

ANNÉE 2019

N°

**Rediscussion de la balance bénéfice risque de l'acide tranexamique
dans les ménorragies idiopathiques**

THÈSE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de
Dijon Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 18 Décembre 2019

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Rachid RAISSI

Né le 15 Janvier 1992

À Sens



Université de Bourgogne
UFR de Sciences de Santé
Circonscription Médecine



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNÉE 2019

N°

**Rediscussion de la balance bénéfico risque de l'acide tranexamique
dans les ménorragies idiopathiques**

THÈSE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de
Dijon Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 18 Décembre 2019

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Rachid RAISSI

Né le 15 Janvier 1992

À Sens

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Novembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | | Discipline |
|-----|-----------------|-------------------------|---|
| M. | Sylvain | AUDIA | Médecine interne |
| M. | Marc | BARDOU | Pharmacologie clinique |
| M. | Jean-Noël | BASTIE | Hématologie - transfusion |
| M. | Emmanuel | BAULOT | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. | Yannick | BEJOT | Neurologie |
| Mme | Christine | BINQUET | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. | Philippe | BONNIAUD | Pneumologie |
| M. | Alain | BONNIN | Parasitologie et mycologie |
| M. | Bernard | BONNOTTE | Immunologie |
| M. | Olivier | BOUCHOT | Chirurgie cardiovasculaire et thoracique |
| M. | Belaid | BOUEHMAD | Anesthésiologie - réanimation chirurgicale |
| M. | Alexis | BOZORG-GRAYELI | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. | Alain | BRON | Ophthalmologie |
| M. | Laurent | BRONDEL | Physiologie |
| Mme | Mary | CALLANAN | Hématologie type biologique |
| M. | Patrick | CALLIER | Génétique |
| Mme | Catherine | CHAMARD-NEUWIRTH | Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière |
| M. | Pierre-Emmanuel | CHARLES | Réanimation |
| M. | Jean-Christophe | CHAUVET-GELINIER | Psychiatrie d'adultes, Addictologie |
| M. | Nicolas | CHEYNEL | Anatomie |
| M. | Alexandre | COCHET | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. | Luc | CORMIER | Urologie |
| M. | Yves | COTTIN | Cardiologie |
| M. | Charles | COUTANT | Gynécologie-obstétrique |
| M. | Gilles | CREHANGE | Oncologie-radiothérapie |
| Mme | Catherine | CREUZOT-GARCHER | Ophthalmologie |
| M. | Frédéric | DALLE | Parasitologie et mycologie |
| M. | Alexis | DE ROUGEMONT | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| M. | Hervé | DEVILLIERS | Médecine interne |
| M. | Serge | DOUVIER | Gynécologie-obstétrique |
| Mme | Laurence | DUVILLARD | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | Olivier | FACY | Chirurgie générale |
| Mme | Laurence | FAIVRE-OLIVIER | Génétique médicale |
| Mme | Patricia | FAUQUE | Biologie et Médecine du Développement |
| Mme | Irène | FRANCOIS-PURSELL | Médecine légale et droit de la santé |
| M. | François | GHIRINGHELLI | Cancérologie |
| M. | Pierre Grégoire | GUINOT | Anesthésiologie – réanimation chirurgicale |
| M. | Frédéric | HUET | Pédiatrie |
| M. | Pierre | JOUANNY | Gériatrie |
| M. | Sylvain | LADOIRE | Histologie |
| M. | Gabriel | LAURENT | Cardiologie |
| M. | Côme | LEPAGE | Hépatogastroentérologie |
| M. | Romaric | LOFFROY | Radiologie et imagerie médicale |
| M. | Luc | LORGIS | Cardiologie |

| | | | |
|-----|------------------|------------------------|--|
| M. | Jean-Francis | MAILLEFERT | Rhumatologie |
| M. | Cyriaque Patrick | MANCKOUNDIA | Gériatrie |
| M. | Sylvain | MANFREDI | Hépatogastroentérologie |
| M. | Laurent | MARTIN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. | David | MASSON | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | Marc | MAYNADIÉ | Hématologie – transfusion |
| M. | Marco | MIDULLA | Radiologie et imagerie médicale |
| M. | Thibault | MOREAU | Neurologie |
| M. | Klaus Luc | MOURIER | Neurochirurgie |
| Mme | Christiane | MOUSSON | Néphrologie |
| M. | Paul | ORNETTI | Rhumatologie |
| M. | Pablo | ORTEGA-DEBALLON | Chirurgie Générale |
| M. | Pierre Benoît | PAGES | Chirurgie thoracique et vasculaire |
| M. | Jean-Michel | PETIT | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| M. | Christophe | PHILIPPE | Génétique |
| M. | Lionel | PIROTH | Maladies infectieuses |
| Mme | Catherine | QUANTIN | Biostatistiques, informatique médicale |
| M. | Jean-Pierre | QUENOT | Réanimation |
| M. | Patrick | RAY | Médecine d'urgence |
| M. | Patrick | RAT | Chirurgie générale |
| M. | Jean-Michel | REBIBOU | Néphrologie |
| M. | Frédéric | RICOLFI | Radiologie et imagerie médicale |
| M. | Paul | SAGOT | Gynécologie-obstétrique |
| M. | Maxime | SAMSON | Médecine interne |
| M. | Emmanuel | SAPIN | Chirurgie Infantile |
| M. | Emmanuel | SIMON | Gynécologie-obstétrique |
| M. | Éric | STEINMETZ | Chirurgie vasculaire |
| Mme | Christel | THAUVIN | Génétique |
| M. | Benoit | TROJAK | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| M. | Pierre | VABRES | Dermato-vénéréologie |
| M. | Bruno | VERGÈS | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| M. | Narcisse | ZWETYENGA | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

| | | | |
|----|------------|--|--|
| M. | Alain | BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021) | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. | Bernard | BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020) | Psychiatrie d'adultes |
| M. | Jean-Marie | CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020) | Médecine physique et réadaptation |
| M. | Pascal | CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021) | Maladies infectieuses |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

| | | | Discipline Universitaire |
|-----|----------------|-----------------------|---|
| M. | Jean-Louis | ALBERINI | Biophysiques et médecine nucléaire |
| Mme | Lucie | AMOUREUX BOYER | Bactériologie |
| Mme | Shaliha | BECHOUA | Biologie et médecine du développement |
| M. | Mathieu | BLOT | Maladies infectieuses |
| M. | Benjamin | BOUILLET | Endocrinologie |
| Mme | Marie-Claude | BRINDISI | Nutrition |
| Mme | Marie-Lorraine | CHRETIEN | Hématologie |
| Mme | Vanessa | COTTET | Nutrition |
| M. | Damien | DENIMAL | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme | Ségolène | GAMBERT-NICOT | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme | Marjolaine | GEORGES | Pneumologie |
| Mme | Françoise | GOIRAND | Pharmacologie fondamentale |
| M. | Charles | GUENANCIA | Physiologie |
| Mme | Agnès | JACQUIN | Physiologie |
| M. | Alain | LALANDE | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. | Louis | LEGRAND | Biostatistiques, informatique médicale |
| Mme | Stéphanie | LEMAIRE-EWING | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. | Pierre | MARTZ | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. | Alain | PUTOT | Gériatrie |
| M. | Paul-Mickaël | WALKER | Biophysique et médecine nucléaire |

PROFESSEURS EMERITES

| | | | |
|-----|---------------|---------------------|----------------------------|
| M. | Laurent | BEDENNE | (01/09/2017 au 31/08/2020) |
| M. | Jean-François | BESANCENOT | (01/09/2017 au 31/08/2020) |
| M. | François | BRUNOTTE | (01/09/2017 au 31/08/2020) |
| M. | Philippe | CAMUS | (01/09/2019 au 31/08/2022) |
| M. | Jean | CUISENIER | (01/09/2018 au 31/08/2021) |
| M. | Jean-Pierre | DIDIER | (01/11/2018 au 31/10/2021) |
| Mme | Monique | DUMAS-MARION | (01/09/2018 au 31/08/2021) |
| M. | Claude | GIRARD | (01/09/2019 au 31/08/2022) |
| M. | Maurice | GIROUD | (01/09/2019 au 31/08/2022) |
| M. | Patrick | HILLON | (01/09/2019 au 31/08/2022) |
| M. | François | MARTIN | (01/09/2018 au 31/08/2021) |
| M. | Henri-Jacques | SMOLIK | (01/09/2019 au 31/08/2022) |
| M. | Pierre | TROUILLOUD | (01/09/2017 au 31/08/2020) |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|----|-----------|-------------|-------------------|
| M. | Jean-Noël | BEIS | Médecine Générale |
|----|-----------|-------------|-------------------|

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|-----|-------|------------------|-------------------|
| Mme | Katia | MAZALOVIC | Médecine Générale |
|-----|-------|------------------|-------------------|

