

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XX  
publié le 4.12.1996**



*VINGTIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1996*

# PROGESTATIFS ET ANTI-ANDROGÈNES

M.-C. LAURENT\*

Rennes

Les progestatifs de synthèse sont des substances capables de se lier aux récepteurs de la progestérone et de reproduire l'effet biologique de l'hormone naturelle sur l'endomètre.

Ils forment une famille hétérogène, chacun ayant selon sa structure moléculaire des propriétés spécifiques :

## ***1. Pharmacocinétiques***

– contrairement à la progestérone naturelle, ils résistent à la dégradation hépatique et peuvent être administrés par voie orale ;

– leur demi-vie dépend de leur liaison aux protéines plasmatiques et du métabolisme propre à chaque molécule. Elle conditionne le rythme des prises quotidiennes ;

– certains ne sont que des pro-drogues et doivent être métabolisés dans le foie pour être actifs. Ce métabolisme peut varier d'un sujet à l'autre ou interférer avec d'autres prises médicamenteuses (inducteurs enzymatiques), ce qui explique une certaine variabilité des effets cliniques pour une même molécule.

\* CHR de Rennes - Service de gynécologie-obstétrique - Pr. J.-Y. Grall

## 2. *Biologiques*

Aucun progestatif de synthèse ne reproduit exactement tous les effets biologiques de l'hormone naturelle. Selon leur structure, leur interaction avec les récepteurs de la progestérone mais aussi des androgènes, des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, ils ont des effets secondaires et des profils d'activité différents qui dépassent bien souvent celui de l'hormone naturelle ; il en résulte des applications thérapeutiques vastes, spécifiques à chaque classe de progestatif.

### ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA PROGESTÉRONNE

**1. Activité lutéomimétique :** c'est physiologiquement la plus importante.

– Elle induit la transformation sécrétoire de l'endomètre en agissant sur les cellules glandulaires qui prennent un aspect sécrétoire, sur le stroma (décidualisation des fibroblastes) et sur les vaisseaux (artères spiralées).

– Elle permet la nidation de l'œuf et le maintien de la grossesse.

Son action passe par la liaison au récepteur situé dans le noyau des cellules cibles puis la transcription d'ARN messager et aboutit à la synthèse de nombreuses protéines impliquées dans la régulation des facteurs de croissance (IGFBP), la régulation ionique (prolactine), la nidation et le développement du trophoblaste (laminine, fibronectine), la tolérance fœtale (interleukine 1 et 6, fraction C3 du complément, *placental protein 14*).

Rappelons que c'est l'estradiol qui stimule la synthèse du récepteur à la progestérone et qu'elle ne peut agir qu'en synergie avec les estrogènes.

## 2. *Activité antiestrogène*

C'est sa seconde activité essentielle : elle s'oppose à l'action proliférative des estrogènes sur l'endomètre en diminuant les synthèses d'ADN et le nombre des mitoses.

Cet effet fait intervenir plusieurs mécanismes :

– inhibition de la synthèse des récepteurs de l'estradiol et de son propre récepteur ;

– stimulation d'une enzyme, la 17  $\beta$ -hydroxydéshydrogénase qui convertit l'estradiol en estrone, moins actif ;

– les facteurs de croissance : la progestérone stimule la synthèse des protéines de liaison des IGF (*Insulin Growth Factor Binding Globulin* -

*IGFBP*). Ainsi, elle diminue l'action des IGF1 et IGF2, eux-mêmes stimulés par les estrogènes.

### **3. Activité anti-androgène**

La progestérone est un anti-androgène naturel : elle inhibe la transformation tissulaire de testostérone en dihydrotestostérone (DHT, androgène actif) par la 5  $\alpha$ -réductase. Elle est réduite par cette même enzyme en dihydroprogestérone qui inhibe de façon compétitive la liaison de la DHT à son récepteur.

### **4. Activité antigonadotrope**

Elle joue un rôle, encore mal connu, dans la régulation de la sécrétion des gonatrophines. Elle est faiblement antigonadotrope, capable, à fortes doses, d'abaisser leur sécrétion.

### **5. Action sur le métabolisme hydro-sodé**

La progestérone est natriurétique : elle se lie au récepteur des minéralocorticoïdes et inhibe de façon compétitive la liaison de l'aldostérone à son récepteur.

Elle ne modifie pas la production d'angiotensinogène hépatique.

Enfin, elle réduit l'augmentation de la perméabilité capillaire induite par l'estradiol.

### **6. Action sur le système nerveux central**

– effet hyperthermiant : elle élève la température basale par action sur l'hypothalamus. Tous les progestatifs (sauf la dydrogestérone) reproduisent cet effet.

– effet sédatif.

### **7. Elle n'a pas d'action de type estrogénique, ni androgénique.**

## CLASSIFICATION ET PROPRIÉTÉS DES PROGESTATIFS

À côté de la progestérone naturelle et de ses proches dérivés, on distingue trois classes de progestatifs de synthèse (Tableau I) :

- les dérivés de la  $17\alpha$ -hydroxyprogestérone (17OH-progestérone);
- les norpregnanes;
- les dérivés de la norméthyltestostérone, couramment appelés « norstéroïdes ».

Les deux premières dérivent de la progestérone (noyau pregnane), les norstéroïdes sont issus des androgènes.

## I. Progestérone naturelle et dérivés

**A. La progestérone naturelle :** après absorption par voie orale, elle est rapidement dégradée dans l'intestin et le foie. C'est grâce à un processus galénique, la micronisation, que son utilisation par voie orale est devenue possible.

Dans le sang, elle se lie à l'albumine et à la transcortine (CBG). Sa demi-vie est brève, de l'ordre de 5 mn.

La progestérone est commercialisée sous plusieurs formes :

*a. Voie orale* (Utrogestan®; comprimés à 100 mg) : La micronisation améliore la biodisponibilité mais celle-ci reste médiocre, de l'ordre de 10 % avec d'importantes variations interindividuelles [44]. L'absorption est augmentée par la prise concomitante d'aliments [62].

*b. Voie vaginale* (Utrogestan®) : elle permet d'éviter le métabolisme entéro-hépatique lors du premier passage hépatique et réduit les variations inter et intra-individuelles [20]. Moins pratique que la voie orale, elle est préférable lorsqu'on cherche un résultat endométrial précis et rapide, dans les traitements de la stérilité, par exemple.

*c. Voie percutanée :* dissoute sous forme de gel (Progestogel®) ou dans une solution hydroalcoolique (Progestosol®), la progestérone ne possède qu'une action locale. En effet, après avoir franchi la barrière cutanée, elle est réduite en dérivés  $5\alpha$  et ne se retrouve pas dans la circulation générale.

*d. Voie intramusculaire* (Tocogestan®) : c'est une solution huileuse comprenant un mélange de progestérone naturelle et d'heptanoate de -

PROGESTATIFS ET ANTI-ANDROGÈNES

Tableau I  
Classification et profil d'activité des différents progestatifs

Progestatifs	activité progestative	activité anti-estrogène	activité antagonotrope	activité androgène	activité anti-androgène
<b>Progestérone naturelle et dérivés</b>					
Progestérone micronisée	++	+	+	0	+
Dydrogestérone	+	0	0	0	0
Médrogestone	+++	+	+	0	0
<b>Dérivés de la 17OH-progestérone</b>					
AC. de chlormadinone	+++	+	+	0	0
AC. de médroxyprogestérone	+++	++	++	+	0
Acétate de cyprotérone	++	++	++	0	++++
<b>Dérivés Pregnanes</b>					
Démégestone	+++	+++	++	0	0
Promégestone	+++	+++	+++	0	0
Acétate de nomégestrol	+++	+++	+++	0	0
<b>Dérivés norstéroïdes</b>					
Noréthistérone	+	+++	+++	++	0
Norgestrel	+++	++++	++++	+++	0
Norgestimate			+++	+	0
Gestodène	+++	++++	++++	+++	0
Désogestrel	+++	++++	++++	+++	0

17OH-progestérone ; ce dernier lui confère une durée d'action prolongée permettant d'espacer les injections.

### ***B. Dérivés proches de la progestérone***

– La dydrogestérone (Duphaston<sup>®</sup>) diffère de la progestérone par la position  $\alpha$  (au lieu de  $\beta$ ) du groupement méthyl en C19 et l'adjonction d'un hydrogène en C9. Elle résiste ainsi à la dégradation hépatique ; elle reproduit l'action de l'hormone naturelle sur l'endomètre mais a perdu ses effets antiandrogènes et antiminérocorticoïdes [66]. C'est un produit peu puissant qui nécessite des posologies assez élevées (20 mg/jour).

– La médrogestone (Colprone<sup>®</sup>) dérive de la progestérone par méthylation en  $17\alpha$  et  $6\beta$  mais est souvent assimilée aux dérivés de la 17OH-progestérone. Elle possède une puissante activité lutéomimétique ; elle est aussi très atrophiante sur l'endomètre [64].

## **II. Dérivés de la 17-hydroxyprogestérone**

Ce sont en fait des dérivés de l'acétate de 17-hydroxyprogestérone : en effet la 17OH-progestérone elle-même n'a pas d'effet biologique et c'est l'estérification du radical OH en C17 qui lui redonne ses propriétés progestatives.

On distingue dans ce groupe, assez hétérogène quant au profil d'activité :

### ***A. Des dérivés utilisables par voie orale***

#### *1. Trois composés :*

– l'acétate de chlormadinone (Lutéran<sup>®</sup>) qui possède un radical chlore en C6 et une double liaison entre C6 et C7 ;

– l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) caractérisé par un groupement méthyl en C17. Largement utilisé aux États-Unis, il est en France réservé à la cancérologie (Farluta<sup>®</sup>). On le trouve également commercialisé dans une association œstroprogestative (Divina<sup>®</sup>) pour le traitement de la ménopause ;

– l'acétate de cyprotérone (CPA) qui possède une double liaison entre C6 et C7 et un groupement méthylène en C1 C2. Il est commercialisé soit seul (Androcur<sup>®</sup> 50 mg), soit associé à l'éthinyl-estradiol (Diane<sup>®</sup> 2 mg) ou au  $17\beta$ -estradiol (Climène<sup>®</sup> 1 mg).

