

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie  
**Ménopause**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Progestérone et périménopause

G. ANDRÉ  
(Strasbourg)

## Résumé

*La progestérone, tout le monde en parle, mais la connaît-on vraiment ? Au-delà de ses effets sur la reproduction, elle possède un tropisme sur le système nerveux central (SNC). Celui-ci est dépendant de son action sur le récepteur à la progestérone mais aussi, et surtout, à l'activation du récepteur GABA-A (premier système freinateur du cerveau) par les métabolites de la progestérone (alors que les progestatifs sont sans effet). Administrée en deuxième partie de cycle, elle est susceptible d'améliorer un syndrome prémenstruel. C'est un régulateur du sommeil, sans effet sur un sommeil normal, mais améliorant un sommeil perturbé. Dans les troubles vasomoteurs, elle n'a certes pas l'efficacité des estrogènes, mais son effet est loin d'être négligeable. Les crises d'épilepsie cataméniales sont secondaires à la chute brutale de la progestérone en prémenstruel, un traitement par la progestérone est d'autant plus efficace que les crises sont sévères. La progestérone possède un effet protecteur sur le système cardiovasculaire susceptible d'amplifier l'effet bénéfique des estrogènes.*

15 boulevard Ohmacht - 67000 Strasbourg

Correspondance : gabriel.andre2@wanadoo.fr

*Mots clés : progestérone, progestatifs, GABA, syndrome prémenstruel, troubles du sommeil, bouffées de chaleur, épilepsie, système cardiovasculaire*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Réunions, travaux, présentations pour : Besins, Gédéon-Richter, Teva, HRA, Solvay.

## INTRODUCTION

La progestérone est d'abord, comme son nom l'indique, l'hormone de la gestation sécrétée par le corps jaune, elle permet la transformation de l'endomètre et le maintien de la grossesse durant les premières semaines avant que le placenta ne vienne prendre le relais. C'est en fait une hormone ubiquitaire d'abord déterminante pour le SNC : la progestérone naturelle (PN) est le précurseur de la myéline ; ses métabolites sont actifs sur le récepteur du GABA dont l'activation met le cerveau au repos et le protège. Les effets de la PN sur le système cardiovasculaire sont de connaissance plus récente, elle renforce les effets protecteurs des estrogènes. Elle doit être distinguée des progestatifs dont les effets, nous le verrons, sont très différents. Après un court chapitre sur ce distinguo, nous examinerons l'intérêt de la PN dans les troubles de l'humeur, la restauration du sommeil, les troubles vasomoteurs, le traitement de certaines épilepsies et enfin son impact cardiovasculaire. Nous n'envisagerons volontairement pas les effets de la PN sur la glande mammaire, sujet oh combien important mais qui mérite un chapitre à lui tout seul.

## I. PROGESTÉRONNE ET PROGESTATIFS

Deux points fondamentaux distinguent la progestéronne naturelle des progestatifs de synthèse (PGSyn) : l'affinité aux récepteurs et le métabolisme.

### I.1. L'affinité aux récepteurs

La PN et chaque PGSyn ont des affinités différentes pour les différents récepteurs des stéroïdes [1]. Rappelons que s'il y a affinité il y a effet, sans toutefois en préciser le sens, qui peut être soit « anti » soit « pro ». Par exemple, l'acétate de cyprotérone et les progestatifs nor-stéroïdes ont une affinité pour les récepteurs aux androgènes, mais le premier a un effet anti-androgène alors que les seconds ont une action testostérone-like bien connue. La PN se lie au récepteur de la progestéronne (RP) avec un effet positif, au récepteur des androgènes avec un petit effet anti-androgène, a une affinité très faible pour le récepteur des glucocorticoïdes (sans qu'il y ait d'effet corticoïde-like démontré) et possède enfin un effet anti-minéralo-corticoïde [1].

### I.2. Le métabolisme

La PN dans l'organisme est d'abord 5 $\alpha$  réduite en prégnénolone puis 3 $\alpha$  5 $\alpha$  réduite en alloprogestéronne ou tétrahydroprogestéronne (THP). Ce dernier métabolite n'a pas d'affinité pour le RP, mais est un modulateur positif pour le récepteur du GABA-A [2]. Ce dernier point est fondamental, il distingue formellement la PN des PGSyn et de leurs métabolites, qui n'ont aucune affinité vis-à-vis du récepteur du GABA. Il complique également l'interprétation des effets de la PN, car il n'est pas toujours précisé, ni possible de savoir, si un effet donné dépend de l'action de la PN sur le RP, de la THP sur le récepteur du GABA ou des 2 ! Le GABA-A est le système inhibiteur majeur du système nerveux central. Les modulateurs positifs du GABA-A sont les 2 métabolites de la PN, la THP et la prégnénolone, les barbiturates, les benzodiazépines et l'alcool [3]. Beaucoup d'anesthésiques et les premiers anti-épileptiques ont un effet GABA. La PN est sécrétée par la surrénale, l'ovaire et le SNC à partir du cholestérol. Cette capacité du cerveau à produire de la PN a été mise en évidence par Baulieu qui a défini le concept de neuro-stéroïdes. Le SNC possède bien sûr l'équipement enzymatique nécessaire à la production de la THP [2].