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|----|----------|---------------|-------------------|
| M. | Didier | CANNET | Médecine Générale |
| M. | François | MORLON | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|-----|-----------|----------------------------|-------------------|
| M. | Clément | CHARRA | Médecine Générale |
| Mme | Anne | COMBERNOUX -WALDNER | Médecine Générale |
| M. | Benoît | DAUTRICHE | Médecine Générale |
| M. | Alexandre | DELESVAUX | Médecine Générale |
| M. | Rémi | DURAND | Médecine Générale |
| M. | Arnaud | GOUGET | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | | | |
|-----|-----------|----------------|---------------------|
| Mme | Lucie | BERNARD | Anglais |
| M. | Didier | CARNET | Anglais |
| Mme | Catherine | LEJEUNE | Pôle Epidémiologie |
| M. | Gaëtan | JEGO | Biologie Cellulaire |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | | |
|-----|----------|---------------|-------------|
| Mme | Marianne | ZELLER | Physiologie |
|-----|----------|---------------|-------------|

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

| | | | |
|-----|-----------|-----------------|---------|
| Mme | Marceline | EVRARD | Anglais |
| Mme | Lucie | MAILLARD | Anglais |

PROFESSEURS CERTIFIES

| | | | |
|-----|----------|---------------------|---------------------|
| Mme | Anaïs | CARNET | Anglais |
| M. | Philippe | DE LA GRANGE | Anglais |
| Mme | Virginie | ROUXEL | Anglais (Pharmacie) |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | | | |
|-----|----------|----------------|--|
| M. | Mathieu | BOULIN | Pharmacie clinique |
| M. | François | GIRODON | Sciences biologiques, fondamentales et cliniques |
| Mme | Evelyne | KOHLI | Immunologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | | | |
|----|----------|----------------|--------------------------|
| M. | Philippe | FAGNONI | Pharmacie clinique |
| M. | Frédéric | LIRUSSI | Toxicologie |
| M. | Marc | SAUTOUR | Botanique et cryptogamie |
| M. | Antonin | SCHMITT | Pharmacologie |

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Marc BARDOU

Membres : Monsieur le Professeur Serge DOUVIER

Madame le Docteur Françoise GOIRAND

Monsieur le Docteur Clément CHARRA

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-Michel GARNIER

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

Au président du jury, Professeur Marc BARDOU, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de juger mon travail de par votre expérience et votre savoir.

Aux membres du jury, Professeur Serge DOUVIER, Docteur Françoise GOIRAND, Docteur Clément CHARRA, soyez assuré de ma profonde reconnaissance d'avoir accepté de juger mon travail, merci également pour votre enseignement universitaire.

A mon directeur de thèse, le Docteur Jean Michel GARNIER alias PATRON, merci pour votre conception de la médecine que vous m'avez transmise et vos conseils précieux pour finaliser ma thèse.

A mes parents, Saadia et Mohand, merci pour tous ces sacrifices, toutes ces valeurs que vous m'avez inculquées durant toutes ces années, de votre soutien au quotidien, d'avoir fait l'homme que je suis aujourd'hui. Le chemin a été long mais vous avez toujours été là, jamais je ne pourrais assez vous remercier.

A mes frères et sœurs, 3zézé, dahmane, béo, azdin, binga, ty, batou, chaboulette, merci pour votre aide tout au long de mes études, votre soutien inconditionnel, vous êtes un pilier dans ma réussite, et je sais au combien vous êtes fiers de moi.

A toute ma famille en France comme au Maroc, merci pour toute votre gentillesse et votre soutien.

A tous les amis de st val et autres, platoche, pak pak, brams, james, smity l'hajj, lamiche, tiyab, rachid dhimane, serkane, samir, momo et j'en passe ... merci pour tout les amis

A mon trinôme bel3id et mudjo, merci pour tous les gars. On a en a passer du temps à bosser et rigoler.

A toutes les rencontres que j'ai pu faire au cours de l'internat, Nicolas, Antoine, Aline, mari-o, dr rossignol, yamen, samia, morgane, la team pédia, et j'en passe, un très grand merci à vous, vous avez tous contribué à forger le médecin que je suis aujourd'hui.

Enfin, une très grande pensée pour nos patients. Merci pour votre confiance. Vous êtes notre motivation mais également ceux qui nous font progresser chaque jour aussi bien médicalement qu'humainement.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION | 15 |
| 1. Contexte | 15 |
| 2. Physiologie du cycle menstruel | 16 |
| a. Rôle des œstrogènes | 18 |
| b. Rôle de la progestérone | 18 |
| 3. Les ménorragies idiopathiques | 20 |
| 4. Base pharmacologique de l'acide tranexamique (Exacyl®) | 21 |
| a. Mécanisme d'action | 21 |
| b. Caractéristiques pharmacologiques | 22 |
| c. Pharmacocinétique | 23 |
| 5. Justification de la question de recherche | 24 |
| II. MATÉRIELS ET METHODES | 25 |
| 1. Les études cliniques d'efficacité : Revue de littérature | 25 |
| a. Sources d'information | 25 |
| b. Critères de recherche | 25 |
| c. Sélection des études | 26 |
| d. Évaluation qualitative de la littérature..... | 26 |
| e. Évaluation de la qualité méthodologique des essais thérapeutiques..... | 27 |
| f. Analyse quantitative..... | 28 |
| 2. Les études cliniques des effets indésirables : Revue de littérature | 28 |
| a. Sources d'information | 28 |
| b. Critère de recherche | 29 |
| c. Sélection des études | 29 |
| 3. Les notifications d'effet indésirable grave de la molécule par l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) : | 30 |
| III. RESULTATS | 32 |
| 1. Les études cliniques d'efficacité | 32 |
| 2. Détails des caractéristiques des études | 32 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| a. | An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia ; Andersch B, Milsom I, Rybo G. ; <i>Acta Obstetricia et Gynecologia Scandinavica</i> .(14) | 32 |
| b. | A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. ; Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. <i>American Journal Obstetrics and Gynecology</i> .(15)..... | 34 |
| c. | Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. <i>British Journal Obstetrics and Gynaecology</i> .(16)..... | 35 |
| d. | Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. Bonnar J, Sheppard BL. <i>British Medical Journal</i> .(17)..... | 36 |
| e. | Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> .(18) | 37 |
| 3. | Qualités méthodologiques | 38 |
| 4. | Les études mettant en exergue l'efficacité de l'acide tranexamique | 40 |
| a. | Guidelines for the management of menometrorrhagia, in women with and without pregnancy intention: hierarchy of therapies. H. Roman, C. Loisel, L. Puscasiu, L. Sentilhes, L. Marpeau. <i>Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction</i> .(19) | 40 |
| 5. | Les études cliniques reprenant les effets indésirables de l'acide tranexamique | 41 |
| a. | Sur quels arguments se basent la revue Prescrire pour condamner l'acide tranexamique dans les ménorragies idiopathiques ? | 41 |
| 6. | Des études cliniques concernant les effets indésirables de l'acide tranexamique : Revue de littérature | 43 |
| a. | 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. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. <i>BJOG: an international Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> .(22)..... | 43 |
| b. | Ischaemic stroke following tranexamic acid in young patients carrying heterozygosity of MTHFR C677T. Katuscia Nardi, Giordana Pelone, Michelangelo Bartolo. <i>Annals of Clinical Biochemistry : International Journal of Laboratory Medicine</i> . (23)..... | 44 |
| 7. | Les autres cas dans la littérature incriminant l'acide tranexamique dans la survenue d'accident ischémique..... | 46 |
| a. | Tranexamic acid, intrauterine contraceptive devices and fatal cerebral arterial thrombosis. Case report. Agnelli G, Gresele P, De Cunto M, Gallai V, Nenci GG. <i>British Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> .(24)..... | 46 |
| b. | Tranexamic acid and intracranial thrombosis. E. Rydin, P.O. Lundberg. <i>The Lancet</i> .(25) | 47 |

| | |
|---|-----------|
| c. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding : efficacy and safety. H. Leminen, R. Hurskainen. <i>International journal of women's Health.</i> (26) | 48 |
| 8. L'ensemble des notifications d'effet indésirable de l'acide tranexamique recensées par l'ANSM | 48 |
| IV. DISCUSSION | 51 |
| V. CONCLUSION | 54 |
| VI. BIBLIOGRAPHIE | 55 |
| VII. ANNEXE | 59 |
| ANNEXE 1 Le courriel et les notifications ANSM | 59 |

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Physiologie du cycle menstruel

Figure 2 : Physiologie et mécanisme impliqués dans le saignement menstruel

Figure 3 : Mécanisme d'action de l'acide tranexamique

Figure 4 : Formule semi-développée de l'acide tranexamique

Figure 5 : Concentrations dans le sérum en acide tranexamique après administration de différentes doses par voie intraveineuse ou orale.

