



# Quel(s) traitement(s) préférer en cas de ménorragies ?

### Référence

Rodriguez MB, Dias S, Jordan V, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 5.  
DOI : 10.1002/14651858.CD013180.pub2

### Analyse de

Hanna Ballout, médecin généraliste, Cellule Santé et Sexualité, Société Scientifique de Médecine Générale Qualification.  
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

### Question clinique

Parmi les femmes en âge de procréer présentant des saignements menstruels abondants évalués de manière objective, semi-objective ou subjective, quel est l'effet de traitements médicamenteux : AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), agents antifibrinolytiques, contraceptifs hormonaux combinés par voie orale ou anneau vaginal, progestatifs oraux cycliques ou à longs cycles, dispositifs intra-utérins hormonaux, danazol, éthamsylate et/ou de traitements chirurgicaux (laparotomie, chirurgie mini-invasive, REA (ablation endométriale résectoscopique), NREA (ablation endométriale non résectoscopique à micro-ondes), hystérectomie) comparé à la prise d'un placebo, aucune intervention, ou toutes autres interventions, sur la diminution des saignements menstruels, la satisfaction liée au traitement à un an, l'amélioration de la qualité de vie, l'apparition d'un effet indésirable, le recours à une nouvelle chirurgie ou à un traitement additionnel à 1 an ?

### Contexte

NICE rappelle que les saignements menstruels abondants ou ménorragies sont des pertes de sang menstruelles excessives interférant avec la qualité de vie physique, émotionnelle, sociale et/ou matérielle des personnes qui ont des règles et pouvant survenir seuls ou en combinaison avec d'autres symptômes (1). Une analyse de Minerva, de puissance insuffisante pour écarter les craintes liés aux effets secondaires éventuels (thromboembolie), publiée en 2011, montrait que l'usage d'acide tranexamique (antifibrinolytique), versus médroxyprogesterone, 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 (2,3). Notons que le comparateur n'est plus recommandé aujourd'hui dans cette indication. En 2013, Minerva (4) publiait l'analyse d'une RCT pragmatique (5) de bonne qualité qui montrait que, chez des femmes d'un âge moyen de 42 ans se plaignant de ménorragies, un stérilet au lévonorgestrel était plus efficace qu'une diversité de traitements pouvant être choisis (acide ménénamic, acide tranexamique, noréthindrone, association contraceptive orale oestroprogesterative ou progestative, injection d'acétate de médroxyprogesterone) en termes de réduction du retentissement de saignements menstruels importants sur la qualité de vie. Une étude descriptive (6) de faible qualité méthodologique analysée par Minerva en 2022 (7), suggère que les dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel présentent un rapport bénéfices-risques plutôt favorable lorsqu'ils sont utilisés à visée non contraceptive pour différentes conditions médicales dont les ménométrorragies chez les nullipares  $\leq$  à 22 ans.

Une vue d'ensemble des possibilités thérapeutiques disponibles n'avait cependant pas encore été présentée dans Minerva. L'étude analysée ici (8) nous la propose.

# Résumé

## Méthodologie

Revue systématique de revues systématiques avec méta-analyse en réseau.

Sources consultées

- Cochrane Database of Systematic Reviews.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : revues Cochrane dans la Cochrane Database of Systematic Reviews dont le titre, l'abstract ou les mots-clés parlent de saignements menstruels abondants ou de ménorragies
- critères d'exclusion : revues systématiques qui ne sont pas issues de la Cochrane Library ainsi que des études au sein des revues systématiques si elles n'ont pas de données sur les critères de jugement choisis
- interventions :
  - traitements médicamenteux tels qu'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), agents antifibrinolytiques, contraceptifs hormonaux combinés par voie orale ou anneau vaginal, progestatifs oraux cycliques ou à longs cycles, dispositifs intra-utérins hormonaux, danazol, éthamsylate
  - traitements chirurgicaux : laparotomie, chirurgie mini-invasive, ablation endométriale résectoscopique (REA), ablation endométriale non résectoscopique (NREA), hystérectomie (laparoscopie ou chirurgie ouverte ou chirurgie non spécifiée)
- comparaison avec la prise d'un placebo, aucune intervention ou toutes autres interventions
- sélection de 9 revues incluant 104 études.

