

<https://dhns-inserm.fr/>

Collège de Gynécologie Médicale Marseille Provence
26 et 27 Septembre 2019

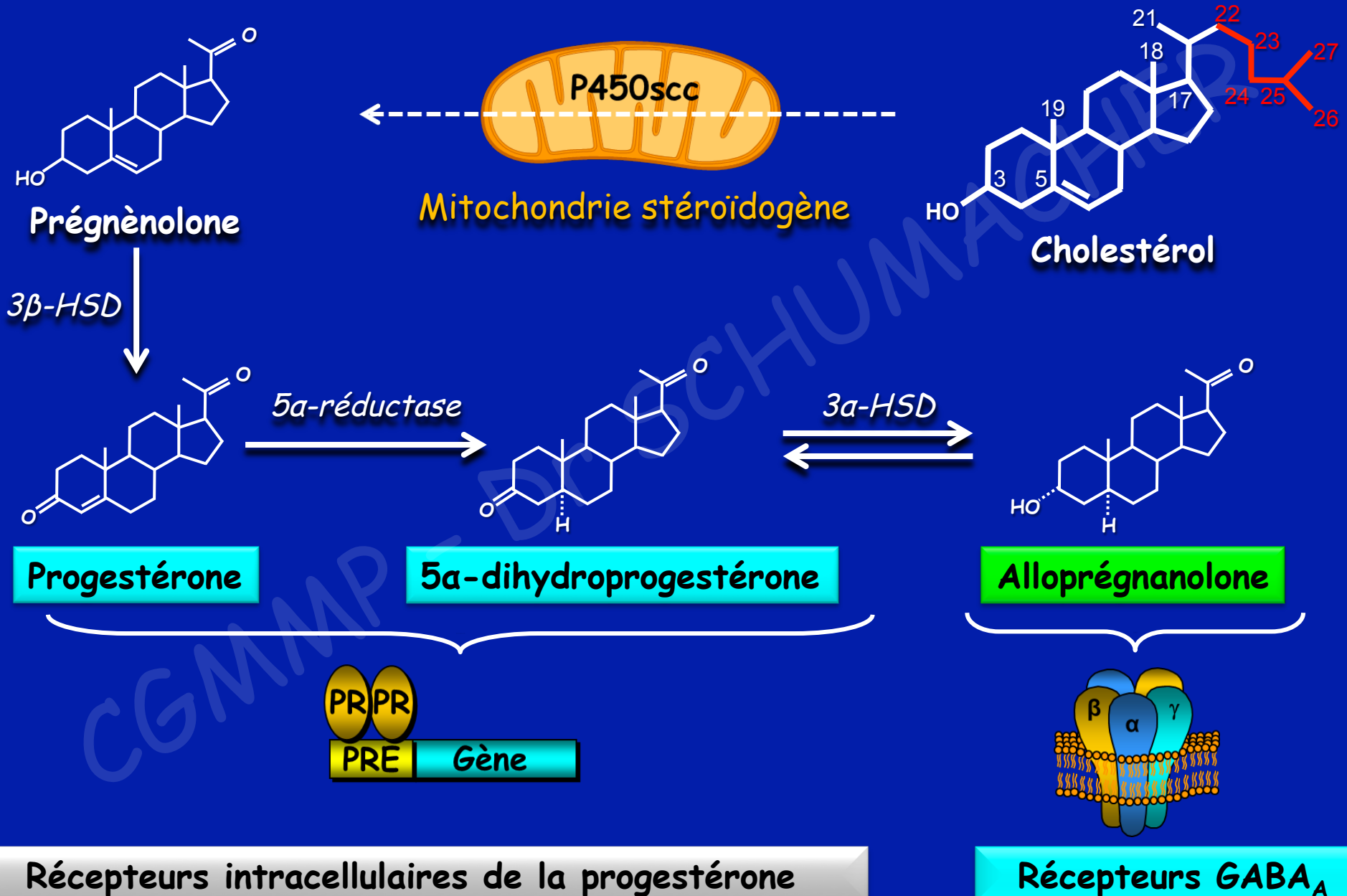
Neurologie

**Effet de la progestérone sur la régénération
de la myéline**

Michael Schumacher, PhD

U 1195 Inserm et Université Paris-Sud

Synthèse de la progestérone et de ses métabolites



Alloprégnanolone (Brexanolone)

Zulresso (SAGE Therapeutics).

Nom commercial de la formulation intraveineuse (β -cyclodextrine).

- Zulresso a été approuvé par la FDA en Juin 2019 pour le traitement en milieu hospitalier de la dépression du post-partum.

Suite à:

- Un essai de Phase II en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo chez 21 patientes (< 6 mois après l'accouchement), dépression post-partum grave.

Kanes (2017) Lancet 390: 480-489

- Deux essais de Phase III en double aveugle, randomisés et contrôlés par placebo dans 30 services psychiatriques aux États-Unis.

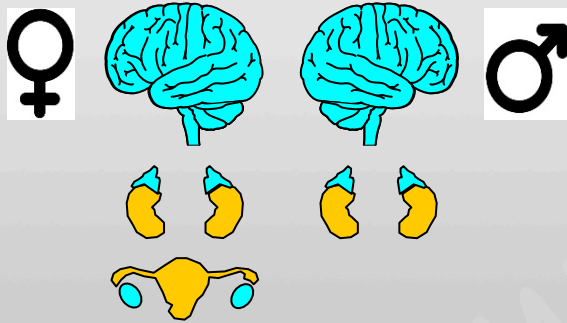
Meltzer-Brody (2018) Lancet 392: 1058-1070

La progestérone: une hormone féminine et masculine et un neurostéroïde

Sources de progestérone

- Glandes stéroïdogènes endocrines (*traversent la barrière hémato-encéphalique*)
- Synthèse locale dans le cerveau (*Neurostéroïde*)

