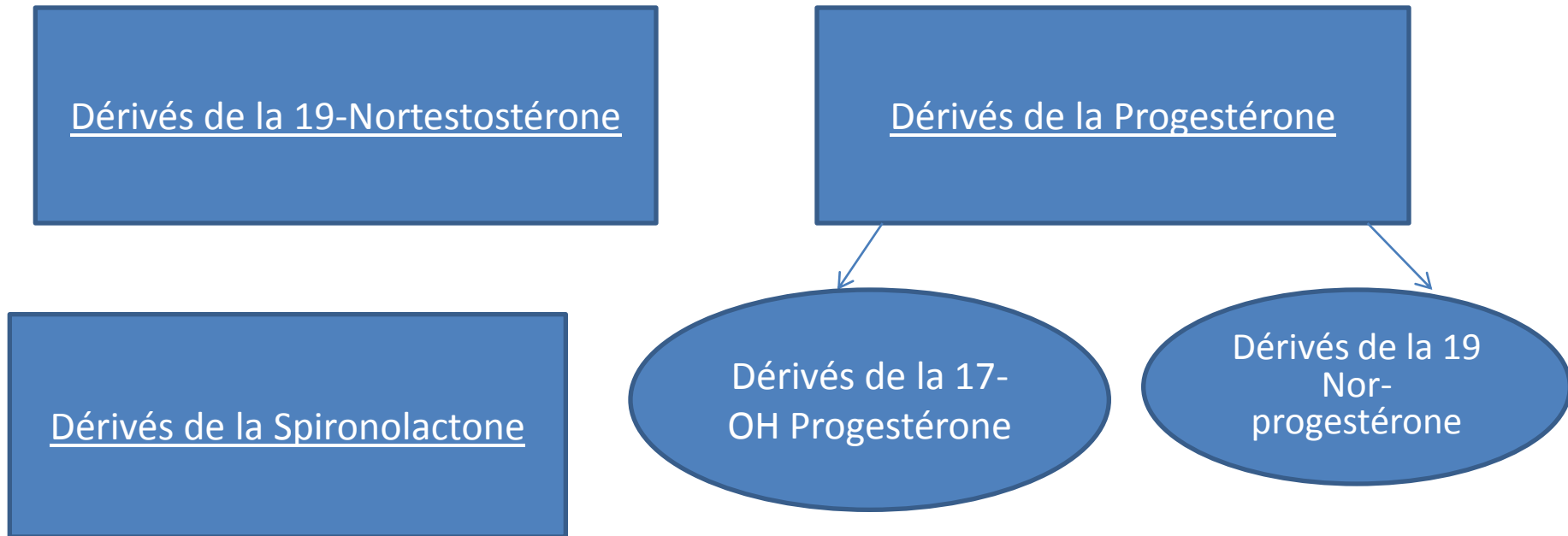
Professeur PLU BUREAU Geneviève, service de gynécologie, Hôpital
COCHIN

Plan

1. Classification des progestatifs
2. Mode d'action
3. Impact métabolique, vasculaire et carcinologique
 1. Progestatif seul
 1. Microdosé
 2. Macrodosé
 2. Progestatif combiné (EE ou E2)
4. Indications en pratique clinique

1. Classification

Les progestatifs sont des dérivés de synthèse de la testostérone ou de la progestérone



Dérivés de la 19Nortestostérone

<u>Estranes</u>	<u>Gonanes</u>
Acétate de noréthistérone	Levonorgestrel
Dienogest	Desogestrel
	Gestodène
	Norgestimate

Progestatifs MICROdosés

Désogestrel CERAZETTE® ANTIGONE®, CIAREAL®, DESOPOP® et
génériques

0,075mg

Lévonorgestrel MICROVAL®

0,03mg

Prise Continue

Dérivés de la 17OHProgestérone ou Prégnanes

TOUS MACROdosés	
	Doses antigonadotropes
Acétate de Chlormadinone LUTERAN	10mg
Acétate de Cyprotérone ANDROCUR	50mg
Médrogestone COLPRONE	10mg
Prise DISCONTINUE 21 jours sur 28	