#### *2. Ces molécules ont en commun :*

– de résister à la dégradation hépatique et d'avoir une biodisponibilité supérieure à celle de la progestérone micronisée ;

- une demi-vie courte car elles se lient peu aux protéines plasmatiques, transcortine, SHBG (*Sexual Hormone Binding Globulin*) et sont rapidement métabolisées en dérivés sulfo et glycuconjugués. Le CPA fait exception car il est stocké dans le tissu adipeux et son action se prolonge plusieurs jours après l'arrêt du traitement;
- une forte affinité pour le récepteur à la progestérone;
- l'hydroxylation en C17 leur fait perdre leurs propriétés natriurétiques.

*3. Elles diffèrent par leurs profils d'activité biologique :*

- l'acétate de chlormadinone a une forte action lutéomimétique, il est également antiestrogène; l'action antigonadotrope est modeste, il n'a pas d'effet androgénique;
- l'acétate de médroxyprogestérone est aussi essentiellement lutéomimétique. Son activité antigonadotrope et antiestrogène est plus importante que le précédent mais il a en contrepartie une petite action androgénique, fonction de la dose utilisée;
- l'acétate de cyprotérone est remarquable par sa puissante action anti-androgène. Il agit au niveau du follicule pilo-sébacé en inhibant de façon compétitive la liaison de la DHT à son récepteur. C'est aussi un bon antigonadotrope, ce qui permet en cas d'hyperproduction d'androgènes par l'ovaire (syndrome des ovaires polykystiques), de renforcer l'effet antiandrogène périphérique. Enfin, il est très atrophiant pour l'endomètre.

***B. Des dérivés utilisables par voie intramusculaire***

L'estérification par l'acide caproïque (Progesterone retard®) ou heptanoïque (Tocogestan®) donne naissance à des composés d'action prolongée (permettant d'espacer les injections) dont le profil biologique est proche de l'hormone naturelle. Utilisés essentiellement pendant la grossesse, ils sont actuellement délaissés au profit de la progestérone micronisée.

Le MPA existe sous forme intramusculaire : Dépo-Provera® 150 mg, utilisé en contraception et Dépo-Prodasone® 250 et 500 mg.

**III. Dérivés norstéroïdes**

Les produits de cette classe sont nombreux, ils sont tous issus des androgènes. Ils sont largement diffusés car tous les progestatifs des pilules contraceptives (sauf Diane®) sont des norstéroïdes.

## A. Structure

Ils dérivent de la testostérone ; deux modifications, la suppression du groupement méthyl en C19 et l'adjonction d'un radical éthynyl en C17 permettent à la molécule :

- de résister à la dégradation hépatique ;
- d'atténuer son activité androgénique ;
- d'acquérir un pouvoir progestatif.

Ils se lient aux protéines plasmatiques, SHBG et albumine et leur demi-vie est longue, de 10 à 50 heures selon les produits.

## B. On les classe en trois groupes

### 1. Progestatifs de « 1<sup>re</sup> génération » (estranes)

Ce sont la noréthistérone (Norluten®), l'acétate de noréthistérone (Primolut-Nor®), le diacétate d'éthinodiol (Lutométrodiol®), le lynestréol (Orgamétril®). En fait, seule la noréthistérone est capable de se lier au récepteur à la progestérone, les autres ne sont que des pro-drogues qui subissent un métabolisme hépatique et une conversion en noréthistérone avant d'être actives.

### 2. Progestatifs de « 2<sup>e</sup> génération » (gonanes)

C'est le norgestrel et sa forme active, le lévonorgestrel. Sa structure est voisine des précédents : l'adjonction d'un groupement éthyl en C13 augmente l'activité progestative et antigonadotrope mais renforce aussi son action androgénique. Il est actif sans métabolisation préalable ; il se lie à la SHBG et sa demi-vie est longue de 24 à 55 heures. Il n'est utilisé qu'en contraception, qu'elle soit microprogestative (Microval® 0,03 mg) ou estroprogestative.

### 3. Progestatifs de « 3<sup>e</sup> génération »

Plus récents, ce sont aussi des gonanes dont la structure est proche du norgestrel. Actuellement, ils ne sont commercialisés que dans des associations estroprogestatives contraceptives ; ils ont l'intérêt d'avoir un rapport activité antigonadotrope/activité androgénique plus favorable et donc de diminuer les effets secondaires tout en gardant une bonne efficacité contraceptive.

Ils sont au nombre de trois :

- le désogestrel : c'est une pro-drogue rapidement métabolisée en 3-cétodésogestrel. Son activité antigonadotrope est supérieure à celle du norgestrel malgré une activité androgénique plus faible ;
- le norgestimate : c'est le moins androgénique de tous les norstéroïdes ;

– le gestodène est le seul à être actif sans métabolisation préalable et sa biodisponibilité est excellente. Il est fortement antigonadotrope mais reste relativement androgénique.

### **C. Propriétés biologiques**

Ce sont des molécules très actives dont le spectre d'activité est large :

– puissant effet antigonadotrope, permettant leur utilisation en contraception ;

– forte activité antiestrogène ;

– comme tout progestatif, ils se lient au récepteur à la progestérone ;

– ils ont l'inconvénient de conserver une activité androgénique.

#### *1. Activité antigonadotrope*

C'est leur capacité à inhiber l'axe hypothalamo-hypophysaire et, par conséquent l'ovulation. Elle a une application clinique essentielle, la contraception.

De tous les progestatifs, ce sont les norstéroïdes qui ont la plus forte activité antigonadotrope ; elle varie selon la « génération du composé » : le lévonorgestrel est 10 fois plus actif que la noréthistérone ; le désogestrel et surtout le gestodène 3 fois plus que le lévonorgestrel ; l'activité antigonadotrope du norgestimate est plus faible, intermédiaire entre celle de la noréthistérone et celle du lévonorgestrel.

L'augmentation du pouvoir antigonadotrope des progestatifs a permis de réduire la dose d'éthinyl-estradiol des pilules contraceptives et, dans les préparations dosées à 20 µg, le progestatif seul assure l'effet contraceptif.

#### *2. Activité anti-estrogène*

Ce sont eux aussi qui ont la plus puissante activité antiestrogène : la noréthistérone est 7 fois plus puissante que la progestérone, le norgestrel 70 fois plus [19]. L'activité antiestrogène des composés de 3<sup>e</sup> génération semble plus faible.

#### *3. Activité estrogénique*

Ni la progestérone, ni les progestatifs ne se lient au récepteur de l'estradiol. Paradoxalement, la noréthistérone possède une action estrogénique partielle, faible, évaluée à 0,3 % de celle de l'éthinyl-estradiol [19]. Son mécanisme reste incertain et fait peut-être intervenir des métabolites de la noréthistérone, soit qu'ils soient partiellement aromatisés en estrogènes, soit qu'ils soient capables d'interagir avec le récepteur de l'estradiol [66]. Cet effet explique que l'atrophie endométriale soit moins brutale avec la noréthistérone qu'avec d'autres progestatifs anti-estrogènes.

#### 4. *Activité lutéomimétique*

Parmi les norstéroïdes, le norgestrel a la plus forte action lutéomimétique (affinité pour le récepteur égale à 5 fois celle de la progestérone); le désogestrel et le gestodène sont aussi des agonistes forts de la progestérone [58]. Par contre, la noréthistérone n'a qu'une faible activité lutéomimétique.

#### 5. *Action sur le métabolisme hydrosodé*

La plupart des norstéroïdes induisent une rétention hydrosodée en stimulant la production d'angiotensinogène hépatique et en augmentant l'activité rénine plasmatique; ils peuvent aggraver une hypertension artérielle.

Le gestodène a la propriété particulière de se lier, comme la progestérone, au récepteur de l'aldostérone et possède, à fortes doses une action antiminéralocorticoïde.

#### 6. *Activité androgénique*

Les norstéroïdes, dérivés de la testostérone, ont gardé une potentialité androgénique, variable selon les molécules.

L'androgénicité des norstéroïdes dépend essentiellement de quatre facteurs [12]:

– *a. Leur affinité pour le récepteur des androgènes*: le norgestrel a la plus forte affinité, puis vient la noréthistérone. Quant aux progestatifs de 3<sup>e</sup> génération, l'affinité du gestodène est légèrement inférieure à celle du norgestrel, celle du désogestrel deux fois plus faible; le norgestimate ne lie que très peu le récepteur et son androgénicité est faible, voisine de celle du MPA.

– *b. Leur liaison à la SHBG*: c'est un effet androgénique indirect car plus un progestatif se lie à la SHBG, plus il déplace la testostérone et élève le taux de testostérone libre. Elle est forte pour le gestodène, et le norgestrel, plus faible pour le désogestrel et la noréthistérone; le norgestimate ne se lie pratiquement pas à la SHBG.

– *c. Leur interaction avec le métabolisme de la SHBG*: on sait que les estrogènes augmentent la synthèse de SHBG (ce qui diminue le taux de testostérone libre, active) et que les androgènes ont l'effet inverse. L'éthinyl-estradiol, seul, à la dose de 30 µg, double le taux de SHBG; les contraceptifs contenant du norgestrel n'augmentent que de 25 % la SHBG alors que l'augmentation est de 120 % pour celles contenant du gestodène et de 160 % pour le norgestimate [51]. Ainsi, indirectement, cet effet sur la SHBG des contraceptifs de 3<sup>e</sup> génération vient encore minimiser leurs effets androgéniques.

– *d. Les doses nécessaires à l'effet thérapeutique*: en effet, les effets androgéniques sont dose-dépendants et n'auront de conséquences cliniques ou biologiques qu'en fonction de la dose utilisée. Le gestodène, par exemple n'a qu'une faible action androgénique aux doses utiles en contraception.

L'activité androgène des progestatifs est responsable de leurs principaux effets délétères cliniques (prise de poids, acné, voire hirsutisme) et métaboliques en particulier sur le métabolisme des lipoprotéines.

#### IV. Dérivés norpregnanes

##### A. *Trois produits dans ce groupe :*

La démégestone (Lutionex<sup>®</sup>) est le plus ancien, la promégestone (Surgestone<sup>®</sup>) est commercialisée depuis 1983, l'acétate de nomégestrol (Lutényl<sup>®</sup>), depuis 1985.

##### B. *Structure*

Ils dérivent de la progestérone et se caractérisent par :

- la persistance de la chaîne latérale en C17 de la progestérone ;
- la suppression du radical méthyl en C19 (*19 NO Radical Pregnanes*)

Cette déméthylation en C19 leur donne une puissance proche des dérivés norstéroïdes mais ils ne se lient pas au récepteur des androgènes.

