

Nom du médicament	Progestérone micronisée par voie orale
Annexes nationales de médicaments	Annexe I
Catégorie thérapeutique	Hormone
Préparé par :	Jamie Kellar, RPh, BScHK, BScPhm, PharmD, Ph.D., doyenne associée (universitaire), Faculté de pharmacie Leslie Dan, Université de Toronto
Révisé par :	Tiana Tilli, BScH, PharmD, RPh Pharmacienne clinicienne et chargée de cours Faculté des sciences pharmaceutiques, Université de la Colombie-Britannique

PORTÉE DE L'EXAMEN

L'Ordre des naturopathes de l'Ontario (l'Ordre) a commandé cet examen des médicaments pour la progestérone micronisée par voie orale (PMO). Ce médicament a déjà été examiné en 2018 par le Drug Information and Resource Centre (DIRC) de l'Ordre des pharmaciens de l'Ontario, qui a depuis cessé ses activités. Plusieurs années se sont écoulées depuis l'examen initial. Par conséquent, de nouvelles publications scientifiques sont disponibles. À ce titre, l'Ordre a demandé une mise à jour de l'examen de la PMO.

MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN

Lors de la préparation du présent rapport, la présentation au DIRC et plusieurs bases de données en ligne sur les médicaments, des lignes directrices de pratique clinique et des publications scientifiques actuelles ont été examinées. L'accent a été mis sur les mises à jour et les changements depuis la présentation de 2018. Mme Jamie Kellar a rédigé le rapport initial, puis Mme Tiana Tilli l'a examiné de manière indépendante. Mme Tilli a fourni des renseignements supplémentaires, que Mme Kellar a intégrés pour assurer un examen approfondi et précis.

QUALIFICATIONS DES ÉVALUATRICES

Mme Jamie Kellar est vice-doyenne (universitaire) à la Faculté de pharmacie Leslie Dan de l'Université de Toronto. Elle est pharmacienne autorisée (partie A) en Ontario. Elle a obtenu un baccalauréat spécialisé en sciences de l'activité physique de l'Université de Guelph, suivi d'un baccalauréat spécialisé en pharmacie et d'un doctorat en pharmacie de l'Université de Toronto. Elle a obtenu son doctorat en éducation des professions de la santé de l'École d'éducation des professions de la santé de l'Université de Maastricht, aux Pays-Bas. Pour obtenir une description complète de l'expertise de Mme Kellar, veuillez consulter son CV.

Mme Tiana Tilli est pharmacienne clinicienne et chargée de cours à la Faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique. Elle est pharmacienne autorisée (partie A) en Ontario et en Colombie-Britannique. Elle a obtenu un baccalauréat spécialisé en sciences de la vie de l'Université Queen's, suivi d'un doctorat en pharmacie de l'Université de Toronto. Elle a effectué sa résidence en pharmacie canadienne agréée (ACPR) à l'Hôpital St. Michael's de Toronto. Pour obtenir une description complète de l'expertise de Mme Tilli, veuillez consulter son CV.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Ni Mme Kellar ni Mme Tilli n'ont de conflits d'intérêts à déclarer. Elles n'ont aucune relation antérieure ou continue avec l'Ordre des naturopathes de l'Ontario. Elles n'ont aucun lien financier, personnel ou professionnel avec des sociétés pharmaceutiques ou des fabricants de traitements hormonaux, et ne sont affiliées à aucun groupe consultatif associé à l'élaboration de lignes directrices sur la pratique clinique comprenant des recommandations relatives à l'utilisation des traitements hormonaux.

TERMINOLOGIE

« Progestatif » est le terme utilisé pour la catégorie générale des composés qui présentent une activité progestative, qui comprend le progestatif naturel (progestérone) et les progestatifs synthétiques (progestatifs). Les progestatifs couramment administrés en concomitance avec l'œstrogène chez les femmes ayant un utérus comprennent l'acétate de médroxyprogestérone

Progestérone micronisée par

(MPA), l'acétate de noréthindrone (NETA) et la progestérone micronisée par voie orale (PMO)¹. Le MPA et le NETA sont tous deux des progestatifs synthétiques, tandis que la PMO est bioidentique, ce qui signifie qu'elle est structurellement identique à la progestérone produite par le corps jaune.^{1,2}

VUE D'ENSEMBLE DE LA PROGESTÉRONE

La progestérone est une hormone stéroïde naturelle qui est cruciale pour les menstruations et la grossesse. Elle joue également un rôle dans le développement des seins, la régulation de l'humeur et le maintien de la densité osseuse². Bien que la progestérone soit principalement produite par les ovaires, elle est également produite par les glandes surrénales et, pendant la grossesse, le placenta².

La progestérone bioidentique est une hormone fabriquée en laboratoire qui est chimiquement identique à la progestérone naturellement produite par le corps jaune dans le corps humain². Santé Canada, la FDA et d'autres organismes de réglementation l'ont approuvée pour un usage commercial. Au Canada, la progestérone bioidentique est offerte sous forme de progestérone micronisée par voie orale (PMO) dans les produits de marque (p. ex., Prometrium®) et génériques (p. ex., Teva-progestérone)³.

POURQUOI LES PROGESTATIFS?

Les conditions associées à de faibles taux de progestérone nécessitent parfois la prise de progestatifs exogènes en complément. Dans ce cas, on peut leur prescrire une forme bioidentique de progestérone ou un progestatif synthétique conçu pour imiter l'effet de la progestérone dans l'organisme.

Pendant la périménopause et la ménopause, les progestatifs sont utilisés pour prévenir le risque accru de prolifération endométriale et de cancer de l'endomètre lié à un traitement œstrogénique sans opposition chez les femmes ayant un utérus intact⁴.