## II. LES TROUBLES DE L'HUMEUR ET LE SYNDROME PRÉMENSTRUEL (SPM)

Les troubles de l'humeur sont un problème de santé publique. Ils affectent en premier lieu les femmes dans leur période de vie reproductive. La dépression est sans doute le problème le plus fréquent mais ce sont les variations cycliques de l'humeur qui retiendront notre attention. Ces troubles cycliques peuvent être sévères, touchant 2 à 5 % des femmes (appelés *Premenstruel Dysphoric Disorder* ou PMDD aux États-Unis et qui fait partie du DMS5 des affections psychiatriques), ou moins sévères, affectant environ 25 % des femmes, c'est le SPM que nous rencontrons très fréquemment [4]. Tout porte à croire que le GABA-A et les neuro-stéroïdes sont impliqués dans cette affection. La sécrétion de THP par l'ovaire au cours d'un cycle ovulatoire normal varie parallèlement à celle de la PN [5]. L'augmentation de la THP plasmatique en phase lutéale s'accompagne d'un surcroît de ce métabolite au niveau cérébral [6]. Chez les femmes souffrant d'un SPM, les troubles de l'humeur cycliques augmentent les derniers jours de la phase lutéale et les premiers jours des règles, ce qui correspond au maximum de la synthèse de THP [7]. Un antagoniste du récepteur à la progestérone, le RU 486, est sans effet sur les symptômes du SPM, le RP n'est donc pas en cause [8]. Lors de cycles anovulatoires, qu'ils soient spontanés ou induits, il n'y a pas de production de PN ou de THP, et les symptômes cycliques disparaissent [9]. En ménopause, chez les femmes prédisposées recevant un THM estroprogestatif, lorsque la PN est administrée par voie orale, les troubles de l'humeur réapparaissent, au contraire de ce qui est observé si un placebo est donné avec les estrogènes [10]. Cette situation est propre aux femmes présentant un SPM. Chez la femme normale, au contraire, la PN par son effet GABA a un effet positif, sédatif et anxiolytique. Cet effet paradoxal, THP induit, chez les patientes prédisposées est partagé par les autres substances actives sur le récepteur GABA-A, benzo-diazépines, barbiturate et alcool, qui peuvent induire des symptômes dépressifs, agressifs voire violents, comparable à ce qui est observé dans un SPM [3, 11]. Les études de doses concernant les effets de la PN sur l'humeur expriment une courbe en forme de U inversé [12]. Les troubles sont maximaux avec une concentration de PN faible (situation de dysovulation) et bien moins importants en l'absence de PN (situation d'anovulation) ou lorsque la PN est élevée. Cette dernière situation explique très probablement le pourquoi d'un effet positif d'un traitement par la PN dans le SPM. L'étude de Dennerstein [13] est une

étude randomisée en double aveugle *versus* placebo avec cross-over. La PN micronisée administrée 300 mg par jour sur 2 mois a un effet positif significatif sur un score global de SPM comprenant des items psychiques (bien-être, irritabilité, dépression...) et physiques (chaleurs, ballonnements, mastodynies...) comparativement au placebo. Ces notions permettent aussi d'appréhender le pourquoi de l'effet favorable des inhibiteurs sélectifs de la recapture sérotonine (ISRS) dans le SPM. Les effets des ISRS dépassent la seule sérotonine et leurs effets collatéraux sont nombreux. Parmi eux, deux effets enzymatiques sont susceptibles de nous intéresser ; le premier concerne le métabolisme du tamoxifène transformé en endoxifène (le métabolite actif) par la CYP2D6. Le Prozac® est un inhibiteur puissant de cette enzyme, au contraire de la venflaxine, et ne permet pas au tamoxifène d'exercer son effet plein [14]. Le 2<sup>e</sup> concerne justement la 3β hydroxylase (3βOH) cérébrale qui permet à la PN de se métaboliser en THP. La plupart des ISRS et notamment le Prozac® sont des acteurs enzymatiques puissants, boostant la 3βOH et augmentant d'autant la concentration de THP cérébrale, ce qui ne peut être que favorable pour gommer un SPM [15]. Certains progestatifs ont au contraire un effet défavorable sur l'humeur. La médroxyprogestérone acétate (MPA) diminue la 3βOH cérébrale avec pour conséquence une réduction de la THP [1]. Les progestatifs nor-stéroïdes peuvent avoir un retentissement défavorable sur l'humeur au contraire de certains autres comme la drospirénone et l'acétate de chlormadinone moins souvent impliqués [16]. Le norgestrel diminue la production de THP et modifie les sous-unités du récepteur du GABA [16, 17]. C'est là, très probablement, l'explication des troubles émotionnels et anxieux ressentis par certaines patientes avec une pilule estroprogestative contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> génération.

### III. LA PROGESTÉRONE, UN NOUVEL ACTEUR POUR LA RESTAURATION DU SOMMEIL

#### III.1. L'organisation du sommeil

Le sommeil se décompose en 3 phases, le sommeil léger, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal (REM). L'examen d'un hypnogramme permet de décomposer le sommeil et d'apprécier le pourcentage de chacune des 3 phases. Le sommeil lent profond (SLP) est très important et retiendra notre attention car modulé par la PN. Il

se caractérise par des ondes lentes de grandes amplitudes (ondes delta). Il est essentiel à la restauration de fonctions cérébrales, il régénère et efface la fatigue, c'est le sommeil réparateur [18]. L'activation du GABA est essentielle dans sa mise en place et son entretien. Nous l'avons vu au chapitre précédent, la PN par ses 2 métabolites THP et prégénolone est un modulateur allostérique positif du récepteur du GABA-A. Ce même récepteur est aussi la cible d'action de la grande majorité des hypnotiques (benzodiazépines et barbituriques).