+ Acétate de médroxyprogestérone : Depot-Provera (contraception IM uniquement)

Dérivés de la 19NorProgestérone ou Norprégnane

TOUS NORMO dosés

Doses antigonadotropes

Acétate de Nomégestrol
LUTENYL

5mg

Promégestone
SURGESTONE

500mg

Prise **DISCONTINUE** 21 jours sur 28

2.Mode d'action

Mode d'action dépend de la **structure moléculaire** et de la **dose** des progestatifs, qui détermine l'interaction avec les différents récepteurs

Action PERIPHERIQUE sur les récepteurs STEROIDIENS

Selon la structure et la dose

Glucocorticoides:

Minéralocorticoides:

Androgénique
ou Anti-
androgénique

Progestative:

Anti-
Oestrogénique:

Action CENTRALE

Principalement pour les
MACROdosés

Antigonadotrope

But des nouvelles générations

- Appellation génération par date de mise sur le marché
- But des nouvelles générations (3^{ème} et autres progestatifs cf dia COC) :
Cibler l'action progestative, anti-oestrogénique et antigonadotrope



Minimiser les effets androgéniques (et gluco-corticoides)

Dérivés 19Nortestostérone

MICROdosés

Action PROGESTATIVE PERIPHERIQUE

Action contraceptive par épaissement de la glaire cervicale principalement

Action Centrale modérée en raison des faibles doses (dépend de la molécule; serait plus importante avec désogestrel)

Pas d'action androgénique, oestrogénique, glucocorticoïdes en raison des faibles doses