Leur demi-vie est longue (30 heures pour l'acétate de nomégestrol) permettant une prise quotidienne unique.

##### C. *Activités biologiques*

###### 1. *Activité lutéomimétique*

Ils ont une très forte affinité pour le récepteur à la progestérone : 5 fois plus grande que la progestérone naturelle pour la promégestone, 2,5 fois pour l'acétate de nomégestrol [16].

2. *Leur activité antiestrogène* est proche de celle des norstéroïdes mais reste toutefois inférieure à celle du norgestrel.

###### 3. *Activité antigonadotrope*

L'acétate de nomégestrol à la dose de 5 mg/jour et la promégestone à la dose de 0,5 mg ont montré dans les études cliniques leur capacité à supprimer l'ovulation et à diminuer les sécrétions ovariennes ; cependant, si la progestérone est indosable, il peut persister une sécrétion estrogénique résiduelle.

Ces produits sont donc particulièrement intéressants en pathologie gynécologique où ils supplantent de plus en plus les norstéroïdes : leur profil d'activité est voisin mais ils n'ont pas les effets néfastes androgéniques.

## IMPACT MÉTABOLIQUE ET VASCULAIRE DES PROGESTATIFS

### I. Modifications métaboliques et vasculaires induites par les progestatifs

Elles sont variables selon les dérivés utilisés, la dose et leur voie d'administration.

#### A. Les modifications les plus importantes concernent les norstéroïdes

##### 1. Métabolisme des lipoprotéines

###### a. Les progestatifs ont les effets inverses des estrogènes :

– ils diminuent le HDL-cholestérol et plus particulièrement la fraction HDL<sub>2</sub> en augmentant l'activité de la lipase hépatique. Or, ces lipoprotéines, notamment la fraction HDL<sub>2</sub>, permettent l'épuration du cholestérol tissulaire et on leur reconnaît un rôle protecteur vasculaire ;

– ils abaissent la triglycémie et le taux des VLDL (*very low density lipoprotein*) ;

– les effets sur le LDL-cholestérol (*low density lipoprotein*) sont moins clairs ;

– l'impact sur la lipoprotéine (a), qui semble un meilleur marqueur du risque vasculaire est encore peu étudié : Farish l'a trouvée diminuée par la noréthisterone [24].

###### b. Les perturbations du métabolisme lipidique sont liées à l'effet androgénique des molécules.

On conçoit que la tolérance lipidique sera variable d'un progestatif à l'autre : ainsi, il faut distinguer les progestatifs de 1<sup>ère</sup> (noréthisterone) et de 2<sup>e</sup> génération (lévonorgestrel) qui abaissent le HDL-cholestérol et les triglycérides, des progestatifs de 3<sup>e</sup> génération dont l'activité androgénique est plus faible et qui modifient peu le profil lipidique.

##### 2. Effets sur le métabolisme hydrocarboné

Les progestatifs administrés seuls ont des effets mineurs sur la glycorégulation.

Les norstéroïdes diminuent légèrement la tolérance au glucose : ils entraînent une hyperinsulinémie (surtout nette avec le norgestrel) avec élévation du rapport insuline/glucose, suggérant un mécanisme d'insulino-résistance [18]. Il est possible que l'insulino-résistance intervienne dans l'augmentation du risque vasculaire.

3. *Effets sur la coagulation*

Ils sont assez peu étudiés en dehors de la contraception. Quelques cas de thromboses veineuses ont été rapportés sous progestatifs.

Cependant, les paramètres classiques de la coagulation (fibrinogène, facteur VII, antithrombine III) ne sont pas ou peu modifiés; avec le lynestrénol, on a observé une diminution de l'antithrombine III.

4. *Effets sur les parois vasculaires*

Si on commence à bien connaître l'effet vasodilatateur des estrogènes, on sait peu de choses sur l'influence de la progestérone et des progestatifs. Les norstéroïdes pourraient partiellement s'opposer à l'effet vasodilatateur du 17 $\beta$ -estradiol [32].

**B. Les autres progestatifs ont peu d'effets métaboliques :**

1. *les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone* n'ont pas un effet univoque :

a. *L'acétate de chlormadinone* n'a pratiquement pas d'effet sur le métabolisme lipidique; il ne modifie ni l'insuline, ni la glycémie à jeun, ni les facteurs de coagulation [48].

b. *L'acétate de médroxyprogestérone*, qui possède une petite activité androgénique diminue légèrement les triglycérides et le HDL-cholestérol, à la dose de 10 mg par jour. À fortes doses, il altère la tolérance au glucose.

c. *L'acétate de cyprotérone* est bien toléré au plan métabolique [78].

2. *Les norpregnanes*

Ils sont moins étudiés mais semblent dénués d'effets sur les lipoprotéines, le métabolisme glucidique, la coagulation, l'activité rénine plasmatique [76].

3. *La progestérone micronisée et ses dérivés* sont neutres au plan métabolique.

Les modifications métaboliques induites par les différents traitements hormonaux sont relativement faciles à étudier. Par contre, évaluer leur impact sur le risque vasculaire, c'est-à-dire la morbidité et la mortalité liées aux accidents vasculaires, nécessite des études épidémiologiques longues, prenant en compte les autres facteurs de risque (âge, tabac) et la nature des produits utilisés. En dehors de la contraception orale, nous ne disposons pas de telles études pour les progestatifs.

## II. Conséquences

Elles sont différentes selon que le progestatif est utilisé seul ou en association avec un œstrogène.

### A. Utilisés seuls

Le choix du traitement doit tenir compte du terrain vasculaire de la patiente.

– Les norstéroïdes ont des effets délétères sur le HDL-cholestérol, la tolérance glucidique, la tension artérielle. Ils sont donc contre-indiqués chez la femme à risque vasculaire : diabétique, hypertendue, hyperlipémique, obèse, ou présentant des antécédents thrombo-emboliques. Néanmoins, ces effets sont dose-dépendants et la contraception microprogestative reste autorisée chez ces patientes.

– La progestérone naturelle et les dérivés de la 17OH-progestérone sont d'une très bonne tolérance métabolique. L'acétate de chlormadinone a fait preuve de son innocuité chez les femmes à risque vasculaire [49].

L'acétate de médroxyprogestérone se comporte comme un androgène faible et possède des effets métaboliques délétères pour des doses dépassant 10 mg par jour.

– Les norpregnanes n'ont probablement peu ou pas d'effets délétères mais ils n'ont été étudiés que sur de petites séries et on manque de recul quant à leur utilisation chez les femmes à risque vasculaire.

### B. Associés aux œstrogènes naturels

Un des objectifs du traitement hormonal substitutif (THS) est de diminuer le risque coronarien, grâce à l'effet vasculoprotecteur des œstrogènes naturels. Le rôle délétère éventuel des progestatifs sur le bénéfice vasculaire du THS a fait l'objet d'une controverse et de nombreuses études [27, 33, 42, 45] ont analysé les variations des paramètres métaboliques induites par différentes associations estro-progestatives. On conçoit que les effets métaboliques observés seront différents selon la voie d'administration de l'œstrogène et l'androgénicité du progestatif.

L'étude la plus importante est celle du *PEPI Trial — Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention* — [85]; 875 femmes ménopausées sont suivies pendant trois ans avec cinq groupes thérapeutiques : un groupe placebo, un groupe traité par œstrogènes conjugués (0,625 mg), trois groupes traités par une association estroprogestative comportant soit du MPA (10 mg en séquentiel ou 2,5 mg en continu), soit de la progestérone micronisée. Elle montre dans les quatre groupes traités une augmentation du HDL-cholestérol, une baisse du LDL-cholestérol et une baisse du fibrinogène ; elle montre aussi que l'élévation du HDL-cholestérol induite par l'œstrogène n'est pas modifiée

par la progestérone micronisée alors qu'elle est plus faible sous MPA. Aucun traitement ne modifie la tension artérielle.

Quant aux norstéroïdes, très utilisés aux États-Unis, ils s'opposent à l'élévation du HDL-cholestérol induite par les estrogènes mais en revanche, ils diminuent les triglycérides. Cependant, pour la plupart des auteurs américains, l'élévation des triglycérides induite par l'estrogénothérapie orale n'est pas associée à une augmentation du risque vasculaire ; par contre, les études épidémiologiques ont montré que chez la femme, le taux du HDL-cholestérol est un des meilleurs marqueurs du risque vasculaire [41].

Ainsi, même s'il est aujourd'hui admis que seulement 20 à 25 % du bénéfice vasculaire de l'estrogénothérapie provient des modifications du profil lipidique, il est logique d'utiliser dans le THS des progestatifs dénués d'activité androgénique. De plus, les progestatifs androgéniques pourraient aussi s'opposer à l'effet favorable des estrogènes sur l'oxydation des LDL, un des mécanismes essentiels de la protection vasculaire.

### *C. Associés à l'éthinyl-estradiol*

*1. L'augmentation du risque cardiovasculaire liée à la contraception orale est connue depuis les années 1960. Bien que l'incidence des accidents vasculaires reste faible, l'innocuité des contraceptifs reste un problème de santé publique en raison du grand nombre d'utilisatrices. Les études épidémiologiques ont montré que ce risque est faible chez les femmes « saines » mais qu'il augmente chez celles qui ont des lésions des parois vasculaires ou une prédisposition aux thromboses. Les accidents vasculaires surviennent aussi bien dans le territoire veineux (phlébites, embolies pulmonaires) qu'artériel (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux). Leur pathogénie fait intervenir des effets délétères sur le métabolisme lipidique, mais surtout sur l'hémostase : déséquilibre entre les processus de coagulation et de fibrinolyse favorisant la thrombose. C'est essentiellement l'éthinyl-estradiol qui en est responsable en augmentant les facteurs procoagulants et en diminuant les inhibiteurs physiologiques (anti-thrombine III, protéine C, protéine S). Ces effets sont probablement dose-dépendants mais persistent dans les pilules récentes faiblement dosées [2, 6].*

*2. La responsabilité du progestatif dans le risque vasculaire reste discutée. Rappelons qu'en dehors de Diane® ce sont tous des norstéroïdes ; ils n'ont pas ou peu d'effets sur les facteurs de coagulation mais peuvent aggraver le risque artériel par leurs effets délétères [37] :*

- sur les lipoprotéines : ils annulent l'effet favorable de l'éthinyl-estradiol sur le HDL-cholestérol et la résultante est une baisse du rapport HDL/LDL. Par contre, ils atténuent l'élévation des triglycérides ;
- ils majorent le risque d'hypertension artérielle et d'insulino-résistance.

