

## PROGESTERONE

### DEFINITION - BIOPATHOLOGIE

La progestérone est une hormone stéroïde (masse moléculaire 314 Da) synthétisée dans toutes les glandes stéroïdogènes (ovaire, testicule, corticosurrénale, placenta) à partir de la prégnénolone qui provient du cholestérol par coupure oxydative de la chaîne latérale. La conversion de la prégnénolone en progestérone se fait sous l'action de la  $3\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase et a lieu non seulement dans les glandes stéroïdogènes, mais également dans les tissus périphériques et notamment le foie. La progestérone fait également partie des neurostéroïdes, c'est-à-dire qu'elle est formée dans le système nerveux central et périphérique.

L'origine de la progestérone circulante est différente selon l'âge et le sexe. Ainsi chez l'homme, l'enfant prépubère, la femme en phase folliculaire et la femme ménopausée, elle provient de la sécrétion surrénalienne et de la conversion périphérique de la prégnénolone, laquelle provient également de la surrénale. En revanche, chez la femme en phase préovulatoire ou lutéale, la quasi-totalité de la progestérone provient de l'ovaire «actif», celui qui porte le corps jaune.

Au cours de la grossesse, le corps jaune gravidique assure la sécrétion de progestérone jusqu'à la 7<sup>e</sup> semaine puis c'est le placenta qui synthétise et sécrète la progestérone aussi bien vers le compartiment maternel que vers le compartiment fœtal où elle est le précurseur des corticostéroïdes.

La synthèse de la progestérone par le corps jaune est stimulée par la LH dont l'effet est maximal en début de phase lutéale et diminue au cours de la phase lutéale tardive. Si une conception n'a pas lieu, la synthèse de la progestérone diminue et cette diminution reflète la baisse de la sensibilité du corps jaune à la LH.

Après l'implantation, c'est l'hCG, synthétisée par le syncytiotrophoblaste, qui stimule le corps jaune pour assurer la sécrétion de progestérone jusqu'au relais placentaire.

Quelle que soit son origine, la progestérone circule dans le plasma essentiellement liée aux protéines vectrices : la transcortine ou CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*) et l'albumine sérique. Seule une très faible fraction (environ 2,5 %) est non liée. Chez la femme non gestante, les proportions des fractions liées et non liées ne varient pas significativement au cours du cycle menstruel. En revanche, au cours de la grossesse, du fait de l'augmentation importante des protéines vectrices, la fraction liée devient nettement plus importante que chez la femme non gestante.

La progestérone exerce son action après liaison à un récepteur spécifique qui est présent dans le myomètre, les trompes, l'hypophyse, l'hypothalamus, le cortex cérébral, le vagin, les glandes mammaires, les testicules, le thymus et les cellules musculaires des artères utérines. La synthèse de ce récepteur étant stimulée par les œstrogènes, l'action de la progestérone ne peut se manifester qu'après celle des œstrogènes. Le récepteur de la progestérone est ainsi physiologiquement le produit d'un effet œstrogénique.

Les effets de la progestérone sont multiples. Elle joue un rôle dans le contrôle de l'ovulation. En effet, c'est la montée de l'estradiol qui détermine le pic de LH mais la progestérone possède un rôle potentialisateur de l'estradiol en phase préovulatoire. Son rôle essentiel concerne la nidation du blastocyste et le maintien de la grossesse. La progestérone agit sur l'endomètre pour permettre ces phénomènes. Après l'action de l'estradiol responsable de la prolifération de l'endomètre, la progestérone induit la transformation sécrétoire de ce tissu qui devient ainsi apte pour une éventuelle nidation. Le maintien de la grossesse est la conséquence de son effet sur la croissance utérine et sur le myomètre dont elle diminue la contractilité.

Au niveau de la glande mammaire, la progestérone ne peut pas agir en l'absence des hormones antéhypophysaires. De plus, une stimulation œstrogénique préalable est indispensable. La progestérone agit en synergie avec la prolactine pour stimuler le développement lobulo-alvéolaire. Comme les œstrogènes, la progestérone inhibe la lactation.

Par ailleurs, la progestérone possède des effets antagonistes vis-à-vis d'autres stéroïdes. C'est ainsi que son action anti-œstrogénique est la conséquence de la baisse des récepteurs de l'estradiol et de l'induction de la  $17\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase qui convertit l'estradiol en estrone. L'effet anti-androgénique est le fait de sa compétition avec la testostérone vis-à-vis de la  $5\alpha$ -réductase, enzyme nécessaire à la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). Enfin, la progestérone a une action anti-minéralocorticoïde résultant de sa compétition avec l'aldostérone vis-à-vis du récepteur tubulaire.

