

Progestérone naturelle et voies d'administration : que choisir ? Pour quelles femmes ?

Natural progesterone and administration routes: what to choose? For which women?

G. André*

La progestérone naturelle (PN) est sécrétée par les ovaires, le placenta et le système nerveux central (SNC) (neurohormone). Sa synthèse à l'identique a permis son utilisation en thérapeutique, mais elle doit être distinguée des progestatifs de synthèse aux propriétés pharmacologiques bien différentes. La confusion est malheureusement trop souvent faite dans la littérature.

La PN par voie orale ayant une biodisponibilité limitée, son administration a d'abord été intramusculaire. Dans les années 1980, la technique de la micronisation mise au point en France a rendu possible son administration per os (p.o.). D'autres voies ont été testées : vaginale, implant, injection sous-cutanée, rectale et transdermique. En pratique, les 2 modes d'administration dans le cadre d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) sont les voies orale et vaginale qui ont des indications et des effets très différents.

Avec le temps, les indications de la PN n'ont cessé de s'élargir : procréation médicalement assistée, traitement des fausses couches, prévention de la prématurité, insuffisance lutéale, métrorragies, syndrome prémenstruel, dysménorrhées, etc. En ce qui nous concerne, puisqu'il est ici uniquement question du THM, elle est associée à un estrogène (EG) pour prévenir une hyperplasie endométriale. Lors de la ménopause, elle peut aussi être administrée seule, nous le verrons, avec un effet positif sur le sommeil et les troubles vasomoteurs.

La progestérone naturelle pour les nuls

La PN, contrairement aux progestatifs de synthèse, a une affinité quasi exclusive pour le récepteur à la

progestérone (RP). Elle se lie au RP avec un effet positif, au récepteur des androgènes (effet anti-androgène faible, sans incidence clinique), a une affinité très faible pour le récepteur des glucocorticoïdes (sans qu'il y ait d'effet corticoïde-like démontré) et possède un effet anti-minéralocorticoïde (non négligeable, même s'il est de faible amplitude).

La PN a une particularité essentielle, un de ses métabolites, la tétrahydroprogestérone (THP), est dépourvu d'affinité pour le RP, mais est un modulateur sélectif pour le récepteur GABA-A avec un effet sur le SNC.

Ce point est fondamental, il distingue formellement la PN des autres progestatifs et de leurs métabolites qui n'ont aucun effet sur le récepteur GABA.

Le GABA-A est le système inhibiteur majeur du SNC. Les modulateurs positifs du GABA-A sont la THP, les barbituriques, les benzodiazépines et l'alcool. Le SNC possède l'équipement enzymatique nécessaire à la production de la THP à partir du cholestérol ou de la PN. La PN passe librement la barrière hémato-méningée. Elle est d'abord 5 α -réduite en prégnanolone, puis 3 α 5 α -réduite en THP (appelée aussi alloprogestérone). La 5 α -réduction première est une étape limitante au niveau du SNC au contraire de l'activité enzymatique 3 α très active. La conséquence au niveau du SNC est que la transformation de la PN plasmatique (phase lutéale ou PN administrée par voie vaginale ou cutanée) en THP sera réduite et sans effet GABAergique notable. Si, au contraire, c'est la progestérone 5 α -réduite qui pénètre dans le SNC, elle sera activement transformée en THP.

La particularité de la voie orale et du premier passage hépatique est une 5 α -réduction importante de la PN. Contrairement au foie, les muqueuses et la peau ont une activité en 5 α réductase réduite.

* Strasbourg ; vice-président du GEMVi.

La voie d'administration de la PN est essentielle : seule la voie orale s'accompagne d'un effet sur le SNC.

Administration de la progestérone naturelle seule

Dans quelles situations ?

La PN peut être utilisée dans plusieurs situations :

- en cas de contre-indication aux EG (hors cancer hormonodépendant) : HTA non contrôlée, cardiopathie sévère, accident thromboembolique, lupus, etc. ;
- la crainte des hormones et du THM concerne davantage les EG que la PN, son utilisation en fécondation in vitro (FIV) et dans certaines pathologies de la grossesse rassure les patientes ;
- certaines patientes ont opté pour la progestérone seule et rapportent un bénéfice en termes de qualité de vie (essentiellement par voie orale) : effet anxiolytique, sédatif, amélioration du bien-être ;
- les 2 premières indications de la PN p.o. sont les troubles du sommeil et les symptômes vasomoteurs.