### 3. Les contraceptifs contenant un progestatif de 3<sup>e</sup> génération

Ils ont un double intérêt : ils sont moins dosés en éthinyl-estradiol (30 µg puis 20 µg) parce que le progestatif est plus antigonadotrope ; parce qu'il est moins androgénique, ils induisent une légère baisse du LDL-cholestérol (– 2 %) et une augmentation du HDL-cholestérol : 13 % pour le désogestrel, 9 % pour le gestodène [61].

Ils ont l'inconvénient, par contre, de maintenir l'élévation des triglycérides induite par l'éthinyl-estradiol : 29 % pour le désogestrel, 38 % pour le gestodène [70]. Les conséquences de ce profil lipidique sur le risque artériel ne sont pas connues.

Quant au risque veineux, les résultats de plusieurs études publiées récemment dans le *Lancet* [34, 83, 84], montrent que le risque thromboembolique est 2 fois plus élevé avec les pilules contenant du gestodène ou du désogestrel que celui observé avec les pilules des deux premières générations. Il est possible qu'il existe un biais de recrutement (pilules prescrites préférentiellement à des femmes présentant des facteurs de risque de thrombose) mais il ne faut pas oublier que les modifications de l'hémostase sont imputables à l'éthinyl-estradiol et qu'elles persistent dans ces pilules [6]. On a aussi évoqué, en particulier pour le gestodène, un « climat » plus estrogénique de ces associations. En attendant de plus amples informations il n'y a pas lieu de ne plus prescrire ces pilules (l'incidence des accidents veineux reste faible : 30 pour 100 000) mais il importe de rappeler qu'elles ont les mêmes contre-indications que les autres.

## IMPACT UTÉRIN DES PROGESTATIFS

### I. Objectifs du traitement

Les principales indications thérapeutiques des progestatifs découlent de leurs effets sur l'endomètre. Cependant, l'objectif diffère selon l'indication :

- dans les traitements de l'infertilité, il faut obtenir un endomètre sécrétoire permettant, à un moment précis du cycle, l'implantation de l'œuf ;
- beaucoup plus souvent, le but du traitement sera de s'opposer à l'effet des estrogènes et de prévenir l'hyperplasie, facteur de risque du cancer de l'endomètre.

Cet effet bénéfique des progestatifs est maintenant unanimement reconnu.

Gambrell [25] a montré, chez des femmes ménopausées, que l'incidence du cancer était plus faible chez les femmes traitées par estrogènes et progesta-

tifs que chez les femmes sous estrogènes seuls ou même non traitées. Si ce dernier point reste controversé, d'autres études ont confirmé que l'adjonction d'un progestatif permettait d'annuler l'augmentation de risque de cancer induite par les estrogènes : Persson [50], dans une étude de cohorte, montre que le risque relatif passe de 1,8 sous estrogènes seuls à 0,9 sous traitement séquentiel estroprogestatif, lorsque la séquence progestative dépasse 10 jours ; Voigt [79] retrouve également un risque relatif autour de 1.

On sait aussi que la contraception estroprogestative « combinée » protège du cancer de l'endomètre [9].

## II. La réponse endométriale aux progestatifs dépend de plusieurs paramètres :

- l'imprégnation estrogénique, qu'elle soit endogène ou thérapeutique ;
- l'état utérin : le choix du progestatif doit tenir compte du volume de l'utérus (petit, post-ménopausique ; myomateux) et de l'état préalable de l'endomètre (atrophique, prolifératif, hyperplasique) ;
- la classe du progestatif, sa posologie et la durée d'administration , ces trois facteurs étant en fait interdépendants.

### 1. La durée du traitement semble le paramètre le plus important.

L'aspect histologique de l'endomètre sera différent selon la durée et la séquence progestative utilisée : seule, une administration séquentielle, proche de la physiologie (J15-J25 par exemple), permet d'obtenir un endomètre sécrétoire. Par contre, donnés du 5<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle, les progestatifs entraînent une atrophie de l'endomètre, d'autant plus importante qu'ils sont plus antiestrogènes et plus antigonadotropes.

Au cours du traitement hormonal substitutif (THS), Paterson [47] a montré que le risque d'hyperplasie diminue lorsque la durée de la séquence progestative augmente :

Durée du progestatif (jours)	0	7	10	> 10
Incidence de l'hyperplasie (%)	55,8	12,5	3	0

### 2. La nature du progestatif

Driguez [17] a comparé l'aspect hystéroscopique de l'endomètre chez des patientes non ménopausées traitées par différents progestatifs : les norstéroïdes entraînent une atrophie globale, homogène sans dilatations vasculaires ; sous acétate de nomégestrol, l'atrophie est aussi marquée

mais il s'y associe des dilatations vasculaires avec aspect en « flaques » ; l'acétate de chlormadinone, la promégestone donnent des aspects plus physiologiques avec une atrophie modérée, homogène et des vaisseaux non distendus ; enfin sous acétate de cyprotérone l'atrophie est majeure avec fragilité vasculaire. Toutefois, ce groupe de patientes était assez hétérogène quant aux indications et à la durée du traitement progestatif.

Chez des femmes ménopausées, Hamou ne retrouve pas, en hystéroskopie, de différence qualitative entre les trois classes de progestatifs.

### **3. La posologie**

De nombreuses études ont permis de déterminer les posologies « optimum » des progestatifs en se basant soit sur des critères morphologiques (obtention d'un endomètre sécrétoire ou subatrophique), soit sur des critères biochimiques, marqueurs de l'effet antiestrogène.

Les posologies habituelles sont indiquées dans le tableau II. Si l'effet thérapeutique est insuffisant, il vaut mieux augmenter la durée du traitement plutôt que la posologie.

Cependant, il existe une grande variation individuelle de la réponse endométriale aux progestatifs et, en pratique clinique, c'est l'abondance des règles qui reste le principal critère permettant d'adapter le traitement.

## **III. Effets sur la vascularisation utérine**

Le doppler pulsé, couplé à l'échographie endovaginale a permis d'étudier l'impact des stéroïdes sur le flux artériel utérin. On sait que les estrogènes ont un effet vasodilatateur : après la ménopause, les résistances vasculaires s'élèvent et l'indice de pulsatilité (IP) augmente ; l'estrogénothérapie permet de restaurer le flux diastolique et d'abaisser l'IP [13].

Les effets des progestatifs sont encore peu étudiés : la noréthistérone et le MPA diminuent partiellement l'effet vasodilatateur des estrogènes [32], tandis que la progestérone et le nomégestrol n'altèrent pas le bénéfice vasculaire de l'estradiol [13, 14].

Il est possible que ces différences d'activité soient liées au pouvoir androgénique de ces molécules.

## **IV. Effets sur le myomètre**

La progestérone a un effet myorelaxant en diminuant la contractilité et la conductibilité des fibres myométriales au niveau du corps utérin ; elle est utilisée comme tocolytique dans la menace d'accouchement prématuré.

PROGESTATIFS ET ANTI-ANDROGÈNES

Tableau II  
Progestatifs commercialisés par voie orale (hors contraception)

Progestatifs	Nom commercial	dose par cp.	posologie habituelle (/jour)
<b>Progestérone naturelle et dérivés</b> Progestérone micronisée Didrogestérone Médrogestone	Utrogestan® Duphaston® Colprone®	100 mg 10 mg 5 mg	200 mg à 600 mg 20 mg 10 mg
<b>Dérivés de la 17 OH-progestérone</b> Acétate de chlormadinone Acétate de médroxyprogestérone Acétate de cyprotérone	Lutéran® Farlutal® Androcur®	2 mg - 5 mg 500 mg 50 mg	10 mg 50 mg
<b>Dérivés pregnanes</b> Démégestone Promégestone Acétate de nomégestrol	Lutionex® Surgestone® Lutényl®	0,500 mg 0,125 - 0,250 - 0,500 mg 5 mg	1 mg 0,500 mg 5 mg
<b>Dérivés norstéroïdes</b> Noréthistérone Ac. de noréthistérone Diacétate d'éthinodiol Diacétate d'éthinodiol Lynestrénol	Norluten® Primolut-Nor® Lutométrodol® Lutométrodol fort® Orgamétril®	5 mg 10 mg 2 mg 20 mg 5 mg	10 mg 10 mg 4 à 8 mg 10 à 20 mg 5 à 10 mg

## V. Indications thérapeutiques

Le large éventail des produits disponibles permet d'adapter les prescriptions en fonction de l'effet thérapeutique recherché, de l'âge et du terrain vasculaire de la patiente.

En dehors de la grossesse on peut classer les indications en trois chapitres selon le bénéfice escompté :

### A. *Prévenir l'hyperplasie de l'endomètre*

Ce sont toutes les situations d'anovulation et d'insuffisance lutéale ainsi que le THS.

Le traitement progestatif aura en outre l'intérêt d'augmenter le confort des patientes en régularisant les cycles et en diminuant l'abondance des règles.

Les modalités du traitement diffèrent selon l'âge et le contexte :

#### 1. *En période post-pubertaire*

Les cycles sont physiologiquement anovulatoires dans les deux ans qui suivent les premières règles et il n'y a pas lieu de traiter. Au delà, ou en cas de règles abondantes, on utilisera chez ces patientes dont l'endomètre est normal et l'axe hypothalamo-hypophysaire en voie de maturation un progestatif peu antigonadotrope, du 15<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle, comme la dydrogesterone (Duphaston®) ou l'acétate de chlormadinone (Lutéran®).

#### 2. *En période d'activité génitale*

Tous les dérivés pregnanes et norpregnanes peuvent être utilisés et, en l'absence de pathologie sous-jacente, la prescription du 15<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle est suffisante.

Lorsque l'anovulation s'accompagne de ménorragies, ou d'un utérus augmenté de volume, on choisira plus volontiers un progestatif anti-estrogène comme les norpregnanes qui répondent parfaitement à cette indication. La durée du traitement (J16-J25; J10-J25; J5-J25) sera fonction de l'abondance des règles et du désir éventuel d'un effet contraceptif.