Adulte



- Ovaires
- Glandes surrénales
- Cerveau

Foetus



- Placenta
- Cerveau

Taux plasmatiques

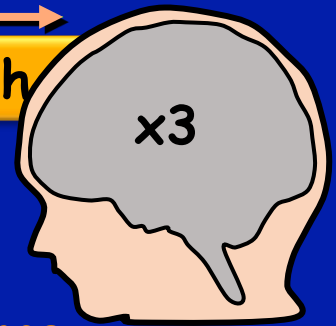
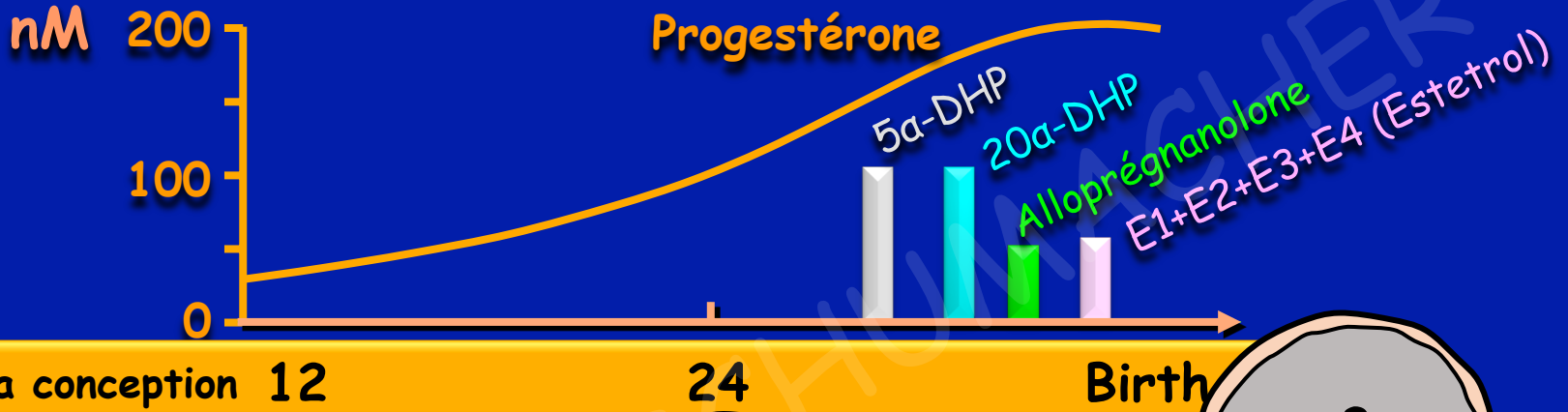
Femmes

- Grossesse: 200-400 nM
- Phase lutéale: 20-40 nM
- Phase folliculaire: 1-3 nM

Hommes

- Non stressés: 1-3 nM
- Stress (TBI): jusque 25 nM

Le cerveau fœtal en développement est exposé à des taux élevés de progestérone, d'allopregnanolone et d'œstrogènes



Progestérone:

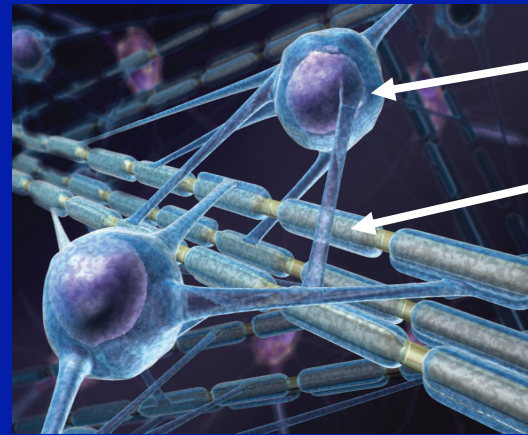
- Assure le maintien de la grossesse;
- Protège le cerveau immature vulnérable; (hypoxie, carences, inflammation, stress...)
- Exerce des actions structurantes. (connexions nerveuses, myélinisation)

Poussée de croissance du cerveau



PVL : Leucomalacie périventriculaire

Dans les système nerveux central, la myéline est formée par les oligodendrocytes



Oligodendrocyte

Segment de myéline

- Isolation des axons: conduction rapide et saltatoire de l'influx nerveux
- Les gaines de myéline protègent les axons.

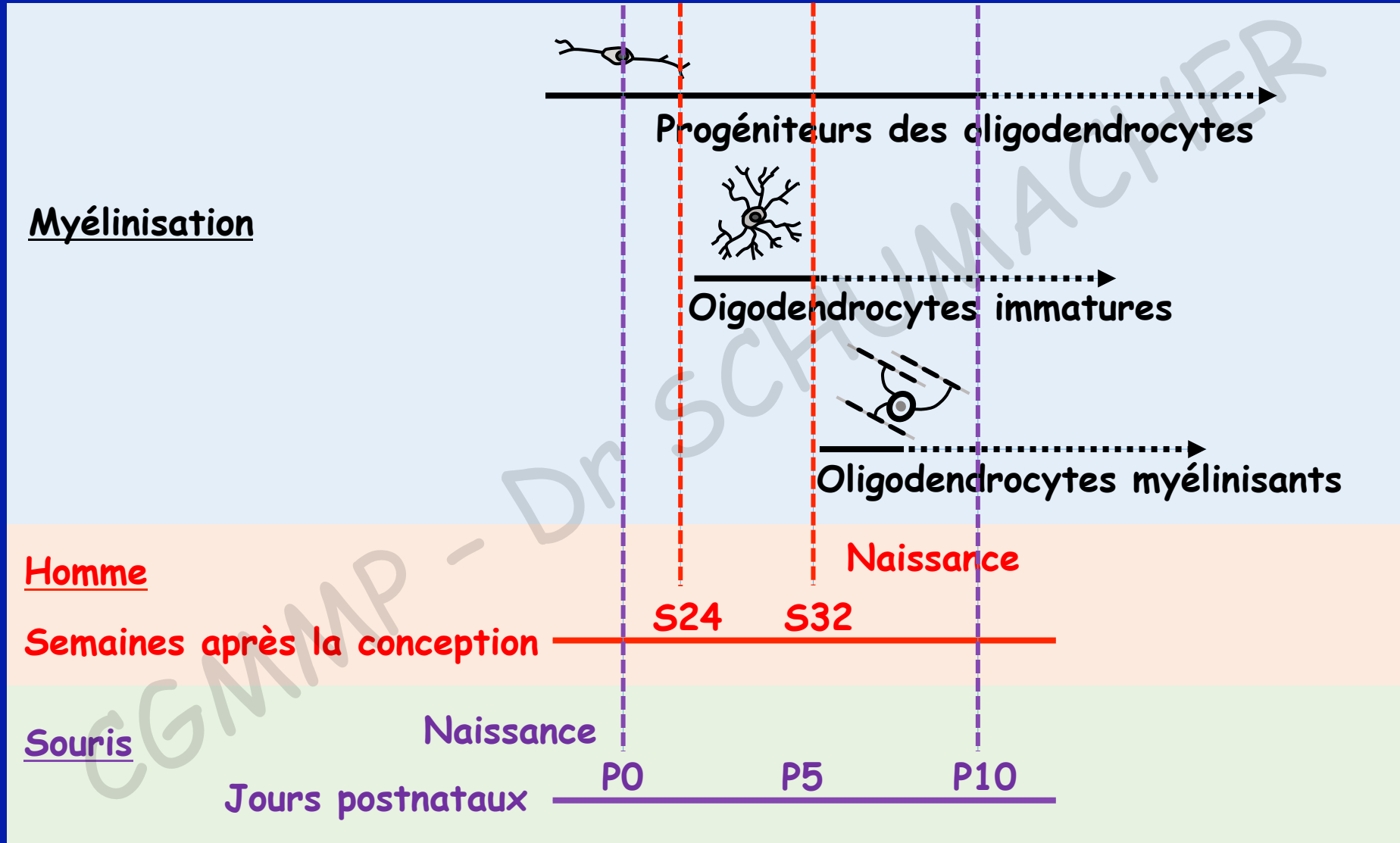
La myéline, plus qu'un isolant

- Les oligodendrocytes fournissent un support métabolique aux axones (*lactate*).
- La plasticité structurelle de la myéline participe à la modulation de l'influx nerveux.