La progestérone est métabolisée aussi bien dans le foie que dans les tissus extra-hépatiques par réductions successives aboutissant aux  $5\alpha$  et  $5\beta$ -prégnandiols qui sont conjugués avant d'être éliminés dans les urines. Le métabolite urinaire prédominant est le glucuronide du  $5\beta$ -prégnane- $3\alpha$ ,  $20\alpha$ -diol. Mais il ne représente que 15 à 25 % de la progestérone produite dans l'organisme. D'autres voies mineures de métabolisme sont possibles et aboutissent à la  $20\alpha$ -hydroxyprogestérone et à la désoxycorticostérone (DOC). Dans le cerveau, la progestérone est réduite d'abord en  $5\alpha$ -prégnanedione, puis en prégnanolone ( $5\alpha$ -prégnane,  $3\alpha$ -ol- $20$ -one).

Il est à noter que certains de ces métabolites ont une activité biologique : effet minéralocorticoïde de la DOC et effets anesthésique, anxiolytique, analgésique et pyrétique des métabolites  $5\alpha$ -réduits. Le plus important de ces derniers, la prégnanolone, se lie au récepteur GABA pour augmenter l'affinité de ce récepteur au GABA, un acide aminé neuro-inhibiteur. Ceci se traduit par un effet similaire à celui des barbituriques et des benzodiazépines. Après l'accouchement, la chute de la progestérone et donc de ce métabolite a été impliquée pour expliquer la dépression puerpérale qui survient chez certaines femmes.

**Synonyme** : progestérone = P.

## INDICATIONS DU DOSAGE

Chez la femme en période d'activité ovarienne, le dosage de la progestérone permet d'affirmer la présence d'un corps jaune et donc d'une ovulation quand la concentration dépasse 5 ng/ml. Au cours de la phase lutéale, il permet le diagnostic d'une insuffisance lutéale dans le cadre de l'exploration d'une hypofertilité féminine.

L'assistance médicale à la procréation fait appel au dosage de la progestérone pour mettre en évidence le pic préovulatoire qui apparaît plus fiable que le pic de LH. De même, le dosage de P permet la surveillance de l'évolution des ré-implantations des embryons.

Chez la femme enceinte, le dosage est préconisé au cours du premier trimestre en cas de métrorragies ou d'avortements à répétition. En revanche, le dosage de P n'a plus aucun intérêt au cours des autres trimestres de la grossesse.

En début de grossesse, le dosage de progestérone associé à celui de l'hCG peut être utile au diagnostic d'une grossesse extra-utérine (elle est alors anormalement faible).

Enfin, la progestérone est dosée dans le cadre de l'exploration d'une hypertension artérielle en vue de mettre en évidence un déficit de la  $17\alpha$ -hydroxylase.

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

### ■ RENSEIGNEMENTS NECESSAIRES

Pour une femme, il faut préciser le jour du cycle, l'existence d'une aménorrhée gravidique ou non et l'administration d'une contraception œstro-progestative ou d'un traitement par la progestérone. Dans le cadre de l'exploration d'une hypertension, il faut préciser s'il s'agit d'un dosage à l'état basal ou après stimulation par le Synacthène®.

## METHODES DE DOSAGE

La progestérone est dosée par une technique immunologique avec un traceur marqué par un radio-isotope ou non. Aujourd'hui, les anticorps disponibles sont suffisamment spécifiques pour permettre le dosage direct dans l'aliquote sérique. De plus, beaucoup de ces immunodosages peuvent être effectués par les automates actuellement disponibles.

## VALEURS DE REFERENCE

Les valeurs dépendant de la technique de dosage utilisée, celles figurant ci-après sont données à titre indicatif.

Les résultats sont exprimés soit en ng/ml soit en nmol/l. La conversion en nmol/l se fait en multipliant les ng/ml par 3,180.

Chez les enfants, les valeurs usuelles sont très faibles, généralement inférieures à 0,5 ng/ml et très souvent à la limite de détection de la technique de dosage.

