

Pilule contraceptive orale combinée pour traiter la dysménorrhée primaire ?

Référence

Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 7.
DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4

Analyse de

Yasmin Abid, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité, chez les femmes en âge de se reproduire souffrant de dysménorrhée primaire modérée à sévère, des pilules contraceptives orales versus AINS, placebo ou autres pilules contraceptives, en termes d'évaluation de la douleur, amélioration de la douleur, effets indésirables, nécessité d'ajouter une antalgie et jours d'incapacité (école/travail) ?

Contexte

La dysménorrhée primaire, qui se définit par des crampes menstruelles douloureuses sans pathologies pelvienne sous-jacentes, est un phénomène fréquent et une cause majeure de douleur chez les femmes. Elle dure généralement de 8 à 72 heures et est plus intense les deux premiers jours des règles. Cette intensité accrue est due à une libération de prostaglandines, qui provoquent des contractions utérines, pendant cette période. Les symptômes de la dysménorrhée se manifestent de manière similaire chaque mois (1). Selon une revue systématique réalisée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 2006, la dysménorrhée primaire touche entre 17 et 81% des femmes qui ont leurs règles. Les cas de dysménorrhée sévère représentent 12 à 14% de tous les cas (2). Il existe trois approches principales pour soulager la dysménorrhée primaire : une approche chirurgicale, réservée aux cas les plus sévères, une approche non pharmacologique et une approche pharmacologique (3). Les pilules contraceptives orales (CO), appartenant à cette dernière approche, sont souvent utilisées pour traiter la dysménorrhée primaire, mais il est important de bien connaître leurs avantages et leurs inconvénients.

Résumé

Méthodologie

Revue systématique et méta-analyse (4).

Sources consultées

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group (CGF) Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- MEDLINE
- Embase
- PsycINFO
- ClinicalTrials.gov et clinicaltrials.bayer.com
- contacts avec les auteurs si nécessaire.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion :
 - RCTs publiées ou non publiées comparant un contraceptif à un autre contraceptif, un placebo ou un AINS
 - études en cross-over à la condition que les données pré- et post- cross-over soient disponibles et qu'une période de washout de 2 mois ait été respectée
- critères d'exclusion :
 - ont été exclues les RCTs dont 20% au moins des patientes présentaient une pathologie pelvienne ou une dysménorrhée secondaire à la mise en place d'une contraception intra-

utérine

- au total, 21 RCTs ont été sélectionnées, réalisées en Europe, en Amériques du Nord, Centrale et du Sud et en Océanie, réalisées entre 1966 et 2017 ; 6 étaient monocentriques, 13 multicentriques et 2 non clairement précisées ; 11 RCTs ont comparé la CO combinée à un placebo, 8 ont comparé différents dosages de CO combinée, 1 a comparé deux schémas de CO à un placebo et 1 dernière a comparé la CO à des AINS ; les progestatifs étudiés sont : noréthistérone, noréthindrone, chlormadinone, norgestrel, lévonorgestrel, désogestrel, gestodène, drospirénone et diénogest ; 4 études, les plus anciennes, utilisaient des dosages en œstrogènes supérieures à 30 µg ; 5 étudiaient la prise de l'oestroprogestatif en continu.

Population étudiée

- femmes en âge de procréer, souffrant de dysménorrhées primaires, celles-ci étant présentes dans la majorité de leurs cycles, et avec des cycles menstruels réguliers (de 21-35 jours)
- exclusion des patientes présentant de rares dysménorrhées ou une autre étiologie.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - différence de douleur entre les groupes de traitement et de contrôle, mesuré avec une échelle visuelle analogique (EVA) ou une autre échelle, de préférence en fin de traitement (données continues)
 - différence du nombre de femmes ressentant un soulagement de la douleur entre les groupes de traitement et de contrôle à la fin de traitement
 - les événements indésirables liés au traitement
- critères de jugement secondaires :
 - les besoins en médicaments supplémentaires, mesurés comme le nombre de femmes nécessitant des analgésiques en plus de leur traitement assigné
 - absence du travail ou de l'école, mesurée par le pourcentage de femme déclarant les absences du travail ou de l'école, et comme le nombre d'heures ou jours d'absence
 - l'arrêt de traitement
 - la rétractation en raison d'événements indésirables.

