

PHARMA-CLINICS

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Totelle Cycle® : nouvelle association séquentielle oestroprogestative pour l'hormonothérapie substitutive de la ménopause

U. GASPARD (1)

RÉSUMÉ : Totelle Cycle® contient de manière séquentielle 2 mg d'oestradiol pendant 28 jours associés à un nouveau progestatif, la trimégestone du 15^{ème} au 28^{ème} jour pour le traitement hormonal substitutif de la postménopause sur le plan de la symptomatologie et de la prévention de la perte osseuse climactériques. L'originalité de cette association réside dans la trimégestone, un dérivé de la 19-NOR progestérone dont le profil proche de la progestérone mais beaucoup plus puissant que celle-ci, est métaboliquement particulièrement neutre (non androgénique, non glucocorticoïde, non oestrogénique) expliquant la sécurité et la bonne tolérance dont l'on peut créditer cette association oestroprogestative substitutive.

INTRODUCTION

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), est utilisé en Belgique par environ 20 % de femmes péri- et postménopausiques, mais de manière relativement irrégulière du fait d'une observance parfois suboptimale. Celle-ci est, en effet, variable et conduit à la prise du THS pendant des périodes de quelques mois à plusieurs années selon les effets favorables ou, au contraire, selon les craintes (souvent fruit d'une information inadéquate), ou les effets secondaires présentés par les patientes.

L'ambition du THS est de supprimer ou d'améliorer largement le syndrome vasomoteur et les symptômes psychologiques d'accompagnement, les troubles trophiques cutanéomuqueux et les troubles fonctionnels urogénitaux dépendant du manque oestrogénique, d'exercer un effet préventif d'importance variable vis-à-vis de la perte osseuse postménopausique, des facteurs de risque cardiovasculaire (action bénéfique sur les lipides et sur la paroi vasculaire p.ex.) et des troubles de la fonction cognitive (1-3). Ces effets peuvent être obtenus par l'administration d'une dose oestrogénique adéquate qui, si l'on considère la voie d'administration orale - la plus habituellement utilisée - correspond à une dose journalière de 1 à 2 mg d'oestradiol. Cependant, chez la femme toujours porteuse d'un utérus, l'exposition aux oestrogènes seuls est génératrice d'hyperplasie, voire

TOTELLE CYCLE®

SUMMARY : Totelle Cycle® is a sequential regimen containing 2 mg of oestradiol for 28 days associated with a new progestogen, trimegestone, from day 15 to 28. It is indicated for the treatment of climacteric symptoms and the prevention of postmenopausal bone loss. Trimegestone is a new 19-NOR progesterone derivative with an original activity profile, near to - but much more powerful than - progesterone itself, and devoid of androgenic, glucocorticoid and oestrogenic activity. This particular profile confers to trimegestone its metabolic neutrality and concurs to the high degree of safety and tolerance observed in studies related to Totelle Cycle®.

KEYWORDS : *Hormone replacement therapy - Menopause - 19 nor pregnane*

d'adénocarcinome endométrial, lors d'une utilisation au long cours, et le recours à un progestatif pendant 10 à 14 jours par mois est nécessaire. Parmi les autres effets indésirables des oestrogènes seuls, on estime un risque très légèrement accru de cancer du sein et d'accidents thrombotiques veineux, effets qui ne sont que peu ou pas influencés par le progestatif d'accompagnement.

D'autres effets secondaires variables sont imputables aux oestrogènes tels que saignements irréguliers, céphalées, crampes musculaires, rétention hydrique avec tension et douleur mammaire, voire pesanteur et douleur pelvienne, prise de poids, irritabilité et troubles de l'humeur. Ces symptômes peuvent être influencés par la nature, la dose et le mode d'administration du progestatif. Celui-ci devra donc être précautionneusement sélectionné d'autant plus que certains progestatifs présentent des propriétés additionnelles de type oestrogénique, androgénique/anabolisant, voire gluco-corticoïde, susceptibles de répercussions métaboliques, voire vasculaires indésirables (4). Dans ce contexte, le choix d'un progestatif adéquat est un objectif primordial et l'introduction sur le marché d'une association oestroprogestative - en l'occurrence Totelle Cycle® (Wyeth) contenant le nouveau progestatif trimégestone - est l'occasion d'une analyse critique afin de savoir si ce progestatif présente un profil pharmacodynamique adéquat pour la substitution, des avantages cliniques potentiels, des risques éventuels et où on peut le situer dans la vaste gamme des THS à prescrire lors de la ménopause.