Chez la femme en période d'activité ovarienne, les concentrations varient au cours du cycle menstruel (*cf. tableau*). Faibles en début de phase folliculaire, elles augmentent progressivement au cours de cette phase pour atteindre un pic le même jour que celui de LH. Après l'ovulation, les concentrations augmentent régulièrement jusqu'à un sommet se situant entre le 5<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour après le pic de LH, puis elles diminuent graduellement jusqu'aux prochaines règles. Il est à noter que la sécrétion de P est pulsatile et les «pulses» sont en corrélation avec ceux de la LH.

	Phase folliculaire (1 <sup>ère</sup> semaine)	Phase folliculaire (2 <sup>e</sup> semaine)	Pic-préovulatoire	Phase lutéale *
<b>Progestérone (ng/ml)</b>	< 0,05 – 1,3	< 0,05 – 1,3	0,4 – 2,8	5,0 – 25,0

\* J +4 à J+9 après le pic de LH

Au cours de la grossesse et quel que soit l'âge gestationnel, la concentration de la progestérone est très élevée par rapport à tous les autres stéroïdes. La progestérone apparaît ainsi comme le stéroïde majeur de la grossesse. En effet, lorsqu'il y a eu fécondation, la moyenne des taux de P atteint, dès le 10<sup>e</sup> jour après l'ovulation, un plateau de 25 à 28 ng/ml, puis amorce une chute légère entre les 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> semaines, avant de remonter.

Semaines d'aménorrhée	Progestérone (ng/ml)
5 - 13	15 - 50
14 - 16	30 - 75
17 - 19	40 - 80
20 - 22	40 - 90
23 - 25	50 - 110
26 - 28	50 - 150
29 - 31	70 - 150
32 - 34	73 - 170
35 - 40	95 - 200

Cette inflexion passagère reflète certainement la prise en charge par le placenta de la production hormonale qui était assurée jusque là par le corps jaune. Au-delà de la 40<sup>e</sup> semaine, une légère diminution se produit, mais elle n'est pas significative.

Après la ménopause, les taux de P sont très faibles et proviennent de la sécrétion surrénalienne. Chez l'homme, les taux de P sont comparables à ce qui est observé chez la femme ménopausée.

## VARIATIONS PATHOLOGIQUES

La diminution des concentrations circulantes de P permet le diagnostic de l'insuffisance lutéale. Le seuil de 10 ng/ml au milieu de la phase lutéale a été proposé, mais du fait de l'importance des variations inter-individuelles des valeurs chez les sujets normaux et de la sécrétion pulsatile de la progestérone, il est apparu très vite qu'un dosage unique au cours de la phase lutéale n'était pas fiable pour un tel diagnostic. Aussi a-t-il été proposé d'effectuer trois prélèvements à trois jours différents du plateau thermique (3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> jours). Pour certains auteurs, il faut mélanger ces prélèvements pour n'effectuer qu'un seul dosage et, pour d'autres, il faut les doser séparément puis calculer la somme des trois concentrations, qui devrait être supérieure à 15 ng/ml. De toutes façons, le diagnostic ne pourra être établi que si l'anomalie se répète au cours de plusieurs cycles.

La progestérone est très augmentée chez les homozygotes pour le déficit en 17 $\alpha$ -hydroxylase et ceci, en même temps que d'autres stéroïdes non hydroxylés en 17 (corticostérone, 11-désoxycorticostérone et 21-désoxycorticostérone). Ce diagnostic doit être évoqué devant une hypertension artérielle avec hypokaliémie et hypogonadisme hypergonadotrope. Chez les hétérozygotes, les taux de P peuvent être normaux mais la réponse est exagérée à la stimulation par le Synacthène®.

biomnis – biomnis

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Perlemuter L. et Thomas J.L., *Endocrinologie*, 5<sup>e</sup> édition, 2003, Masson, Paris, éditeur.
- W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., editors, 9<sup>th</sup> edition, 1998, W.B. Saunders Company, Philadelphia;1259-1271
- Carr B.R., *Disorders of the ovaries and female reproductive tract*. In : William's Textbook of Endocrinology, Wilson J.D., Foster D. W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., editors, 9<sup>th</sup> edition, 1998, W.B. Saunders Company, Philadelphia; 751-817.
- Orth D.N. and Kovacs W.J., *The adrenal cortex*. In: William's Textbook of Endocrinology, Wilson J.D., Foster D. W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., editors, 9<sup>th</sup> edition, 1998, W.B. Saunders Company, Philadelphia ; 517-664.
- Taieb J., Lachgar-Keltoum M., *Progesterone*, Immunoanal Biol Spec, 2011 ;26:182-189.