La myéline: l'intérêt va au-delà des maladies démyélinisantes

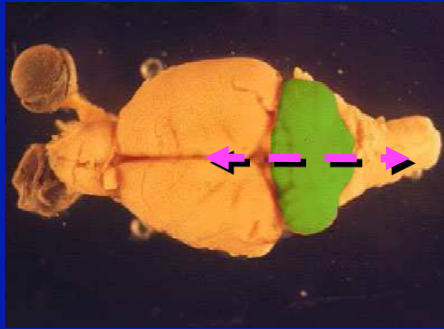
- La détérioration de la myéline pourraient jouer un rôle dans certains troubles neuro-psychiatriques (*depression, schizophrénie...*).

Myélinisation au cours du développement: comparaison entre espèces



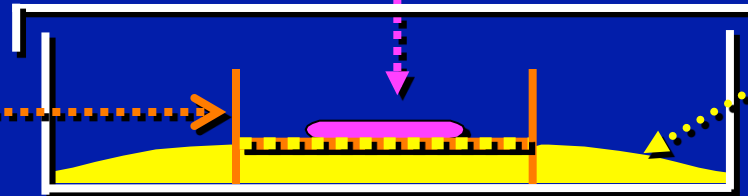
Étude de la régénération de la myéline dans des cultures organotypiques de tranches de cervelet

(Préparées à partir de souriceaux au 10^{ème} jour postnatal, P10)



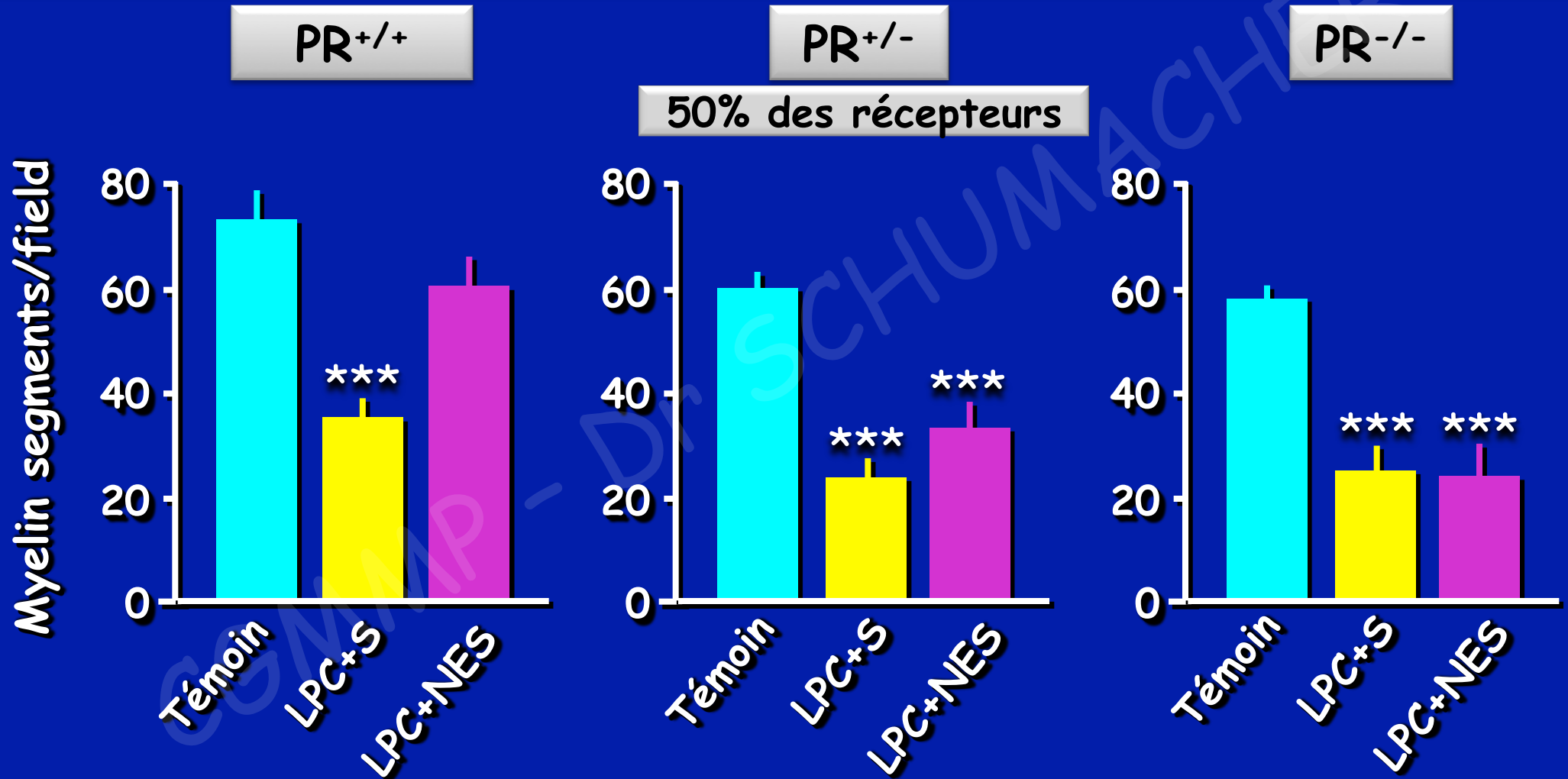
Tranches des cervelet (300 μm)

Membrane microporeuse (pores de 0.4 μm)



Milieu de culture

La Nestorone stimule la remyélinisation dans des cultures organotypiques de cervelet de souris sauvages, mais pas chez des souris invalidées pour le récepteur de la progestérone (PRKO)



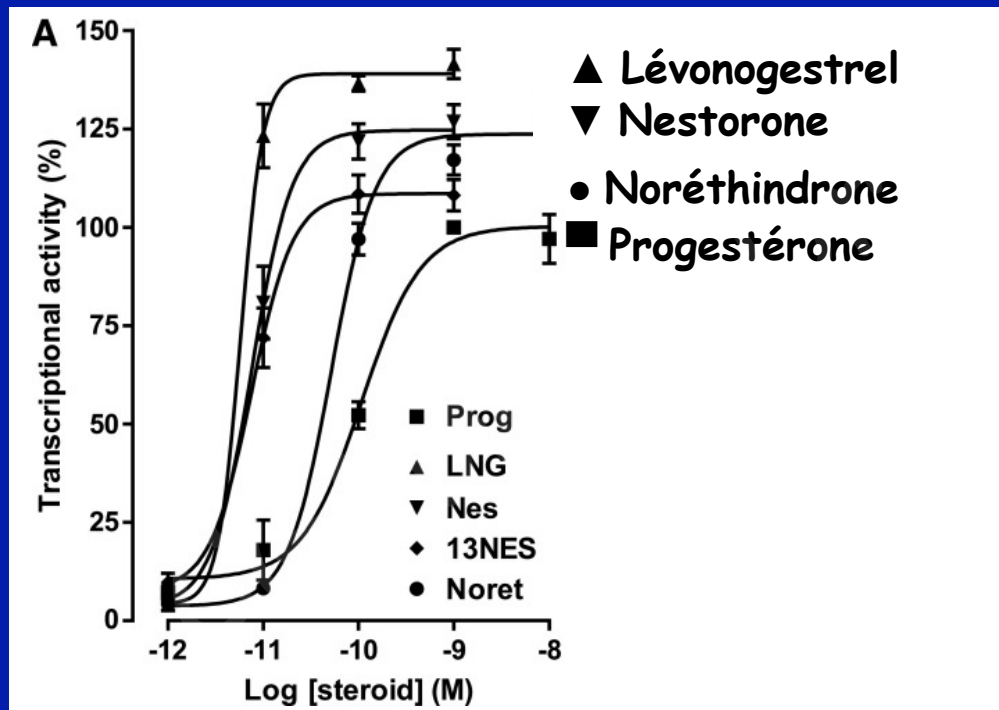
LPC = lysophosphatidylcholine
NES = Nestorone; S = Solvant