#### 3. *La périménopause*

– L'insuffisance lutéale y est constante et les progestatifs sont largement prescrits à cette période de la vie dans un double but : régulariser les cycles et prévenir l'hyperplasie de l'endomètre. Il est plus facile pour les patientes d'utiliser des schémas thérapeutiques basés sur les jours du mois et non du cycle. Le choix du traitement obéit aux mêmes critères que précédemment.

– Lorsque les manifestations d’hyperestrogénie (mastodynies, ménorragies) alternent avec les manifestations d’hypoestrogénie (bouffées de chaleur, aménorrhée), on peut utiliser les schémas de substitution-freinage dont le principe est d’utiliser un progestatif antigonadotrope (norpregnanes) 20 jours par mois pour freiner la sécrétion ovarienne d’estrogènes en y associant du 17 $\beta$ -estradiol les 10 derniers jours pour pallier la carence estrogénique et assurer des hémorragies de privation régulières. Progressivement, on augmentera la durée de la séquence estrogénique et on diminuera celle du progestatif pour en venir à un schéma « classique » de traitement de la ménopause.

#### 4. La ménopause

Chez la femme non hystérectomisée, il existe un consensus sur la nécessité d’associer un progestatif au traitement estrogénique.

a. *Choix du progestatif* : on évitera les norstéroïdes en raison de leurs effets délétères sur le HDL-cholestérol. Les norpregnanes sont indiqués quand la ménopause est récente ou qu’elle fait suite à une préménopause « bruyante ». La progestérone naturelle, ses dérivés et ceux de la 17OH-progestérone sont tout à fait adaptés aux femmes en ménopause confirmée dont l’utérus est petit.

##### b. *Choix du schéma thérapeutique*

– Séquentiel, avec règles : les posologies recommandées sont indiquées dans le tableau III. Comme on l’a vu, la durée de la séquence progestative doit être d’au moins 10 jours, voire 12 jours. On a proposé d’autres schémas séquentiels : séquences progestatives plus courtes (7 jours) en cas de mauvaise tolérance ou plus espacées (14 jours tous les trois mois) pour diminuer la fréquence des hémorragies de privation; ces traitements n’offrent pas la même sécurité et il est conseillé de surveiller en échographie endovaginale l’épaisseur de l’endomètre.

– Combiné, sans règles : le progestatif est donné en même temps que l’estrogène. L’intérêt est d’améliorer l’observance en supprimant les règles, souvent mal acceptées chez les patientes plus âgées. Néanmoins des « spotting » sont fréquents au cours des six premiers mois de traitement. Ces schémas sont conseillés en priorité aux ménopauses « anciennes » parce qu’ils y sont bien tolérés ou lorsqu’on cherche un effet antiestrogène marqué (antécédents de ménorragies ou d’endométriose).

De nombreuses études sont en cours pour déterminer les doses de progestatifs en traitement combiné : dans la mesure où on augmente la durée, il semble que l’on puisse réduire la posologie; les plus étudiés sont l’acétate de noréthistérone, le MPA, la progestérone micronisée [22] : des doses respectives de 0,30 mg, 5 mg (voire 2,5 mg), 100 mg pourraient être suffisantes.

Tableau III

*Doses de progestatifs de synthèse utilisés en hormonothérapie substitutive susceptibles de protéger l'endomètre*

(Rosenbaum, 1<sup>ère</sup> conférence de consensus européen sur la ménopause, Montreux 1995)

Progestatif	Dose mg/j	Références 1 <sup>er</sup> auteur
Progestérone micronisée	200-300	Moyer
Dydrogestérone	10 ou 20	Van der Mooren
Médrogestone	10	Gorins
Ac. de chlormadinone	10	Pélissier
Ac. de médroxyprogestérone	5-10	Woodruff
Ac. de cyprotérone	1	Koninckx
Démégestone	1	
Promégestone	0,5	Pélissier
Ac. de Nomégestrol	5	Thomas
Ac. de Noréthindrone	1	Fraser
Levonorgestrel	0,15	Fraser
Désogestrel	0,15	Byrjalsen

### ***B. Traiter une pathologie utérine***

Rappelons que s'il est licite, devant des ménorragies en période péri-ménopausique, d'instituer un traitement progestatif « d'épreuve », la survenue de métrorragies ou de saignements post-ménopausiques doivent conduire à une exploration de la cavité utérine. Actuellement, l'échographie endovaginale, technique non invasive, permet une bonne approche de l'endomètre avant d'instituer un traitement.

#### ***1. Hyperplasie de l'endomètre***

C'est l'examen histologique qui permet de différencier :

- les hyperplasies sans atypies cellulaires qui regroupent les hyperplasies simples, polypoïdes, glandulokystiques et adénomateuses simples ;
- les hyperplasies avec atypies cellulaires.

Les premières sont hormonodépendantes et, dans la grande majorité des cas, régressent après traitement progestatif. Le risque de cancer de l'endomètre y est faible. S'il existe des facteurs de risque vasculaire, fréquents chez ces patientes, on choisira un norpregnane plutôt qu'un norstéroïde. La durée minimum est de douze jours ; prescrits du 5<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle, l'atrophie est plus marquée. Il est conseillé de poursuivre le traitement jusqu'à la ménopause, pour éviter les récives à l'arrêt du traitement.

Quant aux hyperplasies avec atypies cellulaires, elles ont un risque élevé d'évolution vers le cancer et, sauf cas particuliers (nullipare jeune), relèvent de l'hystérectomie. Elles sont d'ailleurs beaucoup moins lutéosensibles que les précédentes [5].

## 2. *Fibromyomes utérins*

L'hormonodépendance des fibromyomes reste discutée : si le rôle favorisant des estrogènes dans leur croissance est admis, l'influence de la progestérone et des progestatifs reste incertaine. On sait maintenant que l'activité mitotique des myomes est plus importante au cours de la phase lutéale, et loin d'être « antiprolifératifs » les progestatifs pourraient stimuler leur croissance.

Pourtant, ils sont largement utilisés dans cette indication, où ils ont l'avantage de diminuer l'abondance des règles probablement parce qu'ils traitent l'hyperplasie muqueuse associée. On n'a d'ailleurs jamais prouvé qu'ils étaient capables de diminuer leur volume.

Ainsi, ils ne sont pas indiqués en cas de myome asymptomatique ; par contre, ils permettent souvent d'éviter une hystérectomie s'il s'agit de myomes interstitiels ou sous-séreux, de volume modéré et associés à des ménorragies. Dans les myomes sous-muqueux, ils sont contre-indiqués car inefficaces sur les méno-métrorragies et peuvent en favoriser les complications (nécrobiose, hémorragies) ; ceux-ci relèvent du traitement chirurgical ou de la résection endoscopique.

## 3. *Carcinome de l'endomètre*

Le traitement du cancer de l'endomètre repose sur la chirurgie et la radiothérapie ; le traitement hormonal n'a qu'une place modeste, réservé aux cancers avancés, métastasés ou récidivants.

L'efficacité potentielle des progestatifs dans le cancer de l'endomètre est connue depuis 1961 [36] ; les taux de réponse varient selon les études, de 8 à 29 % mais la survie globale n'est pas nettement améliorée [39]. La réponse au traitement est meilleure dans les tumeurs bien différenciées, avec des récepteurs à la progestérone positifs et dont le volume est inférieur à 10 cm<sup>3</sup>.

C'est le MPA (Farlutal<sup>®</sup>, Depo-Prodasone<sup>®</sup>) qui a été le plus utilisé. Le caproate d'hydroxyprogestérone et le mégestrol (Megace<sup>®</sup>) ont donné des résultats comparables [54]. De fortes doses sont nécessaires, 200 mg par jour pour le MPA (la voie orale est aussi efficace que la voie IM), 160 à 320 mg par jour pour le mégestrol.

## ***C. Obtenir un endomètre apte à la nidation et maintenir la grossesse***

En raison de leurs interactions avec le métabolisme des androgènes (risque de féminisation d'un fœtus mâle avec l'acétate de cyprotérone, de masculinisation avec les norstéroïdes, risque possible mais non prouvé d'hypospadias avec les dérivés pregnanes), seule la progestérone naturelle est autorisée au cours de la grossesse.

### *1. Traitement de l'insuffisance lutéale*

Comme on l'a vu, la voie vaginale est la mieux adaptée dans cette indication. La posologie habituelle est de 600 mg par jour. La voie intramusculaire permet d'obtenir une progestéronémie souvent plus élevée mais ne donne pas de meilleurs résultats en termes de grossesses évolutives [69].

*a. Il est deux situations où le soutien de la phase lutéale est indispensable :*

– en fécondation *in vitro*, en particulier lorsque la stimulation de l'ovulation a comporté des analogues de la LHRH, on a montré la fréquence des phases lutéales inadéquates [68]. Devroey a montré que la supplémentation par la progestérone micronisée est aussi efficace que les injections répétées de gonadotrophines humaines chorioniques (hCG) et ne risque pas d'aggraver une éventuelle hyperstimulation ;

– au cours du don d'ovocyte, pour préparer l'endomètre de la receveuse à l'implantation.

*b. Dans les autres cas, le traitement par la progestérone est discutable :* l'insuffisance lutéale est fréquente chez la femme infertile mais elle résulte le plus souvent d'un défaut de croissance et de maturation folliculaire. Il est logique dans ce cas de recourir aux inducteurs de l'ovulation et la supplémentation en progestérone n'est qu'un traitement d'appoint.

### *2. Maintien de la grossesse*

*a. Dans la menace d'avortement*, l'utilisation de la progestérone est maintenant abandonnée en raison de la fréquence des avortements d'origine chromosomique.

*b. En cas de fausses-couches à répétition*, elle n'est indiquée que si l'insuffisance lutéale est bien documentée en dehors de la grossesse.

*c. Au cours de la menace d'accouchement prématuré :* à fortes doses, c'est un traitement d'appoint en complément des  $\beta$ -mimétiques. On lui reproche de favoriser les cholestases gravidiques.

## IMPACT MAMMAIRE DES PROGESTATIFS

### **I. Action de la progestérone sur le sein normal**

La progestérone favorise le développement des lobules et des acini, cette différenciation ne s'achève qu'avec la première grossesse menée à terme.

