



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

## Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

### Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)

J.-L. Brun<sup>a,\*</sup>, G. Plu-Bureau<sup>b</sup>, C. Huchon<sup>c</sup>, X. Ah-Kit<sup>a</sup>, M. Barral<sup>d</sup>, P. Chauvet<sup>e</sup>, F. Cornelis<sup>d</sup>, M. Cortet<sup>f</sup>, P. Crochet<sup>g</sup>, V. Delporte<sup>h</sup>, G. Dubernard<sup>f</sup>, G. Giraudet<sup>h</sup>, A. Gosset<sup>i</sup>, O. Graesslin<sup>j</sup>, J. Hugon-Rodin<sup>b</sup>, L. Lecointre<sup>k</sup>, G. Legendre<sup>l</sup>, L. Maitrot-Mantelet<sup>b</sup>, L. Marcellin<sup>b</sup>, L. Miquel<sup>g</sup>, M. Le Mitouard<sup>f</sup>, C. Proust<sup>m</sup>, A. Roquette<sup>b</sup>, P. Rousset<sup>n</sup>, E. Sangnier<sup>j</sup>, M. Sapoval<sup>o</sup>, T. Thubert<sup>p</sup>, A. Torre<sup>q</sup>, F. Trémollières<sup>i</sup>, H. Vernhet-Kovacsik<sup>r</sup>, F. Vidal<sup>i</sup>, H. Marret<sup>m</sup>

<sup>a</sup> Service de chirurgie gynécologique, centre Aliénor d'Aquitaine, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Unité de gynécologie médicale, hôpital Port-Royal Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>c</sup> Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

<sup>d</sup> Service de radiologie interventionnelle, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

<sup>e</sup> Service de chirurgie gynécologique, CHU Clermont-Ferrand, 1, place Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>f</sup> Service de gynécologie, hôpital Croix-Rousse, CHU Lyon, 103, grande rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France

<sup>g</sup> Service de gynécologie-obstétrique, hôpital de la Conception, CHU Marseille, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

<sup>h</sup> Service de gynécologie, hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, 49, rue de Valmy, 59000 Lille, France

<sup>i</sup> Centre de ménopause et maladies osseuses métaboliques, hôpital Paule de Viguier, CHU, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse, France

<sup>j</sup> Service de gynécologie-obstétrique, institut mère enfant Alix de Champagne, CHU Reims, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims, France

<sup>k</sup> Service de chirurgie gynécologique, CHU Strasbourg, 1, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

<sup>l</sup> Service de gynécologie-obstétrique, CHU Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France

<sup>m</sup> Service de chirurgie pelvienne gynécologique et oncologique, hôpital Bretonneau, CHRU Tours, 2, boulevard Tonnelé, 37044 Tours, France

<sup>n</sup> Service de radiologie, hôpital Sud, CHU Lyon, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>o</sup> Service de radiologie interventionnelle, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>p</sup> Service de gynécologie-obstétrique, Hôtel-Dieu, CHU Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

<sup>q</sup> Centre de procréation médicalement assistée, centre hospitalier Sud Francilien, 40, avenue Serge-Dassault, 91106 Corbeil-Essonnes, France

<sup>r</sup> Service d'imagerie thoracique et vasculaire, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 4 mars 2022

Mots clés :

Recommandations

Ménorragies

Diagnostic

Traitement

#### RÉSUMÉ

**Objectif.** – Émettre des recommandations pour la prise en charge des femmes ayant des ménorragies.  
**Conception.** – Un comité de 26 experts a été constitué. Une politique de déclaration et de suivi des liens d'intérêts a été appliquée et respectée durant tout le processus de réalisation du référentiel. De même, celui-ci n'a bénéficié d'aucun financement provenant d'une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament ou dispositif médical). Le comité devait respecter et suivre la méthode GRADE<sup>®</sup> (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour évaluer la qualité des données factuelles sur lesquelles étaient fondées les recommandations.

**Méthodes.** – Les dernières recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) sur la prise en charge des femmes ayant des ménorragies ont été publiées en 2008. Nous avons souhaité réactualiser ces recommandations selon la méthodologie GRADE<sup>®</sup> en identifiant

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr](mailto:jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr) (J.-L. Brun).

7 champs différents (diagnostic ; adolescente ; ménorragies idiopathiques ; hyperplasie et polype de l'endomètre ; myomes de type 0 à 2 ; myomes de type 3 et plus ; adénomyose). Chaque question a été formulée selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). L'analyse de la littérature et les recommandations ont été formulées selon la méthodologie GRADE<sup>®</sup>.

**Résultats.** – Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 36 recommandations. Parmi les recommandations, 19 ont été établies avec un accord fort et 17 avec un accord faible. Il n'a pas été possible de statuer pour 14 questions pour lesquelles nous avons préféré nous abstenir plutôt que de fournir des avis d'experts.

**Conclusion.** – Les 36 recommandations ont permis de préciser les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des différentes situations cliniques des plus simples au plus complexes rencontrées par le praticien.

© 2022 CNGOF. Publié par Elsevier Masson. Tous droits réservés.

#### A B S T R A C T

**Objective.** – To provide French guidelines for the management of women with abnormal uterine bleeding (AUB).

**Design.** – A consensus committee of 26 experts was formed. A formal conflict-of-interest (COI) policy was developed at the beginning of the process and enforced throughout. The entire guidelines process was conducted independently of any industrial funding (i.e. pharmaceutical, or medical devices). The authors were advised to follow the rules of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE<sup>®</sup>) system to guide assessment of quality of evidence. The potential drawbacks of making strong recommendations in the presence of low-quality evidence were emphasized.

**Methods.** – The last guidelines from the *Collège national des gynécologues et obstétriciens français* (CNGOF) on the management of women with AUB was published in 2008. The literature seems now sufficient for an update. The committee studied questions within 7 fields (diagnosis; adolescent; idiopathic AUB; endometrial hyperplasia and polyps; fibroids type 0 to 2; fibroids type 3 and more; adenomyosis). Each question was formulated in a PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcome) format and the evidence profiles were produced. The literature review and recommendations were made according to the GRADE<sup>®</sup> methodology.

**Results.** – The experts' synthesis work and the application of the GRADE method resulted in 36 recommendations. Among the formalized recommendations, 19 present a strong agreement and 17 a weak agreement. Fourteen questions did not find any response in the literature. We preferred to abstain from recommending instead of providing expert advice.

**Conclusions.** – The 36 recommendations made it possible to specify the diagnostic and therapeutic strategies of various clinical situations managed by the practitioner, from the simplest to the most complex.

© 2022 CNGOF. Published by Elsevier Masson. All rights reserved.

#### Keywords:

Guidelines

Heavy menstrual bleeding

Diagnosis

Treatment

## 1. Introduction

Les ménorragies sont la première cause de consultation de la femme entre 30 et 50 ans.

Les dernières recommandations françaises émises par le CNGOF concernant la prise en charge des ménorragies ont été présentées en 2008 [1]. Elles ont été largement diffusées, de l'ouvrage de référence de gynécologie-obstétrique pour les étudiants en médecine du 2<sup>e</sup> cycle jusqu'à la formation post-universitaire des spécialistes en gynécologie (développement professionnel continu [DPC]).

De récentes recommandations nationales ont été diffusées au Royaume-Uni en 2018 par le National Institute for Clinical Excellence (NICE) sur les ménorragies de l'adulte et aux États-Unis en 2019 par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sur les ménorragies de l'adolescente [2,3]. Ces recommandations ne sont pas parfaitement applicables en France, en raison des différences de traitements hormonaux disponibles (progestatifs), d'accès aux plateaux d'imagerie diagnostique et interventionnelle et de pratique chirurgicale très orientée sur le traitement radical (hystérectomie).

Compte tenu de l'évolution diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge des ménorragies au cours de ces dix dernières années, une réactualisation des recommandations CNGOF est apparue nécessaire. Les objectifs de ces nouvelles recommandations sont de définir les stratégies diagnostiques cliniques et

paracliniques devant des ménorragies et argumenter les stratégies thérapeutiques selon le diagnostic étiologique présumé des ménorragies (idiopathiques, polypes, myomes, adénomyose). La prise en charge spécifique des ménorragies chez l'adolescente est également abordée.

Ces recommandations ont été construites selon la méthode GRADE<sup>®</sup> et sont donc majoritairement fondées sur des preuves issues de la littérature internationale. Elles ont été conçues par des experts de manière multidisciplinaire, dans le but de constituer un outil actualisé et validé et d'aider les cliniciens pour la prise en charge des femmes ayant des ménorragies.

## 2. Méthodologie

Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Une recherche bibliographique extensive en langue anglaise ou française depuis 2000 a été réalisée à partir des bases de données *PubMed* et *Cochrane*.

### 2.1. Introduction générale sur la méthode GRADE<sup>®</sup>

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE<sup>®</sup>. Cette méthode permet,

après une analyse quantitative de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves, et donc de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- *haute* : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- *modérée* : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- *basse* : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- *très basse* : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis un niveau global de preuve est défini à partir de la qualité des preuves des critères cruciaux.

La formulation finale des recommandations est toujours binaire : soit positive soit négative et soit forte soit faible [4].

## 2.2. Éléments de pondération

Au-delà de la qualité de la preuve scientifique entrent en jeu plusieurs critères de pondération pour établir la force de la recommandation :

- l'importance de la pathologie ;
- les valeurs et les préférences des soignants et des patientes : en cas d'incertitude ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux auprès des personnes concernées (patiente, médecin) ;
- la balance bénéfices/risques : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- l'acceptabilité et la faisabilité ;
- le coût : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible [4].

## 3. Résultats

### 3.1. Champs des recommandations

Nous avons choisi de traiter 37 questions réparties en 7 champs. Ces questions ont été sélectionnées pour trois raisons : leur importance, des progrès significatifs depuis les précédentes recommandations, ou encore le fait qu'elles donnaient matière à discussion. Les champs et thèmes suivants ont été retenus pour le recueil et l'analyse de la littérature :

- champ 1 : diagnostic des ménorragies (8 questions) ;
- champ 2 : ménorragies chez l'adolescente (4 questions) ;
- champ 3 : traitement des ménorragies idiopathiques (4 questions) ;
- champ 4 : traitement des hyperplasies et polypes de l'endomètre (3 questions) ;
- champ 5 : traitement des myomes de type 0 à 2 (5 questions) ;
- champ 6 : traitement des myomes de type 2, 3 et plus (6 questions) ;
- champ 7 : traitement de l'adénomyose (7 questions).

Les principales abréviations utilisées figurent dans le [Tableau 1](#). La corrélation entre les étiologies des ménorragies figurant dans

les champs 3 à 7 et celles de la classification internationale PALM-COEIN est rapportée dans le [Tableau 2](#) [5]. La classification FIGO des myomes est rappelée dans le [Tableau 3](#) [6]. En l'absence de référentiel validé concernant la classification des sous-types d'adénomyose par les données cliniques ou de l'imagerie, l'adénomyose a été considérée diffuse (en l'absence d'autre mention) ou focale (adénomyome) [7].

Les coûts des différents examens paracliniques et des traitements cités dans ces recommandations figurent dans le [Tableau 4](#).

### 3.2. Recommandations

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, 36 recommandations ont été formalisées. Les recommandations ont été soumises au groupe d'experts et au comité d'organisation, ce qui a permis d'obtenir un accord fort et 17 un accord faible. Il n'a pas été possible de statuer pour 14 questions pour lesquelles nous avons préféré nous abstenir plutôt que de fournir des avis d'experts.

Des arbres décisionnels concernant les champs 2, 3, 4, 6 et 7 sont proposés dans les [Fig. 1–5](#).

Des perspectives sous forme de propositions d'études ont été émises par le groupe de travail lorsque la revue de la littérature ne permettait pas de répondre à la question posée ([Tableau 5](#)).

Ces recommandations se substituent aux précédentes émanant de la CNGOF sur un même champ d'application. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode de diagnostic ou de traitement la mieux adaptée à la patiente dont il a la charge.

## 4. Rappels essentiels

Les ménorragies sont des hémorragies génitales hautes contemporaines des règles. Elles concernent donc des femmes en âge de procréer et non enceintes puisque réglées. Elles sont définies par des règles augmentées en abondance (> 80 mL) ou en durée (> 6 jours). Le score des pictogrammes (score de Higham ou PBAC) permet d'objectiver l'abondance des règles ([Fig. 6](#)) [8].

Les hémorragies génitales basses (vulvaires, vaginales, exocervicales), les métrorragies associées à la grossesse et les saignements anormaux liés aux troubles du cycle (dysovulation, pathologies endocriniennes) sont exclues du champ de ces recommandations.

Un interrogatoire permettant d'établir un score hémorragique sur les antécédents familiaux et personnels de saignements abondants aide à identifier les femmes nécessitant une exploration de l'hémostase. Un examen gynécologique avec un spéculum est recommandé pour éliminer une hémorragie génitale basse [1].

Chez une femme consultant pour des ménorragies, le premier examen biologique à prescrire est une numération formule sanguine (NFS) à la recherche d'une anémie et d'une thrombopénie. Un dosage des hCG plasmatiques doit être facilement réalisé en cas de suspicion de grossesse associée à des hémorragies génitales hautes. Il n'est pas nécessaire de prescrire un bilan hormonal dans le cadre de ménorragies, à l'exception d'une TSH en cas de signes ou de facteurs de risque d'hypothyroïdie [1].

Chez une femme consultant pour des ménorragies, le premier examen d'imagerie à réaliser est une échographie pelvienne. Il s'agit d'un examen réalisé idéalement par un référent, c'est-à-dire un praticien expérimenté en imagerie pelvienne de la femme avec un échographe adapté et dans des conditions d'examen jugées optimales. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est habituellement un examen de 2<sup>e</sup> intention.

Lorsqu'une biopsie d'endomètre est nécessaire, le prélèvement est classiquement réalisé par une pipelle de Cornier.

La prise ou non d'un traitement hormonal est un élément susceptible de modifier les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Il s'agit d'une hormonothérapie ayant une influence sur le cycle menstruel avec un effet antigonadotrope ou non : œstroprogestatifs (COP), progestatifs, analogues de la GnRH (aGnRH), danazol, antiaromatases, modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM) dont acétate d'ulipristal (UPA), dispositif intra-utérin au levonorgestrel (DIU-LNG), etc. Cependant, les progestatifs par voie orale (pregnanes, norpregnanes) largement utilisés en France ne font pas l'objet d'études épidémiologiques dans cette indication.

Les techniques de radiologie interventionnelle étudiées dans les myomes et l'adénomyose sont l'embolisation des artères utérines (EAU) et les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU).

Les traitements chirurgicaux conservateurs désignent les techniques de résection et de destruction de l'endomètre ou les myomectomies pour les fibromes. Les techniques de 1<sup>re</sup> génération sont réalisées sous hystérocopie : résection d'endomètre à l'anse diathermique ou destruction par rollerball. Les techniques de 2<sup>e</sup> génération permettent une thermocoagulation de l'endomètre par l'insertion endocavitaire d'un ballonnet chauffé à environ 80 °C ou d'un système émettant des ondes de radiofréquence. Les myomectomies peuvent se réaliser par hystérocopie (myomes de type 0 à 2) ou par cœlioscopie et laparotomie (myomes de type 3 et plus).

Le traitement chirurgical non conservateur ou radical est l'hystérectomie dont la voie d'abord doit être préférentiellement cœlioscopique ou vaginale. Cependant, si les conditions techniques ou anatomiques ne permettent pas d'envisager une voie mini-invasive avec sécurité, une laparotomie pourra être envisagée.

## 5. Champ 1 : Diagnostic des ménorragies

*5.1. Question 1 : Chez une femme ayant des ménorragies, le score des pictogrammes est-il plus performant que les autres techniques (méthode chimique, auto-déclaration) pour évaluer le volume menstruel permettant d'établir le diagnostic de ménorragies ? (PICO 1)*

### 5.1.1. Argumentaire

Les ménorragies sont un problème de santé publique avec une prévalence estimée entre 10 % et 35 % selon les séries dont l'évaluation quantitative est difficile [9]. Le score des pictogrammes (PBAC) a été proposé comme mesure objective des ménorragies mais n'a pas été comparé à l'auto-déclaration dans la littérature chez l'adulte. Chez l'adolescente, une étude a comparé le PBAC à l'auto-déclaration, les résultats sont en faveur de l'utilisation d'un PBAC [10].

L'utilisation des PBAC est bien acceptée dans les différentes études. La technique de référence est la méthode alcaline hématine (AH) utilisée depuis plus de 50 ans en recherche dans les essais cliniques ; elle n'est pas utilisable en pratique clinique (nécessité de fournir des protections standardisées pour quantification objective, récolte des protections périodiques à organiser, utilisation d'un isotope en fer). L'utilisation d'un score des pictogrammes informatisé a fait l'objet d'une étude chez des adolescentes, avec une satisfaction importante et une meilleure compliance comparée au PBAC en format papier [11]. L'adaptation des seuils des scores pour une meilleure spécificité, l'application de ces scores aux protections « modernes » (cup, culotte menstruelle, protections en polymères super-absorbant...) et l'utilisation de formats numériques (QR code sur WeChat, développement d'applications) pourraient améliorer l'évaluation des saignements [12,13].

### 5.1.2. Synthèse

La performance du score des pictogrammes pour évaluer les ménorragies validées par la méthode chimique AH est satisfaisante avec une sensibilité de 58 à 97 % et une spécificité de 8 à 96 % [9]. Il n'y a pas de donnée comparative entre PBAC et auto-déclaration chez la femme adulte se plaignant de ménorragies. Il n'y a pas d'argument pour recommander systématiquement la réalisation d'un PBAC chez toutes femmes pour établir le diagnostic de ménorragies. Cependant, en cas de doute diagnostique, la réalisation d'un score permet de définir les ménorragies avec un seuil à 100 (pour le score de Higham).

**R1.1** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies, en cas de doute diagnostique, il est recommandé de réaliser un score des pictogrammes avec un seuil à 100 (pour le score de Higham) pour définir les ménorragies.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FAIBLE**

**R1.2** – Chez une adolescente ayant des ménorragies, il est recommandé de réaliser un score des pictogrammes avec un seuil à 100 (pour le score de Higham) pour définir les ménorragies.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FORTE**

*5.2. Question 2 : Chez une femme ayant des ménorragies, le bilan hématologique incluant numération formule sanguine (NFS) et ferritinémie est-il plus performant que la NFS seule pour évaluer l'importance et les conséquences des saignements ? (PICO 2)*

### 5.2.1. Argumentaire

L'anémie et la carence martiale sont fréquentes chez les femmes en âge de procréer. La prévalence est estimée à 10 % pour la carence martiale (1 à 4 % chez les hommes) et 2 à 5 % pour l'anémie (1 à 2 % chez les hommes) [14]. La NFS est le premier examen biologique à prescrire chez une femme ayant des ménorragies à la recherche d'une anémie. Quelques études soulignent les conséquences cliniques de la carence martiale sans anémie, ainsi que leur résolution après traitement [14–17]. La prévalence des symptômes liés à la carence martiale isolée n'est pas connue, mais ils sont généralement mineurs, aspécifiques et peu sévères.

Il n'a pas été retrouvé d'étude sur l'acceptabilité du bilan biologique de retentissement des ménorragies. Cependant, qu'il s'agisse de la NFS seule ou de la NFS associée au dosage de la ferritine, le bilan est identique, par la réalisation d'une prise de sang unique (un tube supplémentaire est nécessaire pour le dosage de la ferritine).

### 5.2.2. Synthèse

En l'absence d'étude comparant l'association NFS et ferritinémie à la NFS seule, il n'est pas possible d'émettre une recommandation sur l'intérêt de prescrire une ferritinémie associée à la NFS chez une femme se plaignant de ménorragies.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

*5.3. Question 3 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal (contraceptif ou non), les examens d'imagerie sont-ils plus performants que le bilan biologique d'hémostase en première intention pour établir un diagnostic étiologique ? (PICO 3)*

### 5.3.1. Argumentaire

La fréquence des ménorragies chez les femmes adultes (10 à 35 %) rend nécessaire d'orienter le diagnostic étiologique par la

réalisation d'examen complémentaires. Cependant, il n'y a pas d'étude comparant les performances des examens d'imagerie à celles du bilan d'hémostase en première intention pour établir le diagnostic étiologique des ménorragies.

En cas de ménorragies et d'échographie normale, le taux de troubles de l'hémostase est variable en fonction des études. Il est de 11 % à 73 % dans les études de cohorte [18–20]. Le taux de maladie de Willebrand est d'environ 13 % [21]. Il est significativement plus important que chez les patientes sans ménorragies dans les études cas-témoins [22,23].

L'examen utilisé en première intention dans le cadre du diagnostic étiologique des ménorragies est l'échographie pelvienne, examen peu invasif. Le bilan biologique repose sur la réalisation d'un prélèvement sanguin veineux unique permettant le recueil de deux tubes pour l'analyse de la NFS, du bilan de coagulation et la recherche de la maladie de Willebrand. Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins, la recherche de maladie de Willebrand doit inclure les dosages du facteur VIII et du facteur de Willebrand (activité et antigène) [24].