### III.2. La progestérone restaure l'architecture d'un sommeil perturbé

L'étude de Caufriez [19], randomisée en double aveugle *versus* placebo, est tout à fait originale. Elle évalue l'effet à moyen terme de la PN sur le sommeil dans un groupe de 8 femmes ménopausées (48 à 75 ans), (choisies ménopausées de façon à s'affranchir des sécrétions ovariennes), sans aucun trouble du sommeil ni symptôme vasomoteur. Trois cents milligrammes de PN micronisée ou un placebo ont été donnés tous les soirs à 23 heures durant 3 semaines. Les 8 femmes ont, en fait, réalisé une double étude de 2 fois 3 semaines, séparées d'un mois de repos, l'ordre des séquences, placebo ou PN, ayant été randomisé pour chaque femme. Les 2 dernières nuits un enregistrement polygraphique du sommeil a été réalisé. La dernière nuit, un cathéter intraveineux a été posé à la moitié des femmes de façon à perturber leur sommeil. La comparaison des 2 groupes, *sommeil perturbé versus sommeil normal* de cette dernière nuit, alors que la PN (ou le placebo) était administrée depuis 3 semaines, est l'objet de cette étude. Les enregistrements de la première nuit (*sommeil normal*) ne montrent aucune différence entre sommeil normal et placebo. La 2<sup>e</sup> nuit, en présence du cathéter (*sommeil perturbé*), la situation est très différente entre les 2 traitements. Sous placebo la plupart des variables du sommeil sont très perturbées : les périodes de réveil intra-sommeil augmentent de 250 %, le temps total de sommeil diminue de 30 % et le SLP de 45 %. Sous PN par contre, les anomalies observées sont mineures. La comparaison des 2 groupes, PN *versus* placebo, est très significative en faveur de la PN avec un temps de réveil intra-sommeil inférieur de 50 % ( $p < 0,04$ ), un temps total de sommeil supérieur de 20 % ( $p < 0,04$ ) et SLP supérieur de 40 % ( $p < 0,04$ ). Cette étude, menée dans des conditions expérimentales rigoureuses et ne portant que sur seulement 8 femmes, nous amène des données très pertinentes quant à l'effet de la PN sur les troubles du sommeil. Durant la première

nuit sans cathéter (*sommeil normal*), la PN ne diffère pas du placebo, par contre la 2<sup>e</sup> nuit (*sommeil perturbé*) les anomalies constatées avec le placebo sont très largement gommées avec la PN. La PN est donc sans effet sur le sommeil normal, mais améliore de façon conséquente un sommeil perturbé par un environnement défavorable. Non seulement la durée du sommeil mais aussi sa qualité (SLP) sont améliorées. Ce dernier point est tout à fait remarquable et diffère des hypnotiques traditionnels (benzodiazépines : Valium<sup>®</sup>, Tranxène<sup>®</sup>, Xanax<sup>®</sup> ; zolpidem : Stilnox<sup>®</sup>, zopiclone : Imovane<sup>®</sup>) qui induisent sommeil artificiel et ont tendance à réduire le SLP [20], avec comme conséquence 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. Les progestatifs ne partagent pas bien sûr cet effet favorable sur le sommeil, n'ayant aucune action sur le récepteur du GABA. Cette étude remarquable mais isolée, et avec de faibles effectifs, mérite d'être confirmée. De semblables modifications dans l'architecture du sommeil ont aussi été observées chez l'homme [21]. Elles suggèrent dès à présent que la PN pourrait être un nouvel axe stratégique pour les troubles du sommeil, notamment chez le sujet âgé. Dans les études contrôlées, cet effet favorable de la PN ne s'accompagne ni de dépression, ni de trouble de l'humeur [22], ni d'effets cognitifs défavorables [23].

#### IV. LA PROGESTÉRONNE MICRONISÉE ORALE EST EFFICACE SUR 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 [24]. Soixante-cinq pour cent de femmes ménopausées, âgées de 40 à 65 ans, se plaignent de SVM [25] et 7 % d'entre elles souffrent de plus de 50 SVM modérés à sévères par semaine. Les études contrôlées *versus* placebo ont montré que les estrogènes [26] et certains progestatifs étaient efficaces [27, 28]. Les récentes polémiques concernant la dangerosité des THM, suite à la publication de la WHI, ont conduit bon nombre de patientes à interrompre leur THM [29] et à recourir à d'autres thérapeutiques. Les antidépresseurs sont certes une option pour le traitement des SVM, mais ils ne sont pas non plus sans effets secondaires [30, 31]. Pour le traitement des SVM invalidants, il y a peu d'alternatives crédibles :

vitamines, phytothérapie, soja, donnent des résultats qui ne sont guère différents d'un placebo [32, 33]. Dans ces conditions, il était intéressant d'examiner l'effet de la PN. La PN percutanée a déjà été testée dans cette indication avec un effet guère différent du placebo [34, 35]. Hitchcock [36] a réalisé la première étude randomisée en double aveugle, PN micronisée per os *versus* placebo. Cette étude a concerné 133 femmes récemment ménopausées avec des SVM sévères. Après une période d'observation de 4 semaines, les femmes ont été traitées 12 semaines soit avec de la PN (n = 75) 300 mg le soir au coucher ou un placebo (n = 58). La gêne occasionnée par ces symptômes était notable, 6,8 épisodes par jour avec un score SVM, durant la période d'observation, égal à 17, ce qui sur cette échelle de score canadienne est une forte intensité. Après 12 semaines, la PN était significativement plus efficace que le placebo, avec une réduction du score SVM de 9,5 (*versus* 3,7 pour le placebo), une diminution de la fréquence journalière des symptômes de 3,1 (*versus* 1,2 pour le placebo) et un score de sévérité réduit 2 fois plus qu'avec le placebo. À côté de ces mesures objectives, les femmes ont rempli un questionnaire où la différence PN *versus* placebo est encore plus parlante. Celles ayant reçu de la PN ont rapporté une plus grande réduction de la fréquence et de la sévérité des symptômes nocturnes (p < 0,001) et diurnes (p < 0,005), ainsi qu'une amélioration du sommeil (p < 0,02) par rapport à celles ayant reçu le placebo. Les effets secondaires n'étaient pas différents dans les 2 groupes. La PN apparaît donc comme une option efficace pour traiter bouffées de chaleur et sueurs nocturnes. Le pourquoi de cet effet n'est en tout cas pas encore bien compris, la PN agit au niveau de l'hypothalamus [37] (mais avec un effet thermogène) et modifie les mêmes neurotransmetteurs que l'estradiol [38]. Si l'efficacité de la PN apparaît inférieure à celle des estrogènes (EG) [26], elle semble supérieure à celle de la gabapentine et de la clonidine [39] et d'un effet comparable à celle des nouveaux antidépresseurs comme l'escitalopram [30]. Une autre étude, issue de la précédente [40], a ciblé les patientes avec des symptômes particulièrement sévères et s'est intéressée à un éventuel rebond suivant l'arrêt du traitement par la PN. Quarante-six femmes avec au moins 10 SVM par jour de forte intensité ont été choisies dans le panel des 133 femmes de l'étude précédente : PN 300 mg/j (n = 29) *versus* placebo (n = 17) administrés 12 semaines. Concernant la réduction du score VMS, la différence avec le placebo est encore plus forte et significative que dans l'étude globale, et ce malgré le faible nombre de patientes. Le nombre de SVM par semaine observé lors du dernier mois de traitement est également significativement réduit avec la PN - 55 % (*versus* - 20 % avec le placebo).