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman.

TRIMÉGESTONE : UN NOUVEAU PROGESTATIF

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Il s'agit d'un représentant de la famille des NOR-pregnanes dont la formule chimique est 17 β [(S)-2-hydroxypropanoyl]-17-méthyl-estra-4,9-diene-3-one : il s'agit donc d'un dérivé 19-NOR de la progestérone (fig. 1), c'est-à-dire sans radical méthyle en position 19 et non d'un dérivé de la testostérone, comme plusieurs autres progestatifs. La famille des 19-NOR pregnanes est également représentée par la promégestone, la nestorone et l'acétate de nomégestrol; ce dernier, commercialisé en Bel-

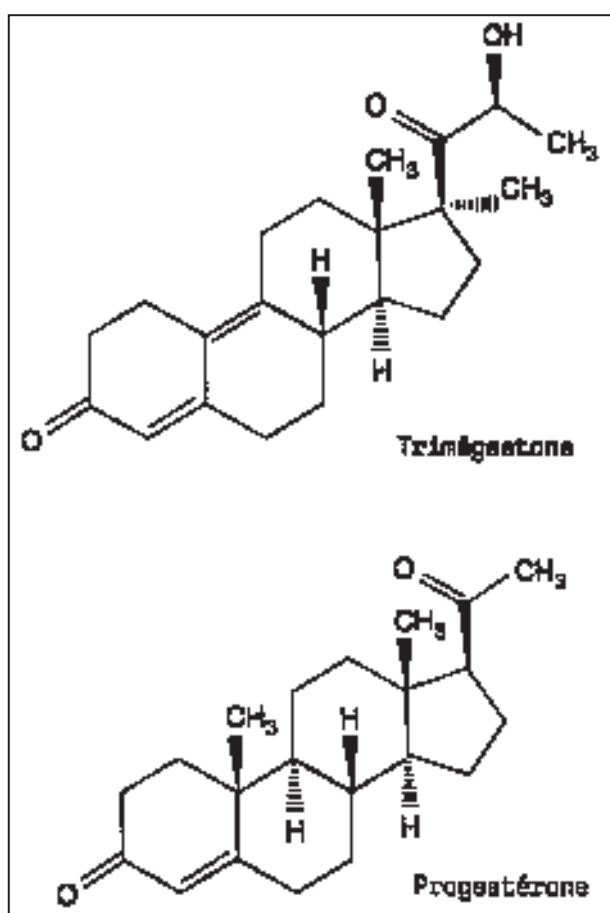


Fig. 1. Structure chimique de la trimégestone, dérivé 19-NOR pregnane et de la progestérone naturelle.

gique sous le nom de Luteryl® (Merck), est utilisé comme progestatif pour la régularisation du cycle, voire l'induction d'une aménorrhée hypohormonale par blocage gonadotrope.

Sur le plan pharmacocinétique, une dose orale unique de 0,5 mg de trimégestone (TMG) entraîne un pic plasmatique de 12-15 ng/ml en 30 minutes, avec une demi vie terminale d'élimination de 15 heures. La prise répétée conduit à un *steady state* d'environ 3 ng/ml dès le 3^{ème} jour d'administration. La TMG est largement liée (98 %) à des protéines de transport plasmatique (dont essentiellement l'albumine) et est métabolisée par sulfoconjugaison, puis soumise à l'excrétion urinaire pour 38 % de la dose prise oralement, tandis que 54 % sont éliminés par voie fécale. La TMG présente une biodisponibilité orale complète (5).