### 5.3.2. Synthèse

Il n'y a pas de données comparant les performances de l'imagerie et de la biologie. Seul un tiers des femmes adultes ayant des ménorragies ont des anomalies échographiques (PALM) [25,26]. Chez les autres femmes sans étiologie retrouvée à l'échographie pelvienne, une NFS, un bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), et une recherche de la maladie de Willebrand (Facteur VIII, VWF : Act, VWF : Ag) doivent être réalisés.

**R1.3** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies, sans traitement hormonal et avec une échographie normale, il est recommandé de réaliser une numération formule sanguine, un bilan de coagulation et une recherche de la maladie de Willebrand.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

5.4. *Question 4 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal (contraceptif ou non) et sans trouble de l'hémostase avec une échographie pelvienne normale, l'IRM pelvienne est-elle nécessaire pour établir un diagnostic étiologique ? (PICO 4)*

#### 5.4.1. Argumentaire

Aucune étude récente n'a évalué la performance de l'IRM chez les femmes ayant des ménorragies et une échographie pelvienne normale.

La valeur prédictive négative (VPN) estimée est de 82 % pour l'échographie pelvienne 2D dans les deux études, datant de 10 ans et 20 ans [27,28]. L'échographie 3D a une VPN estimée de 92 % [28]. Pour le diagnostic d'anomalie de la cavité utérine, l'IRM a une VPN de 86 % [21]. D'après les données de la littérature, une échographie pelvienne réalisée par un échographiste de référence permet d'éliminer une pathologie utérine lorsqu'elle est normale [27,28]. L'échographie en 3D permet de mieux diagnostiquer l'adénomyose [29].

L'acceptabilité est bonne pour les deux examens, mais l'échographie pelvienne est plus accessible que l'IRM en pratique courante.

#### 5.4.2. Synthèse

Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal et sans trouble de l'hémostase avec une échographie pelvienne normale faite par un référent, l'IRM pelvienne n'est pas nécessaire pour établir un diagnostic étiologique.

**R1.4** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal et sans trouble de l'hémostase, il est recommandé de ne pas réaliser d'IRM si l'échographie pelvienne réalisée par un référent est normale.

**QUALITÉ DE PREUVE TRÈS BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

5.5. *Question 5 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal (contraceptif ou non) avec une échographie pelvienne anormale, l'IRM pelvienne est-elle nécessaire pour étayer un diagnostic étiologique ? (PICO 5)*

#### 5.5.1. Argumentaire

Trois pathologies utérines sont principalement évoquées devant une échographie anormale : polype, myome, adénomyose.

Pour les polypes, l'IRM n'est pas plus performante que l'échographie 2D pour le diagnostic de polype [30]. L'hystérosonographie est plus performante que l'IRM (qualité de preuve basse) [31].

Pour les myomes, l'IRM n'est pas plus performante que l'échographie pour le diagnostic positif des myomes lorsque le myome est d'aspect caractéristique. L'IRM est plus performante que l'échographie pour préciser la taille et la localisation des myomes et donc la stratégie thérapeutique (qualité de preuve basse). L'IRM peut amener à une modification de l'indication d'embolisation (qualité de preuve basse). Pour le myome sous-muqueux, l'hystérosonographie est plus performante que l'IRM et que l'échographie par voie vaginale simple (qualité de preuve basse) [30,32].

Pour l'adénomyose, peu d'études comparent les deux techniques sur les mêmes patientes. Les méta-analyses estimant les propriétés diagnostiques poolées des deux techniques ne rapportent pas de différence significative entre l'IRM et l'échographie, pour le diagnostic d'adénomyose fait sur pièce d'hystérectomie [33]. Une étude récente est en faveur d'une faible sensibilité de l'échographie pour le diagnostic d'adénomyose fait sur IRM [34].

#### 5.5.2. Synthèse

En cas de polypes ou d'adénomyose diagnostiqués à l'échographie, une IRM complémentaire n'apporte rien. En cas de doute sur le diagnostic échographique d'une adénomyose, la réalisation d'une IRM pelvienne permet de redresser le diagnostic. En cas d'échographie anormale avec diagnostic de myome, la réalisation d'une IRM permet de préciser la topographie, la taille et la consistance des myomes en vue d'une prise en charge interventionnelle.

**R1.5** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal avec une échographie pelvienne révélant un ou plusieurs myomes utérins de type 2 et plus, il est recommandé de réaliser une IRM pelvienne pour établir une cartographie des myomes avant myomectomie (si échographie jugée insuffisante) ou radiologie interventionnelle.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

**R1.6** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal avec une échographie pelvienne révélant des polypes ou de l'adénomyose, il est recommandé de ne pas réaliser d'IRM pelvienne complémentaire, sauf en cas de doute sur le diagnostic d'une adénomyose.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

5.6. Question 6 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal (contraceptif ou non) avec un bilan biologique normal et une échographie pelvienne évoquant une pathologie endocavitaire, l'hystérocopie est-elle plus performante que les autres examens d'imagerie (hystérosonographie, IRM pelvienne) pour établir un diagnostic étiologique ? (PICO 6)

#### 5.6.1. Argumentaire

Les pathologies endocavitaires sont rencontrées dans environ 40 % des ménométrorragies [35]. Les causes sont essentiellement les polypes et les myomes sous-muqueux (type 0 à 2).

L'hystérocopie et l'hystérosonographie nécessitent le passage d'un instrument au niveau du col utérin, qui peut être douloureux pour certaines patientes. La faisabilité de l'hystérocopie diagnostique ou de l'hystérosonographie en externe dépend de l'organisation des structures de soins. L'accessibilité à l'IRM est variable selon les territoires.

Le risque de complications des explorations endocavitaires diagnostiques est très faible. Un inconfort et/ou une douleur sont rapportés chez 9 à 13 % des patientes suite à une hystérosonographie, sans échec de procédure. L'hystérocopie peut être réalisée dans 95 % des cas [36].

Les performances diagnostiques de l'échographie, de l'hystérocopie et l'hystérosonographie sont bonnes et similaires pour affirmer le diagnostic de pathologie endocavitaire [37].

L'IRM est moins performante que l'hystérosonographie pour le diagnostic de polype (qualité de preuve basse) [38,39]. L'IRM est plus performante que l'hystérocopie pour le diagnostic de myome sous-muqueux (qualité de preuve basse) [40].

Il n'y a pas d'argument pour recommander préférentiellement l'une ou l'autre des méthodes pour caractériser des anomalies utérines intracavitaires.

Le choix peut être basé sur la faisabilité et l'acceptabilité de l'hystérosonographie dans le même temps que l'échographie (en cas de doute diagnostique), de l'hystérocopie diagnostique en externe si la structure de soins le permet et des possibilités de recourir à une IRM (en cas de doute diagnostique), en tenant compte de la disponibilité de l'appareil et du coût.

#### 5.6.2. Synthèse

Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal avec un bilan biologique normal et une échographie pelvienne évoquant une pathologie endocavitaire, l'hystérocopie est aussi performante que l'hystérosonographie mais moins performante que l'IRM pour établir le diagnostic de myome de type 0–2.

**R1.7** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies sans traitement hormonal avec un bilan biologique normal et une échographie pelvienne permettant le diagnostic de la pathologie endocavitaire, il est recommandé de ne pas prescrire systématiquement des examens complémentaires (hystérocopie diagnostique, hystérosonographie ou IRM pelvienne).  
**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

**R1.8** – En cas de doute sur le diagnostic échographique d'une pathologie endocavitaire, il est recommandé de réaliser une hystérocopie ou une hystérosonographie pour établir le diagnostic de polype(s) ou de myome(s) de type 0 à 2 ou une IRM en cas de suspicion de myome(s) à développement sous-muqueux (types 1 et 2) et d'inaccessibilité aux examens précédents.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

5.7. Question 7 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies et un endomètre épaissi sur l'échographie pelvienne, faut-il réaliser une biopsie d'endomètre pour permettre le diagnostic d'une hyperplasie de l'endomètre ? (PICO 7)

#### 5.7.1. Argumentaire

Des ménorragies sont associées à un risque d'hyperplasie complexe, atypique ou de cancer dans 1,7 à 4,9 % des cas [38–40]. Un endomètre épaissi sur l'échographie pelvienne est associé à un risque d'hyperplasie de l'endomètre dans 7,6 % des cas [40]. Cependant le seuil échographique d'épaississement anormal de l'endomètre chez les femmes en période d'activité génitale n'est pas clairement établi : 12 à 15 mm selon les séries [41,42].

Il existe plusieurs méthodes de biopsie d'endomètre : non orientée, non dirigée associée à l'hystérocopie ou dirigée sous hystérocopie [43]. En consultation, la biopsie d'endomètre est habituellement réalisée par le passage d'une pipelle de Cornier au niveau du col utérin. Elle est faisable dans 82 % des cas [38]. Chez les femmes ayant des ménorragies, l'inconfort est similaire à celui de la mise en place d'un DIU. Aucune complication n'est décrite. Par rapport à l'hystérocopie curetage, la sensibilité et la spécificité de la pipelle pour le diagnostic des hyperplasies atypiques et des cancers de l'endomètre sont de 84–100 % et 99–100 % respectivement [44,45]. En cas d'échec de la technique, une hystérocopie avec curetage est réalisée [38–40].

Les études ont évalué le diagnostic d'histologie anormale définie par une hyperplasie complexe, atypique ou un carcinome en cas de ménométrorragies, quelle que soit l'épaisseur de l'endomètre. Chez les patientes en préménopause ayant des ménorragies, une histologie endométriale anormale est significativement corrélée à l'âge (qualité de preuve élevée), à l'indice de masse corporelle (IMC) (qualité de preuve élevée), au diabète (qualité de preuve modérée), à la nulliparité (qualité de preuve élevée) et à une épaisseur de l'endomètre supérieure à 12 mm (qualité de preuve modérée) [40].

#### 5.7.2. Synthèse

Il n'y a pas d'argument pour proposer de façon systématique une biopsie d'endomètre chez toute femme adulte ayant un endomètre épaissi en échographie. Compte tenu des valeurs maximales d'épaisseur de l'endomètre observées au cours de la phase sécrétoire du cycle menstruel normal (12 à 14 mm) et des valeurs imprécises du seuil retenu pour le diagnostic d'hyperplasie (12 ou 15 mm), une biopsie d'endomètre paraît indiquée si son épaisseur mesure 15 mm ou plus. Une biopsie d'endomètre doit également être réalisée chez les femmes ayant des facteurs de risque de cancer de l'endomètre.

**R1.9** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies, il est recommandé de réaliser une biopsie de l'endomètre si l'endomètre mesure 15 mm ou plus.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

**R1.10** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies, il est recommandé de réaliser une biopsie d'endomètre en cas de présence de facteurs de risque de cancer de l'endomètre.

**QUALITÉ DE PREUVE ÉLEVÉE, RECOMMANDATION FORTE**

5.8. Question 8 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies et utilisant une contraception hormonale, les modifications du schéma thérapeutique sont-elles préférables aux explorations diagnostiques (imagerie, prélèvements) en première intention ? (PICO 8)

#### 5.8.1. Argumentaire

Les métrorragies ou *spottings* non attendus chez les utilisatrices de contraceptions hormonales sont des événements fréquents :

œstroprogestatifs (30 à 50 %), progestatifs par voie orale (30 %), implant (34 %) [46–53]. Cependant, les ménorragies définies par un score de saignement PBAC > 100 survenues lors de l'utilisation d'une contraception hormonale sont des événements plus rares et difficiles à quantifier.

Il n'y a pas de données dans la littérature qui définit une orientation stratégique diagnostique ou thérapeutique chez les femmes ayant des ménorragies et utilisant une contraception hormonale. Des opinions d'expert ont été formulées par des sociétés savantes suggérant de réaliser un bilan à la recherche d'une étiologie pouvant expliquer la survenue de métrorragies selon le contexte clinique avant de proposer une modification du schéma thérapeutique [50–52]. Les pathologies à éliminer sont une grossesse en cours, une infection, une interaction médicamenteuse ou une pathologie utérine organique. De nombreuses options thérapeutiques ont été testées à court terme pour le contrôle des saignements inattendus chez les utilisatrices de contraception notamment progestative pure : œstrogènes combinés, acide tranexamique, AINS, mifépristone. Les résultats sont inégaux et les études réalisées de faible puissance ne permettent pas de proposer une conduite à tenir [53].

### 5.8.2. Synthèse

Chez une femme adulte ayant des ménorragies et utilisant une contraception hormonale, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement des explorations diagnostiques (imagerie, prélèvements) ou des modifications du schéma thérapeutique.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

## 6. Champ 2 : Ménorragies chez l'adolescente

6.1. Question 1 : Chez une adolescente ayant des ménorragies, le bilan biologique d'hémostase est-il plus performant que les examens d'imagerie en première intention pour établir un diagnostic étiologique ? (PICO 9)

### 6.1.1. Argumentaire

La prévalence des troubles de l'hémostase chez l'adolescente ayant des ménorragies est de l'ordre de 10 % à 65 % selon les séries provenant essentiellement de centres spécialisés [54–62]. Leur diagnostic implique des mesures complémentaires (notamment hématologiques, par exemple pour la maladie de Willebrand) applicables tout au long de la vie de ces femmes. Les autres étiologies de ménorragies pouvant être diagnostiquées à l'aide d'une échographie pelvienne, sont peu fréquentes chez les adolescentes (1,3 %) [63].

Le bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène) et une recherche de la maladie de Willebrand (facteur VIII, VWF:RCo, VWF:Ag) sont réalisés par un simple prélèvement sanguin au laboratoire. L'échographie pelvienne devrait être faite par un échographiste référent et peut être plus complexe d'organisation et de réalisation chez les adolescentes (en fonction de l'offre de soin, du profil de la patiente : IMC...). Elle est pratiquée par voie abdominale, voire endovaginale selon les situations.

### 6.1.2. Synthèse

Il n'existe pas d'étude permettant de comparer la performance diagnostique du bilan d'hémostase par rapport à celle de l'échographie pelvienne chez une adolescente ayant des ménorragies. Cependant, compte tenu de la forte prévalence des troubles de l'hémostase et de la faible prévalence des anomalies échographiques dans cette population, un bilan d'hémostase est recommandé

en première intention.

**R2.1** – Chez une adolescente ayant des ménorragies, il est recommandé de réaliser un bilan d'hémostase en première intention.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

6.2. Question 2 : Chez une adolescente ayant des ménorragies et un bilan d'hémostase normal, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne est-elle plus performante que l'échographie pelvienne pour établir un diagnostic étiologique ? (PICO 10)

### 6.2.1. Argumentaire

Les étiologies organiques des ménorragies de l'adolescente sont rares (1,2 %).

L'échographie pelvienne peut être réalisée par voie sus-pubienne ou endovaginale, par un échographiste référent. L'accès à l'échographie pelvienne en France est plus simple que pour l'IRM. En effet, l'IRM est effectuée par un radiologue et son accessibilité est limitée dans la plupart des centres (délai d'attente de 34 jours en moyenne toute demande d'IRM confondue).

L'échographie et l'IRM pelvienne sont non irradiantes, mais l'IRM peut nécessiter le recours à une injection intraveineuse de produit de contraste. L'un de ses avantages est l'exploration non invasive de l'appareil génital de la jeune fille, contrairement à l'échographie endovaginale qui peut être limitée par l'absence antérieure d'activité sexuelle. La performance de la voie sus-pubienne peut être limitée par l'échogénicité pariétale, contrairement à l'IRM.

### 6.2.2. Synthèse

Aucune étude n'a comparé la performance diagnostique de l'IRM et de l'échographie pelvienne chez l'adolescente ayant des ménorragies et un bilan d'hémostase normal. L'IRM pelvienne n'a pas été évaluée chez l'adolescente ayant des ménorragies. L'IRM pelvienne ne semble pas plus performante que l'échographie pelvienne pour l'évaluation pelvienne de l'adolescente hors ménorragies [64].

**R2.2** – Chez une adolescente ayant des ménorragies et un bilan d'hémostase normal, il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne plutôt qu'une IRM en première intention dans le cadre du bilan d'imagerie.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

6.3. Question 3 : Chez une adolescente ayant des ménorragies, un bilan d'hémostase normal et une imagerie pelvienne normale, les traitements hormonaux (contraceptifs ou non) sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que les traitements non hormonaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 11)

### 6.3.1. Argumentaire

Bien que les ménorragies soient fréquentes et invalidantes, le traitement des ménorragies idiopathiques de l'adolescente a fait l'objet de peu d'études. Il n'existe pas non plus de « sous-groupe » concernant les adolescentes dans différents essais thérapeutiques chez la femme adulte.

Aucune étude n'a comparé la tolérance des différents traitements dans la prise en charge des ménorragies de l'adolescente. L'objectif des traitements hormonaux est d'obtenir une oligoménorrhée ou une aménorrhée sur une longue durée,

alors que les traitements antifibrinolytiques sont d'administration ponctuelle.

L'acceptabilité et la faisabilité des traitements hormonaux sont variables selon les voies d'administration (intra-utérine versus orale) mais également selon les patientes. Plusieurs études ont évalué la tolérance des traitements hormonaux seuls. Une étude montre une amélioration des symptômes chez 93 % des patientes ayant bénéficié de la pose d'un DIU-LNG [65]. Enfin, dans un contexte de désir de contraception, chez 193 femmes de 18 à 25 ans, la poursuite des traitements est comparable, qu'il s'agisse d'une COP ou d'un DIU-LNG (poursuite du traitement à 1 an : 80 % [DIU-LNG] et 73 % [COP] [ $p = 0,28$ ]) [66].

Les bénéfices comparatifs des deux types de traitement n'ont pas été spécifiquement étudiés chez l'adolescente ayant des ménorragies. Seul un essai apporte des arguments en faveur d'un traitement non hormonal à la phase aiguë des ménorragies idiopathiques, mais avec une qualité de la preuve basse, il est difficile de se baser sur ces données pour établir des recommandations [67]. Les risques des traitements hormonaux des ménorragies sont identiques à ceux des traitements hormonaux à visée contraceptive, puisqu'ils se basent sur les mêmes classes médicamenteuses. Il conviendra notamment d'évaluer le risque cardiovasculaire, thromboembolique ainsi que le risque mammaire et osseux chez l'adolescente. Les traitements hormonaux peuvent également avoir un intérêt contraceptif selon les situations cliniques.

### 6.3.2. Synthèse

Chez l'adolescente avec des ménorragies idiopathiques, les traitements hormonaux et l'acide tranexamique sont efficaces. En l'absence d'étude ciblée chez les adolescentes comparant les différents traitements entre eux, il n'est pas possible de recommander une thérapeutique plus qu'une autre.

Aucune étude n'a comparé la tolérance des différents traitements dans la prise en charge des ménorragies de l'adolescente. L'objectif des traitements hormonaux est d'obtenir une oligoménorrhée ou une aménorrhée sur une longue durée alors que les traitements antifibrinolytiques sont d'administration ponctuelle.

L'acceptabilité et la faisabilité des traitements hormonaux sont variables selon les voies d'administration (intra-utérine versus orale) mais également selon les patientes.

Les bénéfices comparatifs des deux types de traitement n'ont pas été spécifiquement étudiés chez l'adolescente ayant des ménorragies. Les risques des traitements hormonaux des ménorragies sont identiques à ceux des traitements hormonaux à visée contraceptive, puisqu'ils se basent sur les mêmes classes médicamenteuses. Il conviendra notamment d'évaluer le risque cardiovasculaire, thromboembolique ainsi que le risque mammaire et osseux chez l'adolescente. Les traitements hormonaux peuvent également avoir un intérêt contraceptif selon les situations cliniques.

### 6.4.2. Synthèse

En l'absence d'étude ciblée sur la population des adolescentes avec un bilan d'hémostase anormale et une imagerie normale, il n'est pas possible de recommander une thérapeutique plus qu'une autre. Il est conseillé d'adresser les adolescentes ayant des ménorragies et un bilan d'hémostase anormal dans un centre de référence des pathologies gynécologiques rares ayant une compétence en maladies hémorragiques [69].

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

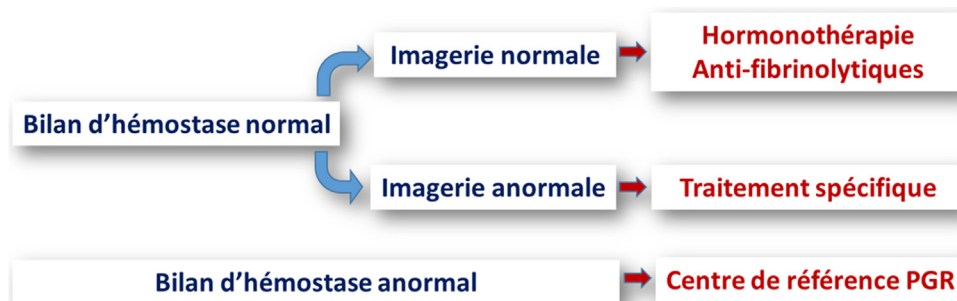


Fig. 1. Prise en charge des ménorragies de l'adolescente (champ 2).