Résultats

- pour les critères de jugement primaires :
 - pilule contraceptive orale (CO) combinée versus placebo ou absence de traitement
 - différence de score de douleur : Les CO ont réduit la douleur de manière plus efficace chez les femmes souffrant de dysménorrhée par rapport au placebo (DMS de -0,58 avec IC à 95% de -0,74 à -0,41 ; $I^2 = 28\%$; 6 RCTs, 588 femmes ; preuves de haute qualité) ; cela était considéré comme une réduction modérée
 - amélioration de la douleur : les CO peuvent réduire la douleur (RR de 1,65 avec IC à 95% de 1,29 à 2,10 ; $I^2 = 69\%$; 6 RCTs, 717 femmes ; preuves de faible qualité) ; ce qui correspond à un risque absolu dans le groupe placebo de 28% par rapport à un risque dans le groupe de traitement de 47% (37% à 60%)
 - événements indésirables : les CO augmentent probablement le risque d'événements indésirables (RR de 1,31 avec IC à 95% de 1,20 à 1,43 ; $I^2 = 79\%$; 7 RCTs, 1025 femmes ; données probantes de qualité modérée) et pourraient également augmenter le risque d'événements indésirables graves (RR de 1,77 avec IC à 95% de 0,49 à 6,43 ; $I^2 = 22\%$; 4 RCTs, 512 femmes ; données probantes de faible qualité)
 - CO versus une autre CO
 - différence de douleur :
 - l'utilisation continue des CO peut réduire la douleur par rapport à une utilisation standard (DMS de -0,73 avec IC à 95% de -1,13 à -0,34 ; $I^2 = 0\%$; 2 RCTs, 106 femmes ; preuves de faible qualité)
 - pour les comparaisons entre la génération plus âgée (première/seconde) de progestatifs à celle de progestatifs plus récents (troisième/quatrième) (N=1; n=444), EE (éthinyloestradiol) 20 µg à EE 30 µg (N=1; n= 332) et le diénogest versus drospirénone (N=1; n=66), aucune différence n'a été significative
 - amélioration de la douleur (valeur dichotomique) :

- pas de différence entre EE 20 µg et EE 30 µg (RR de 1,06 avec IC à 95% de 0,65 à 1,74 ; 1 RCT, 326 participants)
 - pas de différence entre les progestatifs de troisième et quatrième génération par rapport aux progestatifs de première/deuxième génération (RR de 0,99 avec IC à 95% de 0,93 à 1,05 ; 1 RCT, 178 participants)
 - événements indésirables
 - la prise continue de CO peut légèrement augmenter la survenue de tout événement indésirable par rapport au schéma thérapeutique standard (RR de 1,11 avec IC à 95% de 1,01 à 1,22 ; $I^2 = 76\%$; 3 RCTs, 602 femmes ; preuves de faible qualité)
 - résultats incertains pour une différence entre les groupes en termes d'effets indésirables graves (RR de 0,34 avec IC à 95% de 0,01 à 8,24 ; 1 RCT, 212 femmes ; preuves de faible qualité)
 - maux de tête (RR de 0,94 avec IC à 95% de 0,50 à 1,76 ; $I^2 = 0\%$; 2 RCTs, 435 femmes ; preuves de faible qualité) ; nausées (RR de 1,08 avec IC à 95% de 0,51 à 2,30 ; $I^2 = 23\%$; 2 RCTs, 435 femmes ; preuves de faible qualité) : la prise continue augmente probablement le risque de saignements irréguliers (RR de 1,38 avec IC à 95% de 1,14 à 1,69 ; $I^2 = 3\%$; 2 RCTs, 379 femmes ; qualité de preuve modérée)
- CO versus AINS
 - différence de douleur :
 - un seul essai comparait les CO (désogestrel 0,15 mg/EE 30 µg) à un AINS (acide méfénamique) ; pas de différence significative pour soulager la douleur (DM de -0,30 avec IC à 95% de -5,43 à 4,83 ; 91 femmes ; preuves de faible qualité)
- pour les critères de jugement secondaires :
 - pilule contraceptive orale combinée versus placebo ou absence de traitement
 - les besoins en antalgiques supplémentaires
 - deux études ont rapporté l'utilisation supplémentaire d'analgésiques comme résultat dichotomique : il y a eu une réduction relative de 41% pour les femmes du groupe de traitement (RR de 0,63 avec IC à 95% de 0,40 à 0,98 ; $I^2 = 0\%$; 2 RCTs, 163 femmes) : une étude a rapporté des jours d'utilisation supplémentaire d'analgésiques et les résultats étaient incertains (DM de -1,11 jours avec IC à 95% de -3,09 à 0,87 ; 1 RCT, 76 femmes)
 - l'absence du travail ou de l'école
 - deux études ont présenté l'absence à l'école comme un phénomène dichotomique ; les CO peuvent réduire légèrement les absences du travail (RR de 0,63 avec IC à 95% de 0,41 à 0,97 ; $I^2 = 0\%$; 2 RCTs, 148 femmes ; basse qualité de preuve) ; une étude plus récente a fait état des jours d'absence à l'école/au travail sur 13 semaines, et a constaté une réduction de près de deux jours parmi les femmes utilisant une CO (DM de -1,92 jours avec IC à 95% de -3,14 à -0,70 ; 1 RCT, 76 femmes)
 - l'arrêt de traitement
 - il n'y a pas eu plus d'abandons du traitement dans le groupe actif par rapport au placebo (RR de 0,92 avec IC à 95% de 0,71 à 1,20 ; $I^2 = 33\%$; 8 RCTs, 931 femmes ; données probantes de qualité moyenne)
 - la rétractation en raison d'événements indésirables
 - résultats non significatifs (RR de 1,30 avec IC à 95% de 0,64 à 2,62 ; $I^2 = 0\%$; 7 RCTs, 928 femmes ; preuves de faible qualité)
 - CO versus un autre CO
 - les besoins en antalgiques supplémentaires :
 - progestatifs de 1^{ère}/2^{ème} génération vs plus récents (3^{ème}/4^{ème}) : résultats non significatifs (DM de 1,10 avec IC à 95% de -2,12 à 4,32 ; 1 RCT, 444 participants)
 - l'absence du travail ou de l'école :
 - progestatifs de 1^{ère}/2^{ème} génération vs plus récents (3^{ème}/4^{ème}) : résultats non significatifs (RR de 1,12 avec IC à 95% de 0,64 à 1,99 ; 1 RCT, 445 femmes ; preuves de très faible qualité)