Au cours des 4 semaines de sevrage, les patientes traitées par la PN ont ressenti une perte de bénéfice très progressive. À la fin de cette période de sevrage le score SVM et le nombre journalier de symptômes reste significativement inférieur à ce qui était observé durant le mois d'observation. Il n'est donc pas noté avec la PN de rebond symptomatique à l'arrêt du traitement. Cette absence de rebond à l'arrêt du traitement est tout à fait remarquable. À l'arrêt des estroprogestatifs, un rebond symptomatique est rapporté par 25 à 50 % des femmes [41]. Il en est de même avec les anti-dépresseurs [30]. La PN apparaît comme une alternative crédible au THM notamment en présence de SVM sévères.

## V. LA PROGESTÉRONE, UN TRAITEMENT POUR L'ÉPILEPSIE ?

Les études expérimentales et cliniques nous indiquent que les hormones ovariennes exercent un effet important sur l'excitabilité neuronale [42]. L'estradiol (E2) possède un effet pro-convulsivant [43, 44]. La progestérogène naturelle (PN), au contraire, a des propriétés anti-convulsivantes. La PN, nous l'avons vu, se métabolise en THP après 2 oxydations en 5 $\alpha$  et 3 $\alpha$ . La THP est un modulateur allostérique positif du récepteur du GABA-A et n'a pas d'affinité vis-à-vis du RP [45]. La PN, comme les progestatifs, n'a au contraire aucune affinité vis-à-vis du récepteur GABA. L'effet anti-convulsivant de la PN est bien médié par la THP : le finastéride, un inhibiteur de la 5 $\alpha$  réductase, empêchant la conversion de la PN en THP, aggrave les crises convulsives et rend l'administration de PN inefficace ; à l'inverse la mifépristone, par son effet antiprogestérogène bloquant le RP, n'empêche en rien son effet anti-convulsivant [46]. La THP est une molécule très liposoluble, elle passe facilement la barrière hémoméningée pour accéder au récepteur GABA des membranes neuronales [47]. La survenue cyclique des crises épileptiques chez la femme a été observée depuis l'Antiquité. On parle d'*épilepsie cataméniale* lorsque les crises augmentent à certaines périodes du cycle. Nous retiendrons la définition de Herzog [48], la plus couramment admise, avec ses 3 périodes nommées maintenant par tous C1, C2 et C3. Pour Herzog, il faut une fréquence de crise au moins double, que ce soit en péri-menstruel C1 (chute de la PN), en péri-ovulatoire C2 (sécrétion importante d'E2) et C3 durant la phase lutéale pour les cycles anovulatoires (absence de PN) ou dysovulatoires. Les

variations cycliques des crises sont observées chez 10 à 70 % des femmes, mais avec la définition de Herzog, le tiers des femmes épileptiques présente une épilepsie cataméniale [49].

### V.1. Le récepteur GABA-A

Les récepteurs GABA-A sont les médiateurs inhibiteurs les plus importants au niveau du SNC [50]. Ils sont organisés en complexes protéiques métamériques avec un canal chlore central. C'est l'augmentation du courant chlore, à travers ce canal, qui est responsable de la diminution de l'excitabilité cellulaire. L'isoforme majeur de ce récepteur comprend 2 sous-unités  $\alpha$ , 2 sous-unité  $\beta$  et une sous-unité  $\gamma$ . Les neuro-stéroïdes, et donc la THP, sont susceptibles de moduler les isoformes de ce récepteur. Leur présence entraîne une substitution  $\gamma/\delta$ . L'isoforme  $\delta$  renforce dans un premier temps l'effet de la THP, puis il est rapidement rétro-régulé. Cette rétro-régulation apparaît comme un mécanisme de compensation vis-à-vis d'un taux élevé de THP qui pourrait entraîner des effets de somnolence gênants. Par ailleurs, en présence d'un taux élevé de THP en phase lutéale, la sous-unité  $\alpha 4$  se substitue à la sous-unité  $\alpha 1$ . La sous-unité  $\alpha 4$  freine l'inhibition et apparaît aussi comme un mécanisme de compensation vis-à-vis d'un taux élevé de THP. Mais lorsque la THP diminue brutalement, il se produit un rebond dramatique de la sous-unité  $\alpha 4$ , alors que parallèlement la sous-unité  $\delta$  ne se relève que lentement [50]. Ainsi tout est là, lors de la chute brutale des neuro-stéroïdes autour des règles, pour faciliter l'excitation cérébrale et prédisposer à une crise épileptique souvent difficile à traiter avec les anti-épileptiques (AE) classiques. À côté de cette facilitation occasionnée par les fluctuations des neuro-stéroïdes, la variation de concentration plasmatique des anti-épileptiques durant le cycle peut aussi poser problème. En présence de taux élevé d'EG durant la phase lutéale, il y a induction des iso-enzymes hépatiques responsables d'une élimination accélérée des AE [51]. La lamotrigine (Lamictal®), par exemple, voit son taux plasmatique réduit de 31 % en phase lutéale [52]. Il en résulte une diminution des AE circulants facilitant d'autant la survenue de crise épileptique potentielle.