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

6.4. Question 4 : Chez une adolescente ayant des ménorragies, un bilan d'hémostase anormal et une imagerie pelvienne normale, les traitements hormonaux (contraceptifs ou non) sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que les traitements non hormonaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 12)

#### 6.4.1. Argumentaire

Le traitement des ménorragies de l'adolescente secondaire à une anomalie de l'hémostase a fait l'objet de peu d'études (en dehors de la prise en charge spécifique du trouble hémostatique) [68]. Il n'existe pas non plus de « sous-groupe » concernant les adolescentes dans les différents essais thérapeutiques chez la femme adulte.

## 7. Champ 3 : Traitement des ménorragies idiopathiques

Les ménorragies représentent 1/3 des motifs de consultation en gynécologie et 50 % des indications d'hystérectomie [70,71]. Environ 80 % des ménorragies sont idiopathiques, survenant ainsi sans cause organique identifiable. Elles altèrent la qualité de vie et sont associées à un risque d'anémie ferriprive parfois sévère.

7.1. Question 1 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques, les traitements hormonaux sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que les traitements non hormonaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 13)

#### 7.1.1. Argumentaire

Plusieurs études regroupées en méta-analyses permettent de comparer l'efficacité des différentes modalités thérapeutiques :



- traitement médical hormonal par voie orale vs traitement non hormonal chez la femme désirant conserver ses possibilités de procréation immédiate. Le traitement par acétate de noréthistérone administré en 2<sup>e</sup> partie de cycle est inférieur aux traitements antifibrinolytiques (acide tranexamique) sur le contrôle des ménorragies, la satisfaction et la qualité de vie des patientes (qualité de preuve très basse) [72]. L'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisé 20 jours par mois est inférieur à l'acide tranexamique sur la durée des saignements et la qualité de vie (qualité de preuve très basse) [73,74]. Ces progestatifs n'étant pas disponibles en France, ces données ne sont donc pas extrapolables ;
- comparaison des traitements médicaux non hormonaux entre eux. Chez la femme désirant conserver ses possibilités de procréation immédiate, les traitements non hormonaux disponibles en France sont les AINS (acide méfénamique) et les antifibrinolytiques (acide tranexamique, etamsylate). L'acide tranexamique est plus efficace que l'acide méfénamique et l'étamsylate sur le contrôle des ménorragies défini par l'amélioration objective et subjective des symptômes (qualité de preuve très basse) [75] ;
- DIU-LNG vs autres traitements hormonaux et non hormonaux par voie orale chez la femme ne désirant pas conserver ses possibilités de procréation immédiate. Chez la femme ne désirant pas conserver ses possibilités de procréation immédiate, le DIU-LNG est supérieur aux traitements non hormonaux (acide tranexamique) et aux traitements hormonaux par voie orale (acétate de noréthistérone, contraception œstroprogestative) sur le contrôle des ménorragies, la satisfaction et la qualité de vie (qualité de preuve modérée) [76].

Les effets secondaires des traitements non hormonaux par voie orale sont très peu fréquents. L'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'antécédents thromboemboliques veineux et artériels et en cas de facteurs de risque thromboemboliques. Cependant, la plupart des études sur les antifibrinolytiques ne recensent pas les événements thromboemboliques [75,77]. Le seul événement thromboembolique rapporté dans les deux études vs placebo portant sur 468 patientes avec un suivi de 6 mois est survenu dans le groupe placebo (qualité de preuve très basse). Dans une étude cas témoin évaluant le risque thromboembolique veineux associé aux traitements des ménorragies (134 cas et 552 témoins), l'OR ajusté associé à l'utilisation d'acide tranexamique était de 3,2 (0,7–15,7) versus 5,5 (2,1–14,4) pour l'acide méfénamique et 2,4 (1,0–5,8) pour l'acétate de noréthistérone [78]. L'anémie était également un facteur de risque thromboembolique : OR = 2,2 (1,0–4,9). On ne peut donc pas exclure un biais d'indication.

Dans une étude cas témoin de l'OMS (7 cas vs 12 témoins), l'utilisation de progestatifs à dose thérapeutique (sans précisions sur les molécules concernées) était associée à la survenue d'accidents veineux : OR ajusté = 5,9 (1,2–30,1) [79]. L'utilisation du MPA par voie orale n'a pas été étudiée de façon isolée, mais il existe une augmentation du risque thromboembolique avec l'utilisation du MPA par voie injectable dans l'indication contraception (OR = 3,0) [80]. Le risque thromboembolique des macroprogestatifs utilisés en France n'est pas comparable à celui de la noréthistérone ou de la médroxyprogestérone. Dans une étude de cohorte rétrospective chez des patientes à haut risque thromboembolique, le risque relatif d'accidents thromboemboliques veineux associé à un traitement par acétate de chlormadinone (macroprogestatif utilisé dans l'indication ménorragies en France) n'est pas significatif : RR = 0,8 (0,2–3,9) [81]. Lorsque les traitements par progestatifs par voie orale et le DIU-LNG sont comparés aux traitements non hormonaux, il n'est pas retrouvé de différence concernant la survenue d'effets secondaires (qualité de

preuve basse). En revanche, l'utilisation du DIU-LNG est associée à moins d'échec de traitement et à une meilleure continuation (qualité de preuve modérée).

### 7.1.2. Synthèse

Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques, le traitement hormonal par DIU-LNG est plus efficace et mieux toléré que les traitements non hormonaux et les traitements hormonaux par voie orale pour traiter les ménorragies. Parmi les traitements non hormonaux, l'acide tranexamique est le plus efficace.

**R3.1** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques et souhaitant une grossesse à court terme, il est recommandé de proposer en première intention des traitements non hormonaux en privilégiant les antifibrinolytiques.  
**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

**R3.2** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques et ne souhaitant pas une grossesse à court terme, il est recommandé de proposer en première intention un traitement par dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (en l'absence de contre-indication).  
**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FORTE**

7.2. Question 2 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques ne souhaitant plus conserver ses possibilités de procréation, les traitements médicaux sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que les traitements chirurgicaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 14)

### 7.2.1. Argumentaire

Plusieurs études regroupées en méta-analyses permettent de comparer l'efficacité des différentes modalités thérapeutiques :

- traitement médical (hors DIU-LNG) vs traitement chirurgical conservateur (endoméctomie) ou non conservateur (hystérectomie). Le traitement médical est inférieur aux traitements chirurgicaux conservateurs et non conservateurs sur le contrôle des ménorragies, la qualité de vie, la tolérance et la satisfaction des patientes à 1 à 2 ans (qualité de preuve basse à modérée) [82–86]. Les données à plus long terme (2–5 ans) ne retrouvent pas de différence sur le contrôle des saignements et la satisfaction, mais doivent être pondérées par la pauvreté de la littérature disponible et par la forte proportion de patientes traitées médicalement ayant eu recours à une chirurgie secondaire [85,86]. De plus, la validité externe relative de ces résultats concernant en partie des progestatifs non disponibles en France limite les conclusions ci-dessus. Le risque de complication postopératoire est l'apanage des traitements chirurgicaux. En revanche, le traitement médical est associé à davantage d'effets indésirables que le traitement chirurgical conservateur (qualité de preuve modérée) [82–84]. Le traitement médical est associé à un recours à terme plus fréquent de chirurgie itérative que le traitement chirurgical conservateur ou non conservateur (qualité de preuve basse) [82–86]. Le coût moyen semble plus élevé en cas de traitement chirurgical conservateur, sauf en cas de recours à une hystérectomie secondaire après échec des traitements où il n'y a plus de différence entre les deux groupes (qualité de preuve modérée) [85,86] ;
- DIU-LNG vs traitement chirurgical conservateur (endoméctomie). Les données concernant l'efficacité (amélioration du PBAC) des deux approches sont très hétérogènes et ne permettent pas de conclure. Il n'y a pas de différence en termes

de taux d'aménorrhée et de satisfaction à 1 an (qualité de preuve basse). La qualité de vie à 1 an et la satisfaction à 2 ans sont en faveur de la chirurgie, tandis qu'à plus long terme (5 ans) elles sont en faveur du DIU-LNG (qualité de preuve basse à très basse) [87–95]. Le DIU-LNG est associé à plus d'effets secondaires que l'endoméctomie (qualité de preuve élevée) [81]. Le risque d'hystérectomie secondaire est plus élevé après insertion d'un DIU-LNG qu'après endoméctomie à un an, mais ce risque disparaît au-delà d'un an (qualité de preuve basse à modérée). Le risque d'hystérectomie est plus important après chirurgie conservatrice comparé au traitement par DIU-LNG chez les femmes jusqu'à 42 ans, mais ce risque disparaît après 42 ans (qualité de preuve modérée) [95]. Le DIU-LNG est un dispositif contraceptif contrairement au traitement chirurgical conservateur qui ne garantit pas une sécurité contraceptive ;

- DIU-LNG vs traitement chirurgical non conservateur (hystérectomie). Les données relatives à l'amélioration du PBAC à 2 ans sont en faveur du traitement chirurgical non conservateur (qualité de preuve basse). Il n'y a pas de différence en termes de satisfaction des patientes (qualité de preuve basse) et les données sur la qualité de vie ne permettent pas de conclure sur la supériorité d'une approche (qualité de preuve basse). La chirurgie non conservatrice est associée à un sur-risque d'infections profondes précoces, alors que le DIU-LNG a davantage d'effets indésirables à long terme (kystes ovariens et douleurs dorsolombaires notamment) (qualité de preuve modérée). Le risque de recours à une chirurgie secondaire est logiquement majoré avec le DIU-LNG (qualité de preuve modérée) ;
- comparaison des traitements chirurgicaux conservateurs entre eux. Une méta-analyse ne montre pas de différence d'efficacité en termes d'amélioration du PBAC, de taux d'aménorrhée et de satisfaction des patientes entre les traitements chirurgicaux conservateurs de première génération et de générations ultérieures (qualité de preuve basse à modérée) [96]. Une large étude de cohorte rétrospective française montre que les taux d'échecs des techniques de première génération et de deuxième génération sont respectivement de 13 % et 10 % à 18 mois ( $p < 0,001$ ) et 22 % et 19 % à 60 mois (NS) (qualité de preuve basse) [97]. Les techniques de deuxième génération sont associées à des durées d'interventions plus brèves et sont réalisées plus fréquemment sous anesthésie locale (qualité de preuve basse) [96]. En revanche, elles sont soumises à davantage de défaillances techniques (qualité de preuve modérée) [96]. Le risque de complications majeures est plus important avec les traitements de première génération dans la méta-analyse, en l'absence de différence sur le risque de perforation utérine (qualité de preuve modérée) [96]. Cela n'est pas observé dans la cohorte rétrospective française [97]. Il n'existe pas de différence sur le risque de recours à une chirurgie itérative dans les 5 ans suivant la prise en charge initiale (qualité de preuve modérée) [96,97].

### 7.2.2. Synthèse

Chez les femmes ayant des ménorragies idiopathiques ne désirant pas conserver leurs possibilités de procréation, les traitements médicaux ne sont pas plus efficaces ni mieux tolérés que les traitements chirurgicaux pour traiter les ménorragies. Le DIU-LNG est le traitement médical de choix en raison du bon rapport efficacité/effets secondaires. Le DIU-LNG est préférentiellement indiqué chez les femmes de moins de 42 ans en raison du bénéfice contraceptif et d'un risque moindre d'hystérectomie par rapport à l'endoméctomie. Les traitements chirurgicaux conservateurs sont préférentiellement indiqués chez les femmes de plus de 42 ans en raison d'une efficacité similaire et d'un taux d'effets

secondaires moindres que sous DIU-LNG. Cependant, ils ne sont pas contraceptifs. Les données de la littérature ne permettent d'établir de recommandations préférentielles vis-à-vis des différentes générations de traitement chirurgical conservateur en termes d'efficacité. Les données de la littérature ne permettent pas d'établir de recommandation préférentielle entre le DIU-LNG et le traitement chirurgical non conservateur du fait de la bonne balance bénéfique/risque de ces deux approches.

**R3.3** – Chez une femme adulte de moins de 42 ans ayant des ménorragies idiopathiques ne souhaitant plus conserver ses possibilités de procréation, il est recommandé de proposer en première intention un traitement par dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (en l'absence de contre-indication), en raison de son efficacité et de son bénéfice contraceptif.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FORTE**

**R3.4** – Chez une femme adulte de plus de 42 ans ayant des ménorragies idiopathiques souhaitant conserver son utérus mais pas ses possibilités de procréation, il est recommandé de proposer en première intention un traitement chirurgical conservateur plutôt qu'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg, en raison d'un taux moindre d'effets secondaires.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FAIBLE**

7.3. Question 3 : *Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques éligible à une chirurgie et ne souhaitant plus conserver ses possibilités de procréation, les traitements chirurgicaux conservateurs sont-ils aussi efficaces et mieux tolérés que l'hystérectomie ? (PICO 15)*

#### 7.3.1. Argumentaire

Les traitements chirurgicaux conservateurs (résection ou destruction endométriale) et l'hystérectomie sont des techniques efficaces et bien tolérées pour traiter les ménorragies idiopathiques des femmes adultes ne désirant pas conserver leurs possibilités de procréation [98]. L'amélioration des scores de saignements (PBAC) est supérieure chez les femmes traitées par hystérectomie [99]. Les taux de satisfaction élevés sont similaires dans les deux groupes 1 an et 4 ans après chirurgie, mais l'évaluation de la qualité de vie tend à être meilleure après hystérectomie sur certains critères des échelles de mesure [100–104].

Le risque de chirurgie itérative en cas d'échec du traitement initial est plus élevé chez les femmes traitées de façon conservatrice [99]. Le risque de complications postopératoires (infection, hématome pelvien ou de paroi, transfusion) est plus élevé chez les femmes traitées par hystérectomie [99,100,102,104,105]. Les traitements chirurgicaux conservateurs sont associés à de plus faibles durées d'intervention, d'hospitalisation, de convalescence et de retour au travail que l'hystérectomie [101,102,104–106]. Les études initiales comparaient les techniques de résection/ablation endométriale de 1<sup>re</sup> génération à l'hystérectomie par voie abdominale, alors que les études récentes comparent les techniques de destruction endométriale de 2<sup>e</sup> génération à l'hystérectomie totale ou subtotale par voie coelioscopique ou vaginale. Les différences en termes de durée d'intervention, d'hospitalisation, de convalescence et de retour au travail persistent dans les études récentes, mais sont moins prononcées que dans les études initiales [101,102,104–106].

### 7.3.2. Synthèse

Les données de la littérature ne permettent pas d'établir de recommandation préférentielle en faveur d'une chirurgie conservatrice ou radicale pour toutes les femmes, en raison de la bonne balance bénéfique (efficacité)/risque (complications) de ces deux techniques (qualité de preuve basse à modérée). Cependant, une technique de résection ou destruction endométriale peut être proposée en 1<sup>re</sup> intention chez les femmes souhaitant conserver leur utérus, dans le but de diminuer la morbidité postopératoire et la durée de convalescence. Une hystérectomie peut être proposée en 1<sup>re</sup> intention chez les femmes ne souhaitant pas conserver leur utérus, en utilisant une voie d'abord coelioscopique ou vaginale réalisée par des chirurgiens entraînés dans des blocs opératoires équipés, afin de diminuer le risque de chirurgie itérative pour ménorragies récidivantes [107].

**R3.5** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques éligibles à un traitement chirurgical et souhaitant conserver son utérus, il est recommandé de proposer en première intention une technique de résection ou destruction endométriale.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE À ÉLEVÉE, RECOMMANDATION FORTE**

**R3.6** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies idiopathiques éligibles à un traitement chirurgical et ne souhaitant pas conserver son utérus, il est recommandé de proposer en première intention une hystérectomie par voie coelioscopique ou vaginale.

**QUALITÉ DE PREUVE ÉLEVÉE, RECOMMANDATION FORTE**

7.4. Question 4 : Chez une femme ayant des ménorragies dues à une pathologie utérine bénigne, la correction d'une anémie préopératoire est-elle associée à une baisse de la morbi-mortalité opératoire ? (PICO 16)

#### 7.4.1. Argumentaire

L'anémie préopératoire est associée à une augmentation de la mortalité, de la morbidité et du taux de transfusion périopératoire dans la plupart des spécialités chirurgicales [108,109]. Trois études rétrospectives sur de larges bases de données confirment ces informations pour la population de patientes non ménopausées candidates à une chirurgie gynécologique (hystérectomie, myomectomie) pour une pathologie utérine bénigne (qualité de preuve basse) [110–112].

Les modes de correction de l'anémie disponibles en préopératoire chez les femmes non ménopausées sont les aGnRH, la supplémentation martiale d'une anémie ferriprive, les traitements progestatifs, ou encore les molécules hémostatiques. Les aGnRH utilisés avant chirurgie pour fibromes permettent le gain d'un point d'hémoglobine environ [113]. Une étude a identifié la transfusion périopératoire comme un facteur associé à une augmentation de la morbidité postopératoire dans le cadre d'hystérectomie coelioscopique pour pathologies bénignes [114]. La supplémentation intermittente en fer par voie orale chez les femmes non ménopausées permet de réduire l'anémie [116]. Il n'y a pas d'études en gynécologie évaluant la supplémentation en fer par voie intraveineuse (IV) préopératoire dans le but de diminuer le recours à une transfusion périopératoire. Une revue *Cochrane* à ce sujet dans d'autres domaines chirurgicaux ne permet pas de conclure [116]. Récemment, un essai majeur contrôlé randomisé a évalué la supplémentation en fer IV préopératoire en cas d'anémie avant une chirurgie abdominale par laparotomie (dont 30 % d'indication gynécologique) : cette supplémentation permettait une correction partielle de l'anémie, mais n'avait pas d'impact sur

les taux de transfusion, de mortalité, de complications à un mois, ni sur la qualité de vie [117].

Le principe du « patient blood management » est largement reconnu en chirurgie ; il consiste à détecter les anémies préopératoires (ferriprives ou non) et à les corriger par d'autres moyens que la transfusion chaque fois que possible (qualité de la preuve faible) [118]. Ainsi, les aGnRH et la supplémentation en fer utilisés en préopératoire sont bien tolérés, hormis les symptômes climatériques pour les aGnRH et les troubles digestifs pour le fer par voie orale.

### 7.4.2. Synthèse

Il n'y a aucune étude qui évalue l'effet de la correction d'une anémie préopératoire sur la baisse de la morbi-mortalité d'une chirurgie gynécologique indiquée pour des ménorragies. Toutefois, l'analyse de la littérature confirme que l'anémie préopératoire est un facteur de risque de morbi-mortalité postopératoire chez les femmes non ménopausées opérées d'une hystérectomie ou d'une myomectomie par voie haute (qualité de la preuve basse). Les preuves « indirectes » dans d'autres spécialités et le fort impact de l'anémie préopératoire en termes de morbidité permettent de recommander la correction d'une anémie préopératoire.

**R3.7** – Chez une femme ayant des ménorragies dues à une pathologie utérine bénigne, il est recommandé de corriger l'anémie préopératoire par une supplémentation en fer associée ou non à une hormonothérapie (analogues de la GnRH) dans le but de réduire la morbi-mortalité opératoire.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

## 8. Champ 4 : Traitement des hyperplasies et polypes de l'endomètre

8.1. Question 1 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à une hyperplasie non atypique de l'endomètre, les traitements médicaux sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que les traitements chirurgicaux conservateurs pour traiter les ménorragies ? (PICO 17)

#### 8.1.1. Argumentaire

Les ménorragies associées à une hyperplasie non atypique de l'endomètre sont associées à un risque faible de dégénérescence néoplasique (1 à 3 %) [119]. Le retentissement fonctionnel de ces ménorragies peut être important. Diverses options thérapeutiques médicales (progestatifs de synthèse) ou chirurgicales (endométréctomie) existent selon le désir ou non de conserver les possibilités de procréation.

La littérature a surtout évalué les traitements médicaux entre eux chez les femmes ayant une hyperplasie endométriale non atypique désirant conserver leurs possibilités de procréation.

En termes d'efficacité sur la régression de l'hyperplasie, le DIU-LNG est supérieur aux progestatifs de synthèse par voie orale à 6 mois (89 % vs 72 %, OR = 2,9 [2,1–4,1]), à 12 mois (80 % vs 51 %, OR = 3,8 [1,7–8,2]) et à 24 mois (90 % vs 56 %, OR = 7,5 [2,5–21,8]) (qualité de preuve basse à modérée) [120,121]. En cas d'hyperplasie endométriale, le DIU-LNG est associé à moins d'hystérectomies (OR = 0,26 [0,15–0,46]), moins d'abandons de traitement en raison d'effets indésirables (OR = 0,41 [0,12–1,35]) et plus de satisfaction des patientes à l'égard du traitement (OR = 5,3 [2,5–11,1]), par rapport aux progestatifs non intra-utérins (qualité de preuve basse à très basse) [121].

En dehors du DIU-LNG et des progestatifs par voie orale, le MPA par voie intramusculaire et le létrozole sont des options thérapeutiques efficaces avec un taux de régression des lésions à 3–6 mois de plus de 90 % (qualité de preuve basse) [122,123]. Les

aGnRH ne sont pas étudiés dans l'hyperplasie endométriale sans atypie.