Figure 6 : Organigramme de l'ANSM 2019

Tableau I : Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques d'efficacité

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CRP : Protéine C Réactive

DIU : Dispositif Intra-Utérin

ECG : ElectroCardioGramme

EPOC : Effective Practice and Organization of Care

EPP : Electrophorèse des Protéines Plasmatiques

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GPRD : General Practice Research Database

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : HyperTension Artérielle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %

ITT : Intention de Traiter

LEAD : Lupus Érythémateux Aigue Disséminé

LH : Hormone Lutéinisante

MBL : Mesure Blood Loss

MeSH : Medical Subject Headings

mg : milligramme

ml : millilitres

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

MTHFR : Méthylène-TétraHydroFolate Réductase

NFS : Numération Formule Sanguine

OR : Odd Ratio

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SEP : Sclérose En Plaque

STROBE : Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

VEGF : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

VS : Vitesse de Sédimentation

I. INTRODUCTION

1. Contexte

Les ménorragies idiopathiques sont très fréquemment rencontrées lors des consultations en médecine générale. Des études de population ont montré que 10 à 35 % des femmes présentent des ménorragies et dont une femme sur vingt âgées de 30 à 49 ans consulte chaque année pour ce type de problème. Une anémie ferriprive se développe dans 21 à 67 % des cas. Les ménorragies idiopathiques peuvent interférer avec la vie sexuelle, entraîner l'absentéisme professionnel et perturber la qualité de vie. Un traitement médical est souvent proposé en première intention avant de recourir à un traitement chirurgical.(1)

L'acide tranexamique utilisé pour la prise en charge des ménorragies idiopathiques depuis 1966 dans le monde, a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en 1986.(2) L'acide tranexamique commercialisé sous le nom de Exacyl® ou Spotof® en Europe a une place privilégiée dans leurs stratégies thérapeutiques. Les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) publiées en 2008, confirme cette molécule et la place en 2^{ème} position dans la prise en charge des ménorragies idiopathiques, juste derrière le Dispositif Intra-Utérin (DIU) au lévonorgestrel (grade A) selon une hiérarchie d'efficacité, lorsqu'il n'existe pas de désir de grossesse ou ni de contre-indication aux traitements hormonaux. Suivi par des traitements contraceptifs oraux œstro-progestatifs ou progestatifs de synthèse 21 jours par mois (grade B) puis par les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (grade B). Dans le cas d'un désir de grossesse ou d'une contre-indication à un traitement hormonal, l'acide tranexamique devient alors le traitement de première intention (grade A).(3)

Le système de niveau de preuve et de gradation des recommandations de bonne pratique utilisé par la Haute Autorité de Santé (HAS) a été développé par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) en 1999. Ces recommandations proposées sont classées en trois grades, A, B et C, selon plusieurs modalités bien précises. Une recommandation de grade A est basée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve : par exemple, les essais comparatifs randomisés de forte puissance ou encore les méta-analyses d'essais comparatifs randomisés. Ensuite, les recommandations de grade B sont fondées sur une

présomption scientifique fournie par des études d'un niveau intermédiaire de preuve scientifique, par exemple les essais comparatifs randomisés ou non randomisés de faible puissance menés correctement ou encore les études de cohorte. Pour finir, on retrouve les recommandations de grade C qui sont fondées sur des études de faible niveau de preuve scientifique, par exemple les études cas-témoins, les études rétrospectives et les études épidémiologiques descriptives. Cette gradation des recommandations fondée sur le niveau de preuve scientifique de la littérature ne présume pas obligatoirement du degré de force de ces recommandations. En effet, il existe des recommandations de grade C fortes malgré l'absence d'un appui scientifique.(2)

D'ailleurs la commission de transparence de la HAS en juin 2012 confirme à nouveau les recommandations du CNGOF, de par l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui passe de modéré en 2007 à important en 2012, avec un taux de remboursement qui devient maximal à 65%. (4)

2. Physiologie du cycle menstruel

Afin de bien comprendre la physiopathologie des ménorragies idiopathiques, il est nécessaire de bien rappeler la physiologie du cycle menstruel. Un cycle menstruel dit normal survient à intervalle régulier de 24 à 35 jours, il est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation.(5)

Le cycle menstruel commence à la puberté et se termine à la ménopause. La muqueuse utérine (endomètre) est un tissu qui dépend en grande partie des hormones sexuelles. En l'absence de celles-ci, en période pré-pubertaire, post-ménopausique ou chez la femme castrée, la très faible concentration en hormones sexuelles est à l'origine d'une muqueuse utérine atrophiée, peu épaisse, avec seulement quelques glandes fonctionnelles au sein d'un stroma constitué de cellules sans mitose et allongées, non propice à une nidation embryonnaire.(6)

Tout au long de la vie génitale au contraire, l'aspect de la muqueuse utérine va dépendre de l'action de deux principales hormones, aux rôles très différents : les œstrogènes et la progestérone.

Les deux hormones, de par leurs actions combinées, exercent des effets très différents sur la muqueuse utérine, par l'intermédiaire de leurs récepteurs hormonaux spécifiques. Elles seront à l'origine d'une muqueuse utérine épaissie avec de nombreuses glandes fonctionnelles, propice à une nidation embryonnaire.(7)

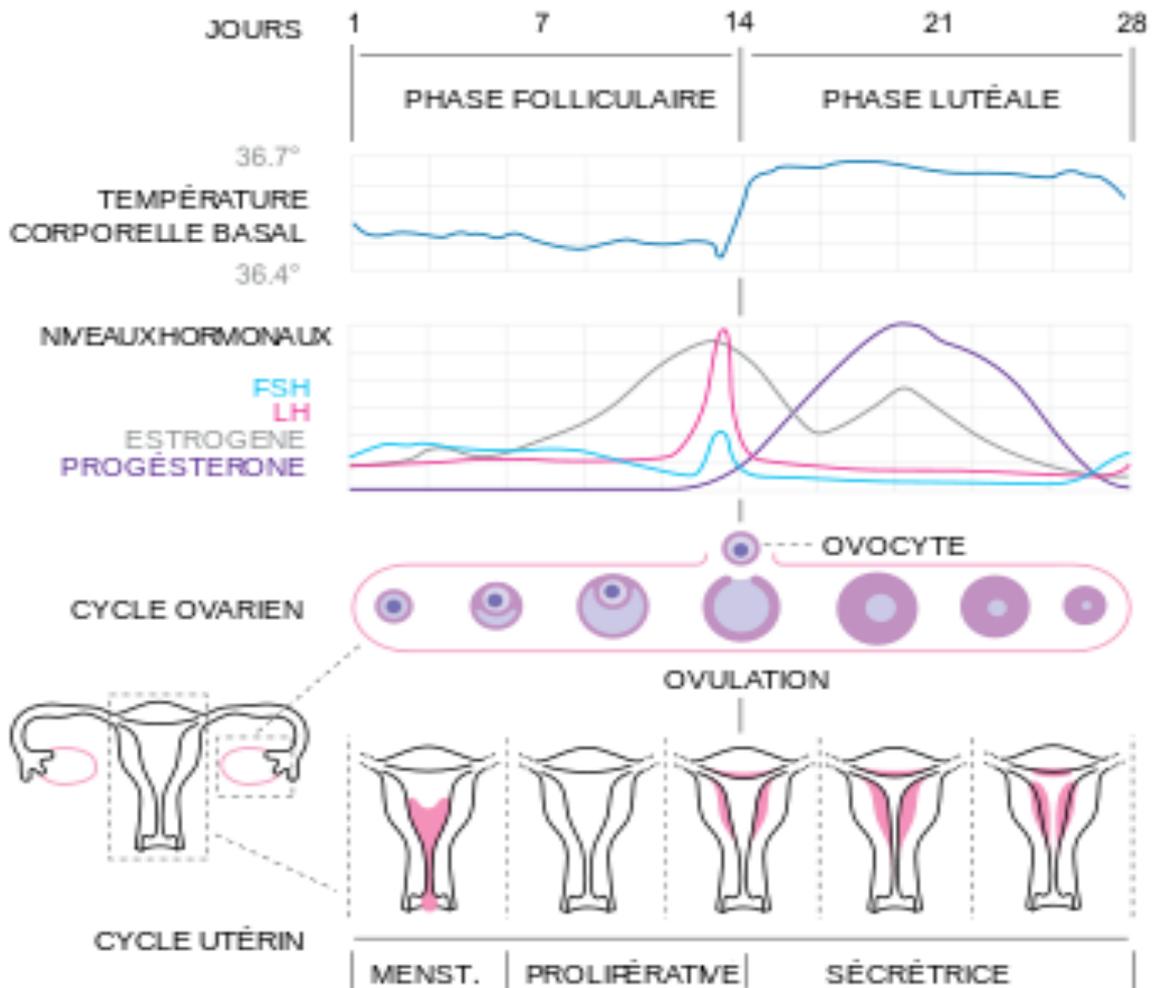


Figure 1 : Physiologie du cycle menstruel(8)

a. Rôle des œstrogènes

La première partie du cycle menstruel, appelée phase folliculaire, est dominée par la sécrétion des œstrogènes, plus précisément le 17- β -œstradiol, dont la synthèse est stimulée par les hormones sexuelles anté-hypophysaires : l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) et l'Hormone Lutéinisante (LH). Cette hormone est à l'origine d'une augmentation de ses propres sites récepteurs au sein de la muqueuse utérine. Le complexe hormone/récepteur au sein de l'endomètre est à l'origine d'une prolifération de cette muqueuse tout au long de cette phase. En fin de phase folliculaire qui est déterminée par l'ovulation aux alentours du 14^{ième} jour du cycle menstruel, la muqueuse utérine continue sa croissance avec la présence de cellules épithéliales qui s'allongent.(7)

b. Rôle de la progestérone

La progestérone a un rôle totalement différent de celui des œstrogènes. Elle n'a d'effet que sur une muqueuse utérine ayant subi l'action des œstrogènes en phase folliculaire. Autrement dit elle n'agit pas sur une muqueuse utérine au repos. L'origine de l'apparition des récepteurs à la progestérone au sein de la muqueuse utérine est déterminée par le 17- β -œstradiol au cours de la phase pré-ovulatoire. Cette hormone agit au cours de la phase lutéale d'une action combinée avec les œstrogènes. On parle d'action œstro-progestative, alors qu'en phase folliculaire l'action est majoritairement dépendante des œstrogènes. L'apparition importante de la progestérone au cours de cette phase va conduire à la diminution des récepteurs hormonaux endométriaux aux œstrogènes et à la progestérone.(7)

La progestérone possède une action double, d'une part elle inhibe la prolifération de l'endomètre en bloquant l'action des œstrogènes, conduisant à un arrêt de la division cellulaire. D'autre part, elle possède aussi une action bien spécifique sur deux secteurs définis. À l'échelle glandulaire, elle est à l'origine de phénomène sécrétoire nécessaire pour une nidation optimale. À l'échelle stromale, elle conduit à une transformation déciduiforme et vasculaire, à l'origine d'un épaissement des artérioles qui se disposent alors sous forme spiralées.