## V.2. La progestérone un traitement pour l'épilepsie cataméniale

L'épilepsie cataméniale pose un réel problème, elle est souvent pharmaco-résistante, et nous venons d'essayer d'en saisir le pourquoi. La pharmacopée traditionnelle est dépourvue d'un traitement réellement efficace, même si quelques résultats assez modestes ont été rapportés avec l'acétazolamide [53]. Nous avons vu le rôle des neurostéroïdes et de la PN dans la génèse et la compréhension de l'épilepsie cataméniale. Il apparaît donc logique d'examiner l'effet d'un traitement par la PN sur les crises d'épilepsie. Deux petites études, dont l'une avec un suivi à long terme, suggèrent que la PN administrée, soit per os, soit en suppositoire à partir du 14<sup>e</sup> jour du cycle, pouvait être un traitement efficace pour l'épilepsie cataméniale [54-56]. Mais nous disposons enfin maintenant d'une étude multicentrique contrôlée et randomisée *versus* placebo. Ce travail a montré qu'une exacerbation importante des crises en péri-menstruel (C1) s'accompagnait d'une réponse significative à un traitement par la PN administrée per os 2 x 200 mg par jour du 14<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour du cycle [57]. Cette étude a concerné 294 femmes avec épilepsie partielle, réfractaire malgré au moins 2 AE. L'hypothèse de départ était qu'il pouvait y avoir une différence de résultat suivant la nature cataméniale ou non de l'épilepsie. Globalement la réponse est négative, aucune variation significative n'étant observée avec la PN *versus* placebo. Une analyse secondaire s'est intéressée exclusivement aux patientes avec une recrudescence des crises péri-menstruelles (C1). Chez les femmes ayant une fréquence de crise au moins 3 fois supérieure durant la période C1 (J - 3 à + 3 du cycle), comparativement avec les autres jours, 37,8 % ont répondu à la PN (une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises, avec le placebo 11,1 % de réduction). Chez les femmes ayant en C1 une augmentation de la fréquence des crises de 8 fois ou plus, le pourcentage de réduction atteignait 70 %. Les quelques effets secondaires observés avec la PN (d'ailleurs attendus) étaient des mastodynies, de la fatigue, une humeur dépressive et des métrorragies. L'absence d'effet global dans cette étude vis-à-vis de l'ensemble des épilepsies cataméniales, et l'effet très positif de la PN vis-à-vis des seules crises péri-menstruelles sont remarquables. La PN vient, dans cette situation, combler la chute brutale de PN pré-menstruelle et ces résultats sont tout à fait en accord avec les études pharmacologiques et les modèles *in vivo*. Une autre étude, pour valider l'influence de la PN endogène et du rapport EG/PN, s'est intéressée à 92 femmes avec crises d'épilepsie partielles subintrantes ayant une alternance spontanée de cycles ovulatoires et anovulatoires. La

moyenne journalière des crises secondaires généralisées tonico-cloniques était significativement plus importante (+ 29,5 %) chez les femmes avec une PN inférieure à 5 ng/ml. Les crises chez les femmes avec des cycles anovulatoires étaient d'autant plus importantes que le rapport EG/PN plasmatique était élevé ( $p < 0,02$ ). Là aussi les résultats sont en accord avec ce que l'on sait de l'effet des stéroïdes sexuels sur le cerveau, EG excitateur et PN freinateur [58].

## VI. LA PROGESTÉRONE A-T-ELLE UN EFFET CARDIOVASCULAIRE BÉNÉFIQUE ?

Les données expérimentales et cliniques montrent que les EG sont cardioprotecteurs chez la femme [59]. Qu'en est-il de la PN ? Au contraire de certains progestatifs, la PN lorsqu'elle accompagne les EG, fait preuve d'une neutralité vasculaire apparente. Dans le modèle expérimental de la guenon ovariectomisée [60], l'administration d'estrogènes conjugués équins (ECE) dans la fenêtre d'intervention réduit de façon conséquente les dépôts athéromateux artériels (*versus* les animaux non traités). Un rajout concomitant de MPA fait perdre une bonne partie de ce bénéfice, au contraire de la PN qui n'empêche pas l'effet plein des EG. Dans ce même modèle, Myagaya [61] a montré que la MPA associée à l'E2 entraînait un vasospasme coronarien sous l'effet d'une stimulation physiologique au contraire de la PN. Chez la femme ménopausée, la PN n'empêche pas non plus l'effet favorable des EG sur la réactivité vasculaire [62]. Dans l'étude PEPI [63] concernant des femmes ménopausées ayant déjà fait un accident cardiovasculaire (CV) (prévention secondaire), l'association ECE + MPA diminue le HDL cholestérol et majore l'insulino-résistance, au contraire de l'association ECE + PN.