MÉCANISME D'ACTION

La progestérone est une hormone stéroïde naturelle qui induit des modifications sécrétoires dans l'endomètre, favorise le développement des glandes mammaires, détend les muscles lisses de l'utérus, bloque la maturation folliculaire et l'ovulation, et maintient la grossesse². Lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un programme de procréation médicalement assistée (PMA) pendant la phase lutéale, la progestérone favorise l'implantation de l'embryon².

VUE D'ENSEMBLE DES INDICATIONS DE LA PROGESTÉRONE BIOIDENTIQUE

La progestérone peut être utilisée pour traiter diverses affections. Elle a à la fois des indications « sur l'étiquette » et des utilisations « non indiquées sur l'étiquette ». Notamment, les utilisations « non indiquées sur l'étiquette » ne sont pas officiellement approuvées par la Food and Drug Administration ou Santé Canada. Cependant, il s'agit d'indications fondées sur des données probantes, ce qui signifie qu'il existe des études scientifiques qui soutiennent et guident leur utilisation.

INDICATIONS APPROUVÉES/ « SUR L'ÉTIQUETTE »

- *Hyperplasie de l'endomètre associée à l'œstrogénothérapie – prophylaxie⁴⁻⁶

Progestérone micronisée par

- Technique de procréation assistée, soutien de la phase lutéale^{4,5}
- Saignements utérins anormaux^{4,5}
 - Sans lien avec le cycle menstruel
- Aménorrhée secondaire – aide au diagnostic (« provocation par la progestérone »)^{4,5}

Indications d'utilisation – La seule indication approuvée sur l'étiquette de la progestérone micronisée par voie orale au Canada est la prophylaxie de l'hyperplasie de l'endomètre. Plus précisément, l'étiquetage canadien indique ce qui suit :

« Indiqué pour les femmes dont l'utérus est intact en complément d'un traitement postménopausique de remplacement de l'œstrogène pour réduire considérablement le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. »

INDICATIONS NON INDIQUÉES SUR L'ÉTIQUETTE

- Ménopause – symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes)⁴
- naissance prématurée spontanée, prévention^{4,5}
- Cardiopathie ischémique – aiguë induite par l'exercice⁴
- Épilepsie menstruelle⁴
- Ménorragie primaire⁴

INDICATIONS PROPOSÉES PAR L'ORDRE DES NATUROPATHES DE L'ONTARIO

1. Prophylaxie de l'hyperplasie de l'endomètre (en complément du traitement de remplacement de l'œstrogène chez les femmes, les hommes trans ou les personnes non binaires enregistrées à la naissance comme étant de sexe féminin, ayant un utérus intact)
2. Infertilité (due à des anomalies de la phase lutéale)
3. Soulagement des symptômes de la ménopause (symptômes vasomoteurs)

ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

La progestérone bioidentique est disponible en différentes formulations dans différents pays, y compris des capsules orales, des gels vaginaux et des médicaments à insérer dans le vagin⁴. Au Canada, la seule formulation approuvée par Santé Canada est la progestérone micronisée par voie orale, qui fait l'objet du présent examen.

Au Canada, la PMO est disponible sous forme de produit d'ordonnance sous le nom de marque Prometrium® et auprès de plusieurs fabricants de produits génériques^{3,6}. Chaque capsule contient 100 mg de progestérone micronisée⁶.

La progestérone micronisée par voie orale est généralement utilisée par voie orale, mais le comprimé a été administré par voie intravaginale. D'autres études sont nécessaires avant de recommander cette voie de façon systématique^{4,5,7}.

Selon les recommandations de la monographie, 200 mg ou moins de progestérone micronisée par voie orale peuvent être administrés une fois par jour, idéalement au coucher, car certains de ses métabolites sont associés à la somnolence⁸. Les doses plus élevées (c.-à-d. 300 mg) doivent être divisées; la plus grande quantité (200 mg) doit être administrée au coucher, tandis que la dose plus faible (100 mg) peut être administrée le matin, idéalement deux heures après

Progestérone micronisée par

le déjeuner⁶. Bien que recommandées dans la monographie, les doses fractionnées ne sont pas obligatoires. Une dose unique de 300 mg peut être administrée en toute sécurité au coucher et peut être souhaitable pour certaines patientes, en particulier si elle est utilisée pour améliorer le sommeil⁴.

Posologie de la prophylaxie de l'hyperplasie de l'endomètre associée à l'œstrogénothérapie :

- Cycliquement : 200 mg/jour par voie orale pendant 12 à 14 jours séquentiellement chaque mois, avec des œstrogènes conjugués⁴⁻⁶
 - L'étiquette canadienne indique : 200 mg par jour pendant les 14 derniers jours de traitement aux œstrogènes par cycle (c.-à-d. du jour 8 au jour 21 pour un cycle de 28 jours ou du jour 12 au 25 pour un cycle de 30 jours)⁶
 - L'étiquette canadienne recommande aux patientes traitées avec des doses élevées d'œstrogènes (équivalent à 1,25 mg d'œstrogènes conjugués ou plus) de recevoir 300 mg par jour pendant les 12 à 14 derniers jours du traitement aux œstrogènes.
 - Préféré dans la transition ménopausique tardive et postménopause précoce⁵
- Continuellement : 100 mg/jour par voie orale en mode continu
 - De préférence si ≥ 2 à 3 ans après la ménopause⁵

Posologie pour la technologie de procréation assistée (TPA), soutien de la phase lutéale :

Plusieurs régimes sont disponibles pour la TPA. Les données sur la voie d'administration et la dose les plus efficaces sont insuffisantes⁴. Les régimes possibles comprennent, sans s'y limiter :

- Administration vaginale de la capsule de 200 mg de PMO trois fois par jour à partir du jour du prélèvement des ovocytes et jusqu'à 12 semaines de gestation⁵.