En fin de phase lutéale, la baisse du volume de progestérone induit la menstruation. Le mécanisme est très complexe et est résumé au sein du schéma ci-après :

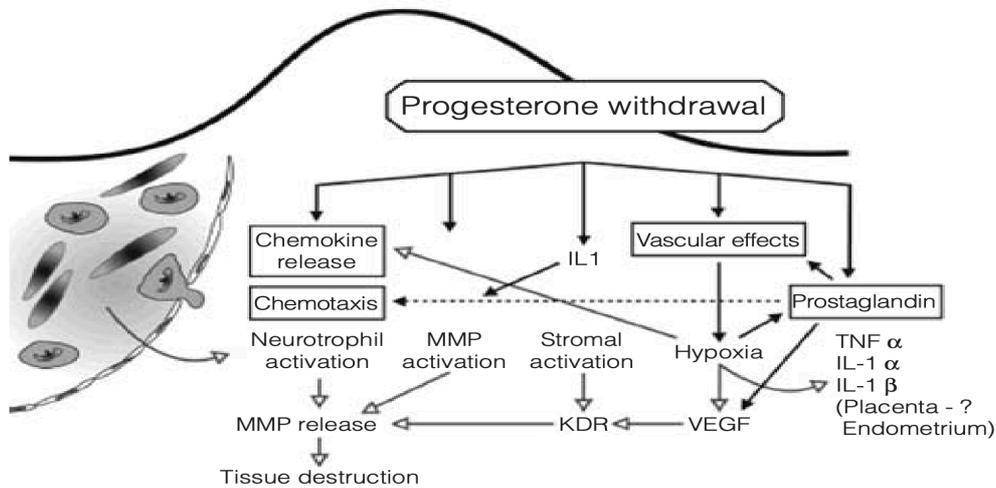


Figure 2 : Physiologie et mécanismes impliqués dans le saignement menstruel(7)

La chute du taux de progestérone en fin de phase lutéale conduit à un certain nombre d'éléments majeurs à l'origine des menstruations. Tout d'abord, cette diminution hormonale est à l'origine de phénomènes vasculaires notamment de vasoconstriction des artérioles spiralées et l'augmentation de la synthèse de prostaglandines : prostaglandine F2 α et endothéline ET-1. Ces deux dernières participent activement aux phénomènes de vasoconstriction. Ce phénomène est à l'origine d'une hypoxie locale, conduisant à la synthèse de Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire (VEGF). Celui-ci, en se fixant à un récepteur à activité KDR tyrosine kinase, est à l'origine de la synthèse stromale de métalloprotéases matricielles qui à leurs tours induisent la dégradation de la muqueuse utérine et donc des menstruations. Tout cela est en plus médié par de nombreuses chimiokines.(7)

3. Les ménorragies idiopathiques

La durée des règles se situe entre trois et sept jours et leur abondance entre 50 et 80 ml par cycle. Une ménorragie est définie par des saignements menstruels excessifs d'origine utérine coïncidant avec la menstruation mais présentant des aspects anormaux par son abondance et/ou sa durée, ayant lieu à l'occasion de plusieurs cycles menstruels consécutifs. Le volume menstruel retenu pour la diagnostiquer correspond à la perte de sang d'au moins 80 ml par cycle. Parfois difficile à diagnostiquer, le passage des règles normales à la ménorragie est souvent marqué par un changement de couleur de l'écoulement qui devient nettement plus rouge, par la présence de caillots, mais aussi par la durée du saignement qui se prolonge très au-delà de la durée des règles habituelles. Les ménorragies concernent les patientes en âge de procréer et incluent un certain nombre de causes. Elles sont à l'origine de 25% des chirurgies gynécologiques.(7)

On distingue deux types de causes :

- Les causes « organiques », d'origine utérine :

- Fibromes de l'utérus
- Polypes de l'utérus
- Endométriose interne dite aussi adénomyose
- Malformation artérioveineuse
- Hyperplasie atypique

- Les causes « fonctionnelles », d'origine extra-utérine :

- Hématologique (pathologie de l'hémostase...)
- Endocrinologique (hypothyroïdie ...)
- Iatrogénique : anticoagulants, ...

On parle donc de ménorragie idiopathique (parfois appelée aussi ménorragie ovulatoire) lorsqu'il n'y a pas de cause détectée. Ces dernières sont également incluses dans les causes utérines.(9)

4. Base pharmacologique de l'acide tranexamique (Exacyl®)

a. Mécanisme d'action

Une ménorragie engendre l'activation du facteur tissulaire, contenu notamment dans les cellules endothéliales, qui déclenche une cascade de coagulation afin de combler la brèche vasculaire par la formation de caillot sanguin. L'acide tranexamique développe une action antifibrinolytique de synthèse par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il inhibe de façon compétitive le plasminogène et de façon non compétitive la plasmine. L'acide tranexamique se fixe sur un résidu lysine du plasminogène en formant un complexe, inhibant ainsi la transformation du plasminogène en plasmine, donc limite la dégradation de la fibrine. De par son action, l'acide tranexamique va retarder la fibrinolyse naturelle et donc la dégradation du caillot.

Son mécanisme d'action n'a pas de conséquence sur la durée du cycle ovarien ni sur les dysménorrhées. Il diminue donc le volume des saignements de manière isolée.

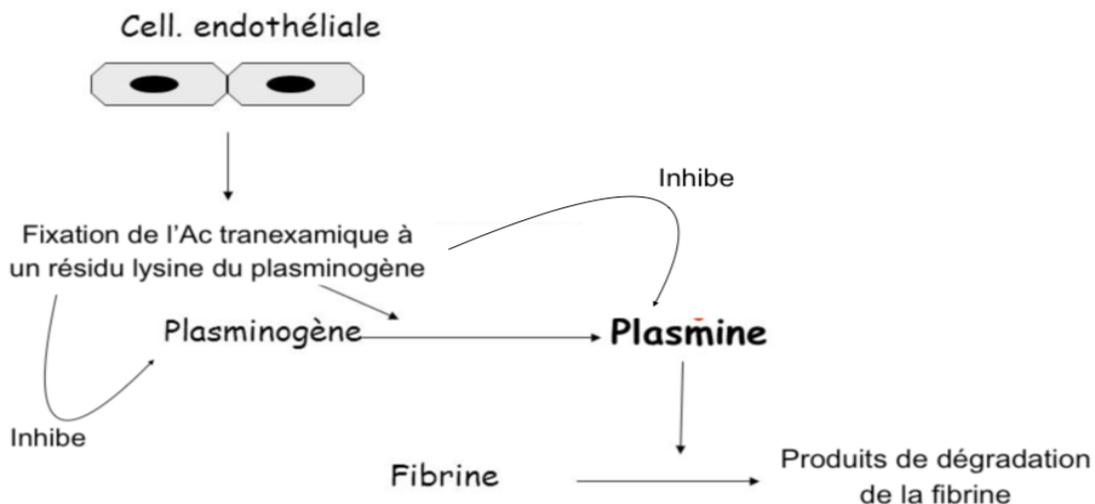


Figure 3 : Mécanisme d'action de l'acide tranexamique

D'un point de vue pharmacologique, l'action de l'acide tranexamique est censée être limitée au niveau du caillot sanguin et ne serait donc pas pourvoyeur de thrombose systémique (pas d'action sur les vaisseaux « normaux ») en premier abord.(9)

b. Caractéristiques pharmacologiques

L'acide tranexamique est un acide trans-4-aminométhylcyclohexane-carboxylique. Il se présente sous forme injectable utilisable par voie intraveineuse (ampoule de 0,5g/5ml), et sous forme orale (comprimé de 500mg ou solution buvable 1g/10ml). Nous nous intéresserons qu'aux formes orales puisqu'il s'agit de la forme galénique privilégiée dans les ménorragies idiopathiques.(10)