Les études précliniques montrent une liaison très spécifique et de grande affinité de la TMG avec les récepteurs humains recombinants, ainsi qu'avec les récepteurs des tissus animaux pour la progestérone. Le tableau I compare différents progestatifs connus ainsi que la TMG et la progestérone quant à leur profil de liaison aux récepteurs stéroïdiens, mettant bien en évidence la proximité des profils de la progestérone et de la TMG, celle-ci se comportant cependant comme un progestatif beaucoup plus puissant, présentant - mais à très hautes doses - une activité antiandrogène et antiminérocorticoïde, un profil différent des autres progestatifs classiques dont certains sont androgéniques, voire corticoïdes quant à leurs effets. Chez l'animal, la TMG est antiutérotrrophique, entraîne la transformation sécrétoire de l'endomètre (25 à 60 fois plus puissante que l'acétate de médroxyprogestérone et la noréthistérone), maintient la grossesse chez le rat, et bloque l'activité ovulatoire - un spectre d'action progestative pure et puissante. De plus, on n'observe pas d'activité antagoniste au long cours vis-à-vis de l'action d'épargne osseuse due à l'administration d'oestrogène et les études portant sur la modulation des récepteurs GABA_A cérébraux du rat montrent une action moindre de la TMG que celle de

TABLEAU I. PROFIL D'ACTIVITÉ STÉROÏDIENNE RÉCEPTORIELLE DE LA TRIMÉGESTONE : FORTE SIMILITUDE AVEC LE PROFIL DE LA PROGESTÉRONE (Adapté de réf. 6)

	Activité progest.	Activité androg.	Activité antiandrog.	Activité glucocort.	Activité antiglucocort.	Activité minéralocort.	Activité antiminéralo.	Activité oestrog.
Progestérone	+	-	+	-	+/-	-	+	-
Noréthistérone acétate	++	+	-	-	-	-	-	+
Lévonorgestrel	+++	++	-	-	-	-	+/-	-
Médroxyprogestérone acétate	+++	+	-	+	-	-	-	-
Trimégestone	++++	-	+	-	-	-	++	-

la progestérone ou de la noréthistérone, ce qui pourrait se traduire par un impact moindre sur l'humeur et la tension prémenstruelle (6, 7).

PROFIL CLINIQUE DE TOTELLE CYCLE®

Totelle cycle® est une association séquentielle comprenant 2,06 mg d'oestradiol hémihydraté (correspondant à 2 mg E₂) pendant 28 jours avec addition pendant les 14 derniers jours de TMG 0,5 mg; la prise des comprimés est continue.

Cette disposition séquentielle est prévue pour entraîner dans la majorité des cas un saignement cyclique, survenant habituellement à l'issue des 14 jours de prise des comprimés contenant E₂ + TMG.

L'étude du profil des paramètres cliniques et de sécurité a permis de considérer que la dose de 0,5 mg de TMG équilibrait l'oestradiol (2 mg) de manière optimale, c'est-à-dire mieux que TMG 0,1 ou 0,25 mg, par exemple (8).

Bouffées de chaleur et symptomatologie ménopausique

Dans le décours de 2 études comparatives prospectives et randomisées, Totelle cycle® a été comparée à deux autres combinaisons séquentielles bien connues, Trisequens® (E₂ + noréthistérone) et Cyclocur® (E₂ + levonorgestrel), de dosage équivalent. Il s'agissait au total de 1.121 femmes postménopausiques d'un âge moyen de 53 ans, ménopausées en moyenne depuis 2 ans et présentant au moins 3 à 5 bouffées de chaleur par jour. L'enregistrement des événements cliniques porta sur 12 cycles consécutifs au moins. Les 3 combinaisons entraînèrent une amélioration rapide et importante du syndrome clinique, le taux de succès de Totelle cycle® étant de 98,5 % au-delà de 3 mois, une valeur significativement supérieure au (bon) résultat de Cyclocur® et équivalant à Trisequens®. La diminution de l'intensité des bouffées, des différents paramètres de l'index symptomatologique de Kupperman et des signes et symptômes urogénitaux était très significative par rapport aux valeurs pré-traitement, dans les 3 groupes de THS (p < 0,001) (9, 10).

