

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2002
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

Ménométrorragies

Place du stérilet au lévonorgestrel

C. YAZBECK, A. THOURY, P. MADELENAT*
(Paris)

I. INTRODUCTION

Les ménorragies constituent un motif fréquent de consultation (10 à 12 % des consultations gynécologiques). Elles se définissent par des pertes de sang supérieures à 80 ml par épisode menstruel et s'accompagnent fréquemment d'une anémie ferriprive.

Les traitements médicaux symptomatiques et les progestatifs de synthèse ont une efficacité partielle et sont contraignants. Dans ce contexte, la moitié des patientes aura recours à l'hystérectomie dans un délai de 5 ans environ.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG) a été développé initialement comme une nouvelle méthode contraceptive à la croisée des chemins entre la contraception orale, dont il partage l'efficacité, et le DIU classique dont il partage la longue durée d'action. Le DIU-LNG est largement commercialisé à travers le monde ; environ 2 millions de femmes sont porteuses de ce dispositif (1). Les études entreprises depuis plusieurs années

* Service de Gynécologie Obstétrique
CHU Bichat – Claude-Bernard,
46, rue Henri Huchard – 75018 PARIS

ainsi que les expérimentations cliniques ont mis en évidence, outre une parfaite efficacité contraceptive, un effet favorable sur la réduction des règles en durée et en intensité, ce qui a amené plusieurs auteurs à l'utiliser dans le traitement des ménorragies.

On se propose d'établir, à travers une revue de la littérature, la place du DIU-LNG dans le traitement des ménométrorragies.

II. EFFICACITÉ COMPARÉE

L'efficacité des différents traitements médicaux proposés dans le cas des ménorragies varie de 25 à 80 % selon le type de traitement ; ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-fibrinolytiques diminuent le flux menstruel de 25 % et de 50 % respectivement, les agonistes de la LHRH réduisent le flux menstruel de 75 % et le danazol de 80 % (2) (Tableau I).

Tableau I

Efficacité comparée des traitements médicaux

AINS	25 %
Contraceptifs oraux	40 %
Acide tranexamique	50 %
Agonistes LHRH	75 %
Danazol	80 %
Stérilet au Lévonorgestrel (DIU-LNG)	?

III. MÉCANISME D'ACTION

L'observation d'une réduction nette du flux menstruel avec le DIU-LNG allant jusqu'à plus de 96 % résulte d'un mécanisme d'action multi-factoriel se traduisant au plan histologique par une atrophie épithéliale et glandulaire et par une décidualisation des cellules stromales. Une autre piste est celle de la régulation locale de l'hémostase ; on observe chez les femmes porteuses du DIU-LNG une expression constante, tout le long du cycle, de l'ARN messager de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

MÉNOMÉTRORRAGIES – STÉRILET AU LÉVONORGESTREL

et de son inhibiteur (PAI-1) dans les cellules endométriales. Cette expression est identique à celle de la phase menstruelle chez le groupe contrôle (Tableau II) ; ainsi, le DIU-LNG joue un rôle important dans l'inhibition de la fibrinolyse locale, et cet effet est supérieur à celui de l'acide tranexamique par voie systémique avec moins d'effets secondaires (3).

Tableau II

Variation de l'expression de l'ARNm du t-PA et du PAI-1 au cours du cycle par rapport au flux menstruel chez les patientes du groupe contrôle (non traitées)