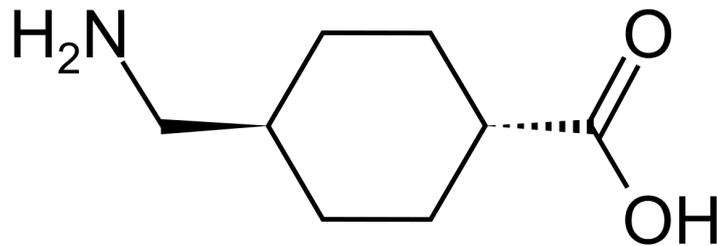


Figure 4 : Formule semi-développée de l'acide tranexamique(10)

c. Pharmacocinétique

- Absorption : Après une administration par voie orale, l'absorption est rapide avec une concentration plasmatique maximale obtenue deux heures après la prise. Une concentration plasmatique en baisse de manière multi-exponentielle est également observée après quelques heures.
- Distribution : L'acide tranexamique se distribue rapidement dans le compartiment vasculaire, mais de façon retardée dans le liquide céphalorachidien. Le volume de distribution de l'acide tranexamique est de 33 % de la masse corporelle correspondant à un volume compris entre neuf et 12 litres.
- Élimination : Par voie orale, la demi-vie d'élimination est d'environ une heure. 90 % de la dose administrée est excrétée par voie urinaire dans les douze premières heures. L'acide tranexamique est éliminé dans les urines sous forme inchangée.(11)

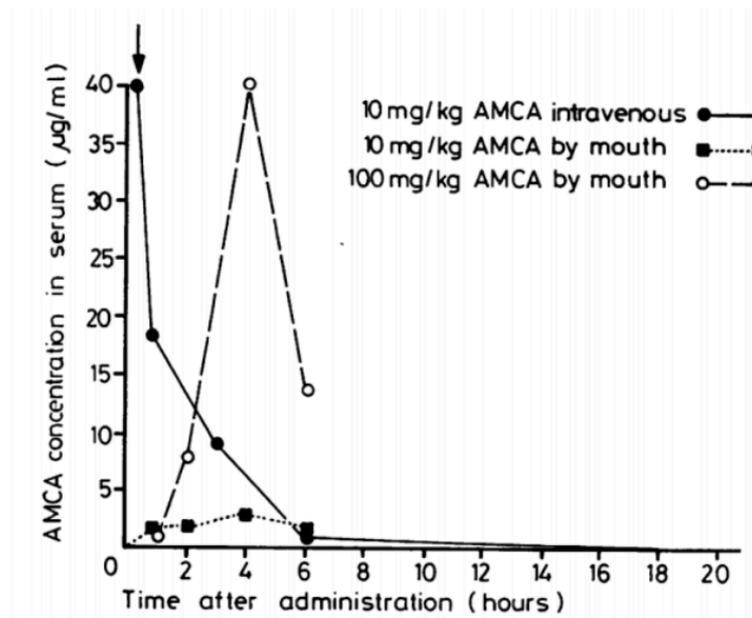


Figure 5 : Concentrations dans le sérum en acide tranexamique après administration de différentes doses par voie intraveineuse ou orale.(12)

L'acide tranexamique est faiblement métabolisé par le foie. Après administration orale, sa biodisponibilité est de 30 à 50 %.(11)

5. Justification de la question de recherche

Ce sujet de thèse fait suite à une consultation de médecine générale dans le cadre de mon apprentissage en médecine ambulatoire. Lors de cette consultation, une jeune femme âgée de 32 ans est venue pour un renouvellement d'ordonnance d'Exacyl® dans la prise en charge de ses ménorragies idiopathiques abondantes. Cette consultation est survenue après la lecture quelques jours plus tôt d'un article scientifique de la revue *Prescrire* qui concluait à une balance bénéfice risque défavorable (faible efficacité pour des effets indésirables parfois très graves d'ordre thrombotique artériel) de cette molécule, notamment dans cette indication. Cette ambivalence a soulevé plusieurs interrogations que j'ai partagé avec mon maître de stage et qui nous a permis de rediscuter avec un œil critique la balance bénéfice risque de l'acide tranexamique dans la prise en charge des ménorragies idiopathiques. Ainsi, les recommandations du CNGOF soutenues par l'avis de la commission de transparence de la HAS, diffèrent des conclusions de la revue *Prescrire*. Face à ce double constat, une rediscutions de la balance bénéfice risque de l'acide tranexamique dans les ménorragies idiopathiques de la femme est primordiale. De ce fait, il est intéressant de se demander : l'acide tranexamique est-il vraiment efficace dans la prise en charge des ménorragies idiopathiques ? Et quels en sont ces effets indésirables graves (surtout thrombotique artériel) recensés à l'échelle nationale et au niveau de la littérature pour les formes orales ?

Ainsi dans cette thèse, après une revue de littérature sur l'efficacité et les effets indésirables thrombotiques et l'analyse des différentes notifications d'effet indésirable à l'échelle nationale de l'acide tranexamique, nous détaillerons la méthodologie et les résultats obtenus dans cette étude. Dans une dernière partie, nous discuterons des résultats et limites de ces derniers.

II. MATÉRIELS ET METHODES

1. Les études cliniques d'efficacité : Revue de littérature

a. Sources d'information

Les recherches ont été effectuées entre le 1^{er} juillet 2019 et le 30 octobre 2019. La principale source d'information interrogée a été le moteur de recherche de la base de données Pubmed.

b. Critères de recherche

L'équation utilisée dans pubmed intégrant les mots clés « tranexamic acid », « menorrhagia » et « clinical research » ont été utilisés pour l'équation booléenne « AND ». Ces termes ont été choisis pour leur correspondance supposée avec l'ensemble de toutes les études ayant traité sur l'acide tranexamique dans les ménorragies.

De plus, nous avons identifié trois groupes de descripteurs MeSH (Medical Subject Headings) pertinents cités au-dessus. À l'intérieur de chaque groupe, les mots-clés ont été reliés par l'opérateur « OR » et chaque groupe a été associé par l'opérateur « AND ».

L'équation a été formulée de la façon suivante :

- Pour les études d'efficacité de l'acide tranexamique :

((("tranexamic acid"[MeSH Terms] OR ("tranexamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields]) AND ("menorrhagia"[MeSH Terms] OR "menorrhagia"[All Fields])) AND ("J Pathol Clin Res"[Journal] OR "Clin Res"[Journal] OR ("clinical"[All Fields] AND "research"[All Fields]) OR "clinical research"[All Fields]))

- Pour les études mettant en exergue l'efficacité de l'acide tranexamique :
(("tranexamic acid"[MeSH Terms] OR ("tranexamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields]) AND efficacy[All Fields]) AND ("menorrhagia"[MeSH Terms] OR "menorrhagia"[All Fields])

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée grâce au logiciel ZOTERO (version Zotero 5.0.57, © 2006-2018).

c. Sélection des études

Une première recherche a été faite, les titres des articles trouvés ont été lus. Les doublons ont ensuite été éliminés. Les résumés des articles ont ensuite été recherchés afin de réaliser une seconde sélection selon les critères d'inclusion suivants :

- études écrites en anglais ou en français
- essais thérapeutiques de préférence randomisés et contrôlés
- textes et résumés accessibles
- incluant ceux de la commission transparence de la HAS notamment et des recommandations du CNGOF de 2008

Nous avons choisi de sélectionner que certaines revues de littérature qui reprennent certaines données intéressantes et naturellement d'exclure les études portant sur l'homme.

d. Évaluation qualitative de la littérature

Pour l'analyse du degré de qualité de chaque étude, il a été évalué grâce à différentes échelles, les critères Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) pour les études descriptives, les critères Effective Practice and Organization of Care (EPOC) pour les essais contrôlés. De ce fait, pour chacun des essais, j'ai relevé les informations suivantes : le nom du ou des premiers auteurs, le pays dans lequel l'étude a été réalisée, la date de publication, la période de réalisation de l'étude, le design de l'étude, la taille de l'échantillon, la

taille des groupes, la moyenne ou médiane d'âge, le critère de jugement principal, les critères d'inclusion principaux, le protocole de l'intervention médicamenteuse, les résultats obtenus en rapport avec les critères de jugement retenus et les limites de l'étude discutées par les auteurs.

e. Évaluation de la qualité méthodologique des essais thérapeutiques

Pour évaluer la qualité méthodologique des essais cliniques, j'ai utilisé le score de Jadad, parfois aussi appelé « *score de qualité d'Oxford* ».

De par le score de Jadad donné à l'étude clinique, on peut avoir une idée de sa fiabilité. De plus, cette évaluation de qualité méthodologique intègre aussi la présence ou non d'une analyse en intention de traiter (ITT).

Ce score s'obtient en répondant à cinq questions :

- 1- L'étude a-t-elle été décrite comme étant randomisée ?
- 2- La randomisation a-t-elle été faite correctement ?
- 3- L'étude a-t-elle été décrite comme étant en double aveugle ?
- 4- Le double aveugle a-t-il été respecté tout au long de l'étude ?
- 5- Y a-t-il des abandons parmi les participants ?

Le score obtenu peut aller de 0 à 5, si le score est de 0, l'essai est de très mauvaise qualité alors que si celui-ci est de 5, l'essai a été mené de façon particulièrement rigoureuse. Une réponse positive pour chaque question donne un point.

f. Analyse quantitative

Pour les essais thérapeutiques, j'ai effectué une analyse des résultats des différents essais.