Nestorone® (*Acétate de ségestérone*)
a été développé par le Population Council (New York)
pour la contraception hormonale

- Le "Population Council" est une organisation non gouvernementale (ONG) internationale à but non lucratif. Il mène des recherches pour développer de nouvelles méthodes contraceptives hormonales.
- Les travaux expérimentaux sur la Nestorone ont été obtenus en collaboration avec le Population Council (New York) (*Régine Sitruk-Ware*).
- Des avantages thérapeutiques ajoutés de la Nestorone pour la neuroprotection et le traitement des maladies de la myéline ont été brevetés.

Nestorone® (Acétate de ségestérone)

- Un progestatif de la 4^{ème} génération dérivé de la 19-norprogesterone, sélectif pour les récepteurs intracellulaires de la progesterone (PR).
- Activité progestative 100 fois supérieur à celle de la progesterone naturelle.
- Activité transcriptionnelle Nestorone \approx lévonogestrel > noréthindrone > progesterone.

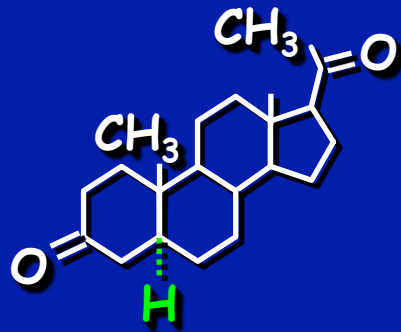


- Cellules HEK 293T transfectées avec un vecteur d'expression PRB humain et un gène rapporteur codant pour une protéine fluorescente (GRE2Luc).
- Les cellules transfectées ont été incubées pendant 16h en présence des progestatifs.

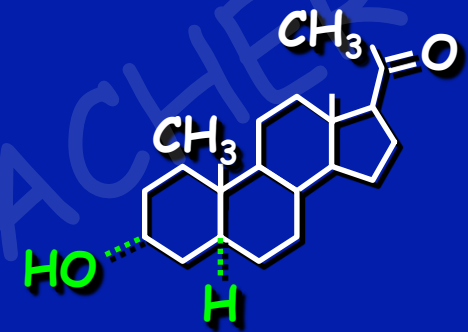
Contrairement à la progestérone naturelle, la Nestorone n'est pas convertie en métabolites actifs sur les récepteurs $GABA_A$



Progesterone



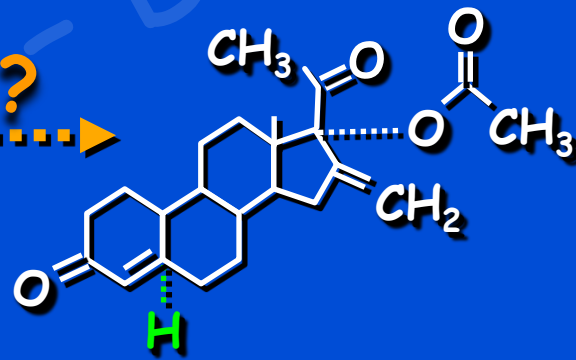
5α-dihydroprogesterone



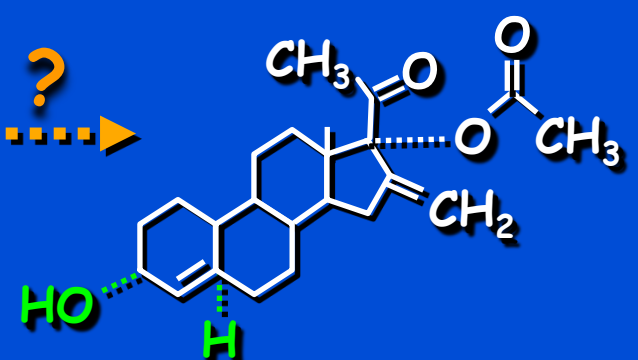
Alloprégnanolone



Nestorone



5α-dihydronestorone



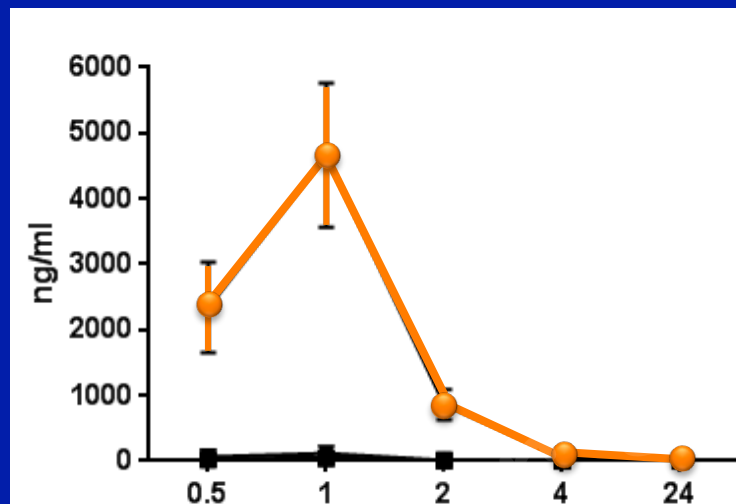
Allonestorone

Métabolisme *in vivo* de la Nestorone (souris femelles)

(Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse tandem, GC-MS/MS)

Administration aiguë sous-cutanée de 200 µg/souris femelle (~ 8 mg/kg)

Plasma



● Nestorone

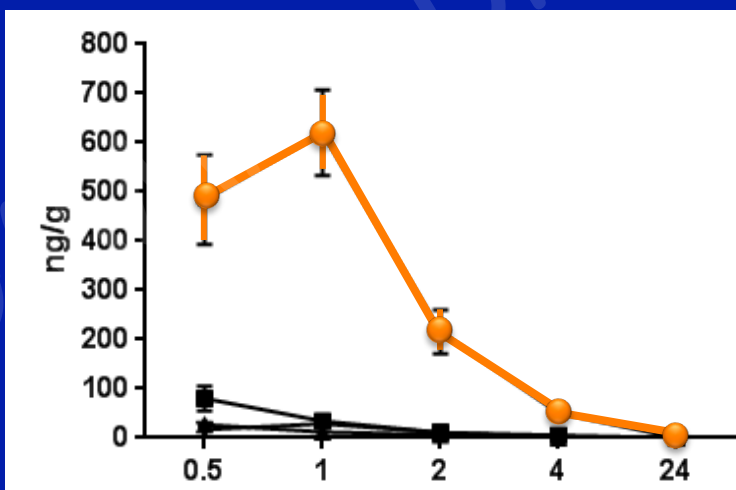
■ 5α-Dihydronestorone

▲ 3α,5α-Tétrahydronestorone

▼ 3β,5α-Tétrahydronestorone

◆ 20α-Dihydronestorone

Cerveau



Heures après administration

3 α ,5 α -tétrahydronestorone (THNES)