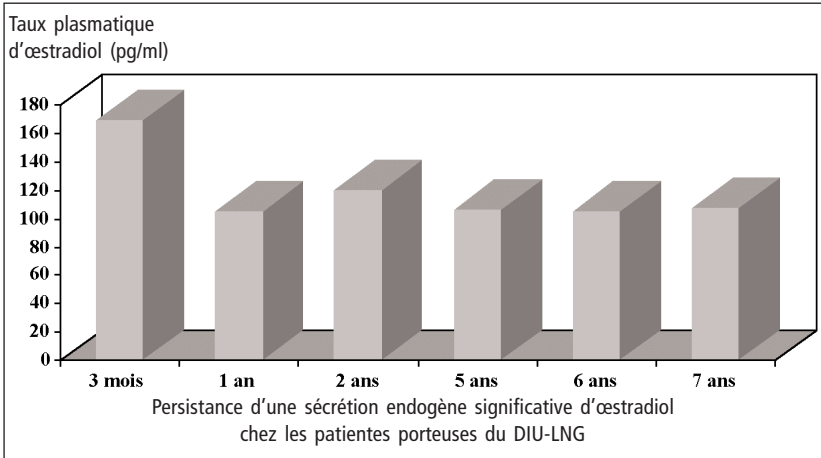
Phase du cycle	Flux menstruel			p
	≥ 80 ml (n = 27)	< 80 ml (n = 14)	Variable (n = 35)	
Proliférative				
ARNm (t-PA)	2,15	2,04	1,83	NS
ARNm (PAI-1)	0	0	0	
Sécrétoire				
ARNm (t-PA)	1,97	2,83	2,49	NS
ARNm (PAI-1)	0	0	0	
Menstruation				
ARNm (t-PA)	4,68	8,29	6,01	NS
ARNm (PAI-1)	1,49	3,85	3,79	NS

IV. EFFETS SYSTÉMIQUES

Les taux plasmatiques de lévonorgestrel, après des fluctuations immédiates, deviennent stables, variant entre 100 et 200 pcg/ml au cours des 5 années d'utilisation. La fonction ovarienne est normale chez la majorité des patientes, 2/3 des cycles restant ovulatoires. Le taux d'aménorrhée à un an varie entre 13,5 et 30 %, l'étiologie principale étant l'atrophie endométriale. Une sécrétion endogène significative d'œstradiol persiste pendant toute la période d'utilisation, et le taux plasmatique moyen est de 121,4 pcg/ml (4) (Figure 1).

L'absence de modification de la tension artérielle, des lipides plasmatiques, des facteurs de l'hémostase et du métabolisme glucidique témoignent aussi du faible impact systémique.

Figure 1
DIU-LNG et fonction ovarienne



V. EFFETS SECONDAIRES

Ils résultent, tout d'abord, des contraintes mécaniques de la contraception endo-utérine : difficultés d'insertion, malposition du DIU, expulsion partielle dans 1,2 % des cas.

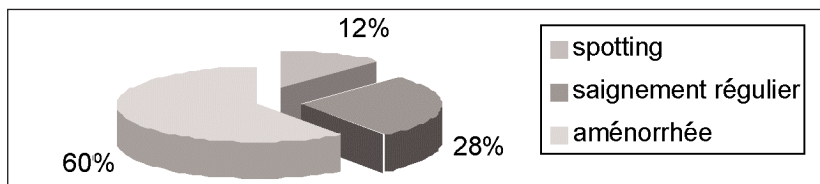
Les faibles taux plasmatiques de lévonorgestrel minimisent en général les effets secondaires habituellement constatés avec les progestatifs (maux de tête, symptômes mammaires...).

Dans l'étude de Ronnerdag, il n'y avait pas de grossesses indésirables ni de prise de poids excessive (0,49 kg/an). Le taux de continuation après 12 ans de suivi était de 23 % (5).

Il est clair que les modifications des caractéristiques du cycle menstruel représentent la cause la plus commune d'arrêt de son utilisation; On note un *spotting* durant la période initiale d'ajustement de l'endomètre, et qui peut persister dans 12 % des cas. Par contre, un saignement régulier est noté chez 28 % des patientes et une aménorrhée dans 60 % des cas (Fig. 2).

Figure 2

Modifications des caractéristiques du cycle menstruel après une pose du DIU-LNG à long terme



VI. EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Après une revue systématique de la littérature, nous avons identifié un total de 38 études portant sur le DIU-LNG et le flux menstruel. En sélectionnant les populations de patientes ayant des ménorragies confirmées, nous avons retenu 14 études (5 études de cas, et 9 études randomisées contrôlées).

Entre 1989 et 1997, cinq études descriptives portant sur un nombre de patientes variant entre 10 et 42 montrent un effet thérapeutique significatif du DIU-LNG dans les ménorragies fonctionnelles en notant une réduction du flux menstruel allant de 74 à 97 % (6-11) (Tableau III).