Les troubles du sommeil

La PN, administrée seule, est sans effet sur le sommeil normal mais peut améliorer un sommeil perturbé par un environnement défavorable. Dans une étude randomisée, 300 mg/j administrés au coucher augmentent non seulement la durée du sommeil mais aussi sa qualité. Une phase remarquable dans l'architecture du sommeil est le sommeil lent profond caractérisé par des ondes lentes de grande amplitude (ondes delta). Ce sommeil est essentiel à la restauration nocturne des fonctions cérébrales, il efface la fatigue, c'est le sommeil réparateur. L'activation du récepteur GABA est nécessaire pour sa mise en place et son entretien. Cet effet sur le sommeil des ondes lentes est tout à fait particulier et en cela la PN diffère des hypnotiques traditionnels (benzodiazépines : diazépam, clorazépate, alprazolam, zolpidem, zopiclone) qui, certes, augmentent le temps de sommeil, mais induisent un sommeil artificiel avec réduction des ondes lentes. La conséquence est un sommeil non récupérateur, une tendance à la somnolence diurne, des troubles cognitifs et comportementaux... La PN, au contraire, apparaît comme un régulateur physiologique du sommeil.

◆ Le cas particulier des apnées du sommeil

La ménopause augmente la fréquence des apnées du sommeil alors que le THM exerce un effet favorable en réduisant leur survenue, mais il ne saurait être un traitement des apnées.

Les apnées répétées sont à l'origine d'une désaturation du sang en oxygène avec de sérieuses conséquences cardiométaboliques. Le danger est lié à la fréquence et surtout à la durée de l'apnée. Plus vite, un microréveil surviendra, plus vite l'apnée se terminera. Les hypnotiques, dont nous venons de parler, accentuent la profondeur du sommeil d'où un retard de survenue du microréveil et une aggravation des apnées du sommeil.

Qu'en est-il de la PN susceptible elle aussi de retarder un microréveil ? Nous disposons de moins de données mais en présence d'une femme ayant des apnées du sommeil reconnues et qui n'est pas appareillée, la prudence devrait conduire à éviter les fortes doses (rester à 100 mg/j) et peut-être à préconiser la voie vaginale ou la dydrogestérone, un isomère de la PN.

Les symptômes vasomoteurs

Les symptômes vasomoteurs (SVM), bouffées de chaleur et sueurs nocturnes, sont la première raison de la prise de THM chez les femmes récemment ménopausées. Des études contrôlées versus placebo ont montré que certains progestatifs et la PN étaient efficaces, efficacité, bien sûr, moindre que les EG qui demeurent le traitement de référence. La PN administrée le soir à 300 mg/j divise par 2 la fréquence et l'intensité d'un SVM, même sévère, versus placebo. Cet effet n'est pas encore bien compris. Il est comparable à celui observé avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

L'arrêt de la PN ne s'accompagne pas d'un rebond symptomatique. Au cours des semaines de sevrage, les patientes traitées par PN ressentent une perte de bénéfice très progressive. À la fin d'une période de sevrage de 4 semaines, le score SVM et le nombre journalier de symptômes restent significativement inférieurs à ce qui était observé avant le traitement. Cette absence de rebond à l'arrêt du traitement par la PN est tout à fait remarquable. À l'arrêt d'un THM classique, un rebond symptomatique est rapporté par 25 à 50 % des femmes. Il en est de même avec les antidépresseurs. La PN apparaît donc comme une alternative crédible au THM, notamment en présence d'un SVM sévère.

La progestérone naturelle associée à l'estradiol : le THM à la française

Tolérance et intolérance à la PN par voie orale

Il est impératif de prendre la PN le soir, par exemple au moment du brossage des dents. L'effet de somnolence survient en règle générale une demi-heure après la prise.

Certaines patientes ont l'habitude de lire au lit. En cas de lecture longue, il faut conseiller la prise de PN au début du dernier chapitre avec un verre d'eau.

Chez certaines patientes, une somnolence ou des vertiges peuvent se manifester le lendemain matin. Il y a un effet-dose, et repasser à une posologie plus faible (100 mg étant la posologie la plus faible) ou à la voie vaginale peut éviter ce désagrément.

Toutefois, un petit nombre de patientes sont réellement intolérantes à la PN même à faible dose (rêves oniriques, sensations ébrieuses, mal-être), dans ce cas, il faudra préférer la dydrogestérone ou la voie vaginale.