L'action antiestrogénique sur la prolifération épithéliale n'est pas aussi claire qu'au niveau de l'endomètre : en effet, on a montré que l'activité mitotique au niveau du sein est maximale en phase lutéale, vers le 25<sup>e</sup> jour du cycle puis chute rapidement. Ainsi, la progestérone pourrait avoir certains effets prolifératifs ; mais ce peut être aussi un effet biphasique, avec une action antiproliférative retardée, en fin de cycle. Quant à la régulation des récepteurs, elle est mal connue mais semble différente de celle de l'endomètre [31].

## II. Progestatifs et risque de cancer du sein

Le rôle protecteur des progestatifs, communément admis pendant 20 ans est actuellement très controversé, que ce soit dans leur mécanisme d'action ou dans les conclusions des études épidémiologiques.

### A. *Études in vitro*

De nombreux travaux sont consacrés aux effets des progestatifs sur la prolifération de lignées de cellules mammaires ; leurs résultats sont parfois divergents et difficiles à interpréter. Les progestatifs peuvent stimuler, inhiber, ou rester sans effet sur la prolifération selon le type de cellules utilisées, normales ou cancéreuses, leur teneur en récepteurs à l'estradiol (ER) et à la progestérone, la nature du progestatif. Ainsi, Jordan [35] note que les norstéroïdes stimulent la prolifération des cellules ER+ alors que le MPA reste sans effet.

### B. *Données épidémiologiques*

#### 1. *En contraception*

Contrairement au cancer de l'ovaire et de l'endomètre, la contraception estro-progestative combinée n'a pas d'effet protecteur sur le cancer du sein. Cependant, les différentes méta-analyses publiées ne montrent pas non plus d'augmentation du risque sauf peut-être dans certains sous-groupes, comme les utilisatrices de plus de 4 ans avant la première grossesse à terme [59]. L'analyse selon le progestatif utilisé n'est pas possible en raison de la diversité des produits et des faibles effectifs de chaque groupe. Pike [52] avait suggéré une augmentation du risque lié aux pilules à fort « climat progestatif » mais il s'agissait de pilules également fortement dosées en estrogènes.

Peu d'études sont consacrées à la contraception progestative. Seul, le Depo-Provera® a fait l'objet d'enquêtes épidémiologiques. Si l'étude de Lee rapportait une augmentation du risque relatif (RR) à 2,6, celle de Skegg [67], plus récente et qui cumule les résultats de 2 études cas-contrôles (New-Zealand et OMS), est rassurante : le RR global est de 1,1 avec toutefois un

risque plus élevé chez les utilisatrices de moins de 5 ans (biais de dépistage ou stimulation de la croissance d'une tumeur préexistante ?).

## 2. Au cours du THS

Si une éventuelle augmentation du risque de cancer liée à l'estrogénothérapie n'est pas clairement démontrée, l'impact du progestatif reste encore plus débattu.

Peu d'auteurs, Gambrell (RR à 0,3), Palmer (RR à 0,6) leur confèrent un rôle protecteur tandis que d'autres rapportent une franche élévation du RR : 1,7 dans l'étude de Kaufman, 4 pour un traitement de plus de 6 ans dans celle de Bergkvist dont la méthodologie a été très critiquée. Pour Ewertz [21], le RR passe de 1 avec les seuls estrogènes à 1,4 en cas de traitement séquentiel ; néanmoins, le risque s'inverse (RR à 0,6) en cas de traitement combiné. Dans les études de Persson, Yang, Hunt, Sillero-Arenas, le risque relatif n'est pas modifié.

Deux études récentes, publiées en 1995, ont relancé la controverse :

- celle de Colditz [10] qui trouve dans une cohorte de 121 700 femmes (*Nurse Health Study*) un RR à 1,3 pour les estrogènes seuls s'élevant à 1,4 pour un traitement estroprogestatif ;

- celle de Stanford [72] où le RR est à 0,9, que le traitement soit estrogénique ou estroprogestatif. Après 8 ans de traitement estroprogestatif, le RR est diminué à 0,4.

### *Que conclure ?*

L'interprétation de ces données doit rester prudente en raison d'intervalles de confiance souvent larges, de séquences progestatives souvent courtes et d'un manque de recul car la diffusion du THS estroprogestatif aux États-Unis est relativement récente. La durée d'un éventuel traitement estrogénique préalable est rarement prise en compte. Soulignons aussi que le cancer du sein est très fréquent (une femme sur onze) et qu'une variation même faible du risque relatif peut avoir des répercussions non négligeables sur l'incidence de ce cancer.

La conférence de consensus européen sur la ménopause (Montreux, 1995) admettait « que les progestatifs de synthèse ne possédaient certainement pas d'effet protecteur vis-à-vis du sein et qu'il n'y avait pas d'indication à ajouter un progestatif de synthèse chez les femmes hystérectomisées ».

Cependant, il n'y a pas non plus d'arguments suffisants pour penser qu'ils favorisent le cancer du sein... Un certain nombre de cliniciens restent fidèles à la prescription de progestatifs systématiquement ou s'il existe des mastodynies. L'effet biphasique de la progestérone les incite à donner des séquences d'une durée minimale de 10 jours.

### III. Indications thérapeutiques

#### A. *Les mastodynies*

La progestérone percutanée appliquée quotidiennement est un traitement de 1<sup>re</sup> intention dont l'efficacité est inconstante. Les norstéroïdes ou les norpregnanes prescrits 10 à 20 jours par mois, selon l'intensité des symptômes, améliorent la plupart des patientes. Il peut survenir une aggravation paradoxale, notamment les premiers mois de traitement.

#### B. *Les mastopathies fibrokystiques*

Le but du traitement médical est double : à court terme, soulager les mastodynies et à plus long terme stabiliser la progression de la maladie voire prévenir le cancer. On conçoit que ce dernier objectif soit actuellement très controversé. L'étude française de Plu-Bureau et coll. [53] qui porte sur une cohorte de 1150 femmes atteintes de mastopathies bénignes semble montrer un effet protecteur des norstéroïdes (RR 0,55) non retrouvé pour d'autres progestatifs ; ces données demandent à être confirmées.

#### C. *Traitement du cancer du sein*

Pour en terminer sur les paradoxes du sein et des progestatifs, rappelons que la MPA à fortes doses induit des régressions tumorales objectives dans plus de 30 % des cancers du sein métastasés traités en première intention. Le mécanisme antitumoral reste incertain mais passe probablement par l'action antigonadotrope [8].

## UTILISATION DES PROGESTATIFS EN CONTRACEPTION

Nous n'aborderons ici que la contraception progestative « pure ». C'est une contraception de 2<sup>e</sup> intention, réservée aux contre-indications hormonales et vasculaires des estroprogestatifs.

### I. Les micropilules progestatives

Les produits commercialisés sont indiqués dans le tableau IV.

A. *Principe* : L'administration continue de norstéroïdes à faibles doses n'a qu'un effet antigonadotrope partiel : l'inhibition de l'ovulation est inconstante (50 % des cas), mais les modifications de la glaire cervicale (coagulation) et de l'endomètre (atrophie) permettent d'assurer l'effet contra-

Tableau IV  
Micropilules progestatives

Progestatif	Dose par cp.	Nom commercial
Ac. de noréthistérone	600 mg	Milligynon®
L-norgestrel	30 mg	Microval®
Lynestrérol	500 mg	Exluton®
Norgestriénone	350 mg	Ogyline®

ceptif. La prise doit être très régulière, à heures fixes, quotidienne, sans période d'arrêt. L'administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques est à proscrire car ils peuvent en diminuer l'efficacité.

**B. Avantages :** ne contenant pas d'éthinyl-estradiol et seulement de faibles doses de norstéroïdes, ces pilules n'ont pas d'effets délétères sur le métabolisme glucidolipidique, la tension artérielle et la coagulation.

### C. Inconvénients

– Leur efficacité est inférieure à celle des estro-progestatifs (indice de Pearl entre 1 et 3 %).

– Les troubles du cycle sont fréquents, qu'il s'agisse de simples irrégularités menstruelles, ou d'une atrophie endométriale responsable de « spotting » voire d'aménorrhée. On peut parfois y remédier par une supplémentation séquentielle en progestérone micronisée.

– Parce que l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas complètement freiné, elles peuvent être à l'origine de manifestations d'hyperestrogénie relative (mastodynies, kystes fonctionnels ovariens), très variables d'une patiente à l'autre.

### D. Indications

Ce sont les femmes à risque vasculaire : diabète, hyperlipémie, hypertension artérielle, tabagisme, obésité, antécédents thromboemboliques (éviter le lynestrérol), à l'exclusion des patientes présentant un terrain d'hyperestrogénie (ovaires polykystiques, pathologie gynécologique, mastopathies bénignes, âge supérieur à 40 ans).

## II. Contraception macroprogestative

Il est important de souligner qu'en l'absence d'indice de Pearl, aucun de ces produits n'a d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication « contraception ».

Néanmoins, leur effet antigonadotrope permet d'utiliser certains d'entre eux comme inhibiteurs de l'ovulation. L'effet antiglaire et antinidatoire vient renforcer l'efficacité contraceptive.

Ils sont prescrits à doses « thérapeutiques », de façon discontinue, du 5<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour du cycle ou mieux 21 jours sur 28. Les troubles des règles, saignements irréguliers, spottings, aménorrhée sont assez fréquents et peuvent en diminuer l'observance.

Les produits et les doses nécessaires sont indiquées dans le tableau V.

Tableau V  
Progestatifs « macro-dosés » utilisables en contraception

Progestatif	Nom commercial	Dose par cp.	Dose contraceptive (comprimés/j)
Noréthistérone	Norluten®	5 mg	2 cps
Ac. de noréthistérone	Primolutnor®	10 mg	1 cp
Lynestrénol	Orgamétil®	5 mg	2 cps
Ac. de noméggestrol	Lutényl®	5 mg	1 cp
Promégestone	Surgestone®	0,500 mg	1 cp
Ac. de chlormadinone	Lutéran®	5 mg	2 cps
Ac. de cyprotérone	Androcur®	50 mg	1 cp

**A. Les norstéroïdes et les norpregnanes** sont indiqués ici, en raison de leur fort pouvoir antigonadotrope. Leur action antiestrogène fait leur intérêt en cas de pathologie hormonodépendante (hyperplasie endométriale, endométriose, mastopathies bénignes). Du fait de leur meilleure tolérance, les norpregnanes remplacent de plus en plus les norstéroïdes. La sécrétion résiduelle d'estrogènes est en général suffisante pour éviter les manifestations de carence estrogénique [60].

