

Stérilet au lévonorgestrel pour les ménorragies

Analyse : C. Vandeveld, médecin familiale, Willancourt-Musson

Référence : Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:625-32.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité du stérilet (dispositif intra-utérin) à libération de lévonorgestrel versus médroxyprogestérone orale dans le contrôle des ménorragies idiopathiques ?

Contexte

Sont considérées comme des ménorragies des pertes de sang menstruelles supérieures à 80 ml.

Des études de population ont montré que 10 à 35% des femmes présentent des ménorragies^{1,2}. Cinq % des femmes entre 30 et 49 ans consultent un médecin pour évaluation de ménorragies³. Une anémie ferriprive se développe dans 21 à 67% des cas⁴. Les ménorragies peuvent perturber la qualité de la vie, interférer avec la vie sexuelle, entraîner l'absentéisme scolaire ou professionnel. Avant de recourir à un traitement chirurgical, un traitement médical hormonal est souvent proposé (contraception hormonale par exemple). Un dispositif intra-utérin (DIU) libérant du lévonorgestrel peut-il constituer une alternative valide ?

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 165 femmes parmi 807 uni ou multipares de 18 ans ou plus, présentant des ménorragies idiopathiques, désireuses d'une contraception intra-utérine et disposées à l'utilisation d'une contraception mécanique si nécessaire
- recrutées dans 55 centres de par le monde ; âge moyen de 38 à 39 ans (19,5% âgées de 18 à 35 ans, 80,5% âgées > 35 ans), 71,5% de race blanche, 18% de race noire et 7% d'hispaniques, IMC moyen de 27,3 kg/m², durée moyenne du cycle de 27,2 jours, nombre moyen de naissances 2,5 (écarts de 1 à 7)
- pertes de sang menstruelles vérifiées sur 2 à 3 cycles par examen des protections hygiéniques récoltées
- critères d'exclusion : e. a. suspicion de cycles anovulatoires, anomalies structurelles de l'utérus, coagulopathie, susceptibilité aux effets indésirables des progestatifs, IMC > 35 kg/m².

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, **en protocole ouvert, en groupes parallèles**, multicentrique
- intervention : soit mise en place d'un dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel (DIU-LNG) posé endéans les 7 jours qui suivent le début des règles (n=82), soit traitement d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) per os 10 mg tous les jours durant 10 jours consécutifs à partir du 16e jour de chaque cycle (n=83)
- journalier des pertes sanguines gynécologiques et de la prise des comprimés
- collecte des protections hygiéniques aux cycles 3 et 6.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaire d'efficacité : modification absolue des pertes sanguines menstruelles entre la phase de screening et la fin de l'étude (cycle 6) et proportion de femmes avec succès thérapeutique défini comme des pertes menstruelles < 80 ml à la fin de l'étude et une réduction ≥ 50% des pertes menstruelles par rapport à la phase de screening
- critère de sécurité : examens cliniques (physique et gynécologique), enregistrement des effets indésirables et des variations des valeurs de laboratoire (hémato, chimie sérique, analyse urinaire)
- **analyse en intention de traiter** pour l'efficacité, en fonction du traitement réellement reçu pour la sécurité.

Résultats

- sorties d'étude : 11% DIU-LNG, 16% AMP
- critères de jugement primaires :
 - ~ réduction absolue des pertes sanguines menstruelles moyennes entre la phase de screening et la fin de l'étude (cycle 6) : 128,8 ml (écarts de -393,6 à +1 242,2) sous DIU-LNG et -17,8 (-271,5 à +78,6) sous AMP, p<0,001 pour la différence
 - ~ proportion de femmes avec succès thérapeutique : 84,8% sous DIU-LNG, 22,2% sous AMP, p<0,001 pour la différence
- effets indésirables : aucun grave, 6 arrêts prématurés pour effets indésirables (2 dans le groupe AMP et 4 dans le groupe DIU-LNG), deux expulsions complètes de stérilet et deux expulsions partielles.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des femmes présentant des ménorragies idiopathiques, le dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel réduit davantage les pertes sanguines menstruelles et avec une plus grande proportion de réussite de traitement que le traitement par médroxyprogestérone orale.

Financement de l'étude : firme Bayer Schering Pharma AG.

Conflits d'intérêt des auteurs : deux auteurs sont employés par Bayer Schering Pharma ; 2 autres ont reçu des financements de cette firme à titres divers et cette firme soutient financièrement 1 des centres participants à l'étude ; la firme a financé la firme de communication qui a collaboré à la rédaction de l'article.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude présente un protocole bien élaboré, protocole initialement enregistré sur le [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), démarche adéquate puisqu'elle contribue à la possibilité de déterminer ultérieurement un biais de publication éventuel dans un domaine précis. Elle ne se déroule pas en médecine générale mais dans des services de gynéco-obstétrique. Elle est multicentrique mais chaque centre n'a inclus en moyenne que 3 femmes, ce qui peut avoir eu une répercussion sur la motivation des chercheurs et la reproductibilité de la recherche et incite aussi à évoquer une étude d'essai⁵.

Les patientes et les cliniciens sont peu fiables dans leur capacité d'évaluer les pertes sanguines. La mesure des critères primaires repose sur une évaluation des pertes sanguines. Ces pertes sanguines sont objectivées par un laboratoire central qui recourt à la méthode d'extraction à l'hématine alcaline sur toutes les protections hygiéniques qui sont collectées dans des emballages plastiques scellés.