Chez les femmes ne souhaitant pas conserver leurs possibilités de procréation, d'emblée ou en cas d'échec des traitements médicamenteux, le traitement chirurgical conservateur par résection ou destruction endométriale permet une amélioration de la qualité de vie et de la sexualité, avec un risque faible de complications (qualité de preuve très basse) [124].

Les effets indésirables des progestatifs de synthèse par voie orale sont estimés entre 5 et 30 % : *spottings*, nausées, prise de poids, céphalées, mastodynies. Les effets secondaires les plus fréquents associés au DIU-LNG sont les céphalées, les douleurs ou distensions abdominopelviennes et les modifications du profil de saignement. Globalement, la satisfaction des traitements était bonne, avec une meilleure tolérance pour le DIU-LNG. Cependant, la plupart des progestatifs de synthèse étudiés dans cette indication ne sont pas disponibles en France dans la galénique et aux doses utilisées. Par ailleurs, les progestatifs étudiés existant en France n'ont pas l'AMM dans les ménorragies : le MPA par voie intramusculaire n'a l'AMM que dans la contraception longue durée intra musculaire ; l'acétate de mégésterol par voie orale n'a l'AMM que dans le traitement palliatif des carcinomes du sein. Le létrozole n'a l'AMM que dans le cancer du sein hormono-sensible chez la femme ménopausée. Ainsi, le seul progestatif disponible en France, efficace dans les ménorragies associées à l'hyperplasie de l'endomètre et bien toléré, est le DIU-LNG.

### 8.1.2. Synthèse

Les progestatifs de synthèse sont tous efficaces pour traiter les femmes ayant des ménorragies associées à une hyperplasie non atypique de l'endomètre, qu'elles désirent ou non conserver leurs possibilités de procréation. Cependant, la voie d'administration intra-utérine doit être proposée préférentiellement, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité, de tolérance et de disponibilité. Le DIU-LNG indiqué est le Mirena 52 mg<sup>®</sup>, en l'absence de données sur les autres DIU-LNG (qualité de preuve basse à modérée). Il n'y a pas de différence d'efficacité entre traitement médical et chirurgical conservateur chez les femmes ayant des ménorragies associées à une hyperplasie non atypique de l'endomètre (qualité de preuve basse). Un traitement chirurgical conservateur de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération peut être proposé d'emblée ou après échec des traitements médicaux aux femmes ne souhaitant pas conserver leurs possibilités de procréation, après les avoir informées des bénéfices et risques attendus des différentes options (qualité de preuve très basse).

**R4.1** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à une hyperplasie non atypique de l'endomètre et souhaitant conserver ses possibilités de procréation, il est recommandé de proposer en première intention un traitement par dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (en l'absence de contre-indication).

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE À MODÉRÉE, RECOMMANDATION FORTE**

**R4.2** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à une hyperplasie non atypique de l'endomètre et ne souhaitant pas conserver ses possibilités de procréation, il est recommandé de proposer un traitement par dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (en l'absence de contre-indication) ou un traitement chirurgical conservateur de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

8.2. Question 2 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à une hyperplasie atypique de l'endomètre désirant conserver ses possibilités de procréation, les traitements médicaux sont-ils une alternative efficace et sûre à l'hystérectomie ? (PICO 18)

#### 8.2.1. Argumentaire

Les ménorragies associées à une hyperplasie atypique exposent les patientes à un risque de progression carcinologique variant de 8 à 29 % [125].

Chez les femmes ayant des ménorragies associées à une hyperplasie atypique, désirant conserver leurs possibilités de procréation, les traitements hormonaux (macroprogestatifs seuls ou associés aux aGnRH) permettent d'obtenir un taux de régression de 66 % à 85 %, un taux de récurrence de 23 à 30 % et un taux de naissance vivante de 26 % à 41 % avec un suivi de l'ordre de 3 ans [126–129].

Cependant, la plupart des macroprogestatifs par voie orale utilisés dans les différentes études ne sont pas disponibles en France, rendant difficile l'extrapolation des résultats. L'efficacité du DIU-LNG est comparable aux traitements macroprogestatifs par voie orale avec un taux de régression histologique des hyperplasies atypiques allant de 76 à 100 % [129,130]. Les effets indésirables du DIU-LNG sont comparables aux traitements progestatifs par voie orale, à l'exception des *spottings*, 2 à 3 fois plus fréquents sous DIU-LNG [130].

Les aGnRH pourraient avoir un bénéfice en association avec d'autres traitements progestatifs ou chirurgicaux conservateurs (endoméctomie) [131–133]. Les effets indésirables secondaires à la ménopause induite n'ont pas été évalués dans cette situation, notamment le risque ostéoporotique. L'utilisation des aGnRH provoque une diminution de la densité minérale osseuse d'environ 1 % par mois. Or, une réduction de 10 % de la densité minérale osseuse est corrélée à une multiplication du risque de fracture par 2 à 3. L'acétate de mégésterol est aussi efficace que les autres traitements progestatifs par voie orale. À une dose variant entre 40 et 100 mg, le taux de régression histologique des hyperplasies endométriales avec atypies est de 66 % à 100 % [134,135]. Néanmoins, le risque de récurrence est d'environ 30 % [128].

Les progestatifs par voie orale étudiés ne sont plus commercialisés en France (norethistérone, médroxyprogestérone) ou n'ont pas l'AMM dans les ménorragies (mégésterol indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes du sein). Le DIU-LNG et les analogues de la GnRH sont disponibles en France, avec une AMM respective dans les ménorragies fonctionnelles et le traitement préopératoire des myomes ou de l'endométriose, ce qui n'entre pas dans le champ de l'hyperplasie endométriale avec atypies.

#### 8.2.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une hyperplasie atypique de l'endomètre désirant conserver ses possibilités de procréation, les traitements médicaux sont une alternative à l'hystérectomie. Une hormonothérapie par macroprogestatifs ou aGnRH pendant au moins 6 mois est efficace pour traiter l'hyperplasie atypique, en termes de régression histologique (66–85 %) et de naissances vivantes (26–41 %) (qualité de la preuve basse). Il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement un DIU-LNG, plutôt qu'un macroprogestatif par voie orale ou un aGnRH.

Les femmes traitées pour une hyperplasie atypique de l'endomètre par une hormonothérapie doivent être informées du risque de progression ou de récurrence (23–31 %) sous ou après traitement, ce qui pose la question de l'hystérectomie de clôture après l'accomplissement du projet parental (qualité de la preuve basse).

La présence d'une hyperplasie endométriale avec atypie chez des femmes désirant conserver leurs possibilités de procréation est une situation rare dont la prise en charge nécessite une concertation pluridisciplinaire proposée notamment par le réseau PREFERE (PRÉservation de la FERTilité et cancer de l'Endomètre) (<http://hupnvs.aphp.fr/centre-prefere/prefere-centre-de-reference/>).

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

8.3. Question 3 : Chez une femme adulte ayant des ménorragies associées à un polype bénin de l'endomètre et ne désirant pas conserver ses possibilités de procréation, le traitement chirurgical conservateur de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération associé à la résection du polype est-il plus efficace et mieux toléré que la résection du polype seul pour traiter les ménorragies et prévenir leur récurrence ? (PICO 19)

8.3.1. Argumentaire

Les ménorragies dues à un polype bénin de l'utérus représentent une situation classique, mais dont la fréquence et le lien de causalité sont peu étudiés dans la littérature. Lorsqu'un polype est identifié chez une patiente qui a des ménorragies, une exploration par hystérocopie est indiquée pour connaître la nature histologique de ce polype et en réaliser l'exérèse [140].

La résection de polype et la destruction endométriale (de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération) sont deux techniques efficaces et bien tolérées pour traiter les ménorragies des femmes > 20 ans ne désirant pas conserver leurs possibilités de procréation. Ces deux traitements chirurgicaux conservateurs sont associés à de faibles durées d'intervention, d'hospitalisation, de convalescence et à un retour au travail précoce [141].

La résection de polype et la destruction endométriale ont un taux de complications très faible. Le risque théorique de complications (perforation utérine, absorption de fluide) est plus important en cas de résection du polype associé à une destruction endométriale de 1<sup>re</sup> génération par rapport à une résection de polype seul. Cependant ce risque de complication est très rare pour les deux techniques, et il est acceptable dans les deux cas.

8.3.2. Synthèse

Trois études rétrospectives ont comparé la résection du polype associée à la destruction endométriale à la résection du polype seule :

- résolution des symptômes plus fréquente et meilleure satisfaction en cas de polypectomie associée à la destruction endométriale de 1<sup>re</sup> génération [142] ;
- pas de différence d'efficacité à 4 ans [143] ;
- taux de réintervention plus élevé en cas de résection de polype seule [144].

La qualité de la preuve est très basse pour ces trois études.

**R4.3** – Chez une femme adulte ayant des ménorragies associées à un polype bénin de l'endomètre et ne désirant pas conserver ses possibilités de procréation, il est recommandé d'associer la résection du polype à un traitement chirurgical conservateur de 1<sup>re</sup> génération (ou par extension de 2<sup>e</sup> génération).

**QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

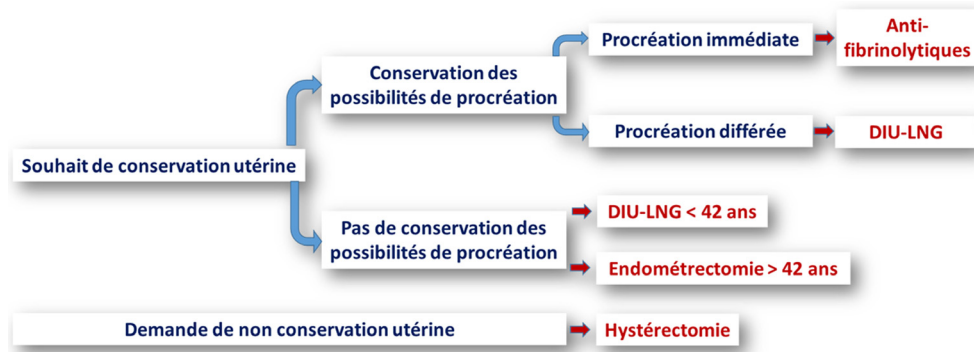


Fig. 2. Prise en charge des ménorragies idiopathiques et associées à l'hyperplasie de l'endomètre sans atypie (champs 3 et 4).



Fig. 3. Prise en charge des ménorragies associées à l'hyperplasie de l'endomètre avec atypies (champ 4).

## 9. Champ 5 : Traitement des myomes de type 0 à 2

Les myomes utérins sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes et touchent de 20 à 40 % des femmes [145]. Les ménorragies représentent le symptôme le plus fréquemment associé aux myomes utérins. La classification FIGO définit la topographie des myomes sous-muqueux selon leur pourcentage de volume endocavitaire en type 0 (100 %), type 1 (> 50 %) et type 2 (< 50 %) [146].

**9.1. Question 1 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 sans souhait immédiat de grossesse, les traitements hormonaux sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que la (les) myomectomie(s) hystéroscopique(s) pour traiter les ménorragies ? (PICO 20)**

### 9.1.1. Argumentaire

Les traitements hormonaux disponibles pour réduire ou stopper les ménorragies sont le DIU-LNG, les macroprogestatifs, les COP et les aGnRH. Le DIU-LNG est efficace en cas de ménorragies (toutes étiologies comprises) dans 90 % des cas. Le DIU-LNG n'a pas d'effet sur le volume des myomes. Les myomes de type 0–1 peuvent gêner la pose d'un DIU et favoriser les expulsions spontanées. Les aGnRH sont responsables d'effets secondaires importants (bouffées de chaleur, ostéoporose) ne permettant pas de recommander leur utilisation à long terme (ils sont autorisés pour une durée de 3 mois avant un geste opératoire d'exérèse). Les SPRM sont efficaces dans cette indication ; cependant, aucun médicament de cette famille n'est autorisé en France à l'heure actuelle. Le danazol est efficace, mais n'a pas d'AMM dans cette indication [147].

La myomectomie hystéroscopique constitue le traitement de référence des myomes de type 0 à 2. Elle traite efficacement les ménorragies des femmes ayant un utérus de taille normale [148]. Elle nécessite de courtes durées d'intervention, d'hospitalisation, de convalescence et permet un retour au travail précoce. La myomectomie hystéroscopique permet l'arrêt des ménorragies dans 70 % des cas avec un suivi de 2 ans et l'absence de récurrence dans plus de 90 % des cas [149]. Le taux de complication est très faible et acceptable. Pour les femmes ayant renoncé à tout projet de grossesse, les méthodes de destruction endométriales sont efficaces pour réduire les ménorragies [150].

Il n'y a pas de données de la littérature comparant l'efficacité et la tolérance des traitements hormonaux à la myomectomie hystéroscopique pour traiter les ménorragies associées aux myomes de type 0 à 2.

### 9.1.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 sans souhait immédiat de grossesse, les traitements hormonaux et la myomectomie hystéroscopique sont efficaces pour traiter les ménorragies. Il n'y a pas d'argument pour indiquer préférentiellement l'un ou l'autre de ces traitements.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

**9.2. Question 2 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 sans souhait immédiat de grossesse, un traitement hormonal prescrit en première intention est-il associé à une diminution du recours à une myomectomie hystéroscopique ? (PICO 21)**

### 9.2.1. Argumentaire

Les traitements hormonaux disponibles pour réduire ou arrêter les ménorragies des femmes ayant un ou plusieurs myome(s) de

type 0 à 2 sans souhait immédiat de grossesse sont le DIU-LNG, les macroprogestatifs, les pilules œstroprogestatives et les aGnRH. Les aGnRH permettent de réduire le volume des myomes sous-muqueux de 35 à 60 %, mais leurs effets secondaires (bouffées de chaleur, ostéoporose) ne permettent pas de recommander leur utilisation à long terme [151,152]. Le DIU-LNG est efficace en cas de ménorragies (toutes étiologies comprises) dans 90 % des cas. Le DIU-LNG n'a pas d'effet sur le volume des myomes. Les myomes de type 0 à 1 peuvent gêner la pose d'un DIU-LNG et favoriser les expulsions spontanées. Les macroprogestatifs et les œstroprogestatifs ont une efficacité sur les ménorragies mais pas sur le volume des myomes. Les SPRM, interdits en France depuis 2020, sont efficaces pour traiter les symptômes et le volume des myomes, mais n'ont pas été étudiés dans les myomes de type 0 et 1 [153].

La résection hystéroscopique des myomes de type 0 à 2 permet l'arrêt des ménorragies dans 70 % des cas avec un suivi de 2 ans et l'absence de récurrence du myome dans plus de 90 % des cas [154]. Le taux de complication est très faible et acceptable.

Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour répondre à cette question. Des études sont disponibles sur l'intérêt du traitement par analogues de la GnRH avant la résection hystéroscopique des myomes sous-muqueux dans le but de simplifier la procédure, et non de diminuer le taux de chirurgie.

### 9.2.2. Synthèse

Chez la femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 sans souhait immédiat de grossesse, il n'y a pas d'argument pour prescrire un traitement hormonal en première intention pour diminuer le recours à une myomectomie hystéroscopique.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

**9.3. Question 3. Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 et un projet de grossesse, la myomectomie hystéroscopique est-elle plus efficace que les traitements hormonaux antigonadotropes pour traiter les ménorragies et obtenir une grossesse ? (PICO 22)**

### 9.3.1. Argumentaire

Les ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 chez les femmes avec un projet de grossesse représentent une situation classique, mais dont la fréquence est peu étudiée dans la littérature. Les myomes de type 0 à 2 ont un impact négatif sur la fertilité spontanée [155]. Les conséquences du traitement chirurgical de ces myomes sur la fertilité sont incertaines [156].

Les traitements hormonaux peuvent entraîner une anovulation et donc l'impossibilité de concevoir. Les aGnRH induisent une diminution des ménorragies et une baisse de la taille des myomes. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

La myomectomie hystéroscopique constitue le traitement de référence des myomes de type 0 à 2 pour diminuer les ménorragies chez les femmes qui souhaitent obtenir une grossesse [157]. Il permet l'arrêt des ménorragies dans 70 % des cas avec 2 ans de suivi et l'absence de récurrence dans plus de 90 % des cas. Ce traitement nécessite de courtes durées d'intervention et permet un retour au travail précoce. Le taux de complication est très faible et la satisfaction globale des patientes est bonne.

Une étude prospective contrôlée randomisée a comparé la myomectomie hystéroscopique à l'absence de traitement pour obtenir une grossesse chez des femmes infertiles ayant un myome (profil de saignement non décrit) : les conclusions étaient en faveur de la myomectomie pour l'obtention d'une grossesse (qualité de preuve très basse) [158]. Cependant une analyse complémentaire

de l'étude réalisée par la *Cochrane* concluait à une absence de différence significative (OR = 2,0, IC95 % : 0,6–6,7) [159]. Une seule étude prospective randomisée a comparé la survenue d'une grossesse après traitement hormonal par des aGnRH par rapport à la myomectomie hystéoscopique. La petite taille de l'échantillon (10 patientes) ne permettait pas de conclure (qualité de preuve très basse) [160].

### 9.3.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0–2 et un projet de grossesse, la myomectomie hystéoscopique est efficace pour traiter les ménorragies et probablement obtenir une grossesse. En cas de souhait de grossesse immédiat, la myomectomie hystéoscopique est indiquée en raison de l'effet antigonadotrope des traitements hormonaux. En cas de souhait de grossesse différé, les traitements hormonaux antigonadotropes sont une option possible avant une tentative de grossesse. Il n'y a cependant pas d'étude prouvant l'efficacité des traitements hormonaux pour obtenir une grossesse dans ce contexte. En cas de souhait de grossesse différé, il n'y a pas d'argument pour indiquer préférentiellement des traitements hormonaux ou des traitements chirurgicaux.

**R5.1** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 et un projet de grossesse immédiat, il est recommandé une myomectomie hystéoscopique pour traiter les ménorragies.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

9.4. *Question 4. Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 éligible à une chirurgie, la myomectomie hystéoscopique est-elle supérieure à l'hystérectomie pour traiter les ménorragies et améliorer la qualité de vie ? (PICO 23)*

#### 9.4.1. Argumentaire

La résection hystéoscopique des myomes de type 0 à 2 nécessite de courtes durées d'intervention et est bien tolérée. Il permet l'arrêt des ménorragies dans 70 % des cas avec 2 ans de suivi et l'absence de récurrence dans plus de 90 % des cas. Le taux de complications est très faible et acceptable.

Le traitement chirurgical par hystérectomie permet une résolution des ménorragies dans tous les cas et une amélioration de la qualité de vie. Cette intervention peut avoir un impact sur l'image corporelle. Lorsqu'une hystérectomie est réalisée, les voies mini-invasives doivent être privilégiées par rapport à la laparotomie pour réduire les complications et améliorer la qualité de vie à court terme. Le taux de complication est de 3 à 5 % pour l'hystérectomie [161].

Les taux de complications sont bas pour les deux techniques, mais il est plus élevé et potentiellement plus grave pour l'hystérectomie.

Une étude comparative a inclus des patientes ayant eu une myomectomie par hystérectomie et des patientes ayant eu une hystérectomie [162]. La qualité de vie à un an en rapport avec les symptômes liés aux myomes était meilleure après hystérectomie que suite à une myomectomie. La qualité de vie globale était similaire entre les deux types de traitement (qualité de preuve très basse). Cependant, seulement 44 % des patientes du groupe myomectomie avaient eu une résection par hystérectomie d'un myome probablement de type 0 à 2. Il n'y avait pas d'analyse en sous-groupe pour ces patientes.

#### 9.4.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 et pour laquelle une intervention

est décidée, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une myomectomie hystéoscopique ou une hystérectomie pour traiter les métorragies et améliorer la qualité de vie. L'information sur l'efficacité et les risques opératoires des deux techniques, et surtout le désir ou non de conserver son utérus est primordiale pour aider la femme à faire un choix.

### ABSENCE DE RECOMMANDATION

9.5. *Question 5. Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 pour qui une myomectomie hystéoscopique est décidée, le traitement préopératoire par analogue de la GnRH permet-il de faciliter le geste chirurgical ? (PICO 24)*

#### 9.5.1. Argumentaire

La myomectomie hystéoscopique constitue le traitement chirurgical conservateur de référence des myomes de type 0 à 2. Les rares complications redoutées de la résection des myomes par hystérectomie sont la perforation utérine et l'absorption de fluide.

Les aGnRH induisent une diminution des ménorragies et une baisse de la taille des myomes. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Les aGnRH sont responsables d'effets secondaires importants (bouffées de chaleur, ostéoporose). Ils sont autorisés pour une durée de 3 mois avant un geste opératoire d'exérèse.

La préférence des soignants concernant l'administration ou non d'un traitement par aGnRH préopératoire était légèrement en faveur du traitement par aGnRH [163]. Cependant, les chirurgiens connaissaient le groupe d'appartenance des patientes, ce qui limite beaucoup ce résultat.