Posologie pour la ménopause – symptômes vasomoteurs

- 300 mg par voie orale tous les soirs; réévaluer périodiquement pour déterminer la nécessité d'une utilisation continue^{1,4}.

EFFICACITÉ

Les indications proposées pour la progestérone micronisée par voie orale demandées par l'Ordre sont-elles étayées par la littérature?

☐ Oui (toutes), ☒ Oui (certaines), ☐ Non (données non concluantes), ☐ Non (données non disponibles)

Prophylaxie de l'hyperplasie de l'endomètre associée à l'œstrogénothérapie

La progestérone micronisée par voie orale est approuvée par Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des femmes dont l'utérus est intact en complément du traitement de remplacement des œstrogènes postménopausiques afin de réduire considérablement le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre⁴⁻⁶.

L'œstrogénothérapie peut porter sur les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause ou à l'aménorrhée secondaire.

Progestérone micronisée par

Recommandations des lignes directrices (North American Menopause Society)¹

- Chez les femmes ayant un utérus et présentant des symptômes associés à la ménopause, un traitement associant œstrogènes et un progestatif ou un complexe œstrogénique sélectif tissulaire (œstrogènes conjugués équins et bazédoxifène) devrait être utilisé pour prévenir l'hyperplasie endométriale et le cancer. Cette recommandation est étayée par des données probantes solides et cohérentes (niveau 1)^{1,4}.
- L'innocuité du traitement par progestatif seul n'a pas été évaluée dans des études à long terme⁴.
- L'hormonothérapie devrait être individualisée et réévaluée périodiquement pour déterminer la nécessité d'une utilisation continue; fondée principalement sur le consensus et l'opinion d'experts⁴.

Technologie de procréation assistée (TPA) : soutien à la phase lutéale

Le remplacement ou la supplémentation en progestérone dans le cadre de la technologie de procréation assistée (TPA) pour les patientes infertiles qui présentent une carence en progestérone est étayé par des données probantes⁴. Plusieurs petites études ont démontré des taux de conception encourageants avec le traitement à la progestérone pour l'insuffisance de la phase lutéale⁴.

L'administration vaginale d'une formulation orale de progestérone micronisée peut soutenir efficacement la phase lutéale et offre une plus grande biodisponibilité du composant actif au niveau de l'endomètre par rapport aux autres voies d'administration (p. ex., IM, orale)⁹. Une méta-analyse comparant 50 mg de progestérone intramusculaire à la progestérone vaginale, soit 200 mg de progestérone micronisée trois fois par jour ou 90 mg de progestérone en gel par jour, a révélé des taux similaires de grossesse clinique et de grossesse en cours entre les deux voies d'administration, avec des taux de fausses couches plus faibles non statistiquement significatifs associés à l'utilisation intravaginale^{10,11}.

Traitement des symptômes de la ménopause – symptômes vasomoteurs

L'hormonothérapie, avec des œstrogènes seuls pour les femmes symptomatiques sans utérus et un traitement associant œstrogènes et un progestatif ou un complexe œstrogénique sélectif tissulaire pour les femmes symptomatiques ayant un utérus, est l'étalon-or pour le traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause (niveau 1)¹. Une autre approche utilisant la progestérone micronisée par voie orale à 300 mg par nuit a permis de réduire les scores quotidiens moyens des symptômes vasomoteurs par rapport au placebo¹. Un petit essai randomisé à double insu (n = 133) a révélé que les scores quotidiens moyens des symptômes vasomoteurs étaient meilleurs avec la progestérone par rapport au placebo (réductions moyennes de 10,0 [IC à 95 %, -12,0 à -8,1] par rapport à 4,4 [IC à 95 %, -6,6 à -2,2] pour la progestérone par rapport au placebo, respectivement)¹².

Recommandations des lignes directrices (North American Menopause Society)¹

- Chez les femmes symptomatiques ayant un utérus, il faut utiliser un traitement associant des œstrogènes et un progestatif ou un complexe œstrogénique sélectif tissulaire (œstrogènes équins conjugués plus bazédoxifène) pour se protéger contre l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre; fondée sur des données probantes solides et cohérentes (niveau 1)^{1,4}.

Progestérone micronisée par

- La progestérone micronisée à 300 mg par nuit diminue significativement les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) par rapport au placebo et améliore le sommeil. Les progestatifs synthétiques ont également montré des avantages pour les symptômes vasomoteurs dans certaines études. Aucun résultat d'étude à long terme n'est disponible, et l'utilisation de progestatifs sans œstrogène pour l'une ou l'autre indication est non indiquée sur l'étiquette. (Niveau II)¹.
- L'hormonothérapie devrait être individualisée et réévaluée périodiquement pour déterminer la nécessité d'une utilisation continue; fondé principalement sur le consensus et l'opinion d'experts^{1,4}.

Recommandations des lignes directrices (lignes directrices de NICE)¹³

Hormonothérapie d'affirmation de genre : utilisation antérieure

- Assurez-vous que les hommes trans ou les personnes non binaires enregistrées à la naissance comme étant de sexe féminin qui ont déjà suivi une hormonothérapie d'affirmation de genre et qui présentent des symptômes associés à la ménopause peuvent en discuter avec un professionnel de la santé spécialisé en ménopause¹³.

Le comité des lignes directrices de NICE a noté un manque de données probantes sur l'utilisation de l'HTS chez les hommes trans et les personnes non binaires enregistrées à la naissance comme étant de sexe féminin qui ont suivi une hormonothérapie d'affirmation de genre dans le passé. Par conséquent, on ne sait pas si un traitement hormonal antérieur pourrait influencer le choix de l'HTS ou si l'administration de l'HTS à une personne ayant déjà reçu une hormonothérapie modifierait les risques pour sa santé. Le comité des lignes directrices de NICE recommande que de nouvelles recherches soient menées sur l'incidence de l'HTS sur les résultats de santé des hommes trans et des personnes non binaires enregistrées à la naissance comme étant de sexe féminin, qui couvrent les personnes qui n'ont jamais reçu d'hormonothérapie d'affirmation de genre, ou qui l'ont déjà reçue, mais qui ne la reçoivent actuellement¹³.