Tableau III

Effets thérapeutiques du DIU-LNG (les études de cas)

Études	n	Durée du suivi (mois)	Flux menstruel ml (DS)		
			de base	après trt	Réduction
Scholten et al. (1989)	11	7-12	119 (72)	17 (14)	86 %
Andersson et Rybo (1990)	16	12	176	5	97 %
Milsom et al. (1991)	16	12	203 (25)	9 (3)	96 %
Tang et Lo (1995)	10	6	247 (158)	26 (46)	89 %
Barrington et Bowen (1997)	42	12	120	31	74 %

Cette efficacité a été comparée par la suite aux autres moyens thérapeutiques disponibles, à savoir le traitement médical, la résection endométriale hystéroscopique, et l'hystérectomie.

1. DIU-LNG et traitement médical

Dans une étude randomisée comparative entre DIU-LNG et noréthistérone, portant sur 44 patientes d'âge moyen 39 ans et présentant des ménorragies idiopathiques supérieures à 80 ml, Irvine a évalué d'une façon objective le flux menstruel à 3 mois, et a montré une efficacité du DIU-LNG au moins identique à celle de la noréthistérone à une dose de 5 mg \times 3/jour de J5 à J26 (94 % vs 87 %, $p = 0,56$), avec un taux de continuation de 77 % et un taux de satisfaction de 64 % supérieurs à ceux du groupe noréthistérone (Tableau IV) (2).

Tableau IV

Réduction du flux menstruel par DIU-LNG et noréthistérone

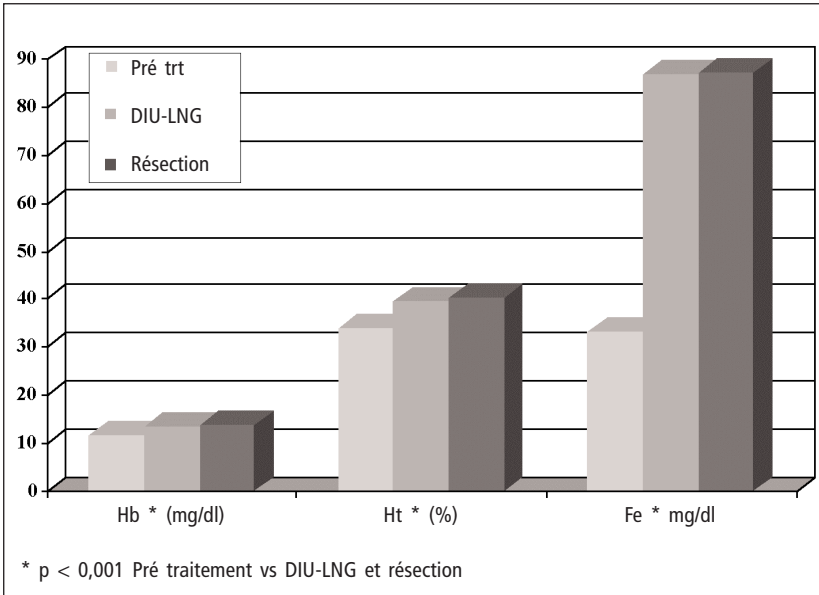
Résultats	DIU-LNG (n = 22)	Noréthistérone (n = 22)	p
Cycle contrôle (ml)	105 (82-780)	120 (82-336)	0,74
1 ^{er} cycle (ml)	16 (0-62)	46 (0-213)	0,02
3 ^e cycle (ml)	6 (0-284)	20 (4-137)	0,03
Réduction du flux menstruel	94 %	87 %	0,56

2. DIU-LNG et endométréctomie

En 1997, Crosignani a comparé le DIU-LNG à la résection endométriale à l'anse dans une étude prospective randomisée sur 70 patientes pré-ménopausées, et a montré après un suivi de 12 mois, une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du fer sérique dans les deux groupes par rapport à l'état pré-thérapeutique (Fig.3). De même, il a noté une diminution significative du saignement mensuel, plus marquée dans le groupe bénéficiant d'une résection endométriale (38,8 ml vs 23,5 ml, $p = 0,015$). Par ailleurs il n'y avait pas de différence dans les caractéristiques du flux menstruel ni dans le degré de

Figure 3

DIU-LNG et endométréctomie : efficacité sur les paramètres sanguins



satisfaction des patientes qui étaient sensiblement identiques. Le DIU-LNG nécessitait moins d'expérience et ses résultats étaient plus reproductibles (12).