Pour cela, j'ai calculé pour chaque facteur étudié, le nombre d'étude ayant montré :

- un effet positif et statistiquement significatif de l'intervention de l'Exacyl® dans les ménorragies idiopathiques.
- un effet négatif et statistiquement significatif de l'intervention de l'Exacyl® dans les ménorragies idiopathiques.
- un effet non statistiquement significatif de l'intervention de l'Exacyl® dans les ménorragies idiopathiques.

Pour l'ensemble des résultats, j'ai considéré comme étant la preuve d'un effet statistiquement significatif de l'Exacyl® dans les ménorragies idiopathiques, tous résultats avec une valeur $p < \alpha$ (risque de première espèce) qui a comparé un groupe ayant eu l'intervention à un groupe contrôle.

2. Les études cliniques des effets indésirables : Revue de littérature

a. Sources d'information

Les recherches ont été effectuées entre le 1^{er} mars 2019 et le 31 juillet 2019. Les principales sources d'information interrogées ont été le moteur de recherche de la base de données Pubmed.

b. Critère de recherche

L'équation utilisée dans pubmed intégrant les mots clés « tranexamic acid », « menorrhagia », « side effect » et « thrombosis » ont été utilisés pour l'équation booléenne « AND ». Ces termes ont été choisis pour leur correspondance supposée avec l'ensemble de toutes les études ayant traité sur l'acide tranexamique dans les ménorragies.

De plus, nous avons identifié quatre groupes de descripteur MeSH (Medical Subject Headings) pertinents cités au-dessus. À l'intérieur de chaque groupe, les mots-clés ont été reliés par l'opérateur « OR » et chaque groupe a été associé par l'opérateur « AND ».

L'équation a été formulée de la façon suivante :

```
((("tranexamic acid"[MeSH Terms] OR ("tranexamic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "tranexamic acid"[All Fields]) AND ("menorrhagia"[MeSH Terms] OR "menorrhagia"[All Fields])) AND (side[All Fields] AND effect[All Fields])) AND ("thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis"[All Fields])
```

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée grâce au logiciel ZOTERO (version Zotero 5.0.57, © 2006-2018).

c. Sélection des études

La sélection des études s'est faite selon les critères d'inclusion suivants :

- études écrites en anglais ou en français
- Etudes observationnelles
- Textes et résumés accessibles ayant recensé les effets indésirables ischémiques et thrombo-emboliques.
- Acide tranexamique utilisé dans les ménorragies seulement.

Pour les études des effets indésirables, il a été exclu toute étude autre que thrombo-embolique.

3. Les notifications d'effet indésirable grave de la molécule par l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) :

Un élément majeur que je voulais déterminer dans ma thèse consistait dans le recueil des notifications nationales des effets indésirables graves de nature thrombotique artériel de l'acide tranexamique par voie orale, exclusivement chez la femme.

J'ai d'abord sollicité le centre de pharmacovigilance de Dijon afin d'avoir accès à ces notifications. Malheureusement, ils n'ont pas pu répondre favorablement à ma requête. Suite à cet échec, j'ai eu l'idée de contacter directement l'agence nationale de recueil des effets indésirables des médicaments. Après quelques clics sur internet, je m'aperçois que l'agence qui gère la gestion des effets indésirables à l'échelle nationale est l'ANSM, dont voici l'organigramme :

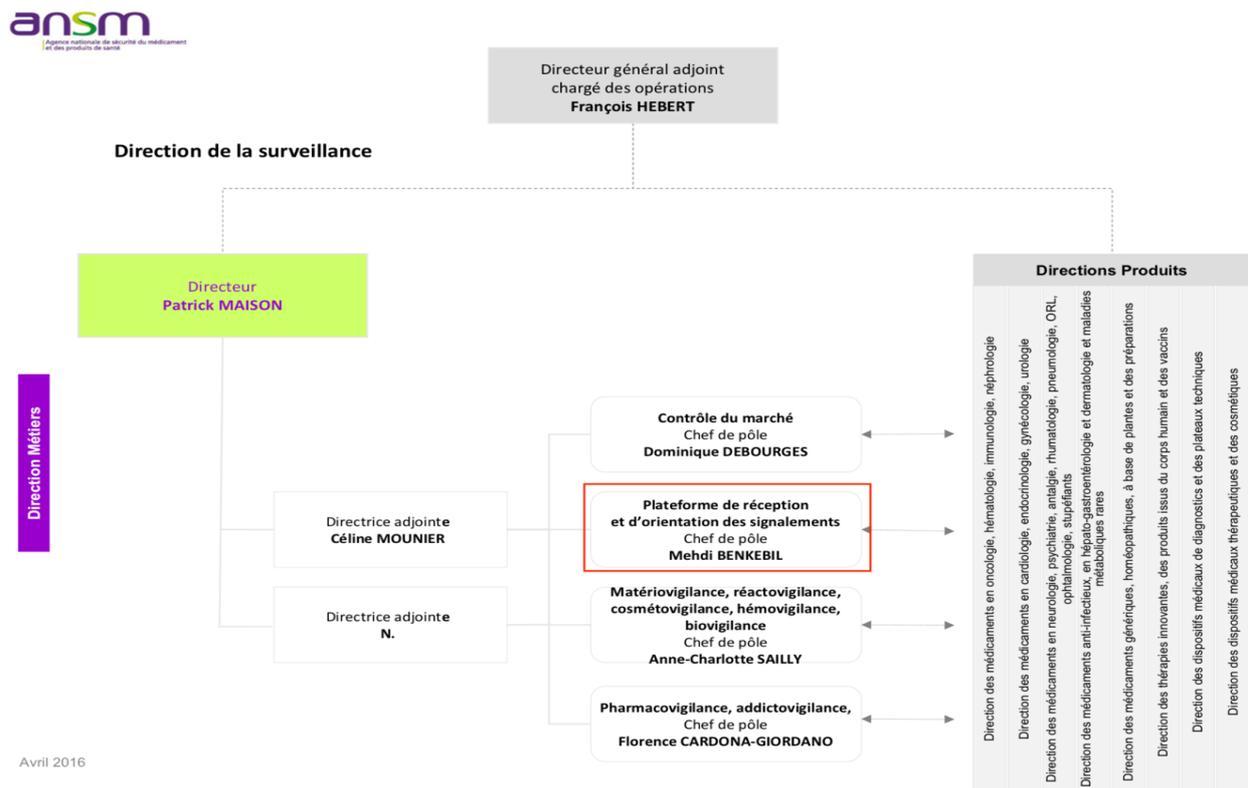


Figure 6 : Organigramme de l'ANSM 2019 (13)

Au mois d'août 2019, j'ai donc contacté l'ANSM qui m'a communiqué le courriel du chef de la plateforme de réception et d'orientation des signalements dirigé par le Docteur Mehdi Benkebil. Après quelques échanges et après lui avoir présenté clairement les objectifs de mon étude, il accepte d'instruire ma demande à leur pôle juridique qui répondra favorablement à ma requête (annexe 1). Après trois semaines, par boîte postale, je reçois l'ensemble des notifications concernant ma demande sus citée.

III. RESULTATS

1. Les études cliniques d'efficacité

Les recherches documentaires réalisées ont permis d'identifier 20 articles dans la base de données PUBMED. Une première sélection s'est faite après lecture des titres et des résumés, elle a permis d'exclure 12 articles. Pour les huit articles restants, ils ont été entièrement lus, cinq articles éligibles ont été sélectionnés correspondant à des essais thérapeutiques dont quatre qui sont des études cliniques et un qui est une méta-analyse. De plus, les cinq articles dûment sélectionnés ont fait l'objet de citation par la commission de transparence de la HAS sur l'Exacyl® lors de leur avis du 12 juin 2013.(4)

2. Détails des caractéristiques des études

- a. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia ; Andersch B, Milsom I, Rybo G. ; *Acta Obstetricia et Gynecologia Scandinavica*.(14)

Cette étude a été publiée en 1988 par l'équipe du Dr Andersch, dans la revue médicale *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. Il s'agit d'un essai clinique de type monocentrique, randomisé et en ouvert. Il a pour objectif de comparer l'efficacité de deux traitements, le flurbiprofène et l'acide tranexamique, chez les femmes avec des ménorragies idiopathiques.

Au sein d'une population suédoise sélectionnée au hasard, 20 femmes ont demandé de l'aide médicale en raison de saignements menstruels abondants, elles ont donc été invitées à participer à cette étude. Après une vérification du critère d'inclusion principal qui est, être une femme atteinte de ménorragies idiopathiques (MBL>80mL), un effectif de 15 femmes a été retenu pour la poursuite de l'étude.

Les 15 femmes âgées de 34 à 49 ans étaient par ailleurs en bonne santé et aucune d'entre elles n'avaient des antécédents ou n'avaient présenté de pathologie pelvienne à en juger par l'examen clinique et gynécologique.

De plus, toutes les femmes ont donné leur consentement éclairé et l'étude a été approuvée par le comité d'éthique médicale de la faculté de médecine de l'université de Göteborg.