Trois essais randomisés ont comparé le traitement par aGnRH suivi d'une résection hystéoscopique à la résection hystéoscopique d'emblée pour des femmes ayant des myomes de type 0–2 symptomatiques (qualité de preuve modérée à élevée). Les résultats étaient discordants :

- en faveur du traitement par aGnRH pour réduire le temps opératoire (de 7 minutes) et l'absorption de fluide (de 200 mL), en cas de myome unique de type 0 ou 1 de taille < 35 mm [163] ;
- en défaveur du traitement par aGnRH avec des temps opératoires plus longs (de 6 minutes) et une plus grande proportion de résection incomplète, notamment en cas de myomes de type 2 [164] ;
- absence de différence sur le taux de résection complète, le temps opératoire, l'absorption de fluide pour des myomes de type 1 et 2 [165].

Un essai non randomisé était en faveur de l'utilisation préopératoire des aGnRH en termes de durée opératoire et d'absorption de fluide [166]. Un essai rétrospectif ne montrait pas de différence entre les deux options, sauf une différence de temps opératoire en défaveur des aGnRH. Par ailleurs, toutes ces études rapportent un taux de complications très faible, quelle que soit l'option thérapeutique choisie.

#### 9.5.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 0 à 2 pour qui une résection hystéoscopique est décidée, les données discordantes de la littérature ne fournissent pas d'arguments pour proposer un traitement préopératoire par aGnRH dans le but de faciliter le geste chirurgical.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION****10. Champ 6 : Traitement des myomes de type 2, 3 et plus**

La prévalence des myomes est d'environ 25 % chez les femmes entre 40 et 50 ans et peut atteindre 50 % des femmes âgées de plus de 50 ans. Les symptômes les plus fréquemment associés aux myomes sont les ménorragies. Ces ménorragies sont souvent sources d'anémie par carence martiale, d'épuisement physique et d'isolement des femmes avec un impact sur leur qualité de vie et leur santé globale.

*10.1. Question 1 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, les traitements hormonaux sont-ils efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies, réduire le taux de chirurgie ou modifier la voie d'abord chirurgicale ? (PICO 25)*

**10.1.1. Argumentaire**

Les données de la littérature ont comparé les aGnRH au placebo ou à l'UPA et ont évalué l'intérêt des autres SPRM et du DIU-LNG chez les femmes ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myomes de type 3 et plus sans désir de grossesse à court terme :

- aGnRH vs placebo : chez les femmes traitées par 3 mois d'aGnRH en préopératoire, une augmentation significative du taux d'hémoglobine pré- et postopératoire, une diminution du taux d'hystérectomie par laparotomie et une diminution du temps opératoire ainsi que des difficultés de l'hystérectomie toutes voies d'abord confondues sont observées [167]. Aucun impact n'a été mis en évidence sur la voie d'abord des myomectomies ;
- aGnRH vs UPA : chez les femmes ayant un utérus de taille moyenne constitué de myomes de type II et plus de 3 à 10 cm, il n'y a pas de différence significative en termes d'amélioration des scores de saignement, du taux d'aménorrhée et de la qualité de vie entre aGnRH et UPA. Cependant, l'efficacité des aGnRH sur la réduction du volume utérin est supérieure à celle de l'UPA. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'impact des aGnRH sur le taux de chirurgie puisqu'ils sont étudiés à visée préopératoire. Toutefois, environ 45 % des femmes renoncent à la chirurgie au terme des 12 semaines de traitement quel que soit le traitement préopératoire utilisé. Un taux similaire (42 %) de renoncement à la chirurgie est rapporté à 1 an après 3 mois de traitement par UPA [168]. Aucune évaluation à plus long terme n'a été réalisée ;
- nouveaux SPRM : l'efficacité du vilaprisan (non commercialisé en 2020) a été comparée au placebo chez des femmes ayant des ménorragies associées à des myomes de type 2 et plus de 3 à 10 cm [169]. Le vilaprisan est plus efficace que le placebo sur le contrôle des ménorragies et permet d'obtenir une absence complète de saignements à 12 semaines dans près de 60 % des cas ;
- DIU-LNG : l'efficacité et la tolérance du DIU-LNG ont été évaluées dans des études de cohorte non comparatives chez des femmes ayant des ménorragies survenant sur des utérus de taille moyenne présentant un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus. Les scores de saignement et le taux d'hémoglobine étaient significativement améliorés au cours du temps [170–172]. Chez des patientes adressées pour hystérectomie et acceptant la mise en place d'un DIU-LNG en alternative, le taux de chirurgie à 12 mois est de 21 % alors que le maintien du DIU-LNG est de 50 % [172]. Une revue de littérature retrouve un taux d'hystérectomie de 3 à 25 % entre 3 et 12 mois après la mise en place du dispositif sans information sur le désir ou non des patientes de conservation utérine [170]. Les causes étaient l'expulsion du dispositif, la persistance des ménométrorragies ou les douleurs

abdominales [170]. Aucune étude ne s'intéresse à l'impact du DIU-LNG sur la modification de la voie d'abord chirurgicale. Les études sont discordantes sur l'impact du DIU-LNG sur le volume utérin ou le volume des myomes. Dans un essai randomisé comparant le DIU-LNG à une COP, la diminution des ménorragies et l'augmentation du taux d'hémoglobine étaient en faveur du DIU-LNG [173]. Les effets indésirables rapportés sont les *spottings*, les mastodynies (6–31 %), la prise de poids (10–18 %), les céphalées (6–12 %), l'expulsion du dispositif (6–12 %). Seule l'expulsion du dispositif était un motif d'arrêt de l'utilisation du DIU. Celle-ci était plus importante lors de la présence de myomes de type 2 [169].

**10.1.2. Synthèse**

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, de taille inférieure à 10 cm, les aGnRH sous forme retard en injection mensuelle prescrits pendant 3 mois sont efficaces pour traiter les ménorragies améliorant ainsi l'hémoglobinémie préopératoire (qualité de preuve basse), pour diminuer le taux de laparotomie (qualité de preuve modérée) et faciliter l'hystérectomie (qualité de preuve basse).

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un utérus de taille moyenne porteur d'un ou plusieurs myome(s) de type 3 et souhaitant une contraception, le DIU-LNG est efficace et bien toléré pour traiter les ménorragies (qualité de preuve modérée) et diminuer le taux de chirurgie (qualité de preuve basse).

Chez la femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myomes de type 3 et plus, de taille comprise entre 3 et 10 cm, sans désir de grossesse à court terme, les SPRM sont efficaces pour traiter les ménorragies, mais le retrait du marché de l'UPA lié à son hépatotoxicité et l'absence de disponibilité du vilaprisan en cours d'étude ne permet pas d'élaborer de recommandations.

**R6.1** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, de taille inférieure à 10 cm, il est recommandé un traitement par analogues de la GnRH pendant 3 mois pour améliorer l'hémoglobinémie préopératoire en cas d'anémie avant hystérectomie.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

**R6.2** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, de taille inférieure à 10 cm, éligible à une hystérectomie, il est recommandé un traitement par analogues de la GnRH pendant 3 mois pour diminuer le taux de laparotomie et faciliter le geste opératoire.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE À MODÉRÉE, RECOMMANDATION FAIBLE**

**R6.3** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un utérus de taille moyenne porteur d'un ou plusieurs myome(s) de type 3 et souhaitant une contraception, il est recommandé de proposer un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (en l'absence de contre-indications).

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FORTE**

*10.2. Question 2 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, les traitements hormonaux sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que les traitements chirurgicaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 26)*

**10.2.1. Argumentaire**

Parmi les traitements hormonaux, les aGnRH sous forme retard en injection mensuelle prescrits pendant 3 mois diminuent la taille



des myomes et améliorent l'hémoglobiniémie préopératoire. Le DIU-LNG est efficace et bien toléré pour traiter les ménorragies (qualité de preuve modérée) et diminuer le taux de chirurgie (qualité de preuve basse) [174]. Les SPRM sont efficaces pour traiter les ménorragies et réduire la taille des myomes, mais le retrait du marché de l'UPA lié à son hépatotoxicité et l'absence de disponibilité du vilaprisan en cours d'étude ne permettent pas leur utilisation en 2020.

Parmi les traitements chirurgicaux, l'hystérectomie est le traitement le plus efficace pour traiter les ménorragies ; il permet l'arrêt des saignements dans 100 % des cas, mais la morbidité est supérieure à celle de l'endométréctomie [175]. Les techniques de résection ou de destruction endométriale sont des traitements efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies associées aux myomes de type 3 et plus [176]. Le taux d'hystérectomie pour récurrence après thermocoagulation endométriale est de 5 % (qualité de preuve modérée). La myomectomie est efficace, mais expose les femmes à des récurrences variant de 27 à 62 % entre 5 et 10 ans, avec un risque de réintervention de l'ordre de 17 % [177]. La morbidité de la myomectomie et de l'hystérectomie est comparable en laparotomie.

Aucune étude ne compare les traitements hormonaux aux traitements chirurgicaux chez des femmes ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus.

Deux études randomisées comparent le DIU-LNG à l'hystérectomie chez des femmes ayant des ménorragies, mais la présence de myomes est un critère d'exclusion [178,179]. Il n'y a pas de différence de qualité de vie dans les deux groupes et le taux d'annulation de l'hystérectomie un an après la pose du DIU-LNG est de 64 % (qualité de preuve basse).

Chez des femmes ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 ou plus adressées pour hystérectomie et acceptant la mise en place d'un DIU-LNG en alternative, le taux de chirurgie à 12 mois est de 21 %, alors que le maintien du DIU-LNG est de 50 % (qualité de preuve basse) [180].

Chez des femmes ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 ou plus adressées pour hystérectomie et traitées préalablement par aGnRH ou UPA pendant 3 mois, le taux de renoncement à la chirurgie est de 45 % à 3 mois et 42 % à un an (UPA) (qualité de preuve basse).

### 10.2.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, le DIU-LNG (seul traitement hormonal pouvant être prescrit au long cours) et les traitements chirurgicaux (endométréctomie, myomectomie, hystérectomie) sont efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies.

L'absence de données comparatives entre traitements hormonaux (DIU-LNG) et traitements chirurgicaux ne permet pas de fournir d'arguments pour indiquer préférentiellement l'une ou l'autre de ces stratégies. Le choix sera orienté par les critères cliniques et le souhait de la patiente.

## ABSENCE DE RECOMMANDATION

10.3. *Question 3 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, éligible à une chirurgie et ne désirant pas conserver ses possibilités de procréation, l'hystérectomie est-elle plus efficace et mieux tolérée que les traitements chirurgicaux conservateurs pour traiter les ménorragies ? (PICO 27)*

### 10.3.1. Argumentaire

L'hystérectomie est le traitement le plus efficace pour traiter les ménorragies car il permet l'arrêt des saignements dans 100 % des

cas [181]. Il s'agit d'une intervention sûre pour laquelle la voie mini-invasive doit être privilégiée. Par voie mini-invasive, l'hystérectomie permet une meilleure amélioration de la qualité de vie et une meilleure perception de l'état de santé physique et psychologique par les patientes que la myomectomie à court terme [182]. Par laparotomie, aucune différence n'est retrouvée concernant la qualité de vie à court terme ou la morbidité périopératoire. Les saignements peropératoires et la durée d'hospitalisation sont plus importants pour l'hystérectomie [182]. Cependant, l'estimation des saignements peropératoires pour l'hystérectomie dans cette étude était plus élevée que dans la littérature.

Dans cette question, les traitements chirurgicaux conservateurs sont la myomectomie ou l'endométréctomie.

Après myomectomie, la récurrence varie de 27 à 62 % entre 5 et 10 ans. Les variations peuvent s'expliquer par la différence d'évaluation de la récurrence (palpation clinique ou échographie) et par la présence de myomes déjà présents et non traités [183,184]. Le risque de réintervention pour myome est de l'ordre de 17 %. On estime que 10 % des patientes ayant bénéficié d'une myomectomie seront candidates à une hystérectomie dans les 5 à 10 ans.

Les techniques de résection ou de destruction endométriale sont des traitements efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies [185]. Une seule étude a comparé la thermocoagulation endométriale à l'hystérectomie vaginale chez les femmes ayant des myomes de type 3 et plus et un utérus de taille moyenne (hystérométrie < 12 cm). La thermocoagulation endométriale permet d'obtenir une aménorrhée ou hypoménorrhée dans 95 % des cas à 24 mois. Le temps opératoire, les douleurs postopératoires, la durée d'hospitalisation et les pertes sanguines sont moindres pour la thermocoagulation que pour l'hystérectomie vaginale. La qualité de vie est améliorée par les deux techniques, mais davantage après hystérectomie à court terme (6 mois).

### 10.3.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, ne désirant pas conserver ses possibilités de procréation, les traitements conservateurs (myomectomie et endométréctomie) et le traitement radical (hystérectomie) sont efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies. L'hystérectomie par voie vaginale ou cœlioscopique est le traitement le plus efficace, améliorant le mieux la qualité de vie à court terme.

Chez une femme ayant un utérus de grande taille et souhaitant le conserver, une myomectomie peut lui être proposée, après l'avoir informée du risque de récurrence et des possibilités d'hystérectomie ultérieure.

Chez une femme ayant un utérus de taille modeste et souhaitant le conserver, la thermocoagulation endométriale est efficace et permet une réduction de la durée d'intervention, des douleurs postopératoires, de la durée d'hospitalisation et des pertes sanguines comparée à l'hystérectomie. L'endométréctomie de 1<sup>re</sup> génération n'a pas été étudiée dans cette population de patientes. En l'absence de différence significative entre les techniques de 1<sup>re</sup> génération et celles de 2<sup>e</sup> génération dans d'autres indications (ménorragies idiopathiques), nous pouvons probablement extrapoler son efficacité chez les femmes ayant un utérus myomateux de type 3 et plus sans pouvoir l'affirmer. Cependant, ces techniques doivent être réservées aux utérus de taille modeste.

**R6.4** – Chez une femme ayant des ménorragies sur un utérus de taille modeste (hystérométrie ≤ 12 cm) porteur d'un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, éligible à une chirurgie et

souhaitant une conservation utérine sans désir de procréation, il est recommandé de proposer une destruction ou une résection de l'endomètre.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FAIBLE**

**R6.5** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 3 et plus, éligible à une chirurgie et ne souhaitant pas de conservation utérine, il est recommandé de réaliser une hystérectomie par voie coelioscopique ou vaginale.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

*10.4. Question 4 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, les techniques de radiologie interventionnelle sont-elles plus efficaces et mieux tolérées que les traitements médicaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 28)*

#### 10.4.1. Argumentaire

Les traitements médicaux des ménorragies dans le cadre des myomes de type 2 à 6, incluent les traitements non hormonaux et des traitements hormonaux.

Parmi les traitements non hormonaux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'acide tranexamique sont donnés en première intention [186]. Les AINS diminuent la production de prostaglandines et améliorent les ménorragies par rapport au placebo [187]. Cependant, ils sont moins efficaces que l'ensemble des autres médicaments [188]. L'acide tranexamique est réservé aux saignements importants. Toutefois son utilisation dans les myomes de type 2–6 n'a pas fait l'objet d'études spécifiques de bonne qualité [189]. En raison du risque thrombogène, sa prescription devrait être limitée dans le temps [190].

Parmi les traitements hormonaux, la COP et les progestatifs sont donnés en première intention [186,187]. Le DIU-LNG semble plus efficace que les progestatifs oraux pour réduire les pertes sanguines [191]. Les aGnRH sont prescrits en 2<sup>e</sup> intention afin de faciliter une chirurgie pendant une durée limitée en raison de la ménopause induite qu'ils provoquent et de ses conséquences [186,187,192,193]. Les SPRM comme l'UPA sont efficaces sur les ménorragies associées aux myomes de type 2–6, mais ont été retirés du marché suite à des effets indésirables hépatotoxiques graves [194]. Les antiaromatases sont efficaces sur les ménorragies et mieux tolérés que les aGnRH, mais l'absence d'AMM dans cette indication et l'insuffisance des données de la littérature ne permettent pas de les recommander [195].

L'embolisation des artères utérines (EAU) est une technique de radiologie interventionnelle nécessitant un plateau technique adapté et un séjour hospitalier, avec une bonne tolérance pour les patientes. Une méta-analyse rapporte une efficacité de 85 % sur la guérison des ménorragies associées aux myomes à 2 ans, un taux de satisfaction de 85 % et un taux de chirurgie secondaire de 14 % toutes causes confondues [196]. La tolérance périopératoire est meilleure que les différentes options chirurgicales, même mini-invasives [196–198].

La technique des ultrasons focalisés (HIFU) peut être couplée à une IRM ou à un échographe ; son accessibilité réduite à un seul centre en France en 2020 limite sa généralisation. Dans une méta-analyse concernant 16 essais dont un seul compare HIFU et placebo, l'HIFU réduit les symptômes liés aux myomes, avec une efficacité de 69 % sur les ménorragies [199]. Cependant, une étude comparative de qualité de preuve basse montre une augmentation du risque de réinterventions après HIFU par rapport à EAU [200].

Le risque opératoire est minime en cas de radiologie interventionnelle [196]. L'impact sur la fertilité est mal connu [201]. Il n'existe pas d'analyse comparative coût/efficacité entre les

techniques d'imagerie interventionnelle et les traitements médicamenteux.

L'évaluation de la qualité de la preuve pour répondre au traitement des ménorragies chez les patientes avec des myomes de type 2 à 6 réside se heurte à trois problèmes :

- les critères de jugement principaux des études de radiologie interventionnelle concernent en priorité la qualité de vie globale des femmes, les dysménorrhées, les douleurs et les pesanteurs pelviennes regroupées dans des questionnaires SF-36, UFS-QOL et EQ-5D-3L, et non spécifiquement les ménorragies ;
- de très nombreux traitements médicaux sont disponibles et seules des études de cohortes évaluant l'efficacité de chaque traitement individuellement ou contre placebo le plus souvent selon un design « avant-après » existent dans la littérature ; les résultats de ces cohortes hétérogènes sont souvent « poolées » au sein de revues de la littérature ;
- le critère de fertilité est peu rapporté dans la littérature, mais dans la mesure où les traitements hormonaux des myomes de type 2 à 6 responsables de ménorragies sont contraceptifs, la comparaison avec les techniques de radiologie interventionnelle ne semble pas licite.

Concernant les traitements médicaux, une méta-analyse de 75 études a évalué différents traitements médicaux donnés chez les femmes ayant des symptômes liés à un ou plusieurs myomes de type 2 à 6 et ne permettait pas de recommander un traitement en particulier [202].

Aucune étude comparant l'EAU ou l'HIFU à un traitement médical n'existe à ce jour dans la littérature pour évaluer l'efficacité de ces différents traitements, à l'exception d'une méta-analyse [203]. Elle collige les résultats de quatre études chinoises comparant l'HIFU à la mifepristone, toutes inaccessibles en texte intégral. Le taux de nécrose partielle ou totale des myomes est supérieur après HIFU que sous mifepristone, (OR = 5,9 [2,9–11,7]  $p < 0,01$ ), avec une tendance à moins d'effets indésirables digestifs (OR = 0,07 [0–1,35]).

#### 10.4.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, les techniques de radiologie interventionnelle (EAU, HIFU) et les traitements médicamenteux sont efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies. Les données de la littérature sont insuffisantes pour établir une recommandation préférentielle pour telle ou telle stratégie thérapeutique en cas de ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, que ce soit en 1<sup>re</sup> intention ou après échec d'un traitement chirurgical conservateur, quel que soit le désir de conserver ou non ses possibilités de procréation.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

*10.5. Question 5. Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, éligible à une intervention, les techniques de radiologie interventionnelle sont-elles plus efficaces et mieux tolérées que la myomectomie pour traiter les ménorragies ? (PICO 29)*

#### 10.5.1. Argumentaire

L'embolisation des artères utérines (EAU) est une technique de radiologie interventionnelle efficace et bien tolérée par les patientes. Une méta-analyse rapporte une efficacité de 85 % sur la guérison des ménorragies associées aux myomes à 2 ans [204].

La tolérance périopératoire est meilleure que les différentes options chirurgicales, même mini-invasives [204–206].

La technique des ultrasons focalisés (HIFU) peut être couplée à une IRM ou à un échographe ; son accessibilité réduite à un seul centre en France en 2020 limite sa généralisation. Dans une méta-analyse concernant 16 essais dont un seul compare HIFU et placebo, l'HIFU réduit les symptômes liés aux myomes, avec une efficacité de 69 % sur les ménorragies.

La myomectomie se réalise par laparotomie ou cœlioscopie. Elle est efficace à court et moyen terme sur les symptômes. À plus long terme, les récurrences sont fréquentes (27 à 62 % entre 5 et 10 ans), mais ne conduisent pas forcément à une réintervention dont le taux est de l'ordre de 17 % [207,208].

EAU vs myomectomie : trois études randomisées ont comparé l'embolisation des artères utérines (EAU) à la myomectomie [205,209,210] ; les deux premières ont fait l'objet d'une méta-analyse en 2017 [204]. Deux autres études randomisées ont comparé l'EAU à une chirurgie utérine (indifféremment une myomectomie ou une hystérectomie) [207,208]. Il n'est donc pas possible de les inclure dans cette question. Les critères d'inclusion homogènes parmi les études sont des femmes non ménopausées, avec myome(s) symptomatique(s), de plus de 4 cm ; elles n'ont donc pas toutes de ménorragies [205,209,210].