Profil de saignement

C'est un élément capital d'observance ou d'abandon du traitement. Outre des études de "dose-finding", 3 grandes études comparatives randomisées entre Totelle Cycle®, Femoston 2/10®, Cyclocur® et Trisequens® (environ 1.500 femmes ménopausées traitées pendant 12 à 24 mois) ainsi que des études plus restreintes utilisant l'acétate de médroxyprogestérone comme

comparateur, ont été réalisées : la meilleure prédictibilité d'occurrence du saignement revient à Totelle Cycle® (90 à 97 % des cycles de traitement sont suivis de l'occurrence d'un saignement de type "menstruel"), le saignement débutant essentiellement vers les jours 3 ou 4 du cycle suivant.

L'analyse du nombre de jours, du volume, de la prolongation au-delà de 8 jours et de l'irrégularité du saignement montre des résultats soit identiques entre ces diverses combinaisons, soit significativement à l'avantage de Totelle Cycle® dans les cas suivants : longueur, irrégularité et prolongement du saignement vis-à-vis de Femoston 2/10®, longueur du saignement vis-à-vis du Cyclocur® (5, 9, 10).

La bonne performance de Totelle Cycle® semble basée sur son contenu de 0,5 mg de TMG du fait de la puissance progestative de ce dernier. D'ailleurs, dans une étude de dose-finding où les concentrations de TMG vont de 0,05 mg à 0,5 mg, le recours à la dose la plus élevée s'accompagne d'un début plus tardif du saignement, d'un volume moindre et d'une plus courte durée (8).

Effet sur la perte minérale osseuse postménopausique

Une étude prospective randomisée portant sur 483 femmes ménopausées recevant soit Totelle Cycle® soit Femoston 2/10®, dont l'efficacité préventive est bien caractérisée, fut effectuée par Gambacciani (11) pendant 26 cycles successifs. Le gain annuel en masse osseuse lombaire fut identique (environ 4 à 5 % par rapport à la valeur de base) tandis que le gain annuel au niveau de la hanche était de 2 %, avec un taux de réponse d'environ 80 % des sujets. L'accroissement de la densité minérale osseuse était encore plus importante chez les femmes ostéopéniques (41 % des sujets recrutés) et maximale chez les ostéoporotiques (10 % des sujets). De plus, les marqueurs de formation osseuse (ostéocalcine, phosphatase alcaline osseuse sérique) et de résorption (CTX : produit de dégradation du télopeptide C du collagène de type 1) montraient à un an, dans les deux séries de patientes, un retour du *turn-over* osseux au niveau préménopausique. Ces deux préparations montrent ainsi leur efficacité à prévenir la perte osseuse postménopausique récente.

Sécurité endométriale

La compilation d'études de "dose-ranging" pour la TMG, et d'études comparatives conduites chez plus de 1.000 femmes ménopausées recevant Totelle Cycle® ou Trisequens® ou

Cyclocur® pendant 12 à 24 mois, et suivies selon les lignes de conduites européennes, permet d'observer 85 à 90 % d'endomètre sécrétoire atrophique ou inactif, un pourcentage variable d'endomètre prolifératif simple (de 1,5 à 10 %), 1 % d'hyperplasie (non atypique) et l'absence d'adénocarcinome sous Totelle Cycle® : la protection endométriale apparaît optimale avec cette dernière association, avec des résultats semblables en terme d'hyperplasie, à ceux des séries de témoins non traitées ou recevant un placebo (5, 8).

Impact métabolique

- *Lipides* : comme on doit s'y attendre du fait de l'absence d'androgénicité ou de caractère glucocorticoïde de la TMG, le profil lipidique sous Totelle Cycle® est de type oestrogénique, et de *pattern* apparemment favorable sur le plan cardiovasculaire : accroissement modéré des triglycérides et du HDL-cholestérol (un peu moindre que sous Femoston 2/10®), diminution des taux de LDL-C, du rapport LDL-C/HDL-C, et de la lipoprotéine a (Lpa). Ce profil situe Totelle Cycle® comme légèrement moins oestrogénique que Femoston 2/10® et moins androgénique que Cyclocur® et Trisequens® et enfin que les préparations contenant de l'acétate de médroxyprogestérone, une position qui apparaît tout à fait favorable (5, 12).