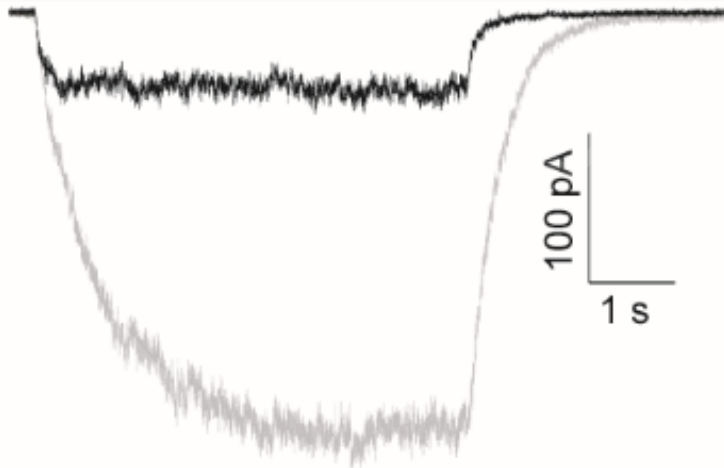
Effets sur des récepteurs GABA_A recombinants

Courant entrant évoqué par le GABA enregistré à partir de cellules WSS1 cells exprimant les sous-unités $\alpha 1\beta\gamma 2$ des récepteurs GABA_A (applications pendant 5 secondes; patch-clamp sur cellules)

Courant entrant évoqué

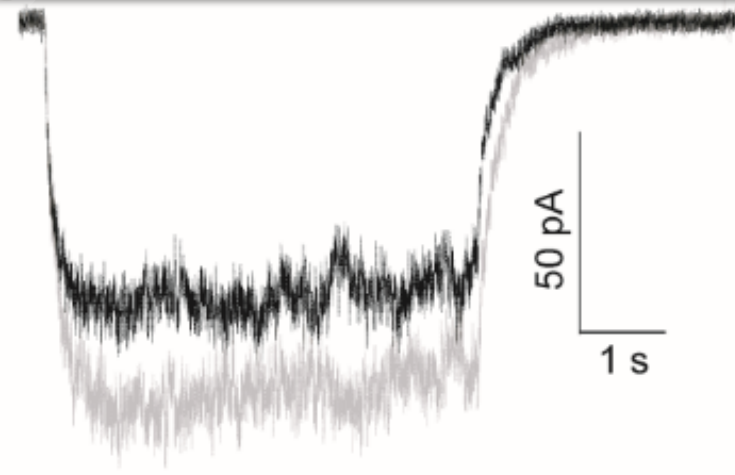
3 μ M GABA

3 μ M GABA + 100 nM THPROG



3 μ M GABA

3 μ M GABA + 100 nM THNES

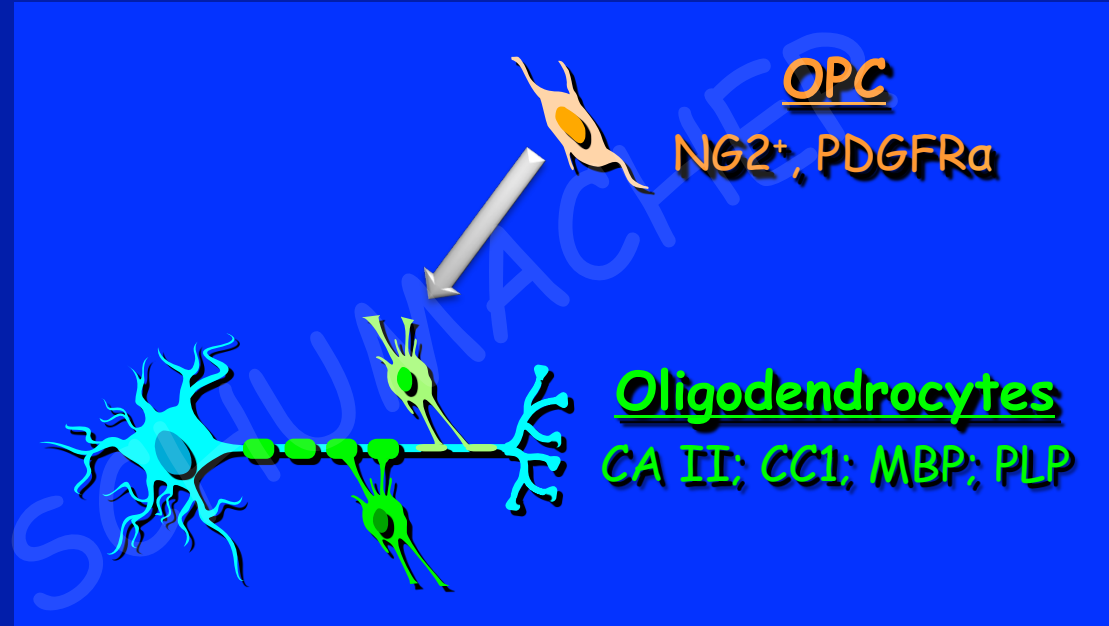
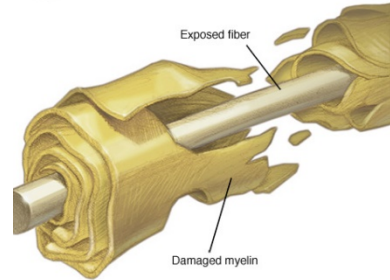


Dans le cerveau adulte la myéline peut régénérer (remyélinisation)

Axone myélinisé



Myéline endommagée
Sclérose en plaques,
Lésions traumatiques
Lésions ischémiques...



- De nouveaux oligodendrocytes myélinisants sont formés à partir de cellules progénitrices des oligodendrocytes (OPC).
- Dans la substance blanche, 10% des cellules sont des OPC.
- Stimuler la maturation des OPC en oligodendrocytes myélinisants reste un besoin médical non satisfait.