Les durées d'hospitalisation et de convalescence sont diminuées après EAU par rapport à la myomectomie [209,210]. La tolérance postopératoire immédiate est donc meilleure après EAU. Les index de qualité de vie sont en faveur de la myomectomie à 6 mois, 1 an ou 2 ans [204,209]. Les scores de symptômes, comme le score de saignement, sont significativement plus élevés à 6 mois après EAU, alors qu'à 1 et 2 ans, les différences ne sont plus significatives. Les trois études randomisées s'accordent sur un risque significativement plus élevé de réinterventions deux ans après EAU, avec des taux hétérogènes d'une série à l'autre [205,209,210]. Dans une étude randomisée à 2 ans, les patientes conseillaient l'EAU ou la myomectomie à une amie dans 84 % et 93 % des cas respectivement et elles étaient prêtes à subir la même intervention dans 74 % et 78 % respectivement [209]. La meilleure tolérance postopératoire en faveur de l'EAU disparaît rapidement pour laisser un avantage léger mais significatif à la myomectomie. Cependant, la satisfaction est très bonne et non significativement différente quel que soit le traitement mettant en question la significativité clinique de cette différence statistique de tolérance.

Concernant la fertilité, les marqueurs de réserve ovarienne (AMH, FSH, LH) ne sont pas altérés après EAU ou myomectomie en comparaison avec des témoins [209,211]. Par rapport à l'EAU, la myomectomie est associée à des taux supérieurs de grossesses évolutives (78 % vs 50 %), des taux inférieurs de fausses couches (23 % vs 64 %), et des taux supérieurs de naissances vivantes (48 % vs 19 %) [210]. Une méta-analyse englobant l'étude précédente ne retrouve qu'une augmentation du risque de fausses couches après EAU, en l'absence de différence de taux de grossesses [212].

HIFU vs myomectomie : il n'y a pas d'étude comparant l'HIFU à la myomectomie dans le contexte d'utérus fibromateux symptomatique. Une méta-analyse d'études chinoises, pour la plupart inaccessibles en texte intégral, ne montre pas de différence d'efficacité entre myomectomie/hystérectomie et HIFU : OR : 0,6 (0,3–1,4) [213]. Deux méta-analyses sur l'efficacité de l'HIFU englobant deux études comparant HIFU et EAU sont en faveur de l'EAU en termes de qualité de vie et de réinterventions [214–216].

### 10.5.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2–6, l'EAU et la myomectomie sont bien tolérées et efficaces en réduisant significativement les ménorragies. La tolérance postopératoire est meilleure après EAU, mais l'amélioration des scores de qualité de vie est en faveur

de la myomectomie (qualité de preuve modérée). Il y a moins de réinterventions deux ans après myomectomie qu'après EAU. La réserve ovarienne n'est pas altérée après EAU ou myomectomie, mais l'EAU s'accompagne d'un taux accru de fausse couche (qualité de preuve faible). En l'absence d'études comparatives entre HIFU et myomectomie, il n'y a pas d'argument préférentiel en faveur de l'une ou l'autre de ces stratégies chez les femmes souhaitant une conservation utérine.

**R6.6** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, souhaitant conserver son utérus et pour laquelle une intervention est indiquée, il est recommandé de lui proposer indifféremment l'embolisation des artères utérines ou la myomectomie et de l'informer de la meilleure tolérance postopératoire et du risque augmenté de réinterventions à long terme après embolisation.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FORTE**

**R6.7** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, souhaitant conserver ses possibilités de procréation et pour laquelle une intervention est indiquée, il est recommandé de lui proposer indifféremment la myomectomie ou l'embolisation des artères utérines et de l'informer des incertitudes sur la fertilité ultérieure et du risque de fausse couche après embolisation.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

10.6. Question 6. *Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, éligible à une intervention et ne désirant pas conserver ses possibilités de procréation, l'hystérectomie est-elle plus efficace et mieux tolérée que les techniques de radiologie interventionnelle pour traiter les ménorragies ? (PICO 30)*

#### 10.6.1. Argumentaire

L'embolisation des artères utérines (EAU) est une technique de radiologie interventionnelle efficace et bien tolérée par les patientes. Une méta-analyse rapporte une efficacité de 85 % sur la guérison des ménorragies associées aux myomes à 2 ans, un taux de satisfaction de 85 % et un taux de chirurgie secondaire de 14 % toutes causes confondues. La tolérance périopératoire est meilleure que les différentes options chirurgicales, même mini-invasives.

La technique des ultrasons focalisés (HIFU) peut être couplée à une IRM ou à un échographe ; son accessibilité réduite à un seul centre en France en 2020 limite sa généralisation. Dans une méta-analyse concernant 16 essais dont un seul compare HIFU et placebo, l'HIFU réduit les symptômes liés aux myomes, avec une efficacité de 69 % sur les ménorragies.

L'hystérectomie est le traitement le plus efficace pour traiter les ménorragies car il permet l'arrêt des saignements dans 100 % des cas [217]. Il s'agit d'une intervention sûre pour laquelle la voie mini-invasive doit être privilégiée.

Hystérectomie vs EAU : trois essais randomisés comparant l'EAU à l'hystérectomie ont été intégrés dans une méta-analyse. La principale limite de ces études est l'absence d'aveugle. Dans deux études, les critères d'inclusion étaient les utérus myomateux symptomatiques avec ménorragies [218,219] ; la troisième étude n'incluait que des utérus myomateux symptomatiques (pas forcément hémorragiques), dont le traitement n'était pas accessible à l'hystérectomie [220]. Deux autres études randomisées comparaient l'EAU à une chirurgie utérine (indifféremment une myomectomie ou une hystérectomie) et ne rentrent donc pas dans le champ de cette question.

La méta-analyse montre que l'EAU s'accompagne de plus d'échecs techniques que l'hystérectomie, mais l'augmentation du risque de réinterventions dû à ces échecs n'est pas significatif. Le taux de complications majeures est comparable dans les deux groupes. Cependant, le risque de transfusion est 20 fois plus élevé après hystérectomie qu'après EAU et les complications mineures sont significativement plus fréquentes avec l'EAU. Les durées d'hospitalisation et de convalescence sont significativement plus courtes après EAU. La régression complète des symptômes est de fréquence comparable entre EAU et hystérectomie, avec une tendance à une meilleure résolution, non significative, après EAU. Les ménorragies apparaissent significativement moins résolues par l'EAU après 1 et 2 ans, même si l'amplitude de l'effet est modérée. Les patientes traitées par EAU ont globalement un risque 3 fois plus grand de réinterventions, indépendamment des échecs techniques, particulièrement pour persistance des symptômes après 2 et 5 ans. Cela suggère que si des symptômes persistent après EAU, ils pourraient être plus invalidants que ceux persistant après hystérectomie, et intéresser plus particulièrement d'autres symptômes que les saignements (douleurs, pesanteurs, pertes...). La satisfaction des femmes à 2 ans est comparable entre hystérectomie et EAU. Cependant, elles recommanderaient légè-

efficaces et bien tolérées pour traiter les ménorragies. En postopératoire immédiat, l'EAU est mieux tolérée que l'hystérectomie, mais le risque d'échec technique est plus élevé avec plus de complications mineures. À 2 ans, les symptômes résiduels sont moindres après hystérectomie qu'après EAU. La satisfaction globale des femmes est légèrement supérieure après hystérectomie. Les données de la littérature ne permettent pas de recommandations concernant l'HIFU par ailleurs peu accessible en France en 2020.

**R6.8** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de type 2 à 6, pour laquelle une hystérectomie est discutée, il est recommandé de lui proposer indifféremment l'embolisation des artères utérines ou l'hystérectomie et de l'informer de la meilleure tolérance postopératoire et du risque augmenté de réinterventions à long terme après embolisation.  
**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FORTE**

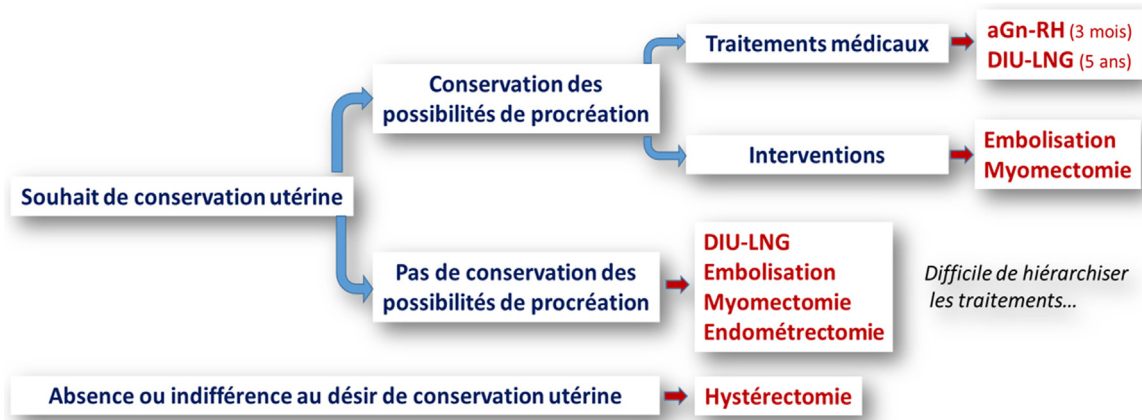


Fig. 4. Prise en charge des ménorragies associées aux myomes de type 3 et plus (champ 6).

rement mais significativement plus l'hystérectomie à une amie.  
 Hystérectomie vs HIFU : deux méta-analyses rapportent les résultats des protocoles d'HIFU sur les myomes, mais peu sont comparatives (HIFU vs placebo, HIFU vs EAU) [221–225]. Les trois études randomisées comparant HIFU à EAU sont toutes en faveur de l'EAU [222–224]. Enfin, une dernière méta-analyse rapporte des études chinoises pour la plupart inaccessibles en version intégrale, et pour celles qui sont accessibles, l'analyse est douteuse [225]. Les auteurs ne trouvent pas de différence entre myomectomie/hystérectomie et HIFU, concernant l'efficacité : OR = 0,6 (0,3–1,4). Ces auteurs mentionnent une étude randomisée qui n'est qu'une comparaison de deux séries de cas, l'une d'HIFU, l'autre d'hystérectomie abdominale, faites dans des hôpitaux différents [226]. Cette étude suggère une amélioration de l'état de santé plus importante avec l'hystérectomie, alors que les patientes incluses dans le groupe HIFU étaient initialement en meilleure santé. Les biais majeurs de cette étude ne permettent pas de conclure. Il n'est donc pas possible de comparer de manière fiable l'HIFU à l'hystérectomie chez les femmes ayant un utérus myomateux (types 2 à 6) symptomatique.

10.6.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à un ou plusieurs myome(s) de types 2 à 6, l'EAU et l'hystérectomie sont

11. Champ 7 : Traitement de l'adénomyose

L'adénomyose est une pathologie gynécologique dont la prévalence est variable estimée autour de 25 %. Environ 80 % des cas d'adénomyose concernent des femmes de la quatrième et cinquième décennie. La symptomatologie est dominée par les ménorragies, très souvent associées à des douleurs pelviennes. Cependant, les ménorragies associées à l'adénomyose sont rarement le symptôme principal étudié.

11.1. Question 1 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est-il plus efficace et mieux toléré que les autres traitements hormonaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 31)

11.1.1. Argumentaire

Les ménorragies associées à l'adénomyose peuvent être traitées de façon médicale. Les traitements hormonaux sont efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies associées à une adénomyose chez les femmes qui ont un désir de grossesse ou qui souhaitent un traitement conservateur. Le DIU-LNG constitue un traitement de choix au long cours parmi les traitements hormonaux dans cette situation. Le risque thromboembolique est

significativement augmenté avec les COP et n'est pas associé à l'utilisation du DIU-LNG.

Une seule étude publiée répond à cette question [227]. Elle compare le DIU-LNG à une COP de 3<sup>e</sup> génération (30 µg d'éthinylestradiol et gestodène). L'amélioration du profil de saignement est supérieure chez les femmes traitées par DIU-LNG comparativement aux femmes traitées par COP avec un nombre moyen de jours de saignement à 6 mois de  $2,6 \pm 2,1$  et  $5,2 \pm 1$  respectivement [227].

Les autres contraceptions combinées (orale, vaginale ou transdermique), les traitements progestatifs (voie orale, implant, MPA, dienogest) et les aGnRH n'ont pas été comparés au DIU-LNG, ni entre eux, dans la prise en charge des ménorragies associées à l'adénomyose.

### 11.1.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, le DIU-LNG est plus efficace et mieux toléré que la COP contenant 30 µg d'éthinylestradiol et du gestodène sur la base d'une seule étude randomisée.

**R7.1** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose éligible à un traitement médical, il est recommandé de privilégier le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (en l'absence de contre-indications) par rapport à la contraception œstroprogestative.

**QUALITÉ DE PREUVE MODÉRÉE, RECOMMANDATION FAIBLE**

*11.2. Question 2 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, l'association d'un traitement chirurgical conservateur et d'un traitement hormonal est-elle plus efficace et mieux tolérée qu'un traitement chirurgical conservateur ou un traitement hormonal seul pour traiter les ménorragies ? (PICO 32)*

#### 11.2.1. Argumentaire

La question du choix entre un traitement chirurgical conservateur ou un traitement hormonal de l'adénomyose se pose en raison des risques de complications périopératoires ou de mauvaise tolérance du traitement médical.

Les traitements chirurgicaux conservateurs (résection ou destruction endométriale) et les traitements hormonaux (aGnRH, DIU-LNG, COP) sont efficaces et bien tolérés pour traiter les ménorragies associées à une adénomyose. Cependant, il n'existe aucune étude dans la littérature comparant les traitements hormonaux aux traitements chirurgicaux conservateurs. Quelques études comparent l'efficacité des traitements chirurgicaux conservateurs (résection endométriale) combinés aux traitements hormonaux (aGnRH pré-résection, DIU-LNG post-résection) à celle des traitements chirurgicaux ou hormonaux seuls dans les ménorragies en cas d'adénomyose [228]. Les résultats sont en faveur des traitements chirurgicaux combinés aux traitements hormonaux : augmentation du taux d'aménorrhée à 1 an, diminution du recours à une chirurgie itérative, absence de différence sur la survenue de complication ou d'effet indésirable (qualité de preuve basse).

Pour le traitement des adénomyomes, une étude montre que l'association d'un traitement hormonal postopératoire par aGnRH au traitement chirurgical conservateur (adénomyomectomie) améliore l'efficacité et la tolérance par rapport à un traitement chirurgical seul (qualité de preuve basse) [229].

#### 11.2.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, l'association d'un traitement chirurgical conserva-

teur (résection ou par extension destruction endométriale) au traitement hormonal (aGnRH préopératoire ou DIU-LNG postopératoire) est plus efficace et mieux tolérée qu'un traitement chirurgical conservateur ou un traitement hormonal médical seul pour traiter les ménorragies (qualité de preuve basse).

**R7.2** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose éligible à un traitement chirurgical conservateur de l'utérus et sans projet parental, il est recommandé d'associer la technique de résection ou destruction endométriale au traitement hormonal.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

*11.3. Question 3 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, l'hystérectomie est-elle plus efficace et mieux tolérée que les traitements hormonaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 33)*

#### 11.3.1. Argumentaire

Les ménorragies attribuées à l'adénomyose peuvent être traitées de façon médicale. Le DIU-LNG constitue un traitement de choix parmi les traitements hormonaux validés dans cette situation. Le DIU-LNG et l'hystérectomie sont des thérapeutiques efficaces et bien tolérées pour traiter les ménorragies associées à une adénomyose. L'augmentation du taux d'hémoglobine avec le DIU-LNG apparaît similaire à celle générée par la réalisation de l'hystérectomie. L'amélioration du profil des saignements est supérieure chez les femmes traitées par hystérectomie. Néanmoins, l'évaluation de la qualité de vie tend à être meilleure avec l'utilisation du DIU-LNG sur certains critères des échelles de mesure et notamment sur le bien-être psychologique et social [230].

Le risque de chirurgie en cas d'échec du traitement médical initial est faible et lié à l'expulsion spontanée du DIU-LNG. Le risque de complications postopératoires de l'hystérectomie (infection, hématome pelvien ou de paroi, désunion de suture vaginale, transfusion) est à confronter aux contre-indications d'utilisation de traitements hormonaux chez certaines patientes et aux principaux effets secondaires rapportés liés aux progestatifs (céphalées, mastodynies, acné, troubles de l'humeur).

#### 11.3.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, les données de la littérature ne permettent pas d'établir de recommandation préférentielle entre le traitement hormonal (DIU-LNG) et une hystérectomie première. La balance bénéfique (efficacité)/risque (complications) de ces deux thérapeutiques est bonne (qualité de preuve basse). Un traitement hormonal par DIU-LNG (en l'absence de contre-indication) a l'intérêt d'améliorer certains aspects de la qualité de vie et de diminuer la morbidité postopératoire (qualité de preuve basse).

**R7.3** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, il est recommandé de proposer en première intention, un traitement hormonal par dispositif intra-utérin au lévonorgestrel 52 mg (en l'absence de contre-indication) dans le but d'améliorer certains aspects de la qualité de vie et de diminuer la morbidité postopératoire d'une hystérectomie.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FAIBLE**

**11.4. Question 4 :** *Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose éligible à une intervention, l'hystérectomie est-elle plus efficace et mieux tolérée que les traitements chirurgicaux conservateurs pour traiter les ménorragies ? (PICO 34)*

#### 11.4.1. Argumentaire

La question du choix entre un traitement chirurgical conservateur ou un traitement chirurgical radical (hystérectomie) se pose en raison du risque d'échec des traitements conservateurs et du risque majoré de complications périopératoires en cas d'hystérectomie.

Les ménorragies attribuées à l'adénomyose peuvent être traitées par les deux types de techniques chirurgicales. Dans les cas de ménorragies idiopathiques, les traitements chirurgicaux conservateurs sont associés à de plus faibles durées d'intervention, d'hospitalisation, de convalescence et de retour au travail que l'hystérectomie, et ces résultats peuvent probablement être transposés aux femmes avec adénomyose. Cependant, le risque d'échec des traitements conservateurs est plus important en présence d'une adénomyose. L'hystérectomie fait donc partie intégrante des traitements à discuter et à proposer aux patientes ayant des ménorragies associées à une adénomyose [231–237].

En cas de traitements chirurgicaux conservateurs (résection ou destruction endométriale), les données de la littérature, bien qu'hétérogènes et issues de petites séries, retrouvent une amélioration modérée des symptômes et un taux de récurrence des ménorragies entre 10 et 70 % nécessitant de recourir à une hystérectomie dans un second temps. Le risque de complications postopératoires (infection, hématome pelvien ou de paroi, transfusion) est plus élevé chez les femmes traitées par hystérectomie, et doit donc être discuté selon les antécédents de chaque patiente.

#### 11.4.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, l'absence d'études comparatives ne permet pas d'établir de recommandation préférentielle entre la chirurgie conservatrice (résection ou destruction endométriale) et la chirurgie radicale (hystérectomie).

**R7.4** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, éligible à une intervention chirurgicale et souhaitant conserver son utérus, il est possible de lui proposer une destruction ou une résection endométriale, mais il est recommandé de l'informer du risque d'échec avec nécessité de réaliser une hystérectomie dans un second temps.

**QUALITÉ DE PREUVE BASSE, RECOMMANDATION FORTE**

**R7.5** – Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, éligible à une intervention chirurgicale, ne souhaitant pas conserver leur utérus ou indifférente à sa conservation, il est recommandé de lui proposer une hystérectomie par voie coelioscopique ou vaginale, afin de diminuer le risque de chirurgie itérative pour ménorragies récurrentes.

**QUALITÉ DE PREUVE ÉLEVÉE, RECOMMANDATION FORTE**

**11.5. Question 5 :** *Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, les techniques de radiologie interventionnelle sont-elles plus efficaces et mieux tolérées que les traitements médicaux pour traiter les ménorragies ? (PICO 35)*

#### 11.5.1. Argumentaire

Parmi les traitements non hormonaux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être donnés en première intention, mais sont moins efficaces que les autres thérapeutiques comme l'acide tranexamique [238,239]. Parmi les traitements hormonaux, les progestatifs (DIU-LNG, COP) peuvent être donnés en première

intention [238]. Le DIU-LNG est plus efficace que les traitements oraux sur la réduction de la taille de l'utérus et sur celle des pertes sanguines [240]. Le dienogest est efficace sur les ménorragies et les symptômes liés à l'adénomyose [241]. Les aGnRH peuvent être prescrits en vue d'améliorer la fertilité, mais pour une courte période au vu de leurs effets secondaires [238]. Les SPRM comme l'UPA sont efficaces sur les symptômes liés à l'adénomyose incluant les ménorragies, mais ils ont été retirés du marché suite à des effets indésirables hépatotoxiques graves [242]. Les anti-aromatases sont efficaces sur les ménorragies et mieux tolérées que les aGnRH mais les données de la littérature sont insuffisantes pour les recommander [238,243].