- *Métabolisme glucidique* : une diminution discrète, mais significative, des glycémies à jeun, mais non des insulinémies, est observée sous Totelle Cycle® tandis que des hyperglycémies intraveineuses conduites à 6 mois de traitement selon le minimal model de Bergmann ne montrent pas de changement significatif de la sensibilité à l'insuline ou de la tolérance au glucose, tandis qu'une diminution du rapport molaire insuline/C-peptide plaide pour un accroissement de la clairance hépatique de l'insuline sous Totelle Cycle®. On n'observe donc pas d'effet défavorable de cette combinaison sur les paramètres du métabolisme glucidique; ceux-ci n'ont cependant pas été étudiés chez des femmes ménopausées diabétiques traitées par Totelle Cycle® (5).

Variables hémostatiques et autres paramètres du risque vasculaire

Comme sous les autres combinaisons oestroprogestatives de type THS, il existe une diminution du fibrinogène sous Totelle Cycle®, un accroissement de facteurs et de marqueurs de la coagulation dans des limites qui restent normales, un discret accroissement de l'activité fibrinolytique ainsi qu'une diminution des anti-

coagulants naturels. Les variations observées sont parfois moins marquées qu'avec les autres associations oestroprogestatives, mais les différences ne sont pas significatives (5).

L'homocystéinémie plasmatique totale est significativement réduite lors de l'utilisation de Totelle Cycle®, et des molécules d'adhésion telles que SICAM-1, VCAM1 et TM sont significativement plus diminuées sous Totelle Cycle® que sous Femoston®, une observation potentiellement favorable (13, 14).

Il est intéressant de noter qu'à côté des marqueurs biologiques du risque vasculaire, deux paramètres cliniques importants sont bien respectés. La *pression artérielle* ne varie pas sous Totelle Cycle® et, au bout de 25 mois d'utilisation de Totelle Cycle® vis-à-vis de ses divers comparateurs cités plus haut (n = 1.790), on note sous Totelle Cycle® une perte moyenne de 0,6 kg de *poids* par rapport à la valeur pré-traitement tandis qu'on note un gain de 0,2 kg pour l'ensemble des autres THS confondus (5).

Au cours de l'ensemble de ces études, six *thromboses veineuses profondes* (TVP) ont été recensées, soit une de plus que prévu en tenant compte de la limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % du nombre attendu de TVP. Cette valeur semble due au hasard, et des accidents ont été observés avec les divers produits étudiés. Ceci ne doit pas faire oublier que la prise des THS oestroprogestatifs s'accompagne d'un accroissement du risque de TVP de 2 à 3 fois par rapport au risque des femmes ménopausées non traitées (5).

Effets secondaires généraux

Les effets adverses survenus pendant le traitement par THS au cours de l'ensemble des études ont entraîné l'arrêt de la prise de Totelle Cycle® dans 16 % des cas et, pendant la prise des traitements de comparaison, dans 17,5 % des cas. Pendant l'ensemble des études, des cas de cancer du sein, de cancer de l'endomètre (pas sous Totelle Cycle®), d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde sont survenus, en nombre moindre que selon la prévision statistique sauf pour les TVP, détaillées ci-dessus. Parmi les effets secondaires généraux ayant une relation possible avec le THS, et se présentant avec une fréquence de plus de 5 %, on a dénombré sous Totelle Cycle® (n = 875) 21,5 % de mastalgie, 8 % de céphalées et 5 % de douleurs abdominales contre respectivement, chez les femmes sous autres THS (n = 862), 17, 7 et 6 % de cas, c'est-à-dire une fréquence tout à fait comparable (5).

CONCLUSION

Totelle Cycle® n'apparaît pas comme une simple combinaison oestroprogestative "de plus" pour le traitement substitutif de la ménopause, dans un domaine où de très nombreuses associations séquentielles sont déjà présentes.