Une étude similaire faite par Kittelsen et Istre en 1998 a montré une efficacité comparable des deux méthodes thérapeutiques avec une diminution du score visuel de saignement plus importante dans le groupe ayant subi une endométréctomie (42 ml vs 6,6 ml). Par ailleurs, ces auteurs ont noté un taux de retrait précoce du DIU-LNG de 20 % à cause des effets secondaires rencontrés ; mais le DIU-LNG avait l'avantage d'être réversible, et ne comprenait pas de risques opératoires, le taux de réinterventions hystéoscopiques étant de 13 % après endométréctomie, à cause des douleurs ou des saignements postopératoires (Tableau V) (13).

Les résultats sur l'efficacité des deux méthodes sont confirmés par une étude comparative récente faite par Istre, et qui montre une réduction significative du flux menstruel à 12 mois, plus marquée avec l'endométréctomie (90 % vs 96 %), et un succès

Tableau V

Score visuel de saignement à 12 mois après DIU-LNG versus endométréctomie

Groupe	Score visuel de saignement <i>moyenne (DS)</i>	
	de base	à 12 mois
DIU-LNG	418 (349)	42 (100)
Endométréctomie	378 (463)	6,6 (15,0)
TOTAL	398 (407)	26,2 (76,1)

global en faveur de l'endométréctomie (67 % vs 90 %). En revanche, les effets secondaires sont comparables et il n'y a pas de différence significative entre les variations plasmatiques de l'œstradiol et de la FSH (Tableau VI) (14).

Tableau VI

Efficacité et effets secondaires des deux méthodes (DIU-LNG versus endométréctomie)

	DIU-LNG*	Résection*	p (*)
Réduction du flux menstruel	90 %	96 %	S
Effets secondaires (...)	43 %	31 %	NS
Dysménorrhée (EVA)	diminution	diminution	NS
Troubles du sommeil (EVA)	diminution	augmentation	S
Estradiol (plasmatique)	diminution	diminution	NS
FSH (plasmatique)	augmentation	augmentation	NS
Succès global du traitement	67 %	90 %	S

Globalement, les deux méthodes sont efficaces dans la réduction du flux menstruel. Bien que cette réduction soit plus marquée avec la résection endométriale, les avantages du DIU-LNG par rapport à l'endométréctomie résident principalement dans sa réversibilité, dans sa grande efficacité contraceptive, et dans son insertion relativement facile sans besoin d'anesthésie (15).

3. DIU-LNG et adénomyose

Dans le cadre des ménorragies associées à l'adénomyose, Fedele a évalué, dans une étude prospective sur 25 patientes

MÉNOMÉTRORRAGIES – STÉRILET AU LÉVONORGESTREL

âgées de 38 à 45 ans, le flux menstruel et les taux sanguins d'hémoglobine, de fer et de ferritine sur une période de 12 mois. Les résultats sur la réduction du flux menstruel étaient favorables (211 ml vs 44 ml, $p < 0,001$), et on a montré une augmentation significative de l'hémoglobinémie (+ 24 %), du fer sérique (+ 203 %), et de la ferritinémie (+ 259 %). De même, on a noté une atrophie endométriale (8,8 mm vs 3,1 mm, $p < 0,001$) et une diminution du volume utérin (348 ml vs 314 ml, $p < 0,01$) (Tableau VII) (16).

Tableau VII

DIU-LNG et adénomyose.