L'EAU est une technique de radiologie interventionnelle efficace et bien tolérée par les patientes. Une revue de la littérature incluant 330 femmes avec adénomyose ± myomes montre une réduction des ménorragies dans 88 % des cas à 2 ans [244]. Cependant, l'amélioration des symptômes est diminuée en cas d'adénomyose seule par rapport à l'adénomyose associée aux myomes. L'HIFU est une technique pouvant être couplée à une IRM ou à un échographe ; son accessibilité limitée à un centre en France en 2020 limite sa généralisation. Le risque opératoire est minime en cas de radiologie interventionnelle, mais l'impact sur la fertilité est inconnu [244–248].

#### 11.5.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, les traitements médicaux et les techniques de radiologie interventionnelle sont efficaces et bien tolérés. Les données de la littérature sont insuffisantes pour établir une recommandation préférentielle entre radiologie interventionnelle (EAU ou HIFU) et traitements médicaux pour traiter les ménorragies en cas d'adénomyose chez une femme désirant ou non conserver ses possibilités de procréation.

### ABSENCE DE RECOMMANDATION

**11.6. Question 6 :** *Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, les techniques de radiologie interventionnelle sont-elles plus efficaces et mieux tolérées que les traitements chirurgicaux conservateurs pour traiter les ménorragies ? (PICO 36)*

#### 11.6.1. Argumentaire

L'EAU est une technique de radiologie interventionnelle efficace et bien tolérée par les patientes. L'HIFU est une technique pouvant être couplée à une IRM ou à un échographe ; son accessibilité limitée à un centre en France en 2020 limite sa généralisation. Les techniques chirurgicales conservatrices de l'utérus représentent un groupe hétérogène de prise en charge. Les techniques par voie endo-utérine semblent les plus reproductibles par voie hystérocopique (endométrectomie de 1<sup>re</sup> génération) ou non (thermo-coagulation de 2<sup>e</sup> génération), mais elles sont contre-indiquées en cas de désir de grossesse. Le risque opératoire est minime en cas d'hystérocopie opératoire ou de radiologie interventionnelle. D'autres techniques chirurgicales sont décrites dans la littérature, telles que les métrectomies (ou cytoréduction) partielles ou totales posant essentiellement le problème de leur reproductibilité et de la courbe d'apprentissage. Les risques de complications à court et à long terme de ces techniques, notamment sur l'impact sur la fertilité, sont peu étudiés [249–258].

#### 11.6.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, les techniques de radiologie interventionnelle et les traitements chirurgicaux conservateurs sont efficaces et bien tolérés. Les données de la littérature sont insuffisantes pour

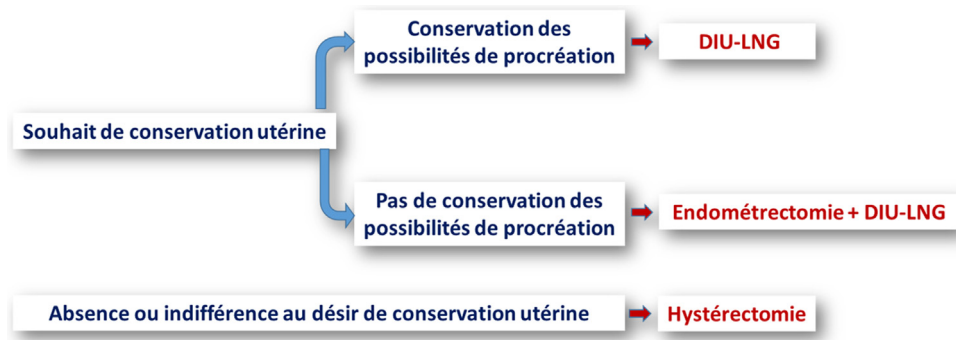


Fig. 5. Prise en charge des ménorragies associées à l'adénomyose (champ 7).

établir une recommandation préférentielle entre radiologie interventionnelle (EAU ou HIFU) et traitements chirurgicaux conservateurs pour traiter les ménorragies en cas d'adénomyose chez une femme désirant ou non conserver ses possibilités de procréation.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

11.7. Question 7 : Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, l'hystérectomie est-elle plus efficace et mieux tolérée que les techniques de radiologie interventionnelle pour traiter les ménorragies ? (PICO 37)

11.7.1. Argumentaire

L'EAU est une technique de radiologie interventionnelle efficace et bien tolérée par les patientes [259]. Les taux de régression des symptômes (incluant les ménorragies) après EAU pour adénomyose pure sont de 90 % à court terme (< 12 mois) et 74 % à long terme (> 12 mois) [260]. Ces taux de réponse sont meilleurs lorsque l'adénomyose est associée aux myomes : 94 % et 85 % respectivement. L'HIFU est une technique pouvant être couplée à une IRM ou à un échographe [261] ; son accessibilité limitée à un centre en France en 2020 limite sa généralisation. L'hystérectomie est une technique chirurgicale réalisée le plus souvent par voie mini-invasive et pratiquée par la grande majorité des gynécologues obstétriciens. L'hystérectomie, traitement de référence de l'adénomyose, est faisable en ambulatoire. Si le taux de complications initiales est moindre pour l'EAU et de l'HIFU en comparaison à l'hystérectomie (risque de plaies viscérales, risque infectieux...), le risque de récurrence après imagerie interventionnelle est non négligeable, surtout en cas d'adénomyose pure et à prendre en considération dans l'information des femmes. Une étude randomisée comparant l'EAU à l'hystérectomie chez les femmes ayant des ménorragies associées à une adénomyose est en cours au Pays Bas (essai QUESTA) [262]. Les résultats ne sont pas disponibles à ce jour.

11.7.2. Synthèse

Chez une femme ayant des ménorragies associées à une adénomyose, l'hystérectomie et l'EAU sont efficaces et bien tolérées pour traiter les ménorragies. Les données de la littérature sont insuffisantes pour établir une recommandation préférentielle entre hystérectomie et radiologie interventionnelle (EAU, HIFU) pour traiter les ménorragies en cas d'adénomyose.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION**

**Comité d'organisation**

- Président : Henri Marret (GO, Tours)
- Coordonnateurs : Geneviève Plu Bureau (GM, Paris) et Jean-Luc Brun (GO, Bordeaux)
- Méthodologiste : Cyrille Huchon (GO, Paris)

**Groupe d'experts\***

- Xavier Ah-Kit (GO, Bordeaux), Matthias Barral (R, Paris), Pauline Chauvet (GO, Clermont-Ferrand), François Cornelis (R, Paris), Marion Cortet (GO, Lyon), Patrice Crochet (GO, Marseille), Victoire Delporte (GO, Lille), Gil Dubernard (GO, Lyon), Géraldine Giraudet (GO, Lille), Anna Gosset (GM, Toulouse), Olivier Graesslin (GO, Reims), Justine Hugon-Rodin (GM, Paris), Lise Lecointre (GO, Strasbourg), Guillaume Legendre (GO, Angers), Lorraine Maitrot-Mantelet (GM, Paris), Louis Marcellin (GO, Paris), Laura Miquel (GO, Marseille), Marine Le Mitouard (GO, Lyon), Claire Proust (GM, Tours), Alix Roquette (GM, Paris), Pascal Rousset (R, Lyon), Eva Sangnier (GO, Reims), Marc Sapoval (R, Paris), Thibault Thubert (GO, Nantes), Antoine Torre (GO, Rouen), Florence Trémollières (GM, Toulouse), Hélène Vernhet-Kovacsik (R, Montpellier), Fabien Vidal (GO, Toulouse)

\*GM : gynécologie médicale ; GO : gynécologie-obstétrique ; R : radiologie

**Représentantes des usagers**

- Angèle Mbarga (Fibrome Info France), Sabine Trebaol (Endo-France)

**Groupe de lecture\***

- Yves Aubard (GO, Limoges, public), Michaël Ayeva Derman (GO, Nantes, privé), Valérie Bernard (GM, Bordeaux, public), Sandrine Brugère (GM, Bordeaux, privé), Perrine Capmas (GO, Bicêtre, public), Nathalie Chabbert-Buffet (GM, Paris, public), Elisabeth Chéreau Ewald (GO, Marseille, privé), Ludovic Cravello (GO, Marseille, public), Hélène Creux (GO, Montpellier, privé), Sabrina Da Costa (GM, Paris, public), Lise Duranteau (GM, Bicêtre, public), Jean-Philippe Estrade (GO, Marseille, privé), Hervé Fernandez (GO, Bicêtre, public), Xavier Fritel (GO, Poitiers, public), Olivier Garbin (GO, Strasbourg, public), Tristan Gauthier (GO, Limoges, public), Hélène Gbaguidi (GO, Orléans, public), Anne Gompel (GM, Paris, public), Virginie Grouthier (GM, Bordeaux, public), Thomas Hébert (GO, Tours, public), Claude Hocké (GO, Bordeaux, public), Martin Koskas (GO, Paris, public), Pénélope Labauge (R, Versailles, public), Vincent Lavoué (GO, Rennes, public), Brigitte Letombe (GM, Lille,

mixte), Jean Levêque (GO, Rennes, public), Julia Maruani (GM, Marseille, privé), Stéphanie Mignot (MG, Poitiers, privé), Camille Mimoun (GO, Paris, public), Elisabeth Paganelli (GM, Tours, privé), Catherine Pienkowski (EP, Toulouse, public), Rajeev Ramanah (GO, Besançon, public), Emmanuelle de Raucourt (H, Beaujon, public), Pia de Reilhac (GM, Nantes, privé), Geoffroy Robin (GM, Lille, public), Etienne Roussel (GO, Blois, public), Olivier Serres-Cousin (R, Montpellier, privé), Catherine Ternisien (H, Nantes, public), Estelle Wafo (GO, Marne-la-Vallée, public)

\*EP : endocrinologie pédiatrique ; GM : gynécologie médicale ; GO : gynécologie-obstétrique ; H : hématologie ; MG : médecine générale ; R : radiologie

## Déclaration de liens d'intérêts

Matthias Barral a été invité à un congrès en 2019 par Guerbet. Jean-Luc Brun a été membre du board Gédéon Richter jusqu'en 2019. Il a été conférencier pour Ipsen 2018 et pour Bayer en 2019. Pauline Chauvet a été conférencière pour Gédéon Richter en 2018 et 2019.

Marion Cortet a été invitée à un congrès en 2019 par Roche. Gil Dubernard a participé au board et réalisé des symposiums pour Hologic en 2018 et 2019.

Géraldine Giraudet a participé au board Gedeon Richter de 2016 à 2020, est consultante pour Boston Scientific depuis 2017, réalise des formations pour AMI et Olympus depuis 2018 et a participé à un symposium pour Applied en 2019.

Olivier Graesslin a été membre du board Gédéon Richter jusqu'en 2019 et du board MSD jusqu'en 2018. Il a été conférencier pour Bayer jusqu'en 2019 et pour MSD de 2016 à 2018.

Cyrille Huchon a été invité à des congrès et conférencier pour Gédéon Richter de 2012 à 2019. Il a été invité à des congrès par Nordic Pharma de 2014 à 2019. Il a été conférencier pour Astra Zeneca en 2017. Il a été consultant pour les compagnies A + A, Icomed, M3 Global Research Ltd et WorldOne Group B.V. de 2012 à 2019. Il est consultant pour la société Ziwig depuis 2020.

Justine Hugon-Rodin a été conférencière pour Effik en 2019. Guillaume Legendre a animé des réunions d'information médicale de 2018 à 2020 pour Gédéon Richter et Bayer Healthcare.

Lorraine Maitrot-Mantelet a été conférencière pour Astra Zeneca en 2015 et 2019, Effik en 2019 et Ferring en 2015 et 2018. Elle a été invitée à des repas ou congrès par Bayer en 2015 et 2016, Besins en 2019 et Gedeon Richter entre 2016 et 2019. Elle a signé des conventions d'hospitalité avec Mithra en 2019, MSD en 2015 et 2016, Nordic Pharma en 2015 et 2018 et Roche en 2015 et 2016.

Louis Marcellin a été conférencier pour Ipsen en 2020. Henri Marret a été membre du board Gédéon Richter jusqu'en 2019.

Thibault Thubert a été consultant pour Pierre Fabre en 2019 et Pileje en 2020.

Antoine Torre a été pris en charge pour des congrès par Guerbet en 2019 et 2020.

Florence Trémollières a été consultante pour Theramex en 2018, est conférencière ponctuelle pour Theramex, Arrow et Amgen en 2018 et 2019 et a été invitée à un congrès par Besins Healthcare en 2018.

Hélène Vernhet-Kovacsik est consultante auprès de la société Télédiag depuis 2017 et a été conférencière pour General Electric et Guerbet en 2021.

Xavier Ah-Kit, François Cornelis, Patrice Crochet, Victoire Delporte, Anna Gosset, Lise Lecointre, Angèle Marga, Laura Miquel, Marine Le Mitouard, Geneviève Plu-Bureau, Claire Proust, Alix Roquette, Pascal Rousset, Eva Sangnier, Marc Sapoval, Sabine Trébaol et Fabien Vidal déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Tableaux 1 à 5, figure 6, ainsi que les tableaux GRADE correspondant aux différentes PICO) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.02.078>.

## Références

- [1] Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:133–7.
- [2] NICE. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guidelines; 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
- [3] Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: ACOG Committee Opinion, Number 785. *Obstet Gynecol* 2019;134:e71–83.
- [4] Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria É, Deneux-Tharoux C, Huchon C, et al. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : révision méthodologique du processus d'élaboration. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020;48:3–11.
- [5] Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011;95:2204–8.
- [6] Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, for the FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:393–4.
- [7] Munro MG. Classification and reporting systems for adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:296–308.
- [8] Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:734–9.
- [9] Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health* 2020;20(1):24.
- [10] Sanchez J, Andrabi S, Bercaw JL, Dietrich JE. Quantifying the PBAC in a pediatric and adolescent gynecology population. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(5):479–84.
- [11] Jacobson AE, Vesely SK, Haamid F, Christian-Rancy M, O'Brien SH. Mobile application vs. paper pictorial blood assessment chart to track menses in young women: a randomized cross-over design. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31(2):84–8.
- [12] Magnay JL, Nevatte TM, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Validation of a new menstrual pictogram (superabsorbent polymer-c version) for use with ultrasonic towels that contain superabsorbent polymers. *Fertil Steril* 2014;101(2):515–22.
- [13] Su S, Yang X, Su Q, Zhao Y. Prevalence and knowledge of heavy menstrual bleeding among gynecology outpatients by scanning a WeChat QR Code. *PLoS One* 2020;15(4):e0229123.
- [14] Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277(12):973–6.
- [15] Deloche S, Bastien P, Chadoutaud S, Galan P, Bertrais S, Herberg S, et al. Low iron stores: a risk factor for excessive hair loss in non-menopausal women. *Eur J Dermatol* 2007;17(6):507–12.
- [16] Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 2003;77(2):441–8.
- [17] Blanton C. Improvements in iron status and cognitive function in young women consuming beef or non-beef lunches. *Nutrients* 2013;6(1):90–110.
- [18] Miller CH, Philipp CS, Stein SF, Kouides PA, Lukes AS, Heit JA, et al. The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia* 2011;17(1):e223–9.
- [19] Philipp CS, Dilley A, Miller CH, Evatt B, Baranwal A, Schwartz R, et al. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):477–84.
- [20] Philipp CS, Faiz A, Dowling N, Dilley A, Michaels LA, Ayers C, et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):61–6.
- [21] Chen Y-C, Chao T-Y, Cheng S-N, Hu S-H, Liu J-Y. Prevalence of von Willebrand disease in women with iron deficiency anaemia and menorrhagia in Taiwan. *Haemophilia* 2008;14(4):768–74.
- [22] Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351(9101):485–9.
- [23] Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):630–6.
- [24] Protocole national de Diagnostic et de Soins-Maladie de Willebrand. Centre de référence de la Maladie de Willebrand; 2018 [<https://www.has-sante.fr>]



- upload/docs/application/pdf/2018-10/pnds\_texte\_court\_mw\_vf\_mis\_en\_forme.pdf].
- [25] Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(1):102–8.
- [26] Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(31):e11457.
- [27] Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(4):471–9.
- [28] Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):54–61.
- [29] Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001;76(2):350–7.
- [30] Levens ED, Wesley R, Premkumar A, Blocker W, Nieman LK. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(5) [537.e1–7].
- [31] Inoue T, Kitajima M, Taniguchi K, Masuzaki H. Three-dimensional saline-infusion sonohysterography is useful for the identification of endometrial polyp. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(7):855–9.
- [32] Spielmann AL, Keogh C, Forster BB, Martin ML, Machan LS. Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(6):1499–504.
- [33] Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: a structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(2) [408–418.e3].
- [34] Sam M, Raubenheimer M, Manolea F, Aguilar H, Mathew RP, Patel VH, et al. Accuracy of findings in the diagnosis of uterine adenomyosis on ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45(3):842–50.
- [35] Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2006;86(6):1731–5.
- [36] Maheux-Lacroix S, Li F, Laberge PY, Abbott J. Imaging for polyps and leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016;128(6):1425–36.
- [37] Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(1):32–9.
- [38] Guraslan H, Dogan K, Kaya C, Senturk MB, Guraslan B, Helvacioğlu C, et al. Could body mass index be an indicator for endometrial biopsy in premenopausal women with heavy menstrual bleeding? *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(2):395–402.
- [39] Iram S, Musonda P, Ewies AAA. Premenopausal bleeding: when should the endometrium be investigated? – A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148(1):86–9.
- [40] Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JMD, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5) [598.e1–8].
- [41] Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493–504.
- [42] Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF. Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. *Radiology* 1994;191(3):755–8.
- [43] Agostini A, Collette E, Provansal M, Estrade JP, Blanc B, Gamberre M. Good practice and accuracy of office hysteroscopy and endometrial biopsy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(8):S343–8.
- [44] Piriye E, Mellin W, Römer T. Comparison of aspirating pipettes and hysteroscopy with curettage. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(6):1485–92.
- [45] Machado F, Moreno J, Carazo M, León J, Fiol G, Serna R. Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(3–4):279–81.
- [46] Thorneycroft IH. Cycle control with oral contraceptives: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 2):280–7.
- [47] Wiegatz I, Stahlberg S, Manthey T, Sänger N, Mittmann K, Lange E, et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. *Contraception* 2011;84(2):133–43.
- [48] Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):443–50.
- [49] Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13(Suppl. 1):13–28.
- [50] FSRH Clinical Guideline: Problematic Bleeding with Hormonal Contraception (July 2015) – Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare [Internet]. [Cité 4 déc 2020]. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidanceproblematicbleedinghormonalcontraception/>.
- [51] Foran T. The management of irregular bleeding in women using contraception. *Aust Fam Physician* 2017;46(10):717–20.
- [52] CDC. Appendix E. US SPR. Reproductive health [Internet]; 2019 [cité 4 déc 2020] <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/spr/appendix.html>.
- [53] Abdel-Aleem H, d’Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD003449.
- [54] Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni V. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26(5):285–9.
- [55] Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 2001;138(6):856–61.
- [56] Oral E, Çağdaş A, Gezer A, Kaleli S, Aydın Y, Öçer F. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266(2):72–4.
- [57] Philipp CS, Faiz A, Dowling N, Dilley A, Michaels LA, Ayers C, et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):61–6.
- [58] Jayasinghe Y, Moore P, Donath S, Campbell J, Monagle P, Grover S. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(5):439–43.
- [59] Mikhail S, Varadarajan R, Kouides P. The prevalence of disorders of haemostasis in adolescents with menorrhagia referred to a haemophilia treatment centre. *Haemophilia* 2007;13(5):627–32.
- [60] Vo KT, Grooms L, Klima J, Holland-Hall C, O’Brien SH. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic. *Haemophilia* 2013;19(1):71–5.
- [61] Rodriguez V, Alme C, Killian JM, Weaver AL, Khan SP, Simmons PS. Bleeding disorders in adolescents with menorrhagia: an institutional experience. *Haemophilia* 2013;19(2):e101–2.
- [62] O’Brien B, Mason J, Kimble R. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: the Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019;32(2):122–7.
- [63] Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The utility of routine ultrasound in the diagnosis and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30(2):23942.
- [64] Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, Tinggaard J, Wohlfahrt-Veje C, Fallentin E, et al. Uterine volume and endometrial thickness in healthy girls evaluated by ultrasound (3-dimensional) and magnetic resonance imaging. *Fertil Steril* 2015;104(2) [452–459.e2].
- [65] Aslam N, Blunt S, Latthe P. Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(5):489–91.
- [66] Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception* 2004;69(5):407–12.
- [67] Creatas G, Cardamakias E, Deligeorgiou E, Hassan E, Tzingounis V. Tenoxicam versus lynestrenol-ethinyl estradiol treatment of dysfunctional uterine bleeding cases during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11(4):177–80.
- [68] Alaqqam TS, Stanley AC, Simpson PM, Flood VH, Menon S. Treatment modalities in adolescents who present with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31(5):451–8.
- [69] Centre de référence coordonnateur : HU Necker-Enfants-Malades AP–HP. <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/pgtr/> : Toutes les coordonnées des centres de compétences des pathologies gynécologiques rares sont disponibles sur le site du centre coordonnateur. (adresse du site internet ci-dessus, onglet « tous les sites du centre de référence »).
- [70] El-Hemaidi I, Gharaibeh A, Shehata H. Menorrhagia and bleeding disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(6):513–20.
- [71] Turner E, Bowie P, McMullen KW, Kellock C. First-line management of menorrhagia: findings from a survey of general practitioners in Forth Valley. *Br J Fam Plann* 2000;26(4):227–8.
- [72] Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD001016.
- [73] Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2006;26(7):673–8.
- [74] Goshtasebi A, Moukhah S, Gandevari SB. Treatment of heavy menstrual bleeding of endometrial origin: randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(5) [1055–60.5].
- [75] Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD000249.
- [76] Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD002126.
- [77] Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996;313(7057):579–82.