INNOCUITÉ

Le profil général de sécurité de la progestérone est favorable pour la plupart des personnes lorsqu'elle est utilisée par voie orale conformément à la prescription². Elle a été utilisée en toute sécurité dans de nombreux essais cliniques ayant duré au plus 3 ans². De plus, des études ont montré que la progestérone micronisée par voie orale pourrait être plus sûre que les progestatifs synthétiques tels que l'acétate de médroxyprogestérone (MPA)^{14,15}. Par exemple, une revue réalisée par Jiang et ses collègues montre que la PMO ne modifie pas la plupart des taux de lipides et ne diminue pas les effets bénéfiques des œstrogènes sur le métabolisme des lipoprotéines¹⁶. Une autre étude menée par Panay et ses collègues a comparé le risque de thromboembolie veineuse (TEV) chez des patientes traitées par le produit oral combiné 17β-estradiol/progestérone micronisée (E2/P4) et celles traitées par des régimes à base d'œstrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone (ŒCÉ/MPA) et a constaté que celles traitées par E2/P4 présentaient un risque de TEV significativement plus faible que celles traitées par ŒCÉ/MPA oral, ce qui suggère que le risque d'événements thrombo-emboliques pourrait être plus faible avec la PMO qu'avec les progestatifs synthétiques¹⁵. Une étude française a révélé que le risque de cancer du sein

Progestérone micronisée par

envahissant était plus faible chez les patientes recevant des associations œstrogène/progestérone que chez celles traitées par œstrogène/progestatif ou œstrogène seul¹⁴.

Bien que la PMO soit relativement sûre, tous les médicaments présentent des risques et des effets indésirables potentiels.

Effets indésirables

Par voie orale (pourcentages déclarés lors d'une utilisation en association ou en cycle avec des œstrogènes conjugués) :

>10 %⁴⁻⁶ :

- Douleurs abdominales (20 %)
- Ballonnements (12 %)
- Douleur à la palpation mammaire (27 %)
- Mastalgie (6 % à 16 %)
- Anomalie des voies urinaires (11 %)
- Infection virale (12 %)
- Dépression (19 %)
- Étourdissements (15 % à 24 %)
- Céphalées (16 % à 31 %)
- Douleur musculo-

squelettique (12 %)

1 % à 10 %⁴⁻⁶ :

- Douleur thoracique (7 %)
- Acné (5 %)
- Cholécystectomie (2 %)
- Constipation (3 %)
- Diarrhée (7 % à 8 %)
- Nausées et vomissements (5 à 8 %)
- Carcinome du sein (2 %)
- Écoulement vaginal (10 %)
- Anxiété (8 %)
- Fatigue (8 %)
- Irritabilité (8 %)
- Toux (8 %) fréquence non définie⁴
- Infarctus myocardique aigu
- Thrombose veineuse profonde
- Embolie pulmonaire
- Accident vasculaire cérébral
- Démence

Contre-indications à l'utilisation de la progestérone

Il existe certaines contre-indications et mises en garde associées à la progestérone :

Progestérone micronisée par

- allergie ou hypersensibilité à la progestérone, au soya, aux arachides ou à l'huile d'arachide, ou à tout ingrédient du produit^{5,6 4}
- dysfonction ou maladie hépatique⁴⁻⁶
- antécédents personnels de néoplasie connue ou soupçonnée tributaire des œstrogènes ou des progestatifs (p. ex., cancer du sein ou l'endomètre)⁴⁻⁶
- hyperplasie de l'endomètre⁶
- saignements vaginaux anormaux inexplicables⁴⁻⁶
- grossesse avérée ou soupçonnée⁴⁻⁶
- antécédents ou présence d'une affection résultant d'une thromboembolie artérielle (par exemple, un accident vasculaire cérébral, un infarctus myocardique, une coronaropathie) ou antécédents ou présence d'une thromboembolie veineuse (par exemple, une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire), ou thrombophlébite en cours^{4,6}
- migraine classique⁶
- perte partielle ou complète de la vue imputable à une maladie des vaisseaux oculaires⁶

Étude Women's Health Initiative et mises en garde

L'étude Women's Health Initiative (WHI) est le plus vaste essai randomisé et contrôlé (ERC) d'hormonothérapie chez des femmes âgées de 50 à 79 ans à ce jour. Elle a examiné les avantages et les risques pour la santé de la thérapie associant des œstrogènes (œstrogènes équin conjugués) à un progestatif (acétate de médroxyprogestérone) (n = 16 608) et de la thérapie à l'œstrogène seul (n = 10 739) pour la prévention des maladies cardiaques, du cancer du sein et colorectal et de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées⁶.

Dans le volet associant des œstrogènes et un progestatif, on a noté une augmentation du risque d'infarctus myocardique (IM), d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein envahissant, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde chez les femmes ménopausées ayant pris des œstrogènes conjugués équin (ŒCE, 0,625 mg/jour) et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans, par rapport à celles du groupe placebo⁶.

Dans le volet œstrogénothérapie seule, on a noté une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde chez les femmes hystérectomisées ayant reçu seulement des ŒCE (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans, par rapport à celles du groupe placebo⁶.

De plus, dans l'étude Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) portant sur l'administration d'un traitement associant des œstrogènes et un progestatif, un risque accru de démence probable a été observé chez les femmes ménopausées de 65 ans et plus⁶.