Les femmes ont été suivies pendant six cycles menstruels consécutifs en utilisant un plan d'étude croisé (cross-over), avec pour critère principal d'évaluation le volume de sang total lors de pertes menstruelles en millilitre (ml). Pour chaque femme, les deux premiers cycles constituent les cycles de contrôle, puis au cours des quatre cycles suivants, chaque femme se verra attribuer de façon aléatoire soit de l'acide tranexamique par voie orale (1,5 grammes (g) trois fois par jour pendant trois jours et un gramme deux fois par jour les jours quatre et cinq), soit du flurbiprofène (100 milligrammes (mg) deux fois par jour pendant cinq jours).

La perte de sang menstruelle enregistrée au cours de deux cycles de menstruation contrôle est 295 ± 52 ml, ce qui est nettement supérieur à la limite de 80ml par cycle. L'acide tranexamique a fait diminuer les pertes menstruelles de 70ml par rapport au flurbiprofène et de 140ml (soit 47 %) par rapport au contrôle, avec $p < 0.01$ dans les deux cas. Il est intéressant de noter que deux femmes ont noté une perte de sang d'environ 250 ml sans médicament et une réduction de 220 ml a été notée aussi bien sous acide tranexamique que sous flurbiprofène. Cette étude a démontré que l'acide tranexamique réduit de manière statistiquement significative les pertes menstruelles, et est plus efficace que le flurbiprofène.(14)

- b. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. ; Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. *American Journal Obstetrics and Gynecology*.(15)

Cette étude a été réalisée par l'équipe du Dr Milsom et publiée en 1991 dans l'*American Journal Obstetrics and Gynecology*. Il s'agit d'une étude clinique monocentrique, randomisée seulement sur l'acide tranexamique et le flurbiprofène. Elle a pour objectif de mettre en comparaison le flurbiprofène, l'acide tranexamique et un dispositif contraceptif intra-utérin libérant du lévonorgestrel dans le traitement des ménorragies idiopathiques.

Les femmes ont été sélectionnées pour participer à l'étude seulement si elles sont atteintes de ménorragies idiopathiques, avec un volume de saignement supérieur à la normale ($MBL > 80$ ml) pendant les règles. Au total, 35 femmes correspondaient à ce critère, 20 d'entre elles ont reçu le DIU libérant 20 µg de lévonorgestrel par jour pendant 12 mois et les 15 autres ont reçu les deux autres traitements avec un ordre de passage qui s'est fait par randomisation, à raison de 100 mg deux fois par jour pendant cinq jours pour le traitement au flurbiprofène et 1,5 g trois fois par jour pendant trois jours puis 1g deux fois par jour pendant deux jours supplémentaires pour l'acide tranexamique, pendant deux mois. Cette étude clinique a pour critère principal d'évaluation le volume des pertes de sang en ml. Dans la présente étude, chez les 15 femmes traitées ultérieurement avec du flurbiprofène et de l'Acide tranexamique, la perte de sang menstruelle au cours des deux périodes de contrôle était de 295 ± 52 ml et pour les 20 femmes équipées d'un DIU libérant du lévonorgestrel, la perte de sang menstruelle était de $203 \pm 25,2$ ml. Le volume a donc été réduit dans les trois formes de traitement. De plus, la réduction de la perte de sang menstruelle est exprimée en pourcentage de la moyenne de deux cycles de contrôle pour chaque forme de traitement. Pour le flurbiprofène, $20,7\% \pm 9,9\%$, l'acide tranexamique $44,4\% \pm 8,3\%$ et le DIU libérant du lévonorgestrel $81,6\% \pm 4,5\%$ à 3 mois et $95,8\% \pm 1,2\%$ à 12 mois, de réduction de perte de sang menstruelle. La réduction de la perte de sang menstruelle obtenue avec le DIU libérant du lévonorgestrel était supérieure à celle enregistrée avec le flurbiprofène ($p < 0,001$) et l'acide tranexamique ($p < 0,01$). Cette réduction était supérieure pour l'acide tranexamique en comparaison au flurbiprofène ($p < 0,05$). (15)

- c. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. *British Journal Obstetrics and Gynaecology*.(16)

Cette étude a été publiée en 1995 dans le *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* par l'équipe du Dr Preston. Il s'agit d'une étude monocentrique randomisée en double aveugle avec pour objectif de comparer l'efficacité sur les saignements dans le cas des ménorragies idiopathiques de l'acide tranexamique et de la noréthistérone.

À cette époque, la noréthistérone est le traitement le plus prescrit pour les ménorragies au Royaume-Uni, bien que les informations sur l'efficacité de ce traitement dans cette pathologie soient limitées. L'acide tranexamique quant à lui, en Scandinavie, est utilisé en traitement de première ligne, il a notamment fait l'objet de plusieurs études cliniques contrôlées. Les femmes ont finalement été incluses dans la phase de traitement si leur perte menstruelle moyenne sur deux cycles était supérieure à 80 ml par cycle, s'il est démontré qu'elles ovulent (concentration sérique de progestérone dans la phase lutéale supérieure à 9 nmol/l), et si elles se sont conformées au protocole au cours des deux mois de traitement placebo.

Au total, 46 femmes ont été incluses dans cette étude avec une analyse en intention de traiter, les patientes agissent comme leur propre contrôle dans les deux premiers cycles traités par placebo, puis une randomisation se fait permettant d'attribuer à 21 patientes le traitement avec la noréthistérone et à 25 patientes le traitement avec l'acide tranexamique. L'étude a été acceptée par le Comité d'éthique de la Cambridge District Health Authority, toutes les femmes ont donné leur consentement écrit, éclairé et ont accepté de recueillir leur perte menstruelle pour un total de quatre mois.

Le critère principal d'évaluation est le volume des pertes de sang en ml. Les pertes de sang menstruelles ont été mesurées à l'aide de la méthode alcaline à l'hématine. Des évaluations hématologiques ont été effectuées au début et à la fin de l'étude. Des questionnaires ont été fournis pour évaluer les effets secondaires et les patientes ont été invitées à signaler tous les événements indésirables pendant tous les cycles.

L'acide tranexamique a réduit les pertes de sang menstruelles en moyenne de 45 % passant de 175 ml à 97 ml (IC 95 % pour la différence de perte de sang menstruel de 52 à 108 ml, $p < 0,0001$),

la noréthistérone a augmenté la perte sanguine moyenne de 20 %, passant de 173 à 208 ml (IC95% pour la différence de perte de sang menstruelle -64 à 2 ml, $p=0,26$).⁽¹⁶⁾

- d. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. Bonnar J, Sheppard BL. *British Medical Journal*.⁽¹⁷⁾

Cette étude a été publiée en 1996, par l'équipe du Dr Bonnar, dans le *British Medical Journal*. C'est une étude monocentrique randomisée qui a pour objectif de comparer l'efficacité de l'acide méfénamique, l'acide tranexamique et de l'éthamsylate, chez des femmes avec des ménorragies idiopathiques.

Au total, 76 femmes atteintes de saignements utérins anormaux avaient une perte menstruelle moyenne supérieure à 80 ml mesurée sur trois périodes menstruelles consécutives avant traitement ont été incluses dans l'étude avec une analyse en intention de traiter.

L'attribution des différents traitements s'est faite par randomisation, un ordinateur a généré une liste de randomisation qui attribue de façon aléatoire l'un des trois traitements à chaque patiente.

Chaque traitement est pris pendant cinq jours à partir du premier jour des saignements pendant trois périodes menstruelles, 27 patientes ont été affectées à recevoir de l'éthamsylate 500 mg toutes les six heures, 23 patientes recevant de l'acide méfénamique acide à 500 mg toutes les huit heures, et 26 patientes à recevoir de l'acide tranexamique à un g toutes les six heures.

Le critère principal d'évaluation est la mesure du volume des pertes de sang en ml, avec pour critère secondaire, la durée de contrôle des événements. Les patientes ont donné leur consentement éclairé et l'étude a été approuvée par le comité d'éthique hospitalier.

Les 27 patientes traitées avec l'éthamsylate pendant les trois menstruations n'ont eu aucun effet sur le volume de perte de sang. La perte moyenne pendant les trois cycles de menstruation en période de contrôle varie de 157 à 185 ml, et pendant les trois menstruations traitées, de 161 à 185 ml. Chez les 23 patientes traitées avec l'acide méfénamique, la perte menstruelle moyenne dans les cycles de menstruation contrôle allait de 159 à 199 ml et dans les trois cycles de traitement de 138 à 168 ml. Pour finir, les 26 patientes traitées par l'acide tranexamique, la perte menstruelle moyenne au cours des trois cycles de contrôle allait de 143 à 178 ml et pendant le traitement la perte moyenne a baissé à 72-75 ml (soit environ 50 % de volume de perte)

Une amélioration de la dysménorrhée a été rapportée par 4% du groupe éthamsylate, 13 % des patientes du groupe acide méfénamique et 19 % des patientes du groupe acide tranexamique. Il n'y avait pas de modification de la dysménorrhée chez 70% des patientes du groupe éthamsylate, 48 % dans le groupe acide méfénamique 54 % dans le groupe acide tranexamique.

