



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Dix-huitièmes Journées nationales de la Fédération française d'étude de la reproduction
 (Rouen, 25–27 septembre 2013)

Intérêt actuel des *selective progesterone receptor modulators* (SPRM) dans l'endométriose



Interest of selective progesterone receptor modulators in endometriosis

P. Merviel^{*}, E. Lourdel, S. Sanguin, O. Gagneur, R. Cabry, A. Nasreddine

Centre de gynécologie-obstétrique, centre d'AMP, CHU d'Amiens, 124, rue Camille-Desmoulins, 80054 Amiens cedex 1, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 3 juin 2013

Accepté le 10 juin 2013

Disponible sur Internet le 22 août 2013

Mots clés :

Endométriose
 SPRM
 Ulipristal acetate
 Douleur pelvienne
 Endomètre

Keywords:

Endometriosis
 SPRM
 Ulipristal acetate
 Pelvic pain
 Endometrium

RÉSUMÉ

Les *selective progesterone receptor modulators* (SPRM) sont des molécules agonistes et/ou antagonistes du récepteur de la progestérone. Ils sont responsables d'une anovulation, d'une aménorrhée et d'une baisse des prostaglandines, ce qui entraîne une amélioration des douleurs et une régression des lésions dans l'endométriose. Au niveau endométrial, un aspect particulier, le *progesterone receptor modulator-associated endometrial change* (PAEC), suscite des études complémentaires pour vérifier son innocuité. Cependant, du fait de l'absence d'hypo-œstrogénie et d'effet métabolique avec ces molécules, il est très probable que les SPRM prendront dans un futur proche une place primordiale dans le traitement de l'endométriose.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

The SPRM (*selective progesterone receptor modulators*) are agonists and/or antagonists of progesterone receptor. They are responsible for anovulation, amenorrhea and a lower prostaglandin levels, which leads to an improvement in pain and regression of lesions in endometriosis. On the endometrium, a particular aspect, the *progesterone receptor modulator-associated endometrial changes* (PAEC), raises additional studies to verify its harmlessness. However, due to the lack of hypoestrogenism and metabolic effects with these drugs, it is very likely that the SPRM will in the near future an important place in the treatment of endometriosis.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Des progrès majeurs dans le traitement des pathologies hormono-dépendantes ont été réalisés avec la découverte des modulateurs des récepteurs stéroïdiens. La première molécule découverte en 1950 fut un modulateur du récepteur aux œstrogènes (SERM), le tamoxifène, suivi par d'autres (raloxifène), puis par des modulateurs des récepteurs aux androgènes (utilisés dans le cancer de la prostate) et à la progestérone, les *selective progesterone receptor modulator* (SPRM). Le tamoxifène par exemple permet d'augmenter le pronostic des cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs. Les SPRM se fixent sur les récepteurs à la progestérone et ont un effet agoniste ou antagoniste [1]. Le premier antagoniste du récepteur de la progestérone à être découvert en 1981 fut la mifépristone (RU

486), au cours de recherches sur les antigluco-corticoïdes dans le cadre du traitement de la dépression (en fait le RU 486 a une affinité pour le récepteur des glucocorticoïdes 4 fois plus importante que la dexaméthasone) [2]. Les SPRM ont été d'abord développés pour inhiber l'ovulation et la transformation endométriale et concourir à la terminaison de la grossesse (mifépristone) ou pour entraîner une apoptose au sein des myomes (mifépristone, ulipristal acétate, asoprisnil et télapristone). Il apparaît désormais qu'ils possèdent également un effet antiprolifératif sur le cancer du sein [3] (Tableau 1). Le but de cet article est de faire le point sur leur place dans le traitement de l'endométriose.

1. Qu'est-ce qu'un SPRM ?

Les SPRM sont des stéroïdes dérivés de la noréthindrone, modifiés en position C11, ce qui permet leur interaction avec le

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Merviel.Philippe@chu-amiens.fr (P. Merviel).

Tableau 1

Principaux SPRM, indications des recherches et état d'avancement en 2012.

Mifépristone (RU 486)	Terminaison de la grossesse Contraception d'urgence Psychose ^a Syndrome de Cushing ^a Contraception à long terme Endométriose Maladie d'Alzheimer ^a Cancer endométrial	AMM Phase III # # Phase II # # Phase I
Ulipristal acétate (CDB 2914)	Contraception d'urgence Myome Contraception à long terme (anneau vaginal) Endométriose	AMM AMMe Phase II
Asoprisnil (J 867)	Myome, Endométriose, Contraception à long terme	Arrêt
Onapristone (ZK 98299)	Endométriose, Cancer	Arrêt
Télapristone acétate (CDB 4124)	Myome, Endométriose, Anémie	Suspension
Lonaprisan (ZK 230211)	Cancer	Phase II

^a Action liée aux effets antigluco-corticoïdes de la mifépristone.