- l'arrêt de traitement.
 - prise continue vs prise normale : trois études ont rapporté des abandons mais étaient très incohérentes ($I^2 = 72\%$) ; une étude de 2012 ne comptait que 38 participants et avait estimé le RR à 1,25 mais avec des IC larges à 95% (0,40 à 3,95) ; une autre en 2017 a inclus 212 participants et en a trouvé beaucoup plus d'abandons dans le groupe du régime standard (RR de 0,31 avec IC à 95% de 0,14 à 0,69) ; une étude de 2021 comprenait 2212 participants et a estimé le RR à 1,15
 - progestatifs de 1^{ère}/2^{ème} génération vs plus récents (3^{ème}/4^{ème}) : résultats non significatifs (RR de 0,80 avec IC à 95% de 0,43 à 1,47 ; 1 RCT, 464 femmes)
 - EE (Éthinylestradiol) 20 µg vs EE 30 µg : une étude a comparé EE 20 µg à EE 30 µg et a signalé une augmentation du nombre d'abandons dans le groupe EE 20 µg (RR de 2,71 avec IC à 95% de 1,14 à 6,44 ; 1 RCT, 420 femmes)
- la rétractation en raison d'événements indésirables
 - concernant la prise continue vs prise normale (n= 414), les progestatifs de 1^{ère}/2^{ème} génération vs plus récents (3^{ème}/4^{ème}) (n= 464) et l'EE (Éthinylestradiol) 20 µg vs EE 30 µg (n=326), résultats non significatifs.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les pilules contraceptives orales (CO) sont efficaces pour traiter la dysménorrhée, mais elles provoquent des saignements irréguliers, et probablement des maux de tête et des nausées. Les effets à long terme n'ont pas été abordés dans cette revue. L'utilisation continue des CO était probablement plus efficace que le régime standard, mais la tolérance devrait être assurée grâce à des données à long terme. En raison du manque de données, les auteurs ne savent pas si les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont plus efficaces que les CO pour le traitement de la dysménorrhée.

Financement de l'étude

Cette revue systématique n'a pas reçu de financement.

Conflit d'intérêts des auteurs

Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé par les auteurs.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette revue systématique suit une méthodologie rigoureuse et notifie chaque étape du processus de recherche, comme le recommande la checklist PRISMA. Deux lecteurs indépendants ont effectué un screening de la littérature en fonction de critères d'inclusions et d'exclusions bien définis, ils ont par la suite examiné le risque de biais via l'outil Rob 1 de la Cochrane, et effectué l'extraction des données. Les auteurs ont correspondu avec les investigateurs des essais pour obtenir des données supplémentaires sur les méthodes, les résultats ou les deux si cela était pertinent. Les résultats de cette étude ont été autant que possible analysés en ITT (intention de traiter). Plusieurs études incluses dans cette revue ont montré une hétérogénéité importante avec un score d'Higgins >50%. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour les critères de jugements primaires, et ont montré des résultats similaires concernant l'amélioration de la douleur et l'évaluation de la douleur, et les effets indésirables. Cependant l'analyse de sensibilité concernant les femmes sous noréthistérone versus placebo a montré un risque accru de nausées et maux de tête, probablement expliquée par le progestatif lui-même.