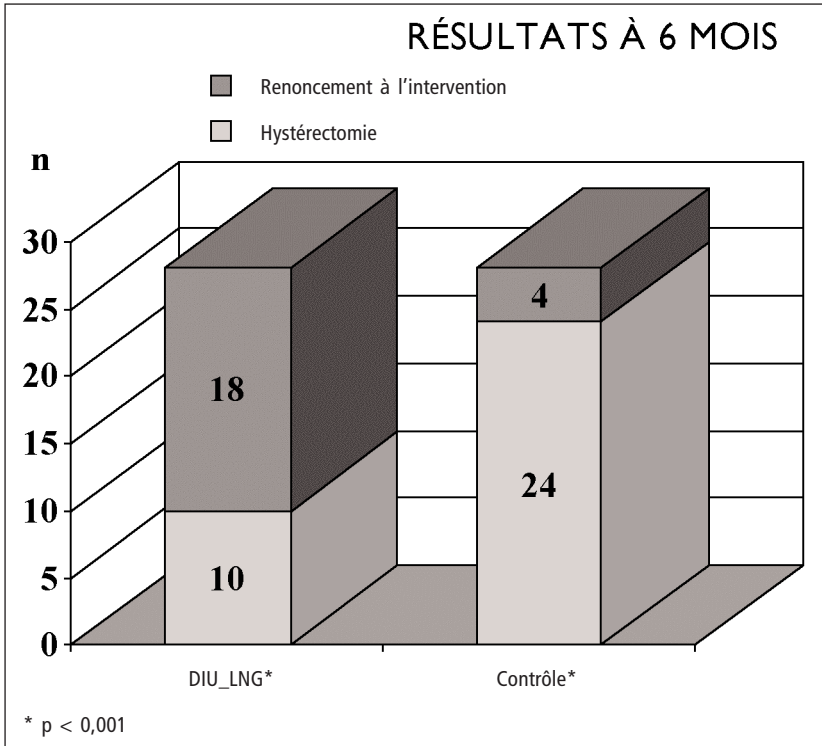
	Pré trt* (n = 25)	3 mois (n = 24)	6 mois (n = 23)	12 mois* (n = 23)	p (*)
Score de saignement	211	48	43	44	< 0,001
Volume utérin (ml)	348	342	320	314	< 0,01
Endomètre (mm)	8,8	4,0	3,7	3,1	< 0,001
Hb (g/dl)	10,1	11,2	12,3	12,5	< 0,001
Fer sérique (µg/ml)	27	55	72	82	< 0,001
Ferritine (mg/ml)	11,6	23,4	30,3	41,7	< 0,001

4. Alternative à l'hystérectomie

Si l'hystérectomie est la solution la plus efficace, elle s'accompagne d'une certaine morbidité et de complications dont les taux ne peuvent être ignorés. Dans ce contexte, Lahteenmaki a démontré en 1998 dans une étude randomisée multicentrique que 64 % des patientes justiciables d'une hystérectomie pour ménorragies ont renoncé à l'intervention chirurgicale 6 mois après pose du DIU-LNG contre 14 % seulement dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). La durée du saignement menstruel est passée de 7 jours à 2 jours après 12 mois sous DIU-LNG, et les pathologies sous-jacentes (myomes ou adénomyose) constituaient 75 % des causes de retrait et d'insatisfaction (Fig. 4) (17).

Une étude finlandaise récente de Hurskainen s'est intéressée à l'efficacité et au coût de ces traitements. En comparant 117 hystérectomies à 119 poses de DIU-LNG, le taux de continuation avec le stérilet à un an a été de 68 %, avec 32 % de *spottings* dans

Figure 4
 DIU-LNG alternative à l'hystérectomie



ce même délai. 20 % seulement ont eu recours à l'hystérectomie dans ce groupe. Les douleurs ont été deux fois moins fréquentes après hystérectomie, mais les indices de bien-être et de qualité de vie étaient identiques pour les deux techniques avec un coût du traitement trois fois moindre pour le DIU-LNG (Fig. 5) (18).

Une évaluation à long terme sur une durée de 4 ans et demi est faite par Barrington et al. en 2002 et montre après insertion d'un DIU-LNG à 50 patientes en attente d'un traitement chirurgical, un renoncement à la chirurgie dans 67,4 % des cas. 31 patientes avaient toujours le stérilet et étaient satisfaites. (Tableau VIII) (19).