Il est assez curieux que les auteurs aient choisi la médroxyprogestérone à raison de 10 mg durant 10 jours comme comparateur. Les guides de pratique du NCCWCH⁶ et du NHC⁷ ne mentionnent pas et ne recommandent pas ce dosage faible et de courte durée. Le choix des auteurs pour ce comparateur à efficacité non prouvée dans ce schéma thérapeutique nous semble donc inadéquat ; les auteurs le justifient par le fait qu'il s'agit de la dose la plus forte et la durée la plus longue dans la notice du médicament (aux E.-U. à l'époque de l'étude) pour cette indication (saignement utérin anormal attribuable à un déséquilibre hormonal en l'absence d'une pathologie organique).

Interprétation des résultats

Cette affection bénigne peut entraîner des inconvénients tant sur le plan de la santé (anémie ferriprive) qu'au niveau de la qualité de vie. Avant de traiter des ménorragies, il faut s'assurer qu'elles soient bien idiopathiques. Il faut exclure une anomalie gynécologique structurelle ou histologique et exclure formellement un cancer si la femme a plus de 40 ans. Il faut évaluer le taux d'hémoglobine et en cas d'anémie ferriprive associée à d'autres indices de dyscrasie, exclure une coagulopathie. Il est possible d'utiliser quelques repères cliniques de ménorragies : si les protections hygiéniques sont changées plus souvent que toutes les 3 heures, si plus de 21 protections sont utilisées par cycle, si les caillots dépassent 2,5 cm, si un change doit être fait fréquemment la nuit, s'il y a anémie.

La sélection des femmes dans cette étude s'est faite sur le critère perte de > 80 ml de sang par menstruation (critère communément admis). Cependant la plupart des femmes qui se plaignent de ménorragies n'atteignent pas ce seuil et le guide de pratique du NCCWCH définit les ménorragies cliniquement comme « des pertes de sang menstruelles excessives qui interfèrent avec la qualité physique, émotionnelle, sociale et matérielle de la vie. Toute intervention devrait s'atteler à améliorer les mesures de qualité de la vie ». Dans cette étude, seules 20% des femmes se plaignant de ménorragies ont été retenues. Cette sélection nous éloigne de notre patientèle d'omnipraticien.

Mise en perspective des résultats

Une synthèse de la Cochrane collaboration (mise à jour en 2005⁸) montre la supériorité du DIU-LNC sur le progestatif puisant noréthistérone administré durant 21 jours. Le DIU-LNC pré-

sente bien des avantages : il reste le meilleur marché sur une période de 5 ans⁹, il offre une contraception et ne requiert pas l'ingestion quotidienne de comprimés. Il peut cependant provoquer une aménorrhée que les femmes peuvent considérer, suivant leur point de vue, comme un bénéfice ou un effet indésirable du traitement. Suivant les résultats d'une autre étude avec ce DIU-LNC¹⁰, 16 mois après la pose du stérilet hormonal, 44% des utilisatrices présentent une aménorrhée, 25% une oligoménorrhée et 25% du spotting. Après 24 mois, 50% des utilisatrices présentent une aménorrhée, 25% une oligoménorrhée, 11% du spotting irrégulier. Seules 66,2% continuent à le porter.

D'autres traitements, certes moins efficaces, peuvent par contre donner une réponse plus rapide (et plus accessible à la majorité des généralistes que la mise en place d'un stérilet). Si une contraception est nécessaire, une pilule estroprogestative de seconde génération. Si une contraception n'est pas nécessaire : l'acide tranexamique ou un AINS qui aura en outre une action sur la dysménorrhée^{7,11}. Le choix du comparateur dans cette étude-ci est donc bien inopportun (lire Considérations sur la méthodologie) ; ce choix est même clairement déconseillé par la recommandation du NCCWCH.

Une synthèse méthodique récente avec méta-analyse de Kaunitz¹², un des co-auteurs de l'étude que nous commentons, a montré que des femmes avec ménorragies traitées par DIU-LNC ou par résection endométriale connaissaient une réduction similaire du volume de sang menstruel à 6, 12 et 24 mois ainsi qu'une amélioration similaire de la qualité de vie.

Conclusion de Minerva

Cette étude confirme l'intérêt de la mise en place d'un dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel en cas de ménorragies idiopathiques, versus médroxyprogestérone oral mais ce comparateur ne fait plus partie des traitements actuellement recommandés.

Pour la pratique

Le guide de pratique du NCCWCH⁶ endossé par NICE, recommande dans l'ordre suivant différents traitements pour traiter les ménorragies : DIU-LNC (Classe A de recommandation), un anti-inflammatoire non stéroïdien (Classe A), l'antifibrinolytique acide tranexamique (Classe A), une contraception orale combinée (Classe B), la noréthistérone (non disponible en Belgique, 15 mg par jour du 5e au 26e jour du cycle) ou un progestatif à longue durée d'action par injection (Classe A) et déconseille l'administration de progestatifs oraux uniquement durant la phase lutéale (Classe A).

Cette RCT de Kaunitz renforce la recommandation de la mise en place d'un DIU libérant du lévonorgestrel.

Références: voir site web www.minerva-ebm.be