D'après les résultats de l'essai de la Women's Health Initiative (WHI), la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada ont produit un encadré pour toutes les progestérone bioéquivalentes et de tous les progestatifs synthétiques.

Progestérone micronisée par

Précautions et mises en garde graves de Santé Canada

D'après les résultats de ces études, les éléments suivants devraient être sérieusement pris en considération au moment de la prescription⁶ :

- Les œstrogènes avec ou sans progestatifs ne devraient pas être prescrits pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires ou de la démence.
- Les œstrogènes avec ou sans progestatifs devraient être prescrits à la dose efficace la plus faible pour l'indication approuvée.
- Les œstrogènes avec ou sans progestatifs devraient être prescrits pour la période la plus courte possible pour l'indication approuvée.

Mise en garde – Food and Drug Administration, États-Unis

De même, selon l'encadré américain :

Troubles cardiovasculaires et démence probable

Un traitement associant des œstrogènes à un progestatif ne devrait pas être utilisé pour prévenir les maladies cardiovasculaires ou la démence. La sous-étude associant des œstrogènes et un progestatif de la Women's Health Initiative (WHI) a signalé des risques accrus de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus myocardique chez les femmes ménopausées (50 à 79 ans) ayant pris quotidiennement des œstrogènes conjugués oraux (ŒCÉ) (0,625 mg) associés à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) (2,5 mg) pendant 5,6 ans, par rapport à celles du groupe placebo⁴.

L'étude auxiliaire WHI Memory Study (WHIMS) portant sur l'administration d'un traitement associant des œstrogènes et un progestatif a signalé un risque accru de développer une démence probable chez les femmes ménopausées âgées de 65 ans et plus ayant pris quotidiennement des ŒCÉ (0,625 mg) associés à la MPA (2,5 mg) pendant 4 ans, par rapport à celles du groupe placebo. On ne sait pas si ce résultat s'applique aux femmes ménopausées plus jeunes⁴.

Cancer du sein

La sous-étude associant des œstrogènes et un progestatif de la WHI a également démontré un risque accru de cancer du sein envahissant. En l'absence de données comparables, ces risques devraient être présumés similaires pour d'autres doses d'ŒCÉ et de MPA, ainsi que pour d'autres combinaisons et formes posologiques d'œstrogènes et de progestatifs. Le traitement associant des œstrogènes et un progestatif devrait être prescrit aux doses efficaces les plus faibles et pour la durée la plus courte en fonction des objectifs du traitement et des risques pour chaque femme⁴.

Problèmes avec les mises en garde graves/encadrés

Après l'émission des encadrés mentionnés ci-dessus, il y a eu une diminution significative de l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive, ce qui a entraîné des symptômes ménopausiques chez de nombreuses femmes¹.

Ces dernières années, de plus en plus de critiques ont été formulées à l'encontre de l'étude WHI, estimant que ses résultats avaient été trop généralisés, ce qui a eu une incidence

Progestérone micronisée par

négative sur les soins de santé prodigués aux femmes. Par exemple, l'étude WHI a utilisé de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), qui est un progestatif synthétique, et non une progestérone bioidentique, mais les étiquettes de mise en garde ont été appliquées sur toutes les formes de progestérone. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires, des études récentes suggèrent que la progestérone micronisée par voie orale pourrait ne pas présenter les mêmes risques que les progestatifs synthétiques, en particulier en ce qui concerne les risques cardiovasculaires et de cancer du sein¹⁴⁻¹⁶.

De plus, l'étude WHI a inclus des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, les risques étant plus prononcés chez les femmes ménopausées plus âgées (65 ans et plus) que chez les femmes plus jeunes. Par conséquent, le traitement associant des œstrogènes à la progestérone micronisée par voie orale pourrait être sans danger chez les femmes plus jeunes, avec un risque moins élevé que celui signalé dans l'étude WHI. De plus, l'étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité pour les symptômes vasomoteurs. Par conséquent, l'étude a inscrit un nombre limité de femmes présentant des symptômes vasomoteurs gênants qui étaient âgées de moins de 60 ans ou dont la ménopause avait commencé depuis moins de 10 ans, ce qui est le groupe de femmes pour lesquelles l'hormonothérapie est principalement indiquée¹.

Les lignes directrices du National Institute of Health and Care Excellence (NICE) sur la ménopause incluent une déclaration dans la mise à jour de 2024 selon laquelle « dans l'ensemble, il est peu probable que l'espérance de vie change avec l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive combinée » chez les personnes âgées de 45 ans ou plus¹³. De même, une analyse des effets de l'hormonothérapie chez les femmes âgées de 50 à 59 ans provenant de la WHI a révélé que les avantages globaux l'emportaient sur les risques potentiels, y compris pour la mortalité toutes causes confondues. Bien que la WHI n'ait pas été alimentée pour les analyses de sous-ensembles liées à l'âge, ces estimations mettent en évidence les limites des encadrés⁸.

Mises en garde et précautions générales pour l'utilisation de progestatifs

Cancer du sein :

- Les œstrogènes avec ou sans progestatif pour la prise en charge des symptômes de la ménopause peuvent être associés à un risque accru de cancer du sein. Le risque de cancer du sein chez les patientes ménopausées sous hormonothérapie peut dépendre du type d'œstrogène ou de progestatif, de la dose, du moment du début du traitement, de la durée du traitement, de la voie d'administration et des caractéristiques individuelles de la patiente⁴.

Dépression du SNC :

- La progestérone par voie orale peut causer une dépression du SNC, ce qui peut altérer les capacités physiques ou mentales. Les patientes doivent être mises en garde contre les tâches qui demandent de la vigilance mentale (p. ex., utiliser de la machinerie, conduire)⁴.