Mais la PN pourrait aussi avoir un effet CV bénéfique par elle-même, soit en administration isolée ou concomitamment aux EG. Elle se différencie de la plupart des progestatifs par une activité anti-androgène et anti-minéralocorticoïde [64]. En combinaison avec les EG, elle diminue la TA diurne de femmes ménopausées normo- ou hypertendues [65]. Au premier trimestre de la grossesse, la diminution de la TA systolique est due à la PN et non pas aux EG [66]. Les variations fines de la TA observées au cours du cycle menstruel sont sous la dépendance de l'effet de la PN sur le tonus vasculaire et non pas des EG [67]. La PN stimule la production de NO sur un modèle

de culture de cellules humaines endothéliales et *in vivo* sur l'aorte de rates ovariectomisées, et ce via une voie transcriptionnelle et non transcriptionnelle [68]. Chez les guenons ovariectomisées avec un athérome débutant, l'administration de PN diminue de façon très conséquente la vasoconstriction coronaire prolongée, provoquée par un test pharmacologique [69], et cet effet passe par les Rc thromboxane prostanoloïde, coexprimés avec les RP au niveau des coronaires et de l'aorte. La PN pourrait-elle réduire la durée de l'ischémie myocardique chez la femme avec un athérome débutant ? Cela mériterait une étude clinique et reste bien sûr à démontrer. Des récepteurs membranaires, mPRa, mPRb, mPRg, sur les cellules musculaires lisses et endothéliales humaines viennent d'être mis en évidence [70]. Ils sont responsables de l'action rapide de la PN (augmentation du NO) si importante dans la régulation physiologique du tonus vasculaire. Par un effet PR médié, la PN est anti-inflammatoire. Les cellules endothéliales humaines en culture de cordon ombilical expriment fortement le RP. La PN diminue l'expression génique de plusieurs cytokines inflammatoires (Il-6, Il-8, CXCL2/3), ce qui laisse à penser que le signal PN-RP au niveau endothélial pourrait moduler la migration leucocytaire au niveau des tissus exprimant le RP [71]. Ces résultats sont en faveur d'un effet anti-inflammatoire de la PN au niveau de l'endothélium, entravant là l'accès tissulaire des cellules immunocompétentes. Dans ce même modèle de cellules humaines ombilicales, la PN réduit l'adhésion monocytaire aux cellules endothéliales, la MPA a un effet opposé et la plupart des autres progestatifs étudiés ont peu ou pas d'effet [72].

La PN, par son effet minéralo-corticoïde, régule les mouvements d'eau et d'électrolytes sous la dépendance du système rénine angiotensine aldostérone. Elle a des propriétés natriurétiques et anti-aldostérone. Elle partage ces propriétés avec la spironolactone et un seul progestatif, la drospirénone [73]. Oelkers [74] a évalué l'effet de la PN et des différents progestatifs chez des femmes jeunes, une réduction de la TA et une diminution du poids (certes modeste) ont été observées avec la PN et la drospirénone, mais pas avec les autres progestatifs. Une réduction de la réabsorption sodique par le néphron distal se produit en phase lutéale, c'est l'effet anti-aldostérone de la PN. L'augmentation de sensibilité au sodium constatée en périménopause et post-ménopause participe largement à l'augmentation progressive de la TA observée à ces périodes [75]. En ménopause, cette hypersensibilité au sodium est encore aggravée par la carence en E2 réduisant d'autant la production du NO endothélial et de l'angiotensine II [76]. L'aldostérone est responsable d'une dysfonction endothéliale et d'une augmentation de la vasculorésistance [77] mais aussi d'une redistribution

abdominale des graisses et d'une insulino-résistance [78]. Pour toutes ces raisons, l'aldostérone accélère le vieillissement cardiovasculaire observé avec l'âge chez la femme. Les récepteurs aux minéralo-corticoïdes sont exprimés au niveau du tissu adipeux et la chute de la PN en périménopause, et de son effet anti-aldostérone, participent à l'accumulation de graisses abdominales observées vers la cinquantaine, augmentant d'autant le risque CV. Au contraire de certains progestatifs, la PN est sans effet sur l'hémostase. Associée à l'E2 transdermique, elle n'augmente pas la résistance à la protéine C activée [79] et toutes les études épidémiologiques sont rassurantes [80, 81]. La PN possède en outre un effet anabolique musculaire, comme la testostérone, et au contraire de l'E2 [82]. La PN augmente la synthèse protéique musculaire et l'expression de gènes (comme MYOD1) impliqués dans la régulation de la masse musculaire. Ce résultat surprenant pouvait être attendu, car chez les rongeurs le blocage du RP bloque la stimulation protéique de la PN au niveau du muscle cardiaque [83]. Chez la femme, la PN pourrait-elle alors avoir un bénéfice sur le muscle cardiaque ? Dans une étude en double aveugle et en *cross-over* chez 18 femmes ménopausées coronariennes, la PN a été comparée à la MPA en association à l'E2 transdermique au cours d'une épreuve d'effort [84]. Le temps d'effort avec PN + E2 est très significativement supérieur à celui observé avec MPA + E2, mais aussi très supérieur comparativement à l'E2 lorsqu'il est administré seul. Ces résultats sont en accord avec ce que nous avons vu des propriétés vasculaires et anaboliques musculaires de la PN. Cet effet protecteur CV potentiel de la PN est d'un grand intérêt. Il est peu connu mais mériterait davantage d'attention et de recherche pour en évaluer l'ampleur exacte.