MÉNOMÉTRORRAGIES – STÉRILET AU LÉVONORGESTREL

Figure 5

Évaluation du coût global des deux traitements (DIU-LNG vs hystérectomie)

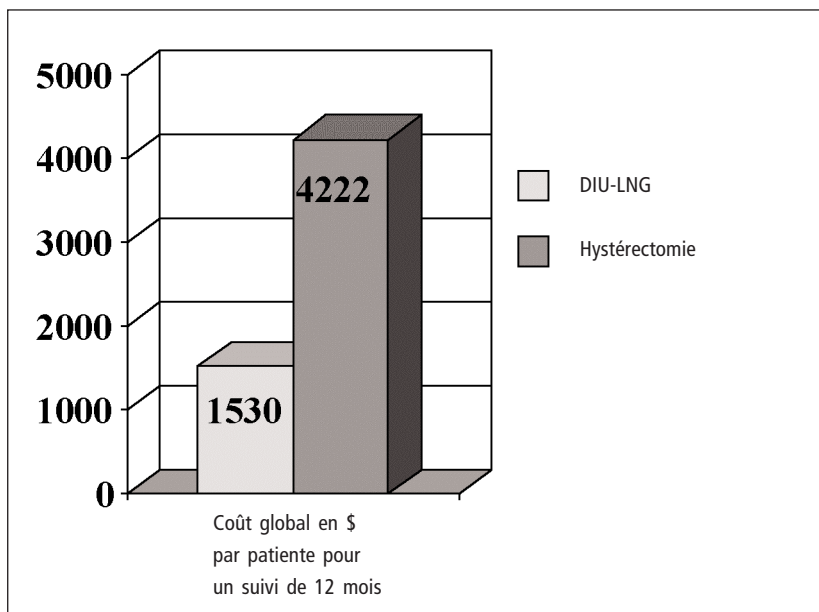


Tableau VIII

DIU-LNG alternative au traitement chirurgical

	n	Fréquence
Taux de retrait	23	50 %
Causes de retrait		
• Exclusion spontanée	5	10,9 %
• Douleur et saignement	9	19,5 %
• Saignements	1	2,2 %
• Autres causes (peur...)	8	17,4 %
Traitement chirurgical adopté	15	32,6 %
Renoncement à la chirurgie	31	67,4 %

VII. CONCLUSION

Le DIU-LNG représente donc une méthode simple et réversible permettant la réduction du flux menstruel d'environ 80 % ainsi que la correction de l'anémie. La patiente doit bien sûr être correctement informée de la fréquence des *spottings* ou métrorragies pouvant apparaître en début de traitement et pendant les trois premiers mois.

La contraception est bien entendu assurée de manière fiable et durable.

Le DIU-LNG représente donc une technique non chirurgicale efficace et adaptée pour obtenir une réduction du flux menstruel chez les patientes souffrant de ménorragies fonctionnelles.

Bibliographie

1. Campana A, Kulier R, Epiney M. Traitement médical des ménorragies: Revue de la littérature. *Med Hyg* 1999; 57: 1585-90.
2. Irvine GA, Campbell MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 592-8.
3. Rutanen EM, Hurskainen R, Finne P, Nokelainen K. Induction of endometrial plasminogen activator-inhibitor 1: a possible mechanism contributing to the effect of intrauterine levonorgestrel in the treatment of menorrhagia. *Fertil Steril* 2000; 73: 1020-4.
4. Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22: 85-90.
5. Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 716-21.
6. Scholten PC, Christaens GM, Haspels AA. Treatment of menorrhagia by intrauterine administration of levonorgestrel. In: *The Levonorgestrel IUD: clinical performance and impact on menstruation*, Scholten PC ed. Utrecht, the Netherlands 1989: 47-55.
7. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 690-4.
8. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-83.
9. Tang GWK, Lo SST. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995; 51: 231-5.
10. Barrington J, Bowen P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 : 614-6.
11. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001 ; 108 : 74-86.
12. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Sci B, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 257-63.
13. Kittelsen N, Istre O. A randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) and transcervical resection of the endometrium (TCRE) in the treatment of menorrhagia: preliminary results. *Gynaecol Endosc* 1998; 7: 61-5.
14. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 304-9.
15. Romer T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 27-9.
16. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68:426-9.
17. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Gustaf Nilsson C. Open randomized study of use of levonorgestrel-releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122-6.
18. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 273-7.
19. Nagrani R, Bowen P, Barrington J. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *BJOG* 2002; 109: 345-7.