

Acide tranexamique pour les ménorragies ?

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

Référence : Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding, g. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865-75.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité de l'acide tranexamique dans le contrôle des ménorragies ?

Contexte

Sont considérées comme des ménorragies des pertes de sang menstruelles supérieures à 80 ml. Un traitement hormonal, des anti-inflammatoires, l'acide tranexamique, un dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel¹ peuvent diminuer les pertes sanguines menstruelles. En cas d'échec de ces traitements, une intervention chirurgicale peut être proposée. Cette étude évalue l'intérêt d'une nouvelle forme galénique d'acide tranexamique qui pourrait réduire les effets indésirables gastro-intestinaux.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 196 femmes âgées de 18 à 49 ans parmi 711 recrutées dans 40 centres cliniques aux U.S.A.
- ayant au moins 3 jours consécutifs de ménorragies (≥ 60 ml au 1er cycle, moyenne de 80 ml sur 2 cycles) sur au moins 4 des 6 derniers cycles menstruels, un examen gynécologique normal et une cytologie cervicale normale, sous contraception non hormonale, avec cycles de 21 à 35 jours et règles de maximum 10 jours
- en cas d'augmentation de l'épaisseur endométriale (à l'échographie transvaginale), biopsie endométriale
- critères d'exclusion : maladie thromboembolique, coagulopathie, hémorragie sous arachnoïdienne, endocrinopathie, pathologie oculaire, anémie sévère (Hb < 8 g/dl), grossesse, allaitement, anomalie endométriale ou cancer du col, métrorragies, méno-métrorragies, polyménorrhée, saignement utérin anovulatoire dysfonctionnel
- seuls médicaments autorisés lors des règles : paracétamol, sels de fer, vitamines, analgésiques opioïdes.

Protocole d'étude

- étude randomisée (2/1), en double aveugle, contrôlée versus placebo
- intervention : acide tranexamique (AT) dès le début des ménorragies, 2 co à 650 mg 3x/j, maximum 5 jours (n=117) ou un placebo (n=72)
- collecte des serviettes hygiéniques fournies par le sponsor, emballées quotidiennement dans des sachets et envoyées à un laboratoire central ; pertes de sang mesurées par extraction à l'hématine alcaline
- questionnaire complété par les participantes : qualité de la vie en rapport avec la santé, MIQ (Menorrhagia Impact Questionnaire)
- biologie initiale, aux cycles 3 et 6 : Hb, fer
- contrôle ophtalmologique, ECC et des effets indésirables.
- durée de suivi : 6 mois.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire tricomposite : réduction moyenne des pertes sanguines en ml et en %, pourcentage des cycles avec réduction d'au moins 50 ml de pertes de sang, pourcentage de cycles avec réduction cliniquement significative d'au moins 36 ml, toutes comparaisons AT versus placebo
- critères secondaires : changements par rapport aux cycles préliminaires au niveau des paramètres de qualité de la vie (questionnaire MIQ), du nombre de grandes taches de sang, des taux d'hémoglobine et de ferritine
- analyse en intention de traiter modifiée.

Résultats

- sorties d'étude : 24% sous AT, 26% sous placebo
- critère primaire : voir tableau
- critères secondaires : amélioration moyenne des scores sur la limitation des activités sociales, de loisirs et d'activités physiques significativement meilleure sous AT ($p < 0,001$) ; taux Hb augmenté sous placebo mais pas sous AT, pas de modification du taux de ferritine
- effets indésirables : pas de différence significative.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement à base d'une nouvelle forme orale d'acide tranexamique administré à des femmes avec pertes de sang menstruelles élevées est bien toléré et a amélioré significativement tant les pertes de sang menstruelles que la qualité de la vie en rapport avec la santé.

Financement de l'étude : firmes Xanodyne (producteur du Lysteda (acide tranexamique)) et Ferring Pharmaceuticals.

Conflits d'intérêt des auteurs : 1 des 12 auteurs déclare ne pas avoir de conflits d'intérêt ; 2 auteurs sont employés par Xanodyne Pharmaceuticals ; tous les autres déclarent avoir reçu des honoraires pour consultation pour Xanodyne et/ou d'autres firmes.

Tableau. Résultats pour les 3 composantes du critère primaire pour le groupe acide tranexamique versus groupe placebo avec valeur p pour la différence entre les 2 groupes.

Critère primaire	Ac tranexamique	Placebo	Valeur p
Réduction moyenne de pertes de sang en ml et en %	-70 ml (40,40%)	-13 ml (8,20%)	<0,001
Pourcentage des cycles avec réduction d'au moins 50 ml de pertes de sang	56,00%	19,00%	<0,001
Pourcentage de cycles avec réduction cliniquement significative d'au moins 36 ml	69,00%	29,00%	<0,001

Considérations sur la méthodologie

La méthodologie de cette RCT est correcte. L'étude est réalisée en triple aveugle et l'analyse est dite en intention de traiter modifiée (résultats de femmes avec suffisamment de données pour les cycles préliminaires et pour au moins un cycle de traitement) mais est en fait une **analyse par protocole**. La comparaison versus placebo est intéressante pour vérifier l'efficacité réelle du médicament ; une comparaison versus autres traitements recommandés serait aussi utile pour le praticien dans le choix du traitement au point de vue efficacité et sécurité, individuellement adapté. La mesure des pertes de sang est faite par une méthode validée, extraction à l'hématine alcaline ; un simple comptage du nombre de protections aurait été trop aléatoire du fait que le nombre utilisé est très dépendant de l'utilisatrice et de ses exigences d'hygiène. L'appréciation des pertes de sang par la patiente ou son médecin sont fort aléatoires et l'originalité de cette étude est précisément d'avoir, en plus d'une quantification objective, demandé aux femmes de donner une appréciation subjective de cette différence de pertes sanguines suite au traitement, élément intégré dans la troisième composante du critère primaire : la quantification d'un résultat significatif pour les femmes s'est faite en construisant une courbe basée sur le changement de pertes sanguines par rapport aux cycles préliminaires et une appréciation verbale sur ce changement (MIQ question 6)