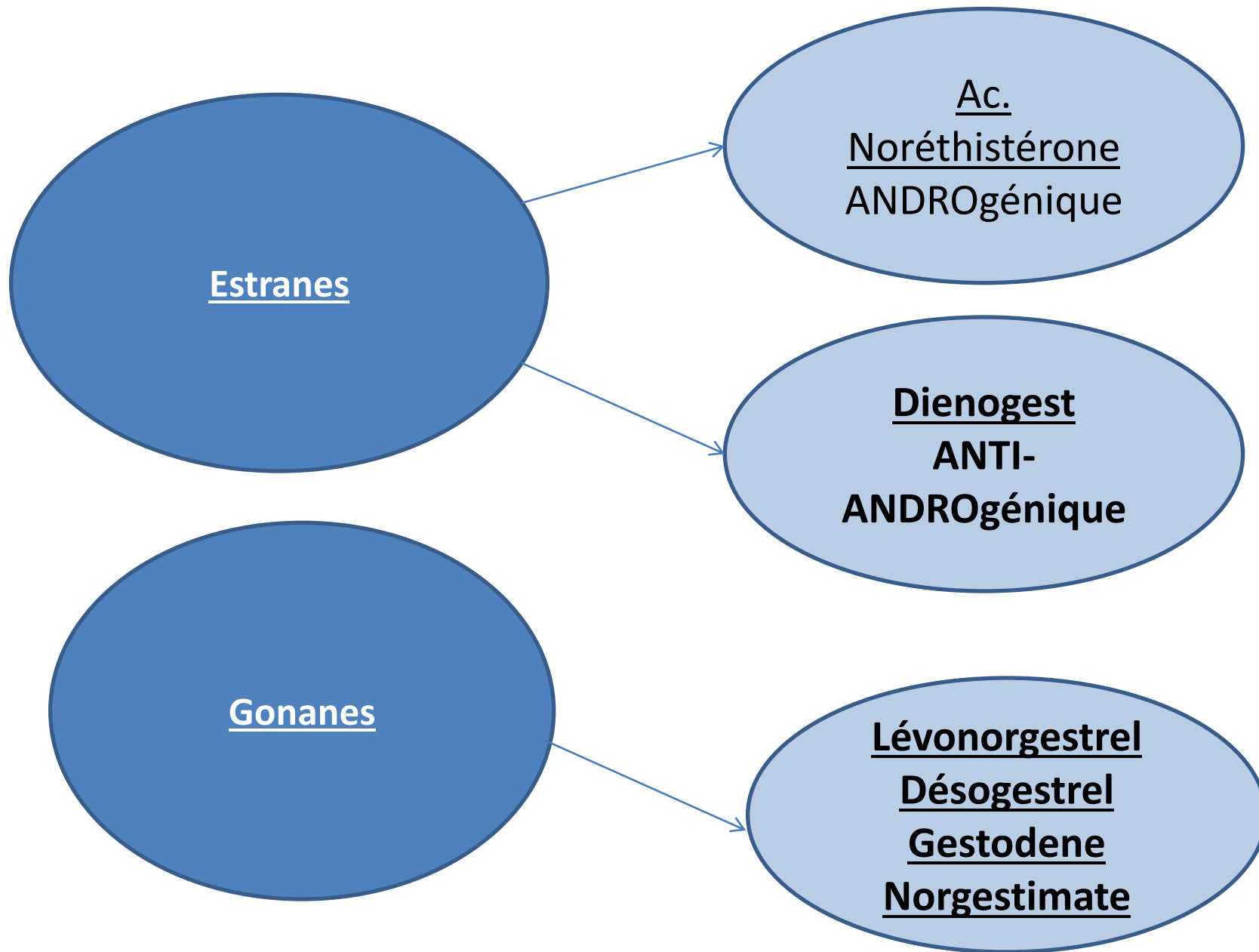
Dérivés de la 19Nortestostérone

MACROdosés

Action principalement CENTRALE
(antigonadotrope → antiovulatoire)

Et Progestative périphérique

Action ANTI-OESTROGENIQUE



Dérivés de la 19Norprogéstérone

Progestatifs les plus SELECTIFS des récepteurs à la progestérone

Action principalement CENTRALE antigonadotrope
Et Progestative périphérique

Peu d' action androgénique, oestrogénique, glucocorticoïdes

Dérivés de la 17OHProgestérone

Action principalement CENTRALE
antigonadotrope

Et Progestative périphérique

Acétate de
Cyprotérone:
ANTI-ANDROGENIQUE
le plus puissant

Acétate de
Médoxyprogestérone:
(glucocorticoïde)

Acétate de
Chlormadinone:

Dérivés de la Spironolactone

Action CENTRALE antigonadotrope
Et Progestative Périphérique

Action ANTI-ANDROgénique

Action ANTI-MINERALOcorticoides: très
modérée perte de poids minime

Synthèse des activités hormonales En fonction de la molécule progestative

Pharmacological class	Molécules	Progestogenic activity	Estrogenic activity	Androgenic activity	Anti-androgenic activity	Gluco-corticoid activity	Anti mineralo-corticoid
Micronised progesterone Pregnanes	Micronised progesterone	+	-	-	±	±	+
	Dydrogesterone	+	-	-	-	-	-
	Medrogestone	+	-	-	-	-	-
	Chlormadinone acetate	++	-	-	+	+	-
	Cyproterone acetate	++	-	-	+++	+	-
	Medroxyprogesterone acetate	+	-	+	-	+	-
Norpregnanes	Nomegestrol acetate	+	-	-	+	-	-
	Promegestone	+	-	-	-	+	-
	Trimegestone	+	-	-	±	-	-
	Nestorone	+	-	-	-	-	-
19 Nortestosterone ethinylated							
<i>Estranes</i>	Norethisterone acetate	++	+	+	-	-	-
<i>Gonanes</i>	Levonorgestrel	++	-	+	-	±	-
	Gestodene	++	-	+	-	±	-
19 Nortestosterone non ethinylated	Dienogest	++	-	-	+	-	-
Spirolactone derivatives	Drospirenone	+	-	-	+	-	++