domaine C-terminal du récepteur de la progestérone (Fig. 1). Trois types de récepteurs nucléaires de la progestérone ont été décrits : PRA, PRB et PRC. PRA est localisé préférentiellement dans l'utérus (contrôle la prolifération endométriale œstrogéno-dépendante) alors que PRB se situe dans le sein (contrôle la différenciation et la prolifération mammaire). PRC n'existe que durant la grossesse, concourant à la levée de l'effet de la progestérone en fin de grossesse et à la parturition. Après interaction avec son ligand, le récepteur nucléaire de la progestérone se fixe sur un domaine d'ADN spécifique (appelé PRE) qui interagit avec des co-régulateurs (co-activateur SRC-1 ou co-répresseur NCoR ou SMRT), activant ou inhibant la transcription selon le ligand considéré et sa localisation dans tel ou tel tissu (Fig. 2) [4]. La distribution endométriale de PRA et PRB durant le cycle menstruel varie en fonction de celui-ci, dans leurs localisations et dans l'expression de leurs co-régulateurs. Le niveau de transcription est ainsi régulé par la conformation tri-dimensionnelle du ligand, activant ou inhibant le récepteur, par le ratio co-activateur/co-répresseur et par la régulation post-transcriptionnelle.

Il est clair que le ratio PRA/PRB explique en partie les actions opposées des SPRM, tantôt agoniste ou antagoniste : l'onapristone est totalement antagoniste, la mifépristone et l'asoprisnil ont des effets mixtes. L'ulipristal acétate est lui toujours antagoniste au

niveau utérin. Si aucun des SPRM n'a d'effets secondaires métaboliques (modification des facteurs hépatiques, lipidiques ou de l'hémostase), certains cependant ont dû être retirés du marché (asoprisnil, onapristone) ou suspendu temporairement (télapristone) du fait d'une toxicité hépatique trop importante.

L'effet remarquable des SPRM est d'entraîner une anovulation et une aménorrhée sans modification de la sécrétion œstrogénique. Ainsi sous ulipristal acétate (5 à 10 mg/j), les saignements s'interrompent en moins de 7 jours et on relève 100 % d'aménorrhées et 80 % d'anovulations. L'endomètre présente un aspect histologique particulier chez 60 % des femmes lors de la prise pendant 3 mois d'ulipristal acétate, appelé *progesterone receptor modulator-associated endometrial changes* (PAEC) : l'épithélium est faiblement prolifératif, les glandes deviennent kystiques (remplies de liquide) et proéminentes et le développement stromal est asynchrone. L'index de prolifération Ki67 est peu modifié lors de cet aspect. Ces changements, à ce jour bénins, sont réversibles en 3 à 6 mois à l'arrêt du traitement [5]. Cet aspect de PAEC est également retrouvé dans les lésions d'endométriose. Ce PAEC, bien que très différent de l'aspect endométrial lié au tamoxifène (avec son risque de cancer de 2 %), a généré une inquiétude motivant la prescription limitée à 3 mois des SPRM. Des traitements discontinus (3 mois d'ulipristal acétate, 10 j de progestatif, 3 mois

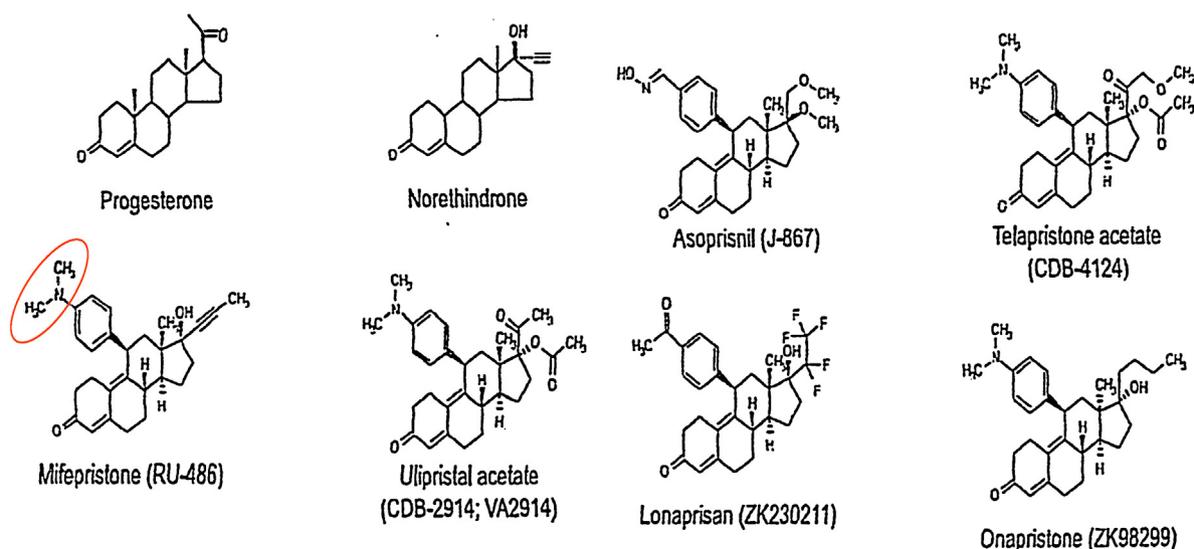


Fig. 1. Structures chimiques des SPRM.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3951626>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3951626>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)