Nestorone: régénération de la myéline *in vivo*

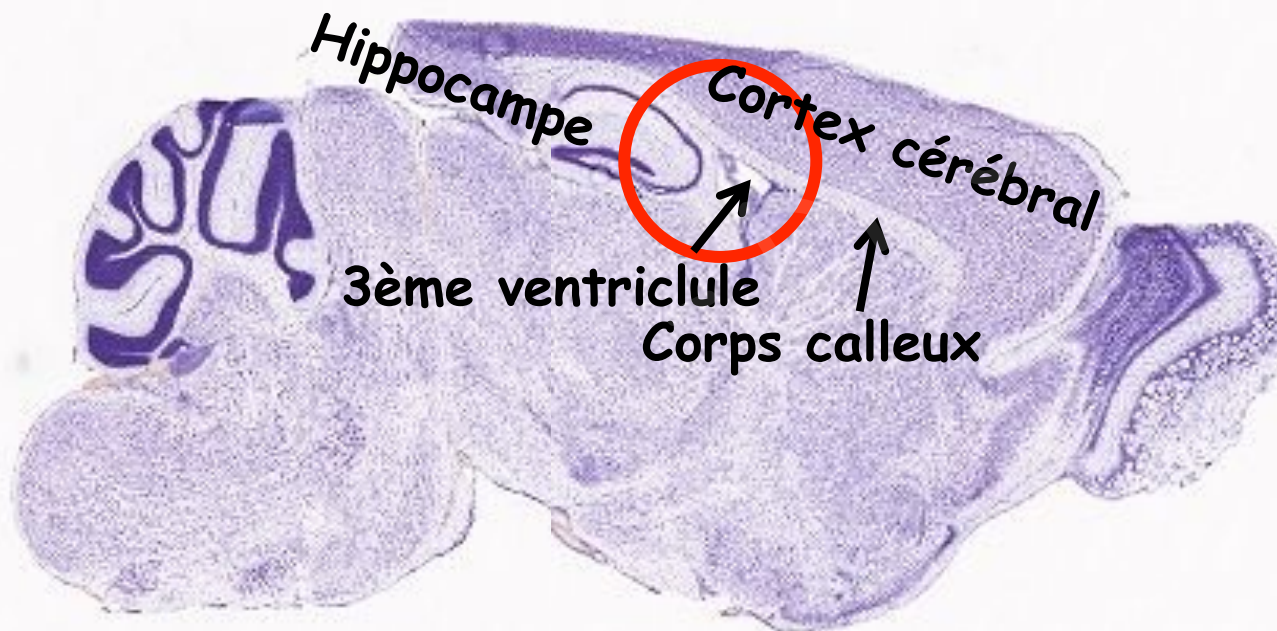
12 semaines de cuprizone (0.2%)

3 semaines

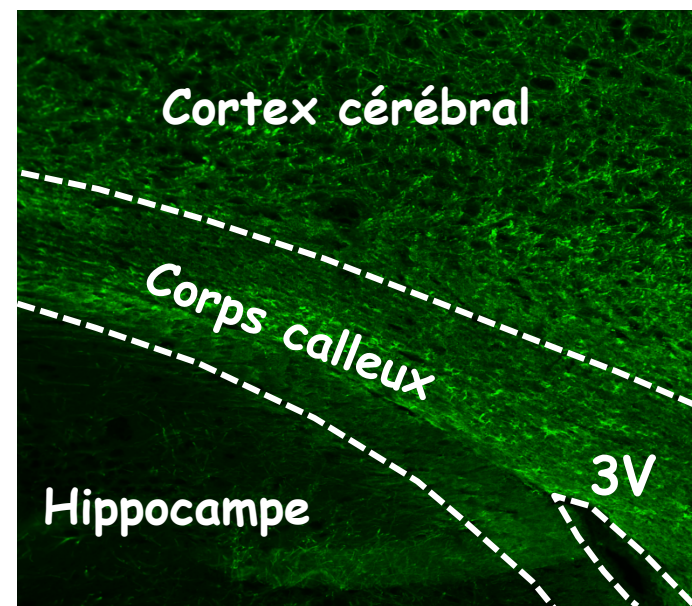
Souris femelle C57BL/6J
(âgées de 8 semaines)

Nestorone (Minipompes Alzet)
Progesterone (Implants Silastics)

Cerveau de souris



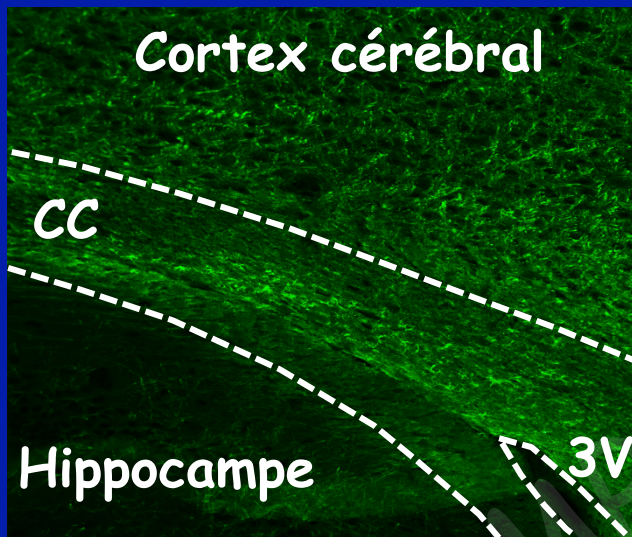
Immunomarquage de la myéline (MBP)



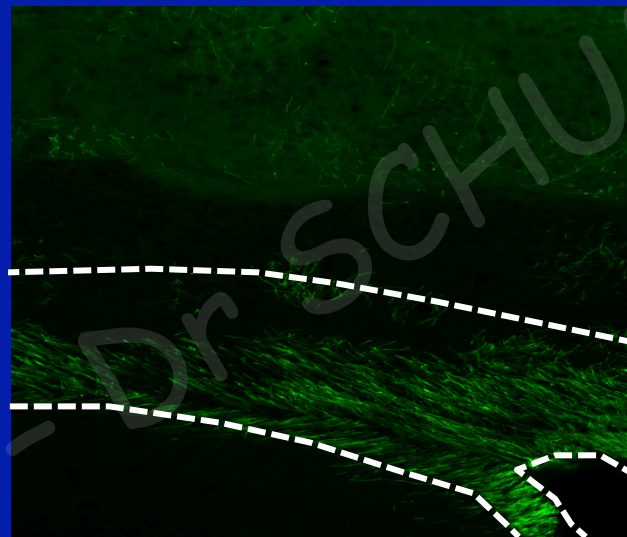
MBP = myelin basic protein (un marqueur spécifique de la myéline du SNC)

Immunomarquage de la myéline grâce à un anticorps dirigé contre la protéine basique de la myéline (MBP)