Endométriose :

- Les œstrogènes peuvent exacerber l'endométriose. Une transformation maligne d'implants endométriaux résiduels a été signalée après une hystérectomie associée à une œstrogénothérapie non compensée. Envisager d'ajouter un progestatif chez

Progestérone micronisée par

les patientes atteintes d'endométriose résiduelle après une hystérectomie⁴.

Rétention d'eau :

- Peut causer une rétention d'eau; utiliser avec prudence chez les patientes atteintes de maladies qui peuvent être exacerbées par la rétention d'eau, y compris l'asthme, l'insuffisance cardiaque ou rénale, l'épilepsie et la migraine⁴.

Thrombose rétinienne :

- Interrompre l'examen en cas de perte de vision soudaine, partielle ou complète, d'apparition soudaine de proptose, de diplopie ou de migraine; cesser définitivement si un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétiniennees sont observés à l'examen⁴.

Maladie cardiovasculaire :

- Dans les études de la Women's Health Initiative, un risque accru de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus myocardique a été observé chez les patientes prenant des œstrogènes conjugués associés à la médroxyprogestérone. Parmi les autres facteurs de risque, mentionnons le diabète sucré, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le lupus érythémateux disséminé, l'obésité, le tabagisme et/ou les antécédents de thromboembolie veineuse (TEV). Gérer adéquatement les facteurs de risque; cesser immédiatement si des effets cardiovasculaires indésirables surviennent ou sont soupçonnés⁴.

Démence :

- Le risque de démence peut augmenter avec le traitement associant un progestatif à l'œstrogène s'il commence à 65 ans ou plus¹³.

Diabète :

- Peut altérer la tolérance au glucose, bien qu'aucun effet nocif sur le contrôle de la glycémie ne soit signalé. Faire preuve de prudence avec les patientes diabétiques. Avant le traitement, tenir compte de l'âge, des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques chez les patientes ayant déjà reçu un diagnostic de diabète⁴.
- Le risque de développer un diabète de type 2 n'augmente pas avec l'utilisation d'un

progestatif associé à l'œstrogène¹³.

Chirurgie :

- Dans la mesure du possible, cesser les progestatifs en association avec des œstrogènes au moins 4 à 6 semaines avant une chirurgie non urgente associée à un risque accru de thromboembolie ou pendant les périodes d'immobilisation prolongée⁴.

RAPPELS DE MÉDICAMENTS

Aucun à l'heure actuelle (selon la Base de données sur les rappels et les avis de sécurité de Santé Canada)

PLACE DANS LA THÉRAPIE : LIGNES DIRECTRICES DE PRATIQUE CLINIQUE

Progestérone micronisée par

Énoncé de position de la North American Menopause Society (NAMS) (mise à jour de 2022)¹

- L'hormonothérapie (c.-à-d. œstrogène seul chez les femmes sans utérus, œstrogène-progestatif ou complexe œstrogénique sélectif tissulaire [TSEC] chez les femmes ayant un utérus) est le traitement le plus efficace pour les symptômes vasomoteurs (SVM) et le syndrome génito-urinaire de la ménopause et il a été démontré qu'elle prévient la perte osseuse et les fractures. Pour les femmes symptomatiques ayant un utérus, le traitement associant des œstrogènes et un progestatif ou le TSEC protège contre la néoplasie de l'endomètre.
 - Les risques de l'hormonothérapie varient selon le type, la dose, la durée d'utilisation, la voie d'administration, le moment de l'initiation et l'utilisation d'un progestatif; par conséquent, le traitement doit être individualisé à l'aide des meilleures données probantes disponibles pour maximiser les avantages et minimiser les risques, avec une réévaluation périodique pour évaluer la nécessité d'une utilisation continue. L'HTS devrait être individualisée en fonction de l'âge, des risques pour la santé et des objectifs personnels de la femme. La prise de décisions partagée devrait être utilisée lors de la formulation, de la voie d'administration et de la dose d'hormonothérapie, avec un ajustement adapté au soulagement des symptômes, aux événements indésirables et aux préférences des patientes.
- Pour les femmes âgées de moins de 60 ans ou dont la ménopause a commencé depuis moins de 10 ans et qui ne présentent aucune contre-indication, le rapport avantages-risques est favorable pour le traitement des SVM gênants et la prévention de la perte osseuse.
- Chez les femmes qui commencent l'hormonothérapie plus de 10 ans après le début de la ménopause ou qui sont âgées de plus de 60 ans, le rapport avantages-risques semble moins favorable en raison des risques absolus plus élevés de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de thromboembolie veineuse et de démence.
- L'estradiol transdermique associé à la progestérone micronisée par voie orale est préférable pour réduire le risque de caillot et d'accident vasculaire cérébral.
- L'hormonothérapie est sans danger pour les femmes âgées de moins de 60 ans ou dont la ménopause a commencé depuis moins de 10 ans si elles n'ont pas de contre-indications.
- La progestérone micronisée diminue considérablement les SVM (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) et améliore le sommeil. Aucun résultat d'étude à long terme n'est disponible, et l'utilisation de progestatifs sans œstrogène pour l'une ou l'autre indication est non indiquée sur l'étiquette.

Exigences en matière de surveillance

Technologie de procréation assistée (TPA) : soutien à la phase lutéale

- Infertilité (technologie de procréation assistée) : Progestérone sérique, en particulier avec administration intravaginale, pour assurer une bonne préparation et un soutien de l'endomètre pendant la phase lutéale⁸. La mesure de la progestérone urinaire peut être un marqueur de l'activité lutéale.