Cinq études ont été réalisées en protocole ouvert. La plupart des études ont été financées par les firmes pharmaceutiques de CO. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées sans être prévue dans le protocole de départ, ce qui ne permet pas de tirer de conclusions claires. La plupart des études présentant un risque de biais élevé, une hétérogénéité modérée à importante, parfois un petit échantillon, si bien que le gradient de confiance dans l'estimation des effets de cette revue systématique, tant pour les critères de jugements primaires que secondaires, est de faible à modéré.

Évaluation des résultats

Jusqu'il y a peu, l'utilisation des CO dans le traitement de la dysménorrhée primaire reposait principalement sur des études observationnelles. Cette revue systématique permet de confirmer son intérêt dans l'amélioration de la douleur. La population définie dans cette étude est pertinente, cependant il aurait été intéressant d'inclure comme critère de jugements les effets indésirables au long cours. L'extrapolation des résultats de cette revue à une population contemporaine n'est pas toujours possible car certains des essais les plus anciens incluaient des CO contenant des niveaux d'œstrogènes plus élevés que ceux généralement utilisés aujourd'hui. Cependant, les résultats de ces études plus anciennes ne semblent pas différer des études publiées plus récemment. Les résultats sont présentés de manières alambiquées. On peut considérer qu'un résultat est soit significatif, soit non significatif. À la limite, on peut encore mentionner des tendances observées. Mais ici, les auteurs ont une fâcheuse tendance à mentionner des résultats non significatifs comme étant incertains. Si on compile ces mentions, on ne peut que remarquer combien la gestion des dysménorrhées primaires repose encore en 2024 sur des résultats de faible qualité. Pour un problème de santé touchant autant de femmes au niveau mondial, c'est regrettable.

Pour rappel, le CBIP recommande en premier choix du traitement de la dysménorrhée primaire les AINS ou la contraception hormonale. Il mentionne également que les données disponibles ne permettent pas d'élire un premier choix parmi les différents AINS, que toutes les méthodes de contraception hormonale ont montré leur efficacité dans le contrôle de la douleur, mais que les oestroprogestatifs oraux sont les mieux étudiés. Enfin, une prise continue est à envisager (5).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Des recommandations canadiennes (6) précisent qu'en cas de dysménorrhée primaire :

- un examen pelvien n'est pas nécessaire avant le début du traitement (III-D) mais qu'il est indiqué chez les patientes ne répondant pas au traitement conventionnel et lorsqu'une pathologie organique est suspectée (III-B)
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens, administrés selon des schémas posologiques réguliers, doivent être considérés comme un traitement de première intention pour la plupart des femmes (I-A)
- des thérapies hormonales devraient être proposées aux femmes et aux filles qui ne prévoient pas actuellement de grossesse, sauf contre-indications (I-A)
- les contraceptifs hormonaux combinés à usage continu ou prolongé sont recommandés (I-A).

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique montre que les pilules contraceptives orales (CO) sont efficaces pour traiter les dysménorrhées primaires en termes de diminution de score de la douleur et d'amélioration de la douleur. Elles augmentent les effets indésirables (spotting, maux de têtes, nausées). Les effets des CO au long cours n'ont pas été évalués. Cette étude, de bonne qualité méthodologique, est cependant basée sur des études présentant de nombreuses limites méthodologiques et dont certaines sont très anciennes. Il est nécessaire que des RCTs de bonne qualité méthodologique viennent confirmer ces résultats, comparer les CO aux antalgiques classiques, et évaluer les effets indésirables au long cours d'un traitement des dysménorrhées primaires par CO.

Références

1. Guimarães I, Póvoa AM. Primary dysmenorrhea: assessment and treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42:501-7. DOI: 10.1055/s-0040-1712131
2. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health* 2006;6:177. DOI: 10.1186/1471-2458-6-177
3. Dawood M Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006;108:428-41. DOI: 10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c

4. Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4
5. Traitement médicamenteux de la dysménorrhée primaire. CBIP. Folia juin 2020.
6. Burnett M, Lemyre M. No. 345 - primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:585-95. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023