Témoin

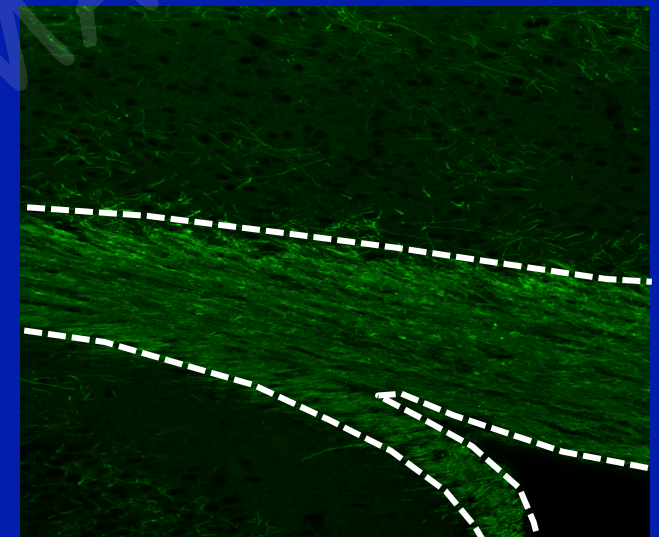


Cuprizone + placebo



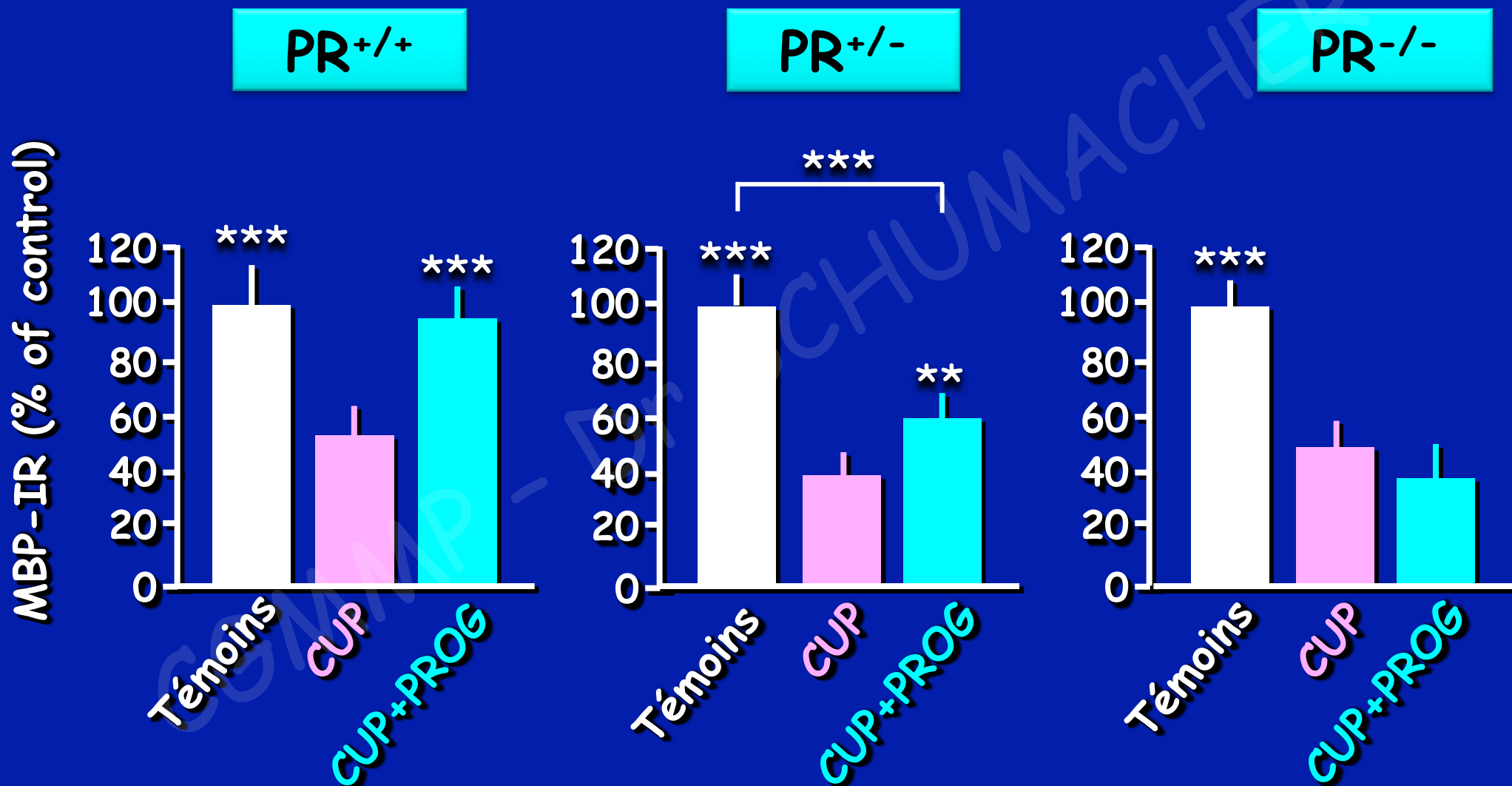
*12 semaines de cuprizone
suivies de 3 semaines
de placebo*