Ménopause (prophylaxie de l'hyperplasie de l'endomètre et symptômes vasomoteurs) :

Au départ (avant l'hormonothérapie combinée)⁸

Évaluer le risque de base de cancer du sein et de maladie cardiovasculaire (MCV). Approches

Progestérone micronisée par

possibles :

- Cancer du sein : [Évaluation du risque de cancer du sein IBIS](#)
 - Faible risque (<1,67 %) : hormonothérapie acceptable
 - Risque intermédiaire (1,67 à 5 %) : prudence
 - Risque élevé (>5 %) : éviter l'hormonothérapie
- Maladie cardiovasculaire : [Calculateur de risque cardiovasculaire de l'ACC/AHA](#)
 - Faible risque (<5 %) : hormonothérapie acceptable
 - Risque intermédiaire (5 à 10 %) : hormonothérapie acceptable (choisir l'œstrogène transdermique)
 - Risque élevé (>10 %) : éviter l'hormonothérapie

Paramètres d'innocuité

Examen physique

- tension artérielle
- examen des seins
- test Pap
- examen pelvien
- biopsie de l'endomètre (s'il y a lieu)

Analyses de laboratoire

- mammographie
- glycémie
- calcium
- triglycérides
- cholestérol
- tests de la fonction hépatique

Premier suivi (3 à 6 mois après le début du traitement)

Paramètres d'efficacité

- réponse au traitement

Paramètres d'innocuité

- examens des seins et du bassin adaptés à l'âge
- tension artérielle
- fréquence cardiaque
- saignements imprévus d'une durée >6 mois pour une pathologie de l'endomètre
 - plus tôt chez les patientes obèses, diabétiques ou ayant des antécédents de cancer de l'endomètre
- triglycérides sériques (2 semaines après le début du traitement chez les patientes ayant un taux initial >200 mg/dL)
- HTS (6 à 12 semaines après le début du traitement par voie orale chez les patientes prenant un remplacement thyroïdien).
- La durée du traitement doit être évaluée au moins une fois par année.

Surveillance annuelle

Paramètres d'efficacité

Progestérone micronisée par

- Réponse au traitement et besoin continu et pertinence de l'utilisation

Paramètres d'innocuité

- Besoin continu et pertinence du traitement (p. ex., au-delà de 5 à 10 ans, > 60 ans)
- Tension artérielle
- Fréquence cardiaque
- Taux de lipides
- Triglycérides
- Test du taux de glucose
- Tests de la fonction hépatique
- Les patientes sont encouragées à pratiquer des autoexamens mammaires fréquents

RESTRICTIONS RELATIVES À LA PRESCRIPTION

Aucun

QUI PEUT PRESCRIRE AU CANADA?

- Les médecins et les infirmières et infirmiers praticiens de partout au Canada peuvent prescrire de la progestérone micronisée par voie orale.
- En Colombie-Britannique, les naturopathes peuvent également prescrire de la progestérone micronisée par voie orale.
- En Alberta, les pharmaciens ayant un pouvoir de prescription peuvent également prescrire de la progestérone.

FORMATION NÉCESSAIRE POUR QUE LES NATUROPATHES PUISSENT PRESCRIRE

- Formation supplémentaire en thérapeutique et en prescription (c.-à-d. au-delà du diplôme standard en naturopathie de 4 ans)

PRISE EN CHARGE CONJOINTE AVEC UN MÉDECIN

La prise en charge conjointe avec un médecin est généralement réservée aux médicaments à risque élevé, aux substances contrôlées, aux produits biologiques ou aux médicaments spécialisés, ou aux patients ayant des besoins médicaux complexes qui dépassent le champ d'exercice du professionnel de la santé concerné.

La progestérone, y compris la progestérone micronisée par voie orale, n'est pas classée comme un médicament à risque élevé, ni comme une substance contrôlée, un médicament spécialisé ou un médicament biologique. Comme il est indiqué ci-dessus, la prescription de PMO nécessite des évaluations physiques et de laboratoire de base, un suivi de 3 à 6 mois et des évaluations annuelles de l'efficacité et de l'innocuité par la suite. Les exigences d'évaluation de la progestérone orale, topique et vaginale sont similaires, mais la PMO subit un métabolisme de premier passage que les formulations topiques/vaginales n'ont pas, ce qui augmente l'incidence potentielle sur les niveaux de lipides. L'effet sur les lipides avec la PMO est généralement considéré comme moins faible qu'avec les progestatifs synthétiques, mais plus qu'avec les formulations topiques ou vaginales. Par conséquent, les taux de lipides de base, les tests de la fonction hépatique et la surveillance continue sont recommandés avec la PMO.

Progestérone micronisée par

Ces exigences de surveillance s'inscrivent dans le champ d'exercice actuel des naturopathes en Ontario.

L'aiguillage ou la prise en charge conjointe avec un médecin sont recommandés pour les patientes présentant les symptômes suivants :

- Dysfonction ou maladie hépatique
- Saignements vaginaux anormaux inexpliqués
- Antécédents ou présence de cancers hormonosensibles (en particulier du sein et de l'utérus)
- Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (TVP, EP) ou de thrombophlébite active
- Antécédents de présence de maladie thrombo-embolique artérielle (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, maladie coronarienne)
- Allergie aux arachides/huile d'arachide, soya
- Grossesse soupçonnée ou réelle
- Résultats de laboratoire anormaux (c.-à-d. TLF élevés, hyperlipidémie)

La progestérone micronisée par voie orale peut-elle être prise avec de l'œstrogène topique?

À l'heure actuelle, les naturopathes de l'Ontario qui ont suivi le cours canadien de prescription de produits thérapeutiques peuvent prescrire des œstrogènes et de la progestérone bioidentiques sous forme topique et suppositoire. Si la progestérone micronisée par voie orale était ajoutée à la liste de prescription, elle pourrait être utilisée efficacement et en toute sécurité en association avec des œstrogènes bioidentiques topiques.