3.Impacts métaboliques, vasculaires et veineux

Les contraceptions hormonales combinées

•Orale

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol de 15 à 35µg ou estradiol
- Progestatif: Plusieurs générations:
 - 1^{ère} : noréthisterone
 - 2^{ème} : levonorgestrel,
 - 3^{ème} : désogestrel, gestodène, norgestimate
- Autres progestatifs (parfois appelés 4^{ème} génération mais mauvaise dénomination → molécules très différentes): *drospirénone*, chlormadinone, *cyprotérone*, dienogest, nomégestrol

•Vaginale

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol 15µg
- Progestatif: Etonogestrel (3^{ème} génération)

•Cutanée

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol 20µg
- Progestatif : Norgestimate (3^{ème} génération)

Génération de progestatif	Doses EE (µg)	Doses de Progestatif	Nom commercial
1^{ère} génération	35	Noréthistérone (0,5-0,75-1 mg)	Triella
2^{ème} génération	50	Norgestrel (0,500 mg)	Stédiril
	30/40	Lévonorgestrel (0,150-0,200 mg)	Adepal, Pacilia
	30/40/30	Lévonorgestrel (0,05-0,075-0,125 mg)	Trinordiol , Daily Evanecia, Amarance
	30	Lévonorgestrel (0,150 mg)	Minidril, Ludéal , Zikiale, Optidril
	20	Lévonorgestrel (0,100 mg)	Leeloo, Lovavulo Optilova
3^{ème} génération	30/40/30	Gestodène (0,05-0,07-0,1 mg)	Phaeva, Triminulet
	35	Norgestimate (0,25 mg)	Cilest, Effiprev
	35	Norgestimate (0,18-0,215-0,25 mg)	Triafemi, Tricilest
	30	Désogestrel (0,150 mg)	Varnoline, Cycleane 30, Désobel30
	30	Gestodène (0,075 mg)	Minulet, Moneva, Efezial 30, Carlin 30, Felixita 30
	20	Désogestrel (0,150 mg)	Cycleane 20, Mercilon, Désobel20,
	20	Gestodène (0,075 mg)	Harmonet, Méliane, Carlin 20, Efezial 20, Felixita 20
	15	Gestodène (0,06 mg)	Mélodia, Minesse

Génération de progestatif	Doses EE (µg)	Doses de Progestatif	Nom commercial
Autres progestatifs	30	Drospirénone (3 mg)	Jasmine, Drospibel 30, Convuline
	20	Drospirénone (3mg)(21 jours sur 28) Drospirénone (3mg)(24 jours sur 28)	Jasminelle, Yaz, Drospibel 20 Belanette
	30	Acétate de chlormadinone (2 mg)	Belara
	35*	Acétate de cyprotérone (2 mg)	Diane, Minerva, Lumalia, Holgyéme, Evepar
Autres types	Estradiol	2 cps : 3 mg de valérate d'estradiol (VE) 5 cps : 2 mg de VE + 2 mg de diénogest 17 cps 2 mg de VE et 3 mg de diénogest 2 cps 1 mg de VE 2 comprimés blancs de placebo	Qlaira
	Estradiol	1,5 mg Estradiol + 2,5 mg acétate de nomégestrol	Zoely

Autres voies d'administration

- Anneau Vaginal : 15 µg d'EE + Etonogestrel [Nuvaring]
- Patch : 20 µg d'EE + Norgestimate [EvraPatch]

Contraceptions progestatives

Voie d'administration

Orale

– Microdosées :

– Lévonorgestrel 30 µg (Microval®)

– Désogestrel : 75 µg (Cérazette®, Antigone®, Désopop®, Clareal®)

– Macrodosées (Pas d'AMM)

– pregnanes: A chlormadinone (Lutéran®), medrogestone (Colprone®), A cyprotérone (Androcur®)

– norpregnanes : acétate de nomegestrol (Lutényl®), promegestrone (Surgestone®)