Population étudiée

- femmes en âge de procréer qui présentent des saignements menstruels abondants évalués de manière objective ou semi-objective en utilisant la haematin alkaline method, la pictorial blood assessment chart (PBAC), ou la perception individuelle de saignements menstruels abondants
- au total 11881 participantes sont incluses.

## Critères de jugement

- critères de jugement primaires :
  - diminution des saignements menstruels :
    - évaluation objective par la méthode “hématine-alcaline” : perte de sang moyenne pendant le traitement, réduction moyenne de la perte de sang par rapport au départ pendant le traitement ou perte de sang moyenne à différentes périodes
    - évaluation semi-objective utilisant une grille d'évaluation (PBAC) illustrée des pertes sanguines
    - évaluation subjective des saignements menstruels abondants : évaluation par les participantes des pertes sanguines (majorées, identiques, diminuées)
  - prévalence d'aménorrhée ou d'hypoménorrhée après le traitement
  - satisfaction liée au traitement après un an de suivi
- critères de jugement secondaires :
  - amélioration de la qualité de vie
  - effets indésirables de toute sévérité
  - recours à des chirurgies additionnelles ou à des traitements médicamenteux additionnels à un an de suivi
- les données analysées par la méta-analyse en réseau de la vue d'ensemble de la revue systématique (ou revue systématique des revues systématiques) sont issues de 85 études et 9950 participants

- analyse en sous-groupe selon le fait que la patiente soit candidate à la chirurgie ou non, femmes ayant un désir ou un projet de grossesse, femmes ayant accompli leur projet de grossesse(s), femmes ayant une indication d'hystérectomie, échec du traitement médicamenteux.

## Résultats

### A. Traitements médicamenteux

- les données issues de 26 études comportant 1770 participants suggèrent que, versus placebo :
  - le meilleur résultat est obtenu avec l'usage d'un DIU au lévonorgestrel qui provoque une large réduction des saignements menstruels (SUCRA 80%, rang moyen de 2,4 ; DM à -105,71 ml/cycle avec IC à 95% de -201,10 à -10,33; données de bas niveau de preuve)
  - en 2<sup>ème</sup> position, on trouve les agents antifibrinolytiques qui réduisent probablement les saignements menstruels (SUCRA 70%, rang moyen de 3,7 ; DM à -80,32 ml/cycle avec IC à 95% de -127,67 à -32,98 ; données de niveau de preuve modéré)
  - en 3<sup>ème</sup> position se trouvent les progestatifs à cycles étendus qui réduisent les saignements menstruels (SUCRA 70%, rang moyen de 4,1 ; DM de -76,93 ml/cycle avec IC à 95% de -153,82 à -0,05 ; données de bas niveau de preuve)
  - enfin, les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui réduisent légèrement les saignements menstruels (SUCRA 40%, rang moyen de 6,4 ; DM de -40,67 ml/cycle avec IC à 95% de -84,61 à 3,27 ; données de bas niveau de preuve;)
- il n'y a pas de certitude quant à l'effet réel des autres interventions et à l'analyse de sensibilité pour la réduction des saignements menstruels ; les données sont estimées avec un très bas niveau de preuve
- critère lié à la satisfaction :
  - meilleur résultat pour le DIU (SUCRA 90%, rang moyen 1,3 ; OR de 3,39 avec IC à 95% de 0,72 à 16,07 ; données probantes de très faible niveau de preuve)
  - deuxièmement, le progestatif lutéal (SUCRA 50%, rang moyen 2,6 ; OR de 1,39 avec IC à 95% de 0,15 à 12,61 ; données probantes de très faible niveau de preuve)
  - troisièmement, les antifibrinolytiques (SUCRA 30%, rang moyen 3,1 ; OR de 1,05 avec IC à 95% de 0,12 à 9,12 ; données probantes de très faible niveau de preuve)
- effets indésirables : trop nombreux, répertoriés de manières trop différentes, les auteurs mentionnent une liste sans pouvoir agréger les données ; le danazol présente des résultats nettement en sa défaveur versus placebo.