L'œstrogène bioidentique topique est souvent préféré aux formulations orales parce qu'il contourne le foie et ne subit pas de métabolisme de premier passage. Il en résulte un risque plus faible de caillots sanguins et moins d'effet sur les triglycérides. De plus, il peut également être associé à un risque plus faible d'AVC.

Plusieurs études ont démontré que la progestérone micronisée par voie orale est sûre et efficace. L'étude de cohorte française E3N, une vaste étude observationnelle, a montré que l'œstrogène transdermique et la progestérone micronisée étaient associés à un risque de cancer du sein plus faible que les combinaisons de progestatifs synthétiques¹⁴. L'énoncé de position de la North American Menopause Society (NAMS) recommande l'œstrogène transdermique comme une option plus sûre pour les femmes à risque de thromboembolie veineuse ou atteintes du syndrome métabolique et la progestérone micronisée par voie orale comme option de première intention pour la protection de l'endomètre en raison de ses effets secondaires favorables et de son profil d'innocuité¹. La International Menopause Society approuve également cette combinaison comme étant cliniquement appropriée.

La combinaison d'œstrogène transdermique et de progestérone micronisée par voie orale est fondée sur des données probantes, efficace et sûre pour la plupart des femmes en bonne santé qui ont besoin d'une hormonothérapie.

Elle peut même présenter des avantages par rapport aux combinaisons traditionnelles d'œstrogènes oraux et de progestatifs synthétiques, en particulier en ce qui concerne le risque de coagulation, le risque de cancer du sein et les effets métaboliques.

Commentaires supplémentaires

Progestérone micronisée par

La PMO est la référence en matière de traitement à la progestérone dans les régimes d'hormonothérapie substitutive. Elle est efficace et sûre lorsqu'elle est prescrite et surveillée conformément aux recommandations des lignes directrices et de la monographie.

Le système de santé de l'Ontario fait actuellement face à d'importants défis en matière de ressources. Par conséquent, de nombreux résidents n'ont pas accès régulièrement à un médecin de famille ou à du personnel infirmier praticien. S'appuyer sur un système d'aiguillage ou de prise en charge conjointe par un médecin pour l'hormonothérapie lors de la ménopause pourrait réduire l'accès au traitement, entraîner des retards, des coûts supplémentaires et des soins fragmentés, ce qui a une incidence négative sur les résultats des patientes.

Les professionnels de la santé réglementés ayant le champ d'exercice approprié et les connaissances, les compétences et le jugement appropriés peuvent évaluer, prescrire et surveiller indépendamment l'hormonothérapie de la ménopause pour les patientes sans contre-indications. Pour les patientes à risque élevé ou complexes, une prise en charge conjointe avec un médecin est justifiée.

Références

1. North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 1^{er} juillet 2022;29(7):767-794. doi:10.1097/gme.0000000000002028.
2. Progesterone Monograph. Dans : Natural Medicines [version électronique]. Disponible à l'adresse : <https://naturalmedicines-therapeuticresearch-com.myaccess.library.utoronto.ca/databases/food,-herbs-supplements/professional.aspx?productid=760>. Consulté le 31 mars 2025. Abonnement requis.
3. Formulaire des médicaments de l'Ontario/Index comparatif des médicaments. Disponible à l'adresse : <https://www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/>. Consulté le 31 mars 2025.
4. Progesterone. Dans : Micromedex [version électronique]. Merative, Michigan. Disponible à l'adresse <https://www-micromedexsolutions-com.myaccess.library.utoronto.ca/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoInte gratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>. Consulté le 31 mars 2025. Abonnement requis.
5. Progesterone. Dans : Lexi-Drugs [version électronique]. Wolters Kluwer Health, Pennsylvanie. Disponible à l'adresse : <https://www-micromedexsolutions-com.myaccess.library.utoronto.ca/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoInte gratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>. Consulté le 31 mars 2025.
6. Monographie de Prometrium (progestérone). Dans : CPS [version électronique] Prometrium (progestérone). Association des pharmaciens du Canada. Ottawa, Can. Mars 2021. Disponible à l'adresse <https://cps-pharmacists-ca.myaccess.library.utoronto.ca/search#m464200n00136>. Consulté le 31 mars 2025. Abonnement requis.
7. Examen de la progestérone micronisée dans la prévention des fausses couches et des accouchements prématurée : Un examen. 2014. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Ottawa, Canada. Disponible à l'adresse <https://www.cda-amc.ca/fr> 2014/RC0550_RR_RiB_Prometrium_for_Miscarriage_f.pdf. Consulté le 31 mars 2025.
8. Martin K, Barbieri R. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. Dans : *UpToDate* [version électronique]. Wolters Kluwer, Pennsylvanie. 2023. Consulté le : 7 mai 2025. Abonnement requis.
9. Ciampaglia W, Cognigni GE. Clinical use of progesterone in infertility and assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Nov. 2015;94 Suppl 161:17-27. doi:10.1111/aogs.12770.
10. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertility and Sterility*. 2009/07/01/ 2009;92(1):163-169. doi : <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.018>.
11. Smits J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem AC. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod*. Févr. 1992;7(2):168-75. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137611.
12. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms--a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*. Août 2012;19(8) :886-93. doi:10.1097/gme.0b013e318247f07a.
13. National Institute for Health and Care Excellence. *Menopause : identification and management: NG23*. 7 novembre 2024. Consulté le 7 mai 2025. Disponible à

l'adresse <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/recommendations>

14. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* Janv. 2008;107(1) :103-11. doi:10.1007/s10549-007-9523-x.
15. Panay N, Nappi RE, Stute P, et coll. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas.* 2023;172:23-31. doi:<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.04.004>.
16. Jiang Y, Tian W. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis.* 21 novembre 2017;16(1) :219. doi:10.1186/s12944-017-0612-5