Au total, 18 femmes ont arrêté le traitement au cours de l'étude, 11 avec l'éthamsylate, 3 avec l'acide méfénamique, et 4 avec l'acide tranexamique. Après la fin du premier cycle de traitement, 11 patientes sur les 18 prenant de l'éthamsylate ou de l'acide méfénamique se sont retirés en raison d'une faible efficacité du traitement.(17)

- e. Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*.(18)

Cette étude a été publiée en 1995 par l'équipe du Dr Coulter dans l'*International Journal of Technology Assessment in Health Care*. Il s'agit d'une méta-analyse d'essais randomisés ayant pour objectif de faire une mise au point sur les différents traitements des ménorragies entre 1967 et 1995. Cette étude a examiné l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter les ménorragies dans les soins primaires.

Au total, 31 études ont été recensées et 936 patientes ont été incluses tous traitements confondus. Le critère d'évaluation principal est le volume des pertes de sang menstruelles en ml au sein d'une population de femmes atteintes de ménorragies idiopathiques, c'est-à-dire avec un volume de saignement supérieur à 80 ml par cycle de menstruation.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel diminution de 58.6 %
- Danazol diminution de 49.7 %
- Acide tranexamique diminution de 46.7 %
- Acide méfénamique diminution de 29 %
- Diclofenac diminution de 26.9 %

- Ibuprofène diminution de 16.2 %
 - Ethamsylate diminution de 13.1 %
 - Noréthistérone augmentation de 3.6 %, du volume de perte de sang lors du traitement.
- (18)

3. Qualités méthodologiques

La qualité méthodologique des différentes études a été évaluée par le score de Jadad, parfois aussi appelé « *score de qualité d'Oxford* ». (2)

Ce score s'obtient en évaluant les critères suivants (2) :

- La randomisation
- La description et adéquation de cette randomisation
- Le présence de double aveugle
- Le double aveugle maintenu et respecté tout au long de l'étude
- Les abandons durant l'étude

De plus, l'évaluation de la qualité méthodologique d'une étude clinique se fait aussi à la présence ou non d'une analyse en intention de traiter (ITT)

| Référence | Randomisation | Randomisation décrite et adéquate | Double aveugle | Double aveugle respecté | Abandon durant l' étude | Score de JADAD | Analyse en intention de traiter | Qualité méthodologique |
|---------------|---------------|-----------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------------|------------------------|
| Andersch 1988 | Oui | Oui | Non | Non | Non | 3 | Oui | Moyenne |
| Milson 1991 | Oui | Oui | Non | Non | Oui | 2 | Douteux | Très faible |
| Preston 1995 | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 5 | Oui | Très forte |
| Bonnar 1996 | Oui | Oui | Non | Non | Non | 3 | Oui | Moyenne |

Tableau I : Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques d'efficacité

Seule l'étude du Dr Preston présente une qualité méthodologique très forte avec un score de JADAD maximal. La randomisation est clairement décrite et en adéquation avec l'essai, le double aveugle est respecté et maintenu tout au long de l'étude et une analyse en intention de traiter est réalisée. L'étude du Dr Milson est celle qui présente la qualité méthodologique la plus faible. Il n'y a eu aucun aveugle, avec un nombre important d'abandon durant l'étude et l'analyse en intention de traiter n'est pas formulée. Dans les études du Dr Andersch et du Dr Bonnar, nous notons une qualité méthodologique moyenne, les études ont été menées sans double aveugle mais avec une analyse en intention de traiter clairement formulée. On recense aucun abandon durant ces études.

De plus, les quatre études ont été randomisées, avec deux méthodes utilisées. La première avec un ordinateur qui a généré une liste de randomisation qui attribue de façon aléatoire l'un des traitements à chaque patiente. La seconde consiste à utiliser des enveloppes scellées attribuant à la patiente son affectation.

4. Les études mettant en exergue l'efficacité de l'acide tranexamique

Les recommandations du CNGOF de 2008 (3) font suite à plusieurs publications comparant l'efficacité des différents moyens thérapeutiques dans les ménorragies idiopathiques : focus sur les différents moyens thérapeutiques au sein de revues de littérature.

- a. Guidelines for the management of menometrorrhagia, in women with and without pregnancy intention: hierarchy of therapies. H. Roman, C. Loisel, L. Puscasiu, L. Sentilhes, L. Marpeau. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*.(19)

Cet article a été publié en décembre 2008 dans le *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* par l'équipe du Dr Roman. Il s'agit d'une revue de littérature qui reprend la hiérarchisation des stratégies thérapeutiques pour les ménométrorragies avec ou sans désir de grossesse.

Dans le cas du traitement par DIU au lévonorgestrel, celui-ci a réduit de manière statistiquement significative les ménorragies chez 71 à 96 % des femmes traitées, avec une efficacité complète obtenue au bout de six mois, et a permis d'éviter une hystérectomie chez 64 % des femmes contre 14 % des femmes dans le groupe contrôle. Dans le cas du traitement aux contraceptifs oraux oestro-progestatifs, il réduit les ménorragies chez la moitié des femmes après deux cycles d'utilisation à la dose de 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel. En comparaison avec le DIU au lévonorgestrel, les contraceptifs oraux présentent une qualité de vie inférieure avec un coût du traitement supérieur. Dans le cas du traitement aux contraceptifs oraux macroprogestatifs administrés par voie orale durant la phase lutéale du cycle, celui-ci est moins efficace que le DIU au lévonorgestrel, au Danazol et à l'acide tranexamique dans cette indication. Lorsqu'il est administré de manière cyclique, on observe une efficacité comparable au DIU au lévonorgestrel mais avec un taux d'effet secondaire légèrement supérieur.

Concernant l'acide tranexamique, il a permis après une année de suivi la réduction des pertes sanguines dans la moitié des cas à raison de deux à 4,5 g par jour pendant une durée de trois à cinq jours durant les menstruations. L'acide tranexamique est un traitement avec une efficacité

significativement supérieure à celle du placebo et des progestatifs de synthèse administrés durant la phase lutéale. En comparaison au traitement avec le DIU au lévonorgestrel, l'acide tranexamique présente un total d'années de qualité de vie inférieur pour un coût total de traitement élevé.(19)

5. Les études cliniques reprenant les effets indésirables de l'acide tranexamique

- a. Sur quels arguments se basent la revue *Prescrire* pour condamner l'acide tranexamique dans les ménorragies idiopathiques ?

Prescrire est une revue médicale française lancée en 1975, elle est réputée pour son indépendance et traite de l'actualité des maladies, des médicaments et des techniques médicales (20). De par ses publications, elle dénonce régulièrement des traitements dont les balances bénéfiques risques sont défavorables ou dont les effets sont dangereux.

Dans notre cas, la revue de médecine générale se base essentiellement sur un article, « Central retinal artery occlusion in a 30 year old woman taking tranexamic acid » du *BMJ Case Reports* publié en juillet 2007 par l'équipe du Dr Wijetilleka (21).

Cet article reprend l'histoire d'une jeune femme de 30 ans qui a présenté une occlusion de l'artère centrale de la rétine après un traitement quelques jours plus tôt par de l'acide tranexamique à raison de un gramme trois fois par jour pour des ménorragies idiopathiques. Au niveau de son histoire clinique oculaire, la patiente constate en se réveillant, une perte de vision brutale décrite comme indolore avec une absence de perception lumineuse de l'œil gauche. La patiente ne présente aucun autre symptôme (absence de céphalée, de prodrome, d'hypertension artérielle, de déficit neurologique...)

Après une consultation chez un ophtalmologue en urgence, ce dernier met en évidence l'occlusion de l'artère centrale de la rétine.

Un bilan étiologique complet de la patiente a été pratiqué incluant :

- Un interrogatoire qui révèle l'absence d'autre prise médicamenteuse, aucun antécédent personnel médical, aucun facteur de risque cardio-vasculaire (absence de tabac...), aucun contexte de post partum, aucun antécédent familial particulier, notamment pas d'antécédent de pathologie de coagulation ni d'antécédent oculaire en particulier.
- La pression artérielle est normale, avec aucune particularité à l'examen clinique.

Des examens complémentaires à visée étiologique suivants sont réalisés et présentent des résultats normaux :

- La Numération Formule Sanguine (NFS)
- Le bilan rénal
- La Vitesse de Sédimentation (VS)/Protéine C Réactive (CRP)
- L'Electrophorèse des Protéines Plasmatiques (EPP)
- Le bilan auto-immun incluant les anticorps spécifiques du Syndrome des AntiPhosphoLipides (SAPL)
- L'holter EléctroCardioGramme (ECG)
- Le doppler carotidien
- Le scanner cérébral et orbitaire

Des avis spécialisés ont été demandés auprès de médecin interniste et hématologue n'ayant pas retrouvé de pathologie systémique, d'anomalie hématologique et notamment l'absence :

- De pathologie néoplasique
- D'hyper-homocystéinémie, homocystinurie, thrombophilie biologique
- De Purpura Thrombotique Thrombocytopenique (PTT)
- D'artérite à cellule géante
- D'endocardite infectieuse, de valvulopathie
- D'argument en faveur d'une embolie septique et embolie graisseuse

L'évolution oculaire gauche a été défavorable malgré un traitement ophtalmologique optimal. Un traitement par aspirine et l'arrêt définitif de l'acide tranexamique ont été décidés. Suite à cet événement, il a été émis de nombreuses hypothèses notamment que de par son mode d'action, l'acide tranexamique pouvait être impliqué dans d'autres pathologies ischémiques de type Accident Vasculaire Cérébral (AVC), Syndrome Coronarien Aigu (