### B. Traitements chirurgicaux

- la réduction des saignements dépend du type d'hystérectomie (total ou subtotal), quelle que soit la voie d'abord ; toutes les voies d'abord des hystérectomies ont été combinées pour estimer l'effet sur les saignements ; la réduction des saignements menstruels a été calculée sans les données imputées (11 essais, 1790 participants) et avec les données imputées (15 essais, 2241 participants)
- réduction des saignements menstruels abondants :
  - les résultats sans données imputées suggèrent que, versus DIU (utilisé comme comparateur) :
    - l'hystérectomie est la meilleure option (SUCRA 90%, rang moyen de 1,2 ; OR de 25,71 avec IC à 95% de 1,50 à 439,96 ; faible niveau de preuve)
    - en deuxième, on trouve l'ablation endométriale résectoscopique (SUCRA 70%, rang moyen de 2,8 ; OR de 2,70 avec IC à 95% de 1,29 à 5,66 ; faible niveau de preuve)
    - en troisième position, l'ablation endométriale non-résectoscopique (SUCRA 40%, rang moyen de 2,0 ; OR à 3,32 avec IC à 95% de 1,53 à 7,23 ; niveau de preuve modéré)

- les résultats incluant les données imputées suggèrent que, versus DIU (utilisé comme comparateur) :
  - l'hystérectomie est le meilleur choix (SUCRA 100%, rang moyen de 1,0 ; OR de 14,31 avec IC à 95% de 2,99 à 68,56 ; données à faible niveau de preuve),
  - en 2<sup>ème</sup> position on trouve l'ablation endométriale non-résectoscopique (SUCRA 60%, rang moyen de 2,2 ; OR de 2,87 avec IC à 95% de 1,29 à 6,05 ; niveau de preuve modéré)
  - en 3<sup>ème</sup> position, l'ablation endométriale résectoscopique (SUCRA de 40%, rang moyen de 2,7 ; OR de 2,65 avec IC à 95% de 1,29 à 5,45 ; niveau de preuve très bas)
- les résultats de 27 essais avec 4284 participants suggèrent que l'hystérectomie minimale invasive provoque une large amélioration de la satisfaction (rang moyen de 1,3 avec OR à 7,96 avec IC à 95% de 3,33 à 19,03 ; bas niveau de preuve), et l'ablation endométriale non-résectoscopique à micro-ondes augmente également la satisfaction (rang moyen de 3,6 avec OR à 1,59 avec IC à 95% de 1,09 à 2,33 ; données à bas niveau de preuve), mais il existe une incertitude quant à l'effet réel des autres interventions (données à très bas niveau de preuve).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les données suggèrent que le DIU au lévonorgestrel est le meilleur traitement en première intention avec un traitement médicamenteux pour diminuer les saignements menstruels ; les agents antifibrinolytiques sont probablement les deuxièmes meilleurs traitements, et les progestatifs à long cycle sont possiblement les troisièmes meilleurs. Les auteurs ne peuvent pas tirer des conclusions sur l'effet des traitements de première intention médicamenteux sur la perception d'une amélioration ou d'une satisfaction parce que les données obtenues ont été jugées avec un très faible niveau de preuve. Concernant les traitements chirurgicaux, les données montrent que l'hystérectomie est le meilleur traitement pour diminuer les saignements menstruels, suivi par REA et NREA. Les auteurs ne sont pas certains de leur effet sur l'aménorrhée parce que les données ont été jugées avec un très faible niveau de preuve. L'hystérectomie mini-invasive pourrait donner une large augmentation de la satisfaction et NREA augmente aussi la satisfaction mais ils ne sont pas certains de l'effet réel des autres interventions de deuxième ligne comme les données ont été jugées avec un très faible niveau de preuve.