**B. Les dérivés de la 17OH-progesterone**

Deux sont utilisés dans cette indication :

a. *l'acétate de cyprotérone* est la contraception de choix en cas d'hirutisme. Sa bonne tolérance métabolique et vasculaire permet de l'utiliser aussi chez les femmes à risque vasculaire, associé à un estrogène naturel ou sans estrogènes chez les femmes lupiques [28, 29];

b. *l'acétate de chlormadinone* est moins antigonadotrope et doit être utilisé avec réserve chez les femmes à fécondité élevée. Son intérêt tient à son innocuité métabolique et vasculaire, en particulier sur la coagulation; c'est le seul progestatif pour lequel on dispose d'études chez les femmes à risque vasculaire [49] ou de thrombose veineuse [11]. Pour une plus grande sécurité contraceptive, deux prises quotidiennes sont préférables.

### **III. Progestatifs injectables**

Deux produits sont commercialisés, le Depo-Provera® (MPA 150 mg) et le Noristerat® (énantate de Noréthistérone 200 mg). Ils ont l'avantage de leur simplicité d'emploi (une ampoule intramusculaire tous les trois mois) mais sont souvent responsables d'aménorrhée ou de métrorragies et restent peu employés en France.

### **IV. Les implants**

Le Norplant® est un système comprenant six capsules en silastic, implantées dans le bras et délivrant progressivement du norgestrel. Le mode d'action est analogue aux micropilules progestatives et il en a les mêmes inconvénients (irrégularités menstruelles). Sa durée d'action est longue (5 ans), avec un taux d'échecs à 5 ans de 0,3 pour 100 femmes. Non commercialisé en France mais largement utilisé dans le monde (2,5 millions de femmes), il a fait récemment l'objet de procès aux États-Unis en raison de son contenu en silicone et de difficultés au retrait de l'implant [74].

## AUTRES INDICATIONS DES PROGESTATIFS

### **I. Les syndromes prémenstruels**

Leur pathogénie reste mystérieuse et l'insuffisance lutéale n'y est pas prouvée. Néanmoins, les progestatifs sont souvent prescrits en première intention, de J16 à J25 (dydrogéstérone), avec une efficacité variable. Par ses propriétés natriurétiques et sédatives, la progestérone micronisée a sa place quand le syndrome rétionnel ou neuropsychique est au premier plan [15]. Si les mastodynies sont importantes, les norpregnanes sont indiqués.

### **II. L'endométriose**

Le traitement médical de l'endométriose fait appel soit aux analogues du GnRH, avec ou sans « add-back thérapie », soit au danazol, soit aux progestatifs antigonadotropes donnés en continu ou en J5-J25. Aucune étude ne prouve la supériorité de l'un sur les autres. Le choix doit tenir compte de la tolérance à court et à long terme, du coût, et du contexte ; la tendance

est de préférer les analogues pour des traitements de courte durée, en complément du traitement chirurgical ou avant une procréation médicalement assistée et d'utiliser les progestatifs pour des traitements au long cours : endométriose stade III ou IV chez des patientes algiques sans désir de grossesse, contraception des endométrioses stabilisées. Rappelons que le traitement médical a peu de place dans les endométrioses légères asymptomatiques et qu'il est inefficace sur les endométrioses ovariens.

### III. L'hirsutisme

Parce qu'il a une action directe au niveau du follicule pilo-sébacé, l'acétate de cyprotérone est actif non seulement dans le syndrome des ovaires polykystiques où, en plus, il freine l'hypersécrétion d'androgènes, mais aussi dans les hyperandrogénies surrénaliennes (non tumorales) et l'hirsutisme idiopathique. Antigonadotrope et très atrophiant pour l'endomètre, il doit être associé à un estrogène, l'éthinyl-estradiol ou mieux le 17 $\beta$ -estradiol. Le schéma thérapeutique doit obligatoirement être contraceptif; le plus utilisé comporte 21 jours sur 28, 50 mg de CPA et un estrogène naturel.

## IMPACT OSSEUX DES PROGESTATIFS

**1. La progestérolone** semble avoir un effet trophique sur l'os : on a montré la présence de récepteurs progestéroniques sur les ostéoblastes et d'autre part que les femmes ayant une insuffisance lutéale avaient une diminution de la densité osseuse comparées aux femmes normo-ovulantes [56]. Le mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé.

**2. Les progestatifs** : les données de la littérature sont encore incertaines.

– Le plus étudié est la noréthistérone qui semble avoir une action anabolisante sur l'os, peut-être liée à son activité androgénique.

– Le MPA, à fortes doses, posséderait aussi un certain effet de protection osseuse.

– Les norpregnanes : sur une petite série, Ribot a montré dans une étude randomisée contre placebo que la promégestone réduisait la perte osseuse chez des femmes récemment ménopausées [75].

Si l'effet protecteur des progestatifs reste à démontrer; il est clair par contre que leur utilisation dans le traitement de la ménopause ne diminue pas le bénéfice apporté par les estrogènes.

## CONCLUSION

Il n'y a pas de progestatif idéal... Chaque indication (contraception, ménopause, stérilité, pathologie endométriale) fait appel à des propriétés particulières et très différentes d'un produit à l'autre. Leur grande diffusion justifie l'attention portée à leurs effets délétères métaboliques et la recherche de nouvelles molécules moins androgéniques ou de nouvelles voies d'administration (percutanée, implants). L'impact mammaire reste très controversé, espérons que les années à venir apporteront des réponses aux questions posées et permettront de clarifier les indications des progestatifs dans la pathologie du sein et leur rôle éventuel sur l'incidence du cancer.

### *Résumé*

*Les progestatifs ont en commun la capacité de se lier au récepteur de la progestérogène.*

*Selon leurs propriétés, ils sont utilisés dans des indications très variées : contraception (dérivés norstéroïdes), traitement de l'insuffisance lutéale et de la ménopause (progestérogène et dérivés, norpregnanes), pathologie endométriale (norpregnanes, norstéroïdes), hirsutisme (acétate de cyprotérogène).*

*Si leur effet protecteur de l'endomètre fait l'objet d'un consensus, ils sont plus contestés dans leur impact cardiovasculaire et surtout mammaire. Au plan métabolique, la situation se clarifie et il faut distinguer les dérivés de la progestérogène et les norpregnanes, qui sont dénués d'effets métaboliques délétères, des norstéroïdes qui abaissent le HDL-cholestérol. Par contre, au niveau du sein, les données expérimentales et épidémiologiques restent contradictoires et il n'est pas possible actuellement de dégager un consensus sur les effets mammaires des progestatifs.*

**Bibliographie**

1. Basdevant A., Conard J., Denis C., Guyene T.T., Egloff M., Denys I. Effets métaboliques et hormonaux de l'administration de 1 mg/24 de promégestone. *Gynécologie* 1989; 40 (suppl)2 : 17-21.
2. Basdevant A., Conard J., Pélissier C., Guyène T.T., Lapousterle C., Mayer M., Guy-Grand B., Degrelle H. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception* 1993; 48 : 193-204.
3. Basdevant A., Gompel A. Estrogènes et progestatifs. Pharmacologie et indications thérapeutiques. in *Encycl. Med. Chir. (Paris-France) Endocrinologie-Nutrition*, Eds techniques 1995; 10-035-B-10.
4. Bergkvist L., Adami H.O., Personn I. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321; 293-322.
5. Blanc B., D'Ercole C., Nadal F., Boubli L. Les hyperplasies de l'endomètre. *Gynécologie* 1994; 2 : 172-178.
6. Bonnar J., Daly L., Carroll E. Blood coagulation with a combination pill containing gestodene and ethinyl estradiol. *Int. J. Fertil.* 1987; 32 suppl : 21-28.
7. Bradley D.D., Winged J., Pettiti D.B., Ramcharam S. Serum high density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. *N. Eng. J. Med.* 1978; 299 : 17-20.
8. Breau J.L. Les progestatifs et le cancer du sein : des effets controversés. Conférence exposée au Collège de gynécologie médicale de l'Ouest le 14 octobre 1995 à Nantes.
9. Centers of disease control cancer and steroid hormone study : oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1983; 249 : 1600-1604.
10. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J., Willett W.C., Manson J.E., Stampfer M.J., Hennekens C., Rosner B., Speizer F.E. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post-menopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 : 1589-1593.
11. Conard J., Pélissier C. Contraception des femmes à risque de thrombose veineuse. *Actual. gynecol.* 1993; 24 : 125-130.
12. Darney P.D. The androgenicity of progestins. *Am. J. med.* 1995; 98 (suppl 1A) 104S-110S.
13. De Ziegler D., Bessis R., Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries : physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil. Steril.* 1991; 55 : 775-779.
14. De Ziegler D., Zartarian M., Micheletti M.C., Linh C.G., Schaerer E. L'administration cyclique de nomégestrol acétate n'altère pas les effets vasodilatateurs de l'estradiol sur l'artère utérine. *Contracept. Fertil. Sex.* 1994; 22 : 767-770.
15. Dennerstein L., Spencer-Gardner C., Gotts G., Brown J.B., Smith M.A., Burrows G.D. Progesterone and the premenstrual syndrome : a double blind cross over trial. *Br. Med. J.* 1985; 290 : 1617-1621.
16. Drapier-Faure E., Payan F. Que penser des nouveaux progestatifs ? *Rev. Fr. Gynécol. Obstét.* 1987; 82 : 733-738.
17. Driguez P., Matuchansky H., Yaneva H., Kuttent F., Mauvais -Jarvis P. Aspects hystéroscopiques et histologiques de l'endomètre sous traitements progestatifs. *Gynécologie* 1993; 1 : 133-138.
18. Drouin P., Got I. Effets diabétogènes des estrogènes et des progestatifs en thérapeutique. *Press. Med.* 1988; 17 : 2223-2224.
19. Edgren R.A., Sturdevant F.M. Potencies of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 125 : 1029-1038.
20. Erny R., Simoncini C., Chastellière N., de Lignéres B. Variations de la progestérone plasmatique induites par l'administration vaginale d'Utrogestan®. *J. Gynecol. Obstet. Reprod.* 1989; 18 : 229-234.
21. Ewertz M. Influence of noncontraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int. J. Cancer* 1988; 42 : 832-838.
22. Faguer B., Gillet J.Y., André G., Philippe E. Aménorrhée lors du traitement hormonal substitutif de la ménopause par l'association