## CONCLUSION

La PN, nous l'avons vu, est une molécule de grand intérêt en santé publique. Ses effets secondaires sont des plus réduits et son coût de production très faible. Or très peu de travaux de recherches cliniques lui sont consacrés. Elle a sans doute le tort d'être une « hormone », suscitant une méfiance générale en dehors de la sphère gynécologique. Elle est ensuite « naturelle » et la nature n'est pas « brevetable ». Il n'y a donc aucun retour sur investissement à attendre pour l'industrie qui, comme chacun sait, finance la très grande majorité des études. Les psychiatres, devant un SPM grave vont avoir recours aux ISRS, on ne

leur a jamais parlé de la PN. Les neurologues, face à un hypnogramme perturbé, n'y penseront pas d'avantage et l'épilepsie réfractaire péri-menstruelle reste privée de son premier recours logique, la PN. Les gynécologues face à des symptômes vasomoteurs rebelles ont maintenant une arme supplémentaire, mais la plupart l'ignorent. Que dire des cardiologues, encore marqués par la WHI : « les hormones c'est mauvais pour le cœur », ils arrêtent les EG dès qu'il y a facteur de risque et ne font pas toujours, loin s'en faut, la différence entre progestérone et progestatifs, mis dans le même sac pour le risque thrombotique ! La communication gouvernementale désastreuse à propos des pilules estroprogestatives est passé par là... À quand ces extensions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ? C'est triste à dire, mais elles ne verront sans doute jamais le jour...

## Bibliographie

- [1] Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocrine reviews* 2013;34(2):171-208.
- [2] Schumacher M, Baulieu EE. Neurosteroids: synthesis and functions in the central and peripheral nervous systems. *Ciba Found Symp* 1995;191:90-106; discussion -12.
- [3] Backstrom T, Haage D, Lofgren M *et al.* Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience* 2011;191:46-54.
- [4] Epperson CN, Steiner M, Hartlage SA *et al.* Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. *The American Journal of Psychiatry* 2012;169(5):465-75.
- [5] Nyberg S, Backstrom T, Zingmark E, Purdy RH, Poromaa IS. Allopregnanolone decrease with symptom improvement during placebo and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome. *Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2007;23(5):257-66.
- [6] Bixo M, Andersson A, Winblad B, Purdy RH, Backstrom T. Progesterone, 5alpha-pregnane-3,20-dione and 3alpha-hydroxy-5alpha-pregnane-20-one in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *Brain Research* 1997;764(1-2): 173-8.
- [7] Backstrom T, Andreen L, Birzniece V *et al.* The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs* 2003;17(5):325-42.
- [8] Chan AF, Mortola JF, Wood SH, Yen SS. Persistence of premenstrual syndrome during low-dose administration of the progesterone antagonist RU 486. *Obstetrics and Gynecology* 1994;84(6):1001-5.
- [9] Mortola JF, Girton L, Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;72(2): 252A-F.
- [10] Andreen L, Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, Andersson A, Nyberg S, Backstrom T. Relationship between allopregnenolone and negative mood in postmenopausal women taking sequential hormone replacement therapy with vaginal progesterone. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30(2):212-24.
- [11] Masia SL, Perrine K, Westbrook L, Alper K, Devinsky O. Emotional outbursts and post-traumatic stress disorder during intracarotid amobarbital procedure. *Neurology* 2000;54(8):1691-3.
- [12] Andreen L, Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, Nyberg S, Backstrom T. Allopregnenolone concentration and mood. A bimodal association in postmenopausal women treated with oral progesterone. *Psychopharmacology* 2006;187(2): 209-21.
- [13] Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G, Brown JB, Smith MA, Burrows GD. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. *British Medical Journal* 1985;290(6482):1617-21.
- [14] Brauch H, Schroth W, Goetz MP *et al.* Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(2):176-80.
- [15] Griffin TJ, Hall JG, Prudent JR, Smith LM. Direct genetic analysis by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(11):6301-6.
- [16] Porcu P, Mostallino MC, Sogliano C, Santoru F, Berretti R, Concas A. Long-term administration with levonorgestrel decreases allopregnenolone levels and alters GABA(A) receptor subunit expression and anxiety-like behavior. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2012;102(2):366-72.
- [17] Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harvard Review of Psychiatry* 2009;17(2):120-37.

- [18] Lo JC, Groeger JA, Santhi N *et al.* Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PLoS one* 2012;7(9):e45987.
- [19] Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96(4):E614-23.
- [20] Dijk DJ. Slow-wave sleep deficiency and enhancement: implications for insomnia and its management. *The world Journal of biological psychiatry : the official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2010;11(1):22-8.
- [21] Friess E, Tagaya H, Trachsel L, Holsboer F, Rupperecht R. Progesterone-induced changes in sleep in male subjects. *The American Journal of Physiology* 1997;272(5 Pt 1):E885-91.
- [22] Ford O, Lethaby A, Mol B, Roberts H. Progesterone for Premenstrual Syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD003415.
- [23] Schussler P, Kluge M, Yassouridis A *et al.* Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(8):1124-31.
- [24] Thunell L, Stadberg E, Milsom I, Mattsson LA. A longitudinal population study of climacteric symptoms and their treatment in a random sample of Swedish women. *Climacteric : the Journal of the International Menopause Society* 2004;7(4):357-65.
- [25] Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB *et al.* Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric : the Journal of the International Menopause Society* 2008;11(1):32-43.
- [26] MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progesterone therapy *versus* placebo for hot flashes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(4):CD002978.
- [27] Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ, Kadner S, Levitz M. Plasma estriol and its conjugates following oral and vaginal administration of estriol to postmenopausal women: correlations with gonadotropin levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1980;138(8):1137-41.
- [28] Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM *et al.* Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *Journal of clinical oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(10):1650-6.
- [29] Ettinger B, Grady D, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstetrics and Gynecology* 2003;102(6):1225-32.
- [30] Freeman EW, Guthrie KA, Caan B *et al.* Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2011;305(3):267-74.
- [31] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA *et al.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9247):2059-63.
- [32] Santoro N. Symptoms of menopause: hot flashes. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008;51(3):539-48.
- [33] Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2006;145(12):869-79.
- [34] Leonetti HB, Longo S, Anast JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstetrics and Gynecology* 1999;94(2):225-8.
- [35] Wren BG, Champion SM, Willetts K, Manga RZ, Eden JA. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003;10(1):13-8.
- [36] 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.
- [37] Nakayama T, Suzuki M, Ishizuka N. Action of progesterone on preoptic

