

Stute P et al.

Progestogens for endometrial protection in combined menopausal hormone therapy: A systematic review.

*Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 Aug 22;101815. doi: 10.1016/j.beem.2023.101815.

### CONTEXTE

Lorsque les femmes ménopausées reçoivent un traitement hormonal substitutif (THS) à base d'œstrogènes, il est nécessaire, en présence d'un utérus, d'administrer un progestatif pendant au moins 12 jours par mois pour protéger l'endomètre. L'objectif de cette revue systématique était d'étudier la fonction de protection endométriale de différents progestatifs dans le cadre d'un THS combiné.

### RÉSUMÉ

Seules des études randomisées et contrôlées (n=84) portant principalement sur des femmes ménopausées ont été incluses dans la revue systématique. Ces études ont examiné par histologie l'influence des différentes combinaisons d'œstrogènes avec divers progestatifs (NETA, DNG, DYD, Progesterone micronisée (PM), DRSP, LNG, CPA, MPA, CMA, Medrogeston, NOMAC, TMG, GSD, DSG, NGM, DRSP). Il s'est avéré que 1) la plupart des études ont été menées avec de la NETA (n=29), suivi de la MPA (n=28), de la PM (n=11), de la DYD (n=10) et de la LNG (n=9), 2) la plupart des progestatifs n'étaient disponibles que sous forme de formulations orales, 3) les progestatifs les plus souvent étudiés l'ont été aussi bien dans des schémas de THS continus que dans des schémas combinés séquentiels, 4) les critères de sécurité endométriale de la FDA n'étaient remplis que pour certains progestatifs, et 5) la plupart des études montraient une protection endométriale pour la dose de progestatif étudiée et la période étudiée. 6) La qualité des études variait toutefois, ce qui devrait être pris en compte lors du choix d'un THS combiné, en particulier si une utilisation « OFF-Label » est choisie. En ce qui concerne la PM bio-identique et son stéréo-isomère DYD, on peut retenir : 1) En fonction de la dose d'œstrogènes utilisée dans le cadre d'un THS combiné continu, la PM orale s'est avérée protectrice de l'endomètre à une dose de 50-200 mg/jour jusqu'à un an. 2) En fonction de la dose d'œstrogènes utilisée dans le cadre d'un THS combiné séquentiel, la PM orale à une dose de 100-400 mg/jour s'est avérée protectrice pour l'endomètre pendant une période allant jusqu'à trois ans. 3) La PM vaginale à la dose de 45 mg/jour ne s'est pas révélée protectrice de l'endomètre lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un THS combiné séquentiel. 4) Il n'existe pas de données suffisantes pour soutenir l'utilisation de la PM intramusculaire ou transdermique pour protéger l'endomètre dans le cadre d'un THS combiné. 5) En fonction de la dose d'œstrogènes utilisée dans le cadre d'un THS combiné continu, la DYD orale s'est avérée protectrice de l'endomètre à une dose de 2,5 à 20 mg/jour jusqu'à un an. 6) En fonction de la dose d'œstrogènes utilisée dans le cadre d'un THS combiné séquentiel, la DYD orale, à raison de 2,5 à 20 mg/jour, s'est révélée protectrice pour l'endomètre pendant une période allant jusqu'à deux ans.

### COMMENTAIRE

Etant donné que les autorités (p. ex. FDA, EMA) exigent une preuve de sécurité par histologie de seulement un an pour les préparations de THS combinées, il n'est pas surprenant que les études incluses n'aient pas, comme nous le souhaiterions, une période d'observation de plus de 5 ans. L'évaluation de la sécurité endométriale de différents progestatifs dans le guide S3 "Cancer de l'endomètre" (2022) (1) repose donc majoritairement sur des études d'observation. Cela doit être souligné en particulier pour les progestatifs PM et DYD, car le guide S3 n'aborde absolument pas le fait qu'il existe 11 RCTs pour la PM et 10 RCTs pour la DYD avec une évaluation histologique de l'endomètre. Au lieu de cela, le guide S3 met en garde contre le traitement combiné de > 5 ans par la PM et la DYD, en se basant sur un mauvais niveau de preuve (LoE 4), à savoir sur deux études de cohorte non randomisées. On devrait attendre d'un guide S3 à ce qu'il n'utilise pour l'évaluation que des RCTs.

### RÉFÉRENCES

- [1] Programme de lignes directrices en oncologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):  
Ligne directrice S3 Cancer de l'endomètre, version courte 2.0, 2022, numéro de registre AWMF : 032/034-OL  
<https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> ; consulté le 12.11.2023

### ABRÉVIATIONS

NETA= acétate de noréthistérone, DNG=diénogest, DYD=dydrogestérone,  
PM=progestérone micronisée, DRSP=drosprénone, LNG=lévonorgestrel,  
CPA=acétate de cyprotérone, MPA= acétate de médroxyprogestérone,  
CMA= acétate de chlormadinone, NOMAC= acétate de nomégestrol, TMG= trimégestone,  
GSD= gestodène, DSG= désogestrel, NGM= norgestimate, DRSP=drosprénone

#### ÉDITEUR

Deutsche Menopause  
Gesellschaft e.V.  
Präsidentin:  
Dr. Katrin Schaudig

#### RÉDACTION

Prof. Dr. Petra Stute  
Leitende Ärztin Gyn. Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Inselspital, 3010 Bern

#### ADMINISTRATIONS

DMG e.V. und SGEM  
Anne Becker, D-35041 Marburg  
Email: [Info-DMG@email.de](mailto:Info-DMG@email.de)  
[administration@meno-pause.ch](mailto:administration@meno-pause.ch)