- d'estradiol percutané et de progestérone orale micronisée. *Contracept. Fertil. Sex.* 1993; 21 : 849-852.
23. Falkeborn M., Persson I., Adami H.O., Berstrom R., Eaker E., Lithell H., Mohsen R., Naessen T. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992; 99 : 821-828.
  24. Farish E., Rolton H.A., Barnes J.F., Hart D.M. Lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone. *Br. Med. J.* 1991; 303 : 694.
  25. Gambrell R.D. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 1986; 8 : 159-168.
  26. Gambrell R.D. Use of progestogens in postmenopausal women. *Int. J. Fertil.* 1989; 34 : 315-321.
  27. Gevers Leuven J.A., Van der Mooren M.J., Buytenhek R. The effect of medrogestone on plasma lipids and lipoproteins in postmenopausal women using conjugated estrogens: an open randomized comparative study. *Fertil. Steril.* 1995; 64 : 525-531.
  28. Gompel A., Pélissier C., Kuttent F., Mauvais-Jarvis P. Hormones et lupus. *Rev. Med. Interne* 1985; 6 : 543-552.
  29. Gompel A. Contraceptions chez des femmes ayant une contre-indication aux estroprogestatifs. *Rev. Prat. (Paris)* 1995; 45 : 2431-2434.
  30. Gompel A. Traitements progestatifs de la ménopause. *Rev. Prat.* 1993; 43 : 2645-2650.
  31. Gorins A., Denis C. Effets de la progestérone et des progestatifs sur la glande mammaire. *Arch. Anat. Cytol. Path.* 1995; 43 : 28-35.
  32. Hillard T.C., Bourne T.H., Whitehead M.I., Crayford T.B., Collins W.P., Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 1992; 58 : 959-963.
  33. Hirvonen E., Malkonen M., Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304 : 560-563.
  34. Jick H., Jick S.S., Gurewich V., Myers M.W., Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen component. *Lancet* 1995; 346 : 1589-1592.
  35. Jordan V.C., Jeng M.H., Catherino W.H., Parker C.J. The estrogenic activity of synthetic progestins used in oral contraceptives. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl) : 1501-1505.
  36. Kelley R.M., Baker W.H. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N. Eng. J. Med.* 1961; 264 : 216-222.
  37. Krauss R.M., Burkman R.T. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167 : 1177-1184.
  38. LaRosa J.C. Metabolic effects of estrogens and progestins. *Fertil. Steril.* 1994; 62 (Suppl. 2) : 140S-146S.
  39. Lentz S.S. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin. Oncol.* 1994; 21 : 100-106.
  40. Lobo R.A., Pickar J.H., Wild R.A., Walsh B., Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84 : 987-995.
  41. Lobo R.A., Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil. Steril.* 1994; 62(Suppl 2) : 176S-179S.
  42. Lobo R.A. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73 : 925-930.
  43. Longman S.M., Buehring G.C. Oral contraceptives and breast cancer. In vitro effect of contraceptive steroid on human mammary cell growth. *Cancer* 1987; 59 : 281-287.
  44. Maxson W.S., Hargrove J.T. Bioavailability of oral micronized progesterone. *Fertil. Steril.* 1985; 44 : 622-626.
  45. Nabulsi A.A., Folsom A.R., White A., Patsch W., Heiss G., Wu K.K., Szklo M. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 : 1069-1075.
  46. Norman T.R., Morse C.A., Dennerstein

- L. Comparative bioavailability of orally and vaginally administered progesterone. *Fertil. Steril.* 1991; 56 : 1034-39.
47. Paterson M.E.L., Wade-Evans T., Sturdee D.W., Thom M.H., Studd J.W. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. *Br. Med. J.* 1980; 280 : 822-824.
  48. Péliissier C., Basdevant A., Conard J., Denis C., Caby J., Grimard A., Lecoq M.R., Mallet A., Husson T., Blacker C. Administration prolongée d'acétate de chlormadinone. Effets métaboliques, tensionnels et hormonaux. *Gynécologie* 1991; 42,79-86.
  49. Péliissier C., Basdevant A., Conard J., Egloff M., Husson T., Guyène T. Contraception progestative par l'acétate de chlormadinone chez des femmes à risque vasculaire : étude gynéco-endocrinienne, métabolique et vasculaire. *Contracept. Fertil. Sex.* 1987; 15 : 45-54.
  50. Persson I., Adam H.O., Bergkvist L., Lindgren A., Pettersson B., Hoover R., Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with estrogens alone or in conjunction with progestogens : results of a prospective study. *Brit. Med. J.* 1989; 147-151.
  51. Phillips A., Hahn D.W., McGuire J.L. Preclinical evaluation of norgestimate, a progestin with minimal androgenic activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167 : 1191-1196.
  52. Pike M.C., Henderson B.E., Krailo M.D., Duke A., Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives : Possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983; 2 : 926-930.
  53. Plu-Bureau G., Lê M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C., Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br. J. Cancer* 1994; 70 : 270-277.
  54. Podratz K.C., O'Brien P.C., Malkasian G.D., Decker D.G., Jefferies J.A., Edmonson J.H. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1985; 66 : 106-110.
  55. Potten C.S., Watson R.J., Williams G.T., Tickle S., Roberts S.A., Harris M., Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br. J. Cancer* 1988; 58 : 163-170.
  56. Prior J.C., Vigna Y.M., Schechter M.T., Burgess A.E. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 : 1271-1273.
  57. Psaty B.M., Heckbert S.R., Atkins D., Lemaitre R., Koepsell T.D., Wahl P.W., Siscovick D.S., Wagner E.H. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154 : 1333-1339.
  58. Rebar R.W., Zeserson K. Characteristics of the new progestogens in combination with oral contraceptives. *Contraception* 1991; 44 : 1-10.
  59. Romieu I., Berlin J., Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer : review and metaanalysis. *Cancer* 1990; 66 : 2253-2263.
  60. Rozembaum H. La contraception par progestatifs de synthèse purs du groupe pregnane, nouvelle voie d'avenir? *Contracept. Fertil. Sex.* 1986; 14 : 577-581.
  61. Shoupe D. New progestins- Clinical experiences : Gestodene. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170 : 1562-1568.
  62. Simon J.A., Robinson D.E., Andrews M.C., Hildebrand J.R., Rocci M.L., Blake R.E., Hodgen G.D. The absorption of oral micronized progesterone : the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil. Steril.* 1993; 60 : 26-33.
  63. Sitruk-Ware R. Inconvénients des progestatifs de 3e génération. *Contracept. Fertil. Sex.* 1993; 21 : 295-300.
  64. Sitruk-Ware R. Ménopause : quel progestatif choisir ? De l'intérêt de la médrogestone (colprone) dans le traitement substitutif de la ménopause. *Contracept. Fertil. Sex.* 1987; 15 : 975-979.
  65. Sitruk-Ware R. Pharmacologie des contraceptifs oraux. *Rev. Prat. (Paris)* 1995; 45 : 2401-2406.
  66. Sitruk-Ware R. Progestatifs. In Mauvais-Jarvis P., Sitruk-Ware R., Labrie F. eds

- Médecine de la reproduction. Flammarion Médecine-Sciences. Paris. 1986; 553-586.
67. Skegg D.C.G., Noonan E.A., Paul C., Spears G.F.S., Meirik O., Thomas D.B. Depot Medroxyprogesterone Acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand Studies. *JAMA* 1995; 273 : 799-804.
  68. Smitz J., Devroey P., Camus M., Deschacht J., Khan I., Staessen C., Van Waesberghe L., Wisanto A., Van Steirteghem A.C. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonists / HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum. Reprod.* 1988; 3 : 585-590.
  69. Smitz J., Devroey P., Faguer B., Bourgain C., Camus M., Van Steirteghem A.C. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum. Reprod.* 1992; 7 : 168-175.
  70. Speroff L., DeCherney A., and the Advisory Board for the New Progestins. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet. Gynecol.* 1993; 81 : 1034-1047.
  71. Staffa J.A., Newschaffer C.J., Jones J.K., Miller V. Progestins and breast cancer: an epidemiologic review. *Fertil. Steril.* 1992; 57 : 473-491.
  72. Stanford J.L., Weiss N.S., Voigt L.F., Daling J.R., Habel L.A., Rossing M.A. Combined estrogen and progestin Hormone Replacement Therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274 : 137-142.
  73. Stergachis A. Epidemiology of the non-contraceptive effects of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167 : 1165-1170.
  74. Thomas A.G., LeMelle S.M. The Norplant System : Where are we in 1995 ? *J. Fam. Pract.* 1995; 40 : 125-128.
  75. Trémollières F., Pouilles J.M., Ribot C. Effect of long term administration of progestogen on post-menopausal bone loss : result of a two-year, controlled randomized study. *Clin. Endocrinol.* 1993; 38 : 627-631.
  76. Trémollières F., Pouilles J.M., Ribot C. A prospective two-years study of progestin given alone in postmenopausal women : Effect on lipid and metabolic parameters. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173 : 85-89.
  77. Van Bogaert L.J. Effect of hormone on human mammary duct in vitro. *Horm. Metab. Res.* 1978; 10 : 337-340.
  78. Vexiau P., Fiet J., Conard J., Abramovici Y., Boudou P., Hardy N., Consoli S., Cathelineau G. 17 bêta-estradiol : oral or parenteral administration in hyperandrogenic women? Metabolic tolerance in association with cyproterone acetate. *Fertil. Steril.* 1995; 63 : 508-515.
  79. Voigt L.F., Weiss N.S., Chu J., Daling J.R., McKnight B., VanBelle G. Progestogen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338 : 274-277.
  80. Wahl P., Quereux C., Garnier R., Gabriel R. Traitement des hyperplasies non atypiques de l'endomètre. *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.* 1988; 17 : 737-742.
  81. Whitehead M.I., Townsend P.T., Pryse-Davies J., Ryder T.A., King R.J.B. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305 : 1599-1605.
  82. Whitehead M.I. Progestins and androgens. *Fertil. Steril.* 1994; 62 (Suppl. 2) : 161S-167S.
  83. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346 : 1582-1588.
  84. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives : results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346 : 1575-1581.
  85. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factor in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273 : 199-208.