Prévention du cancer de l'endomètre

C'est la première justification de l'adjonction de la progestérone ou des progestatifs à l'estradiol. L'administration de la PN doit se faire avec un schéma et une posologie adaptés. La seule posologie figurant dans les RCP est 200 mg le soir au coucher 12 à 14 jours par mois. Cette posologie fait suite à l'étude PEPI où la sécurité endométriale de la PN est équivalente à celle de l'acétate de médroxyprogestérone. Pour s'affranchir des saignements de privation du schéma séquentiel (saignements toutefois moins fréquents avec la PN qu'avec les progestatifs), les femmes optent le plus souvent pour un traitement combiné avec une protection endométriale théoriquement supérieure (démontrée avec les progestatifs).

Le schéma très souvent utilisé en pratique courante est 100 mg de PN associés avec l'EG tous les jours ou 25 jours par mois, il n'y a pas d'hémorragie de privation ce qui convient à la plupart des femmes. L'étude française E3N a cependant montré un risque de cancer de l'endomètre significativement augmenté (HR = 1,80) après 4 ans de prise. Ce résultat pose la question de la sécurité endométriale de la PN telle qu'elle est habituellement utilisée dans

notre pays. Même s'il est possible que, chez certaines femmes, il y ait des différences d'absorption et de métabolisme de la PN, le problème est avant tout celui de l'observance et de la dose. Il faut reconnaître que la capsule de PN est relativement grosse et pas toujours facile à avaler. Cela conduit certaines femmes à une irrégularité des prises, voire à un abandon de la seule PN.

◆ Sur le plan pratique, quelques recommandations

Il convient d'expliquer aux femmes la nécessité impérative de la prise concomitante de la PN avec les EG et de vérifier à chaque consultation que la PN est bien prise régulièrement. Si elle ne l'est pas, il faut proposer la voie vaginale ou de la dydrogestérone (le comprimé est plus petit). De façon générale, la posologie de 200 mg mériterait d'être plus souvent prescrite, car la sécurité endométriale en serait renforcée.

Chez les patientes à risque de cancer de l'endomètre (obésité, SOPK, diabète...), il faudrait préconiser la capsule à 200 mg, l'effet protecteur étant dose-dépendant. La voie vaginale est également intéressante dans ces situations, la concentration de progestérone tissulaire utérine étant majorée par rapport à la voie orale.

Chez une femme qui souhaite des cycles réguliers lors d'un THM séquentiel avec la PN, il faut privilégier la voie vaginale (saignements inconstants et irréguliers avec la voie orale).

Le problème du cancer du sein

Disponible en France depuis plus de 40 ans, la PN est une prescription majoritaire pour plusieurs raisons :

- C'est une idée française et la PN est beaucoup plus prescrite dans notre pays qu'ailleurs.

- Cette extension a permis à l'étude E3N dès 2002 de montrer que le risque de cancer du sein n'était pas augmenté dans les 5 premières années de prescription d'un THM contenant de la PN ou de la dydrogestérone, et ce, contrairement à ce qui était observé avec les progestatifs de synthèse. La grande étude anglaise de Y. Vinogradova [1] a récemment confirmé ces données avec la dydrogestérone (la PN est très peu prescrite en Grande-Bretagne) : pas d'augmentation du risque dans les 5 premières années et pas d'augmentation significative du risque dans les 5 ans qui suivent l'arrêt du THM, pour un traitement pris plus de 5 ans au contraire des progestatifs de synthèse. Nous sommes obsédés

en France par le principe de précaution : ces résultats favorables avec la PN permettaient donc d'en conforter la prescription. Cela n'a pas été le cas dans d'autres pays où le rapport bénéfice/risque est perçu différemment : pays moins obsédés par le risque et davantage tournés vers le bénéfice (bénéfice osseux pour les progestatifs norstéroïdes et cardiométabolique pour la drospirénone).

◆ *Peut-on encore réduire ce risque ?*

La surveillance mammaire est essentielle : quel que soit le THM, les seins doivent rester souples, et la patiente ne doit ressentir aucune sensation de douleur ou de pesanteur mammaires.

L'apparition de mastodynies sous THM s'accompagne dans toutes les études d'une augmentation du risque de cancer du sein, le traitement doit alors être modifié.