En effet, le progestatif qu'il contient, la trimégestone, est un dérivé Norpregnane tout à fait nouveau, avec un profil d'activité purement progestative très puissante et sans action androgénique ou glucocorticoïde associée. Il n'entraîne dès lors pas les répercussions androgéniques cliniques auxquelles la femme ménopausée est tellement sensible (acné, séborrhée, alopécie, prise de poids) et son profil métabolique est particulièrement neutre. Les manifestations vasomotrices et symptomatiques diverses de la ménopause sont au moins aussi efficacement jugulées qu'avec les produits de comparaison contenant comme Totelle Cycle® 2 mg d'oestradiol.

Le contrôle des divers paramètres du saignement utérin est meilleur ou comparable à celui des comparateurs et la sécurité endométriale est excellente, reflétant également la puissance du progestatif trimégestone. La tolérance est bonne et les effets secondaires semblables à ceux observés sous les autres THS.

Enfin, les études de densité osseuse montrent une action préventive efficace vis-à-vis de la perte de masse osseuse, telle qu'on peut l'attendre avec les comparateurs contenant 2 mg d'oestradiol.

Dans ces conditions, cette forme séquentielle de thérapeutique substitutive trouve sa place dans le traitement de la périménopause et des premières années postménopausiques, là où le syndrome ménopausique et la déperdition osseuse sont les plus marqués chez des patientes désireuses de continuer à présenter une activité menstruelle régulière. Son profil métabolique particulièrement neutre et sa puissance progestative constituent une garantie de sécurité et de tolérance.

RÉFÉRENCES

- Gaspard U, van den Brûle F.— La substitution hormonale postménopausique : recommandations pratiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 481-488.
- Raine-Fenning NJ, Sant RA, Brincat MP.— HRT in the new millenium. *Contemp Clin Gynaec Obstet*, 2001, **1**, 7-23.
- Consensus Canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. Sommaire exécutif. *J Obstet Gynaecol Can*, 2001, **23**, 855-862.
- Bruce D, Rymer J.— The risks and complications of HRT. *Contemp Clin Gynaec Obstet*, 2001, **1**, 25-33.
- Silvestre L.— *Clinical expert Report Estradiol (2.0 mg)/Trimegestone (0.50 mg) in hormone replacement therapy*. Hoechst Marion Roussel/Wyeth pp 1-42, May 2000.
- Philibert D, Bouchoux F, Degryse M, et al.— The pharmacological profile of a novel norpregnane progestin (trimegestone). *Gynecol Endocrinol*, 1999, **13**, 316-326.
- Winneker RC.— The preclinical biology of trimegestone : a new potent and selective progestin. *Climacteric*, 2002, **5** (suppl 1), 211A.
- Al Azzawi F, Wahat M, Thompson J, et al.— Acceptability and patterns of uterine bleeding in sequential trimegestone-based HRT : a dose-ranging study. *Hum Reprod*, 1999, **14**, 636-641.
- Al Azzawi F, Wahat M, Thompson J, et al.— Acceptability and patterns of uterine bleeding in estradiol-based HRT regimens : a comparative study of cyclical sequential combinations of trimegestone or norethisterone acetate. *Climacteric*, 2001, **4**, 343-354.
- Meuwissen JH, Beijers-De Bie L, Vihtamaki T, et al.— A 1-year comparison of the efficacy and clinical tolerance in postmenopausal women of two HRTs containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestone. *Gynecol Endocrinol*, 2001, **15**, 349-358.
- Gambacciani M.— A comparative clinical evaluation of a new sequential HRT preparation containing 20mg estradiol and the progestin trimegestone on postmenopausal bone loss. *Climacteric*, 2002, **5** (suppl), 211A.
- Meuwissen JH, Beijers-De Bie L, Vihtamaki T, et al.— Assessment of the metabolic tolerance in postmenopausal women over 1-year period of two HRTs containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestone. *Gynecol Endocrinol*, 2002, **16**, 155-162.
- Van Baal WM, Kenemans P, Van der Mooren MJ, et al.— Increased C reactive protein levels during short term HRT in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost*, 1999, **81**, 925-928.
- Van Baal WM, Smolders RGV, Van der Mooren MJ, et al.— HRT and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol*, 1999, **94**, 485-491.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. U. Gaspard, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.