### Financement de l'étude

The Liggins Institute, The University of Auckland, New Zealand. Allocation pour la première année de doctorat de MBR.

### Conflit d'intérêts des auteurs

Aucun déclaré.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse en réseau présente plusieurs points forts : un PICO clairement défini, des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis, un protocole de recherche clairement établi avec des explications données sur les déviations au protocole. L'article justifie les raisons pour lesquelles certaines études ont été exclues et décrit en détail les études retenues. Les sources de financement de cette étude sont claires. La qualité méthodologique des synthèses méthodiques a été réalisée à l'aide de l'outil AMSTAR-2, qui explore 16 items. La certitude des données probantes pour chaque interventions a été jugée comme étant de modérée à très faible, la plupart étant de faible à très faible certitude. Une particularité est à relever : la recherche dans la littérature a été effectuée dans la seule base de données de la Cochrane Library. On pourrait reprocher aux auteurs de ne pas avoir parcouru plusieurs bases de données. Mais les synthèses méthodiques sélectionnées avaient déjà effectué

le travail de sélection et d'analyse de la qualité des études incluses selon les standards de la Cochrane. Le plus difficile pour les auteurs aura été de ne pas avoir de redondance dans les résultats analysés et de s'assurer que les auteurs participant à cette méta-analyse en réseau n'évalue pas leurs propres travaux antérieurs, ce qui explique par exemple que « le 2<sup>ème</sup> chercheur » évaluant la qualité des études sélectionnées soit représenté par....3 chercheurs. Un dernier chercheur était invité à trouver un consensus ou à prendre la décision finale en cas de désaccord. De ce fait également, les auteurs n'ont pas réalisé une nouvelle évaluation du risque de biais de chaque étude incluse dans chaque synthèse méthodique puisqu'elle était déjà disponible et réalisée selon les standards de la Cochrane, mais la synthèse de ces travaux est disponible. Notons que sur les 85 études originales incluses, seules 2 (une de 1995 et une de 2009) ne présentaient aucun risque de biais.

Quelques points faibles sont à relever : les critères de jugement sont évalués à un an, alors que l'intensité des saignements menstruels peut évoluer sur plusieurs années voire décennies ; selon les critères évalués, une hétérogénéité, calculée par le test tau-carré, était présente, sans toujours comprendre à quoi elle était due ; un graphique en entonnoir pour explorer la possibilité d'effets d'intervention à être plus bénéfiques dans les petites étude n'a pas pu être réalisé car insuffisamment d'études avaient été incluses

### **Interprétation des résultats**

Cette vue d'ensemble a inclus neuf revues Cochrane (couvrant 104 études originales) d'interventions pour traiter les saignements menstruels abondants chez les femmes en âge de procréer. 85 de ces études (9950 participants) ont fourni des preuves directes pour la méta-analyse globale du réseau. L'aperçu montre que les traitements de première intention médicamenteux pour les ménorragies varient considérablement en termes d'efficacité, d'innocuité et de satisfaction, tandis que les différences sont moins prononcées pour les traitements de deuxième intention, chirurgicaux. La certitude des données probantes pour chaque interventions a été jugée comme étant de modérée à très faible, la plupart étant de faible à très faible certitude. De plus, les auteurs ont calculé une hétérogénéité importante selon les items étudiés.