Les douleurs mammaires avec la PN seule sont exceptionnelles et peu fréquentes avec les EG prescrits seuls, c'est leur association qui est responsable de ces douleurs mammaires. Un réajustement quotidien d'une prise de PN fantaisiste (irrégulière ou absente) peut d'ailleurs les faire apparaître. Les patientes l'ont bien compris, ce sont parfois ces symptômes douloureux qui ont conduit les femmes à espacer les doses pour retrouver un confort mammaire.

◆ *Comment retrouver un confort mammaire ?*

La première chose à faire est de diminuer la posologie des EG, mais un SVM peut réapparaître ce qui met le prescripteur dans l'embarras : augmenter la posologie de la PN à 200, voire 300 mg peut alors être une solution, comme nous l'avons vu précédemment.

L'équilibre EG/PN au niveau de la glande mammaire est subtil et la réaction des femmes n'est pas univoque : chez certaines, la réduction d'une posologie de PN antérieurement majorée peut restaurer le confort mammaire.

Chez certaines patientes, le passage à un traitement discontinu, 25 jours par mois, ou une administration 5 jours sur 7 peut apporter un bénéfice (réduction des tensions mammaires, mieux-être). Chez ces femmes, tout se passe comme s'il y avait un phénomène d'accumulation.

Une autre solution est de prescrire la PN en intra-vaginal avec un double impact :

➤ une diminution de la concentration de progestérone plasmatique (la PN passe mal à travers la muqueuse vaginale) qui ne se fait pas au détriment de la sécurité endométriale comme nous l'avons vu ;

➤ la PN circulante est alors peu 5 α -réduite. Un certain nombre d'études impliquent plus fortement les dérivés 5 α de la PN (produits en quantité avec la voie orale) dans la tumoro-genèse sans doute par une affinité majorée au niveau du récepteur membranaire PGRMC1 de la PN impliqué dans l'adhésion et la prolifération des cellules mammaires. Si ces données devaient être confirmées, la voie vaginale pourrait être une voie de "sécurité" et disposer d'une PN à libération prolongée par anneau vaginal pourrait être une voie d'avenir.

Conclusion

Deux points-clés : observance et traitement dissocié. Avec la PN, l'observance est capitale. Il n'existe pas en France de préparation prête à l'emploi, la PN est donc prise à part, en plus de l'EG. La capsule doit être avalée (mais elle est grosse) ou introduite par voie vaginale avec parfois un écoulement et un inconfort qui peuvent rebuter les patientes.

Il est essentiel d'expliquer et de réexpliquer aux patientes la nécessité de la prise quotidienne de PN concomitamment à celle des EG. La sécurité endométriale est à ce prix. Mais ce THM dissocié a un avantage : il permet d'adapter les schémas et les doses à chaque patiente. Le THM est un tout, difficile de dissocier la PN de l'EG. Avec un peu d'habitude, chacun pourra trouver la meilleure combinaison pour une patiente donnée. La voie orale grâce à son effet gabaergique permet au mieux cette adaptation : augmenter la dose pourra renforcer chez l'une un effet insuffisant des EG sur les SVM ; chez une autre, au contraire la majoration de la dose de PN permettra la diminution de la posologie estrogénique en cas de signes de surdosage sans perte du bénéfice symptomatique.

Loin des schémas prêts à l'emploi, majoritaires dans le monde, le THM à la française reste "un art". Il va dans le sens d'une médecine personnalisée vers laquelle la médecine moderne se dirige.

Il permet du sur-mesure pour le plus grand bénéfice des 4 % de femmes ménopausées françaises encore traitées. Ce faible pourcentage est consternant, il ne s'améliorera pas sans un effort d'enseignement et d'explication soutenu de la part des acteurs de la ménopause. ■

G. André déclare avoir des liens d'intérêts avec Besins et Mylan.

Référence bibliographique

1. Vinogradova Y et al. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020;371:m3873.

Pour en savoir plus...

- Stanczyk FZ et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013;34(2):171-208.
- Schumacher M, Baulieu EE. Neurosteroids: synthesis and functions in the central and peripheral nervous systems. *Ciba Found Symp* 1995;191:90-106;discussion 106-12.
- Caufriez A et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):E614-23.
- Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms--a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012;19(8):886-93.
- Africander D, Storbeck KH. Steroid metabolism in breast cancer: where are we and what are we missing? *Mol Cell Endocrinol* 2018;466:86-97.
- Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(1):103-11.
- Fournier A et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):535-43.
- Fournier A et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol* 2014;180(5):508-17.