- thermosensitive neurones. *Nature* 1975;258 (5530):80.
- [38] Gibson CL, Coomber B, Rathbone J. Is progesterone a candidate neuroprotective factor for treatment following ischemic stroke? *The Neuroscientist: a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 2009;15(4):324-32.
- [39] Nelson HD, Vesco KK, Haney E *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2006;295(17):2057-71.
- [40] Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for hot flush and night sweat treatment-effectiveness for severe vasomotor symptoms and lack of withdrawal rebound. *Gynecological Endocrinology : the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2012;28(2):7-11.
- [41] Grady D, Ettinger B, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 102(6):1233-9.
- [42] Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2011; 32(1):S31-5.
- [43] Gu Q, Moss RL. 17 beta-Estradiol potentiates kainate-induced currents via activation of the cAMP cascade. *The Journal of neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* 1996;16(11):3620-9.
- [44] Weiland NG. Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. *Endocrinology* 1992; 131(2):662-8.
- [45] Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986;232(4753): 1004-7.
- [46] Borowicz KK, Luszczki J, Matuszek M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ. Effects of tamoxifen, mifepristone and cyproterone on the electroconvulsive threshold and pentetrazole-induced convulsions in mice. *Polish Journal of Pharmacology* 2002;54(2):103-9.
- [47] Akk G, Shu HJ, Wang C *et al.* Neurosteroid access to the GABAA receptor. *The Journal of neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* 2005;25(50):11605-13.
- [48] Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(10):1082-8.
- [49] Herzog AG, Harden CL, Liporace J *et al.* Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Annals of Neurology* 2004;56(3):431-4.
- [50] Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2009;6(2):392-401.
- [51] Kumar N, Behari M, Ahuja GK, Jaikhani BL. Phenytoin levels in catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1988;29(2):155-8.
- [52] Herzog AG, Blum AS, Farina EL *et al.* Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009;72(10):911-4.
- [53] Newmark ME, Penry JK. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 1980;21(3):281-300.
- [54] Herzog AG. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986;36(12):1607-10.
- [55] Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995;45(9): 1660-2.
- [56] Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology* 1999;52(9):1917-8.
- [57] Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD *et al.* Progesterone *versus* placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology* 2012;78(24):1959-66.
- [58] Herzog AG, Fowler KM, Sperling MR *et al.* Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles. *Epilepsia* 2011; 52(10):1843-8.
- [59] Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2009;29(3):289-95.
- [60] Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects

of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86(1):41-7.

[61] Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nature Medicine* 1997; 3(3):324-7.

[62] Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A *et al.* Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98(12):1158-63.

[63] Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 1995;273(3):199-208.

[64] Nath A, Sitruk-Ware R. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. *Climacteric : the Journal of the International Menopause Society* 2009; 12(1):96-101.

[65] Lee DY, Kim JY, Kim JH *et al.* Effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure in postmenopausal Korean women. *Climacteric: the Journal of the International Menopause Society* 2011;14(1):92-9.

[66] Kristiansson P, Wang JX. Reproductive hormones and blood pressure during pregnancy. *Human Reproduction* 2001;16(1):13-7.

[67] Karpanou EA, Vysoulis GP, Georgoudi DG, Toutouza MG, Toutouzas PK. Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. Significance of plasma renin activity values. *American Journal of Hypertension* 1993;6(8):654-9.

[68] Simoncini T, Mannella P, Fornari L *et al.* Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. *Endocrinology* 2004;145(12): 5745-56.

[69] Hermsmeyer RK, Mishra RG, Pavcnik D *et al.* Prevention of coronary hyperreactivity in preatherogenic menopausal rhesus monkeys by transdermal progesterone. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24(5):955-61.

[70] Thomas P, Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system:

potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids* 2013;78(6):583-8.

[71] Goddard LM, Ton AN, Org T, Mikkola HK, Iruela-Arispe ML. Selective suppression of endothelial cytokine production by progesterone receptor. *Vascular Pharmacology* 2013;59(1-2):36-43.

[72] Ito F, Tatsumi H, Mori T *et al.* Medroxyprogesterone acetate enhances monocyte-endothelial interaction under flow conditions by stimulating the expression of cell adhesion molecules. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99(6):2188-97.

[73] Oelkers W, Schonshofer M, Blumel A. Effects of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1974;39(5):882-90.

[74] Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61(4):166-71.

[75] Weinberger MH. Pathogenesis of salt sensitivity of blood pressure. *Current hypertension reports* 2006;8(2):166-70.

[76] Schulman IH, Aranda P, Raij L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* 2006;47(6):1168-74.

[77] Rocha R, Stier CT, Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 2001;12(7):308-14.

[78] Catena C, Lapenna R, Baroselli S *et al.* Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(9):3457-63.

[79] Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K *et al.* Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23(9):1671-6.

[80] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115(7):840-5.

[81] Canonico M, Straczek C, Oger E, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: an overview of main findings. *Maturitas* 2006; 54(4):372-9.

[82] Smith GI, Yoshino J, Reeds DN *et al.* Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99(1): 256-65.

[83] Goldstein J, Sites CK, Toth MJ. Progesterone stimulates cardiac muscle protein synthesis via receptor-dependent pathway. *Fertility and Sterility* 2004;82(2):430-6.

[84] Rosano GM, Webb CM, Chierchia S *et al.* Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36(7):2154-9.