Cup + progestérone

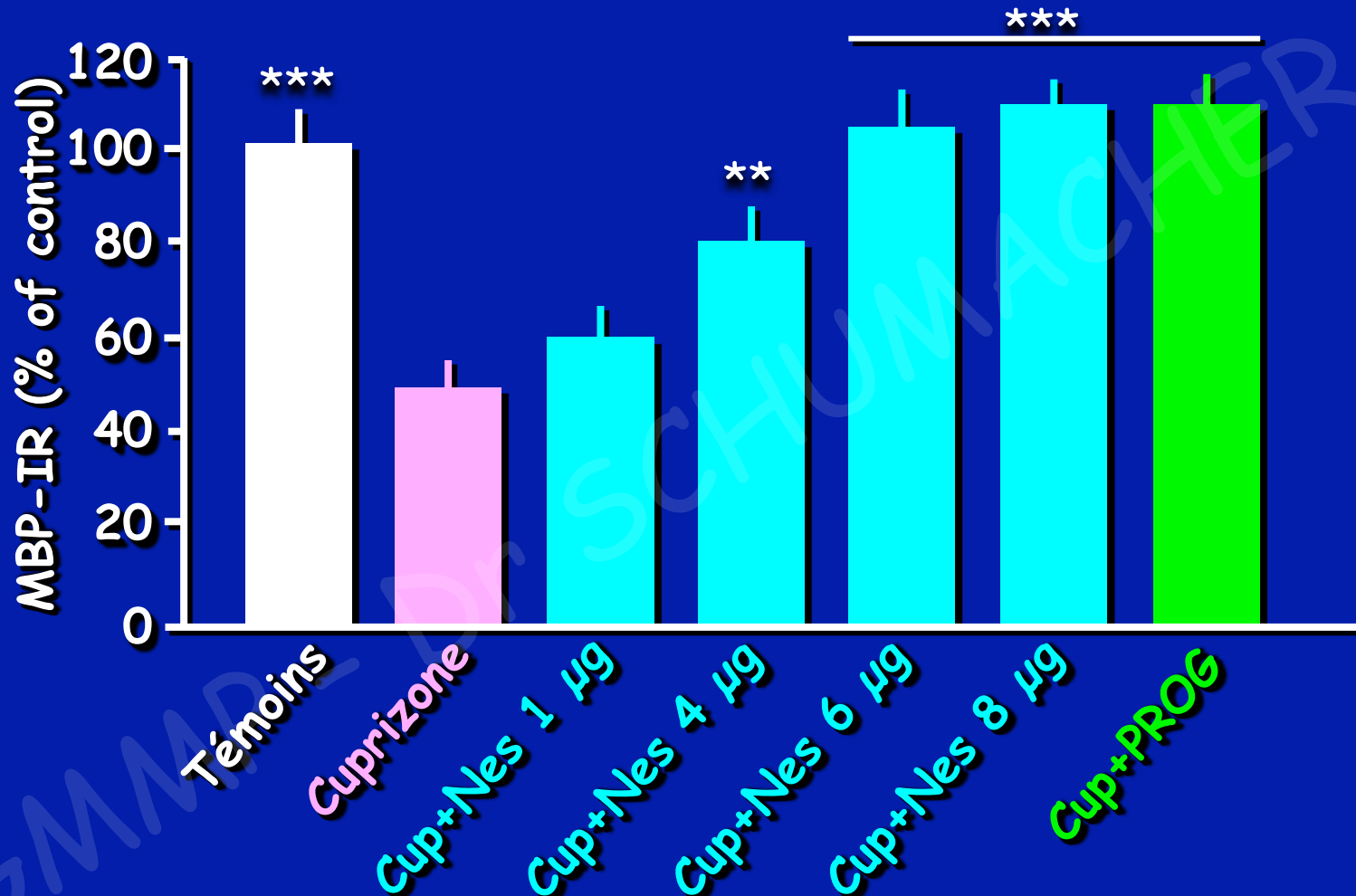


*12 semaines de cuprizone
suivies de 3 semaines
de progestérone
(Implants Silastics sous-cutanés)*

La progestérone ne stimule pas a remyélinisation chez des souris invalidées pour les récepteurs de la progestérone (PRKO)



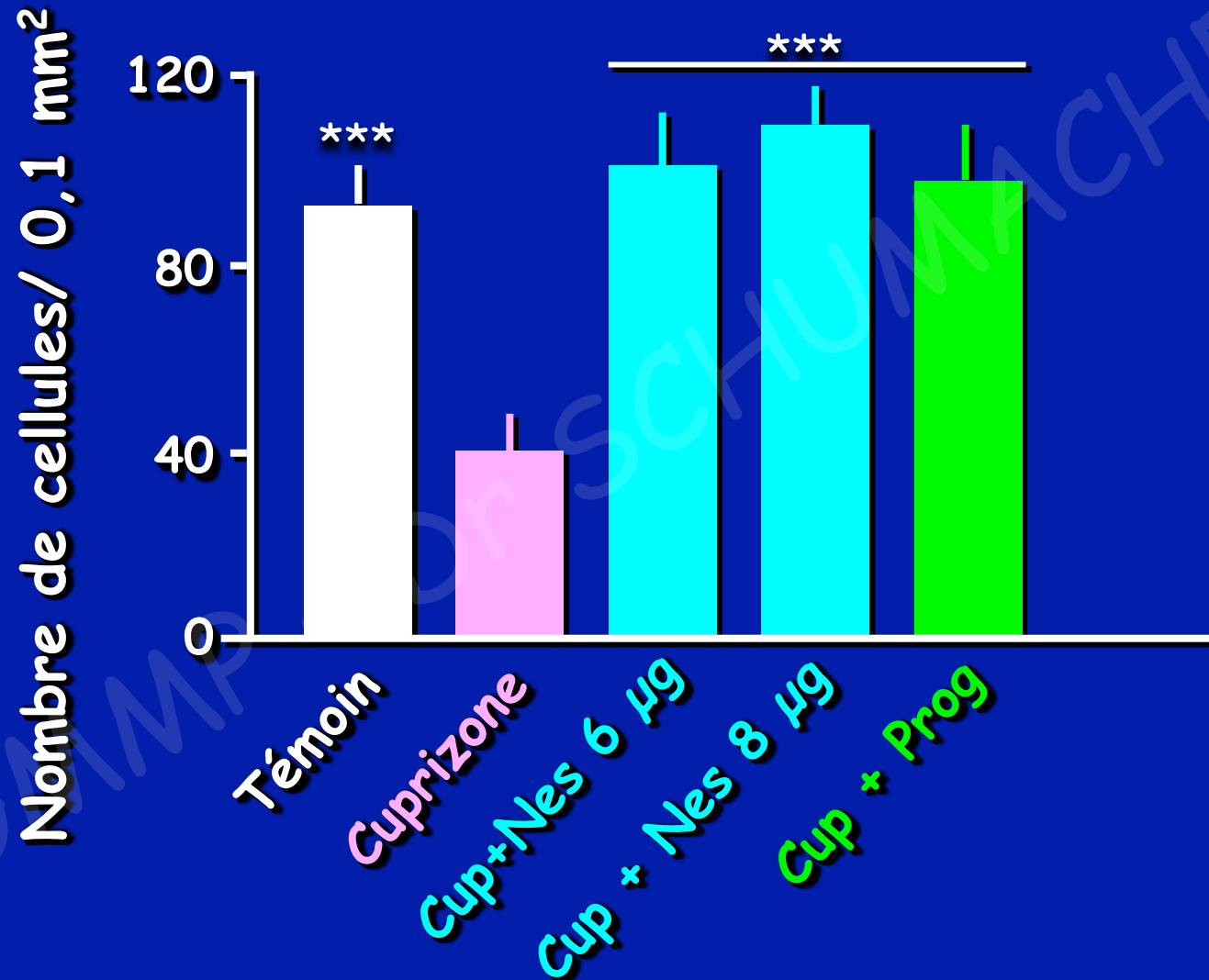
Immunomarquage de la myéline dans le corps calleux des souris



Dose contraceptive
(Femme: 200 µg/jour)

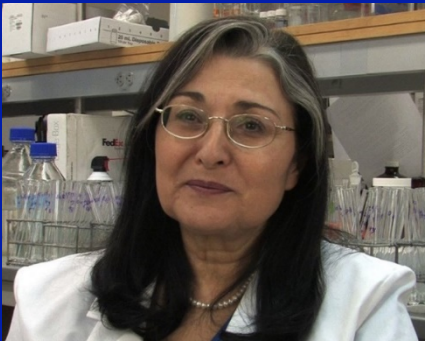
Dose stimulant la remyélinisation
(Femme 60 kg: 1200 µg/jour)

Nombre d'oligodendrocytes matures (CAII⁺) dans le corps calleux des souris femelles



La Nestorone: un progestatif contraceptif

- L'**Annovera**, un anneau intravaginal en silicone contenant la Nestorone (acétate de segestérone) et l'éthinylestradiol, offre une protection contraceptive pendant une année (approuvé la FDA en août 2018) (Population Council).



Dr. Régine Sitruk-Ware

Honorée par le magazine *TIMES* comme une des 50 personnes les plus influentes dans le secteur de la santé en 2018.

Essais cliniques de Phase 2 en cours (Population Council)

- Anneau intravaginal Nestorone + oestradiol pour la contraception féminine.
- Gel transdermique Nestorone + testostérone pour la contraception masculine.

Le rôle des récepteurs stéroïdiens dans la myélinisation pourrait avoir ses racines dans leur histoire évolutive

La myéline est apparue les vertébrés avec une mâchoire à charnière, facilitant la prédation et la fuite en augmentant la vitesse de conduction des axones