Pour aider les praticiens à faire le bon choix clinique, les auteurs ont calculé, pour chaque traitement, la surface sous la courbe des probabilités de rang cumulées (cfr la SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) et le rang moyen présentés dans les résultats) pour déduire la hiérarchie des traitements : 0% (le traitement est le plus mauvais en termes d'efficacité ou de tolérance) à 100% (le traitement est le meilleur en termes d'efficacité ou de tolérance). De nombreuses limites d'interprétation ont déjà été présentée dans Minerva (9) avec cette manière de présenter les résultats et cette méta-analyse en réseau n'y échappe pas : *la SUCRA ne tient pas compte du degré de preuve des comparaisons directes et indirectes, elle prend en compte un seul critère de jugement alors que le clinicien préfère se référer à la balance bénéfice-risque, elle ne tient plus compte de l'importance de la différence d'effet entre deux traitements et le clinicien ne sait donc pas si les différences observées sont cliniquement pertinentes. Enfin, les lecteurs ne doivent pas oublier que les différences observées entre les traitements peuvent être dues au seul hasard car les résultats d'une méta-analyses en réseau ne reflètent pas l'importance des liens directs versus indirects.* Nous n'avons cependant pas relevé d'incohérence entre les résultats présentés dans cette méta-analyse en réseau et ce qui était connu par ailleurs. Les résultats sont applicables mais il existe des difficultés d'interprétation quant aux données obtenues car il n'y avait pas de seuil de pertinence clinique défini pour les différents critères de jugement.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Le guide NICE (1) mis à jour en 2021 recommande le DIU au lévonorgestrel comme premier traitement des saignements menstruels abondants. Des options non-hormonales, comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et l'acide tranexamique, ou hormonales, comme les contraceptifs oraux combinés ou les progestatifs oraux cycliques, constituent des alternatives en cas de contre-indication ou de refus d'un DIU au lévonorgestrel. En cas de refus d'un traitement pharmacologique, d'échec ou de symptômes sévères, des options chirurgicales comme l'ablation endométriale ou l'hystérectomie constituent des alternatives de traitement.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse en réseau, de bonne qualité méthodologique, suggère que le DIU au lévonorgestrel est le meilleur traitement en première intention médicamenteux pour diminuer les saignements menstruels abondants ; les agents antifibrinolytiques sont probablement les deuxièmes meilleurs traitements, et les progestatifs à long cycle sont possiblement les troisièmes meilleurs. Concernant les traitements chirurgicaux, les données montrent que l'hystérectomie est le meilleur traitement pour diminuer les saignements menstruels. Cette méta-analyse comporte cependant des limites inhérentes à ce mode d'investigation où les études retenues comportent une hétérogénéité importante rendant l'impact clinique des résultats très limité. De plus, les niveaux de certitude associés aux résultats observés sont faibles à très faibles.

## Références

1. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline [88]. Published: 2018. Last updated: 2021.
2. Vandervelde C. Acide tranexamique pour les ménorragies ? MinervaF 2011;10(7):82-3.
3. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:865-75. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f20177
4. Gupta J, Kai J, Middleton L, et al; ECLIPSE Trial Collaborative Group. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. N Engl J Med 2013;368:128-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1204724
5. La rédaction Minerva. Stérilet avec lévonorgestrel pour les ménorragies : confirmation. Minerva Analyse 15/11/2013.
6. Schwartz BI, Alexander M, Breech LL. Levonorgestrel intrauterine device use for medical indications in nulliparous adolescents and young adults. J Adolesc Health 2021;68:357-63. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2020.05.041
7. Ballout H. Etendre les indications du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel chez des femmes jeunes. Minerva Analyse 23/02/2022.
8. Rodriguez MB, Dias S, Jordan V, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 5. DOI : 10.1002/14651858.CD013180.pub2
9. Poelman T. La surface sous la courbe de classement cumulatif (Surface Under the Cumulative RAnking, SUCRA) est-elle une manière fiable d'interpréter les résultats d'une méta-analyse en réseau sur le plan clinique ? MinervaF 2023;22(4):83-6.