Voie sous-cutané → implant [Nexplanon®]

– 68 mg d'Etonogestrel [désogestrel] → Durée d'utilisation : 3 ans

Voie utérine (remboursé) [Mirena®]

– 52 mg de Lévonorgestrel → Durée d'utilisation : 5 ans

Voie intra-musculaire (remboursé) [Depot-provera®]

– 150 mg acétate de medroxyprogestérone → Durée d'utilisation : 3 mois

Risque Maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE)

Progestatifs combinés aux oestrogènes

Augmentation du risque MVTE, même si risque absolu faible

Progestatifs seuls

PAS d'augmentation du risque thrombo-embolique veineux

Risque de MVTE dans les formes COMBINEES

dépend:

-DOSE EE: diminution du risque entre 150 et 50 μ g et entre 50 et 30 μ g

-TYPE Progestatif: augmentation du risque avec les pilules de 3^{ème} génération (desogestrel et gestodene), la drospirénone et l'acétate de cyprotérone par rapport aux pilules de 2^{ème} génération (levonorgestrel)

Risque Métabolique: Métabolisme lipidique

Progestatifs combinés aux Oestrogènes

Effet plus favorable des progestatifs peu androgéniques par rapport aux progestatifs androgéniques

-Progestatifs peu androgéniques: pas de de modification significative du métabolisme lipidique

-Lévonorgestrel: diminution HDL et augmentation LDL et TG (dépend des doses)

-Drospirénone et Désogestrel: augmentation du HDL (dépend des doses)

Risque Métabolique: Coagulation

Progestatifs combinés aux Oestrogènes

-Progestatifs non androgéniques: effet
prédominant des estrogènes

→ Augmentation du fibrinogène, de la
prothrombine, de la résistance à la
protéine C activée et des complexes de
coagulation, Diminution de la protéine S

-Progestatifs androgéniques-LNG:

Effet antagoniste des estrogènes,
moindre action sur la coagulation par
rapport aux autres progestatifs

Progestatifs seuls

Peu d' action sur la cascade de
coagulation (dépend des
molécules et de la dose
administrée)

Risque Métabolique: Métabolisme glucidique

Progestatifs combinés aux Oestrogènes

Effet plus favorable des progestatifs peu androgéniques par rapport aux
PG androgéniques

-PG peu androgéniques: pas de de modification significative du
métabolisme glucidique

-PG androgéniques: augmentation de l'insulinorésistance

4. Indications en pratique clinique

- Contraception hormonale par progestatifs seuls OU oestro-progestatifs
- Traitement hormonal de la ménopause, en association aux estrogènes
- Hyperoestrogénie relative de la péri-ménopause
- Hyperandrogénie

Review, Climateric 2013, R. Sitruk Ware et al

Action de la progestérone sur la régénération neuronale, la régénération de la myéline et la diminution du volume de l'infarctus avec amélioration de la récupération dans les AVC ischémiques

Mécanismes d'action non parfaitement élucidés

Nécessité de déterminer les types de progestatifs capables de reproduire cette action

Bibliographie

- Traité d'endocrinologie, P. Chanson et J. Young, Mars 2007
- Livre de l'interne d'endocrinologie, J.Lubetzki, P.Chanson et P.J.Guillausseau, 3^{ème} édition, Novembre 2008
- Pharmacological profile of progestins, R.Sitruk-Ware, Maturitas 2004
- Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills, R.Sitruk-Ware and A.Nath, Best practice and research clinical endocrinology and metabolism, 2012
- Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy, M.Canonico et al, Maturitas, 2011
- Progesterone and related progestins: potential new health benefits, R.Sitruk-Ware and M.El-Etr, Climateric, 2013
- Relative binding affinity of norgestimate and other progestins for human sex hormone-binding globulin, A.Phillips, Steroids, August 1990
- Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update, G.Plu Bureau et al, Best practice and research clinical endocrinology and metabolism, 2012