- [78] Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2009;116(1):91–7.
- [79] Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet Lond Engl* 1999;354(9190):1610.
- [80] Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* 2016;94(6):678–700.
- [81] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70(6):437–41.
- [82] Cooper KG, Parkin DE, Garratt AM, Grant AM. A randomised comparison of medical and hysteroscopic management in women consulting a gynaecologist for treatment of heavy menstrual loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(12):1360–6.
- [83] Cooper KG, Parkin DE, Garratt AM, Grant AM. Two-year follow-up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(3):258–65.
- [84] Cooper KG, Jack SA, Parkin DE, Grant AM. Five-year follow-up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *BJOG* 2001;108(12):1222–8.
- [85] Kuppermann M, Varner RE, Summitt Jr RL, Learman LA, Ireland C, Vittinghoff E, et al. Effect of hysterectomy vs. medical treatment on health-related quality of life and sexual functioning: the medicine or surgery (Ms) randomized trial. *JAMA* 2004;291(12):1447–55.
- [86] Showstack J, Lin F, Learman LA, Vittinghoff E, Kuppermann M, Varner RE, et al. Randomized trial of medical treatment versus hysterectomy for abnormal uterine bleeding: resource use in the Medicine or Surgery (Ms) trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(2):332–8.
- [87] Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, 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(2):257–63.
- [88] Soysal M, Soysal S, Ozer S. A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Zentralbl Gynakol* 2002;124(4):213–9.
- [89] Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, Lethaby A, Sprecher M, Yu Y, et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006;113(3):257–63.
- [90] Shaw RW, Symonds IM, Tamizian O, Chaplain J, Mukhopadhyay S. Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(4):335–40.
- [91] Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001;76(2):304–9.
- [92] Barrington JW, Arunkalaivanan AS, Abdel-Fattah M. Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108(1):72–4.
- [93] Malak KA, Shawki O. Management of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Gynecol Surg* 2006;3(4):275–80.
- [94] Ergun B, Bastu E, Kuru O, Sen S, Kilic Y, Dural O. Comparison of rollerball endometrial ablation and levonorgestrel releasing intrauterine system in the management of abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119(S3):S672.
- [95] Bergeron C, Laberge PY, Boutin A, Thériault MA, Valcourt F, Lemyre M, et al. Endometrial ablation or resection versus levonorgestrel intrauterine system for the treatment of women with heavy menstrual bleeding and a normal uterine cavity: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020;26(2):302–11.
- [96] Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Grigore M, Brown J, Hickey M, Farquhar C. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1(1):CD001501.
- [97] de Léotoing L, Chaize G, Fernandes J, Toth D, Descamps P, Dubernard G, et al. The surgical treatment of idiopathic abnormal uterine bleeding: an analysis of 88 000 patients from the French exhaustive national hospital discharge database from 2009 to 2015. *PLoS One* 2019;14(6):e0217579.
- [98] Turner E, Bowie P, McMullen KW, Kellock C. First-line management of menorrhagia: findings from a survey of general practitioners in Forth Valley. *Br J Fam Plann* 2000;26(4):227–8.
- [99] Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD000329.
- [100] Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):95–101.
- [101] Zupi E, Zullo F, Marconi D, Sbracia M, Pellicano M, Solima E, et al. Hysteroscopic endometrial resection versus laparoscopic supracervical hysterectomy for menorrhagia: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):7–12.
- [102] Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1279–89.
- [103] Sesti F, Ruggeri V, Pietropoli A, Piancatelli R, Piccione E. Thermal balloon ablation versus laparoscopic supracervical hysterectomy for the surgical treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(11):1650–7.
- [104] Cooper K, Breeman S, Scott NW, Scotland G, Clark J, Hawe J, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy versus endometrial ablation for women with heavy menstrual bleeding (HEALTH): a parallel-group, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2019;394(10207):1425–36.
- [105] Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM. Randomised trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: effect on health related quality of life and costs two years after surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(2):142–9.
- [106] Gannon MJ, Holt EM, Fairbank J, Fitzgerald M, Milne MA, Crystal AM, et al. A randomised trial comparing endometrial resection and abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *BMJ* 1991;303(6814):1362–4.
- [107] Defieux X, de Rochambeau B, Chêne G, Gauthier T, Huet S, Lamblin G, et al. Hystérectomie pour pathologie bénigne : recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44(10):1219–27.
- [108] Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg* 2015;102(11):1314–24.
- [109] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2011;378(9800):1396–407.
- [110] Tyan P, Taher A, Carey E, Sparks A, Radwan A, Amdur R, et al. The effect of anemia severity on postoperative morbidity among patients undergoing laparoscopic hysterectomy for benign indications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(1):112–8.
- [111] Murji A, Lam M, Allen B, Richard L, Shariff SZ, Austin PC, et al. Risks of preoperative anemia in women undergoing elective hysterectomy and myomectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(6):629.e1–18.
- [112] Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, et al. Impact of preoperative anaemia and blood transfusion on postoperative outcomes in gynaecological surgery. *PLoS One* 2015;10(7):e0130861.
- [113] Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD000547.
- [114] Tyan P, Taher A, Carey E, Amdur R, Messersmith C, Robinson HN, et al. Effect of perioperative transfusion on postoperative morbidity following minimally invasive hysterectomy for benign indications. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(1):200–5.
- [115] Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD009218.
- [116] Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson JA, Neal K, Al-Hassi HO, et al. Iron therapy for preoperative anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD011588.
- [117] Richards T, Rao Baikady R, Clevenger B, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2020;396(10259):1353–61.
- [118] Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient blood management: recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019;321(10):983–97.
- [119] Kurman R, Kaminski P, Norris N. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.
- [120] Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:469–78.
- [121] Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9(9):CD012658.
- [122] Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbash EF, Arafa EM, Atwa K, Abdel-Raouf SM. Depo-provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2016;23:448–54.
- [123] Moradan S, Nikkhal N, Mirmohammadkhanai M. Comparing the administration of letrozole and megestrol acetate in the treatment of women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a randomized clinical trial. *Adv Ther* 2017;34:1211–20.
- [124] Avci ME, Avci ME, Sadik S, Uçar MG. A prospective study of rollerball endometrial ablation in the management of refractory recurrent symptomatic endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:282–7.
- [125] Kurman R, Kaminski P, Norris N. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.
- [126] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207 [266.e1–12].
- [127] Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I, Mabuchi S, Kobayashi E, Ueda Y, et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:151–7.
- [128] Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477–82.
- [129] Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:2966–71.
- [130] Ørbo A, Vereide A, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG* 2014;121:477–86.
- [131] Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003;80:1315–24.
- [132] Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol* 2011;22:643–9.
- [133] Gonthier C, Piel B, Touboul C, Walker F, Cortez A, Luton D, et al. Cancer incidence in patients with atypical endometrial hyperplasia managed by primary hysterectomy or fertility-sparing treatment. *Anticancer Res* 2015;35:6799–804.
- [134] Han AR, Kwon Y-S, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer Soc* 2009;19:147–51.
- [135] Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434–40.
- [140] Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med* 2019;7 [2050312119848247].
- [141] Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection/ablation-techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001501.
- [142] Polena V, Mergui J-L, Zérat L, Daraï E, Barranger E, Uzan S. Long-term results of hysteroscopic resection of endometrial polyps in 367 patients. Role of associated endometrial resection. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:382–8.
- [143] Henriquez DDCA, van Dongen H, Wolterbeek R, Jansen FW. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:59–63.
- [144] Tjarks M, Van Voorhis BJ. Treatment of endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 2000;96:886–9.
- [145] Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):393–406.
- [146] Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):3–13.
- [147] Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):31–44.
- [148] Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):156–64.
- [149] Campo S, Campo V, Gambadauro P. Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(8):756–60.
- [150] Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(1):29–35.
- [151] Mencaglia L, Tantini C. Analogues agonistes de la GnRH et résection hystérocopique des myomes. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;43:285–8.
- [152] Donnez J, Gillerot S, Bourgonjon D, Clerckx F, Nisolle M. Neodymium: YAG laser hysteroscopy in large submucous fibroids. *Fertil Steril* 1990;54:999–1003.
- [153] Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366(5):409–20.
- [154] Campo S, Campo V, Gambadauro P. Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(8):756–60.
- [155] Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91(4):1215–23.
- [156] Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD003857.
- [157] Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):156–64.
- [158] Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(2):106–9.
- [159] Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD009461.
- [160] Fedele L, Bianchi S, Baglioni A, Arcaini L, Marchini M, Bocciolone L. Intrauterine buserelin versus surgery in the treatment of uterine leiomyomata: long-term follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;38(1):53–7.
- [161] Aarts JWM, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BWJ, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD003677.
- [162] Spies JB, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):641–52.
- [163] Muzii L, Boni T, Bellati F, Marana R, Ruggiero A, Zullo MA, et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril* 2010;94(4):1496–9.
- [164] Favilli A, Mazzon I, Grasso M, Horvath S, Bini V, Di Renzo GC, et al. Intraoperative effect of preoperative gonadotropin-releasing hormone analogue administration in women undergoing cold loop hysteroscopic myomectomy: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(4):706–14.
- [165] Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of preoperative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;25(9):2264–9.
- [166] Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;192:22–6.
- [167] Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD000547.
- [168] Fernandez H, Schmidt T, Powell M, Costa APF, Arriagada P, Thaler C. Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: Premya study results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;208:91–6.
- [169] Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Zatik J, Poka R, Rechberger T, Hudeček R, et al. Efficacy and safety of vilaprisan in women with uterine fibroids: data from the phase 2b randomized controlled trial ASTEROID 2. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;252:7–14.
- [170] Jiang W, Shen Q, Chen M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids* 2014;86:69–78.
- [171] Xie ZW, Zhang YN, Wan S, Xu WZ, Chen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device is an efficacious contraceptive for women with leiomyoma. *J Int Med Res* 2012;40(5):1966–72.
- [172] Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010;82(1):41–55.
- [173] Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynecol Obstet* 2011;112(2):126–30.
- [174] Jiang W, Shen Q, Chen M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids* 2014;86:69–78.
- [175] Vilos GA. The management of uterine leiomyomas. *SOGC Clin Pract Guideline* 2015;22.
- [176] Jain P, Rajaram S, Gupta B, Goel N, Srivastava H. Randomized controlled trial of thermal balloon ablation versus vaginal hysterectomy for leiomyoma-induced heavy menstrual bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 2016;135:140–4.
- [177] Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. *Obstet Gynecol* 2005;105:877–81.
- [178] Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, et al. Open randomized study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998;316:1122–6.
- [179] Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto OM, Grenman S, Kivelä A, et al. 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.
- [180] Mercurio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003;67:277–80.
- [181] Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004;104(2):393–406.
- [182] Nicholson WK, Wegienka G, Zhang S, et al. Short-term health-related quality of life after hysterectomy compared with myomectomy for symptomatic leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2019;134(2):261–9.
- [182] Pundir J, Walawalkar R, Seshadri S, Khalaf Y, El-Toukhy T. Perioperative morbidity associated with abdominal myomectomy compared with total abdominal hysterectomy for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(7):655–62.
- [183] Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. *Obstet Gynecol* 2005;105(4):877–81.

- [184] Fedele L, Parazzini F, Luchini L, Mezzopane R, Tozzi L, Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod* 1995;10(7):1795–6.
- [185] Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8(8):CD000329.
- [186] Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;149(1):3–9.
- [187] Moroni R, Vieira C, Ferriani R, Candido-Dos-Reis F, Brito L. Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(Suppl. 3):S185–92.
- [188] Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000400.
- [189] Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:529–37.
- [190] Ip PP, Lam KW, Cheung CL, Yeung MC, Pun TC, Chan QK, et al. Tranexamic acid-associated necrosis and intralesional thrombosis of uterine leiomyomas: a clinicopathologic study of 147 cases emphasizing the importance of drug-induced necrosis and early infarcts in leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1215–24.
- [191] Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD008994.
- [192] Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007692.
- [193] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16100\\_ENANTONE\\_LP\\_RI\\_PIS\\_Avis2\\_CT16100.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16100_ENANTONE_LP_RI_PIS_Avis2_CT16100.pdf).
- [194] Fernandez H, Descamps P, Koskas M, Lopès P, Brun JL, Darai E, et al. Real-world data of 197 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: PREMYA study French population main outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(7):559–64.
- [195] Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD009505.
- [196] Fonseca M, Castro R, Machado M, Conte T, Girao M. Uterine artery embolization and surgical methods for the treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a systemic review and meta-analysis followed by indirect treatment comparison. *Clin Ther* 2017;39(7) [1438–1455.e2].
- [197] Manyonda IT, Bratby M, Horst JS, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life – results of the FUME (Fibroids of the uterus: Myomectomy versus embolization) trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:530–6.
- [198] Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005073.
- [199] Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, Dijkstra JR, Franx A, et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2019;120:108700.
- [200] Laughlin-Tommaso S, Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Hesley GK, et al. FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs. focused ultrasound surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(2) [174.e1–13].
- [201] Torre A, Paillusson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod* 2014;29:490–501.
- [202] Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS, Best LMJ, Richards T. Medical therapies for uterine fibroids – A systematic review and Network meta-analysis of randomised controlled trials. *Plos One* 2016;26 [0149631].
- [203] Ji Y, Hu K, Zhang Y, Gu L, Zhu J, Zhu L, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(6):1181–8.
- [204] Fonseca M, Castro R, Machado M, Conte T, Girao M. Uterine artery embolization and surgical methods for the treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a systemic review and meta-analysis followed by indirect treatment comparison. *Clin Ther* 2017;39(7) [1438–1455.e2].
- [205] Manyonda IT, Bratby M, Horst JS, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life – results of the FUME (Fibroids of the uterus: Myomectomy versus embolization) trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:530–6.
- [206] Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005073.
- [207] Jun F, Yamin L, Xinli X, Zhe L, Min Z, Bo Z, et al. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1407–13.
- [208] Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG* 2011;118:936–44.
- [209] Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, Moss J, McKinnon W, Middleton LJ, et al. Uterine-artery embolization or myomectomy for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2020;383(5):440–51.
- [210] Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:73–85.
- [211] El Shamy T, Amer SAK, Mohamed AA, James C, Jayaprakasan K. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(1):16–23.
- [212] Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P. Fertility after uterine artery embolisation of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):13–5.
- [213] Ji Y, Hu K, Zhang Y, Gu L, Zhu J, Zhu L, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(6):1181–8.
- [214] Jacoby VL, Kohi MP, Poder L, Jacoby A, Lager J, Schembri M, et al. PROMISE trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2016;105(3):773–80.
- [215] Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;109(4) [698–707.e1].
- [216] Iking ME, Nijenhuis RJ, Verkooyen HM, Voogt MJ, Reuwer PJ, Smeets AJ, et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolisation for treatment of symptomatic uterine fibroids: comparison of symptom improvement and reintervention rates. *Eur Radiol* 2014;24(10):2649–57.
- [217] Vilos GA. The management of uterine leiomyomas. *SOGC Clin Pract Guideline* 2015;22.
- [218] de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkens NA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EM-MY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215 [745.e1–12].
- [219] Pinto I, Chimenio P, Romo A, Paül L, Haya J, de la Cal MA, et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment – a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2003;226:425–31.
- [220] Ruuskanen A, Hoppeläinen M, Sipola P, Manninen H. Uterine artery embolisation versus hysterectomy for leiomyomas: primary and 2-year follow-up results of a randomised prospective clinical trial. *Eur Radiol* 2010;20:2524–32.
- [221] Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;109(4) [698–707.e1].
- [222] Iking ME, Nijenhuis RJ, Verkooyen HM, Voogt MJ, Reuwer PJ, Smeets AJ, et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolisation for treatment of symptomatic uterine fibroids: comparison of symptom improvement and reintervention rates. *Eur Radiol* 2014;24(10):2649–57.
- [223] Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *Eur J Radiol* 2013;82(12):2265–9.
- [224] Laughlin-Tommaso S, Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Hesley GK, et al. FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs. focused ultrasound surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220(2) [174.e1–13].
- [225] Ji Y, Hu K, Zhang Y, Gu L, Zhu J, Zhu L, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(6):1181–8.
- [226] Taran FA, Tempany CMC, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(5):572–8.
- [227] Shaaban OM, Ali MK, Sabra AM, Abd El Aal DE. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception* 2015;92(4):301–7.
- [228] Vercellini P, Perino A, Consonni R, Trespidi L, Parazzini F, Crosignani PG. Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before endometrial resection: a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:562–8.
- [229] Wang PH, Liu WM, Fuh JL, Cheng MH, Chao HT. Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril* 2009;92:876–85.
- [230] Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95(2):497–502.
- [231] Yavuzcan A, Basbug A, Bastan M, Caglar M, Ozdemir I. The effect of adenomyosis on the outcomes of laparoscopic hysterectomy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2016;17(3):150–4.
- [232] Nakayama K, Ishibashi T, Ishikawa M, Katagiri A, Katagiri H, Iida K, et al. Microwave endometrial ablation at a frequency of 2.45 GHz for menorrhagia: analysis of treatment results at a single facility: MEA outcomes for menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(1):224–9.

- [233] Rasmussen CK, Hansen ES, Al-Mashadi Dahl S, Ernst E, Dueholm M. The effect of transcervical endometrial resection on clinical symptoms related to intrinsic adenomyosis and junctional zone changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;3:100029.
- [234] Bøe Engelsen I, Woie K, Hordnes K. Transcervical endometrial resection: long-term results of 390 procedures. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(1):82–7.
- [235] Pérez-Medina T, Haya J, San Frutos L, Bajo Arenas J. Factors influencing long-term outcome of loop endometrial resection. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9(3):272–6.
- [236] Mettler L. Long-term results in the treatment of menorrhagia and hypermenorrhea with a thermal balloon endometrial ablation technique. *JSL* 2002;6(4):305–9.
- [237] Philip C-A, Le Mitouard M, Maillet L, de Saint-Hilaire P, Huissoud C, Cortet M, et al. Evaluation of NovaSure<sup>®</sup> global endometrial ablation in symptomatic adenomyosis: a longitudinal study with a 36 month follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;227:46–51.
- [238] Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of adenomyosis. *Fertil Steril* 2018;109:399–405.
- [239] Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:529–37.
- [240] Abbas AM, Samy A, Atwa K, Ghoneim HM, Lotfy M, Saber M, et al. The role of levonorgestrel intrauterine system in the management of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(5):571–81.
- [241] Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2017;108(4):673–8.
- [242] Capmas P, Brun JL, Legendre G, Koskas M, Merviel P, Fernandez H. Ulipristal acetate use in adenomyosis: a randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;10:101978.
- [243] Badawy AM, Alnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotrophin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:489–95.
- [244] De Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(12) [1629–42.e1].
- [245] Torre A, Paillusson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod* 2014;29:490–501.
- [246] Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: a structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(2) [408–18.e3].
- [247] Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(7):901–9.
- [248] Marques ALS, Andres MP, Kho RM, Abrão MS. Is high-intensity focused ultrasound effective for the treatment of adenomyosis? A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(2):332–43.
- [249] De Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(12) [1629–42.e1].
- [250] Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(7):901–9.
- [251] Zhou J, He L, Liu P, Duan H, Zhang H, Li W, et al. Outcomes in adenomyosis treated with uterine artery embolization are associated with lesion vascularity: a long-term follow-up study of 252 cases. *PLoS One* 2016;11(11):e0165610.
- [252] Marques ALS, Andres MP, Kho RM, Abrão MS. Is high-intensity focused ultrasound effective for the treatment of adenomyosis? A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(2):332–43.
- [253] Liu XF, Huang LH, Zhang C, Huang GH, Yan LM, He J. A comparison of the cost-utility of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound and hysterectomy for adenomyosis: a retrospective study. *BJOG* 2017;124(Suppl. 3):40–5.
- [254] Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: two-year follow-up results. *Ultrasound Sonochem* 2015;27:677–81.
- [255] Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124(3):207–11.
- [256] Mikos T, Lioupis M, Anthoulakis C, Grimbizis GF. The outcome of fertility-sparing and nonfertility-sparing surgery for the treatment of adenomyosis. A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(2) [309–31.e3].
- [257] Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril* 2014;101(2):472–87.
- [258] Younes G, Tulandi T. Conservative surgery for adenomyosis and results: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(2):265–76.
- [259] Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:119–37.
- [260] De Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28(12) [629–42.e1].
- [261] Liu XF, Huang LH, Zhang C, Huang GH, Yan LM, He J. A comparison of the cost-utility of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound and hysterectomy for adenomyosis: a retrospective study. *BJOG* 2017;124(Suppl. 3):40–5.
- [262] De Bruijn AM, Lohle PN, Huirne JA, de Vries J, Twisk M, QUESTA-Trial Group, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic adenomyosis: protocol for the randomized QUESTA trial. *JMIR Res Protoc* 2018;7(3):e47.