Mise en perspective des résultats

Dans cette étude, les femmes ne pouvaient pas consommer d'anticoagulants, d'aspirine, d'acide aminocaproïque, d'hydroxychloroquine. Les comprimés d'acide tranexamique de l'étude ont une nouvelle galénique à résorption retardée et sont dosés à 650 mg, forme non disponible actuellement en Belgique (comprimés simples dosés à 500mg, forme liquide orale). L'intérêt de cette étude est de fournir des éléments d'évaluation objectifs et subjectifs (la perception des femmes sur l'importance des pertes de sang et la répercussion de celles-ci sur leur vie quotidienne). Le seuil de 80 ml par cycle choisi pour parler de ménorragies a été déterminé statistiquement : la perte sanguine est normalement de 30 à 40 ml par cycle, et 90% des femmes perdent moins de 80 ml de sang par cycle. Il n'existe cependant pas de parallélisme entre les plaintes des femmes et les pertes objectives². Par exemple, dans une autre étude, 26% des femmes qui ont des pertes de sang inférieures à 60 ml/cycle se plaignent de pertes trop abondantes et 40% de celles qui ont des pertes supérieures à 80ml/cycle considèrent leurs pertes de sang comme légères à moyennes³. Les conclusions de cette étude-ci ne peuvent donc être extrapolées sans réserve pour les femmes qui se plaignent de pertes de sang trop abondantes à leur point de vue.

Une synthèse méthodique de la Cochrane⁴ a évalué l'efficacité des antifibrinolytiques dans cette indication ménorragies, en fait l'acide tranexamique (AT), l'étamsylate étant considéré comme un des comparateurs (non antifibrinolytique). Pour la sommation des 2 RCTs versus placebo, l'AT réduit les pertes sanguines moyennes (DMS de -93,96 ; IC à 95% de -151,43 à -36,49). L'acide tranexamique se révèle également plus efficace en comparaison directe (chaque fois 1 seule RCT) que l'acide méfénamique (AINS), que la noréthistérone administrée durant la phase lutéale et que l'étamsylate. Il n'y a pas de différence pour les effets indésirables rapportés pour l'acide tranexamique versus progestagène en phase lutéale ni arrêt de traitement pour effets indésirables versus AINS ni versus étamsylate.

Les ménorragies chroniques entraînent fréquemment des anémies ferriprives (21 à 67%)⁵. Dans cette étude-ci, malgré une supplémentation en fer, les taux moyens d'hémoglobine ne s'élèvent pas dans le groupe tranexamique et s'élèvent légèrement, mais statistiquement significativement dans le groupe placebo. Il est probable que la courte durée de l'étude ne permette pas de voir ce paramètre évoluer sous AT.

Effets indésirables

Dans cette étude, l'acide tranexamique ne provoque pas plus d'effets indésirables qu'un placebo. L'acide tranexamique est un antifibrinolytique. La pharmacovigilance signale une survenue d'événements thrombotiques⁶, des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombose cérébrale ou rétinienne⁷. La FDA⁷ met en garde contre une augmentation possible du risque de thromboses, accidents cérébro-vasculaires ou infarctus du myocarde chez des patientes utilisant l'acide tranexamique avec une contraception hormonale. Dans cette étude-ci, les utilisatrices de contraception hormonale étaient exclues. Ce risque thrombotique n'a pas été évalué dans des RCTs d'ampleur suffisante. Le Résumé des Caractéristiques du Produit mentionne que ce risque est très rare.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre que l'acide tranexamique (antifibrinolytique) réduit les pertes de sang chez les femmes qui se plaignent de ménorragies dont l'abondance a été objectivée à 80 ml/cycle ou plus. Cette étude est de puissance insuffisante pour écarter les craintes quant aux effets indésirables possibles. L'utilisation d'acide tranexamique reste déconseillée s'il y a un risque de thromboembolie.

Pour la pratique

Le guide de pratique du NCCWCH⁸ endossé par NICE, recommande dans l'ordre suivant différents traitements pour traiter les ménorragies : DIU-LNG (Niveau de Recommandation A), un AINS (NR A), l'acide tranexamique (NR A), une contraception orale combinée (NR B), la noréthistérone 15 mg par jour du 5^e au 26^e jour du cycle ou un progestatif à longue durée d'action par injection (NR A) et déconseille l'administration de progestatifs oraux uniquement durant la phase lutéale (NR A).

Le NHG-Standaard⁹ recommande si souhait d'une contraception, un DIU au lévonorgestrel ou une contraception de seconde génération de moins de 50 gamma d'œstrogène (per ex éthinyloestradiol 30 microg avec lévonorgestrel 150 µg) ; sans souhait de contraception un AINS (par ex ibuprofène 400-600 mg 3-4x/j) ou de l'acide tranexamique (1g 3x/j) durant les 3 premiers jours des règles. Cette RCT-ci conforte l'intérêt de l'administration d'acide tranexamique, sous une forme galénique non actuellement disponible en Belgique. La place de l'acide tranexamique est cependant limitée en raison du fait qu'elle n'est pas contraceptive et que son usage est déconseillé s'il y a un risque de thromboembolie et donc s'il y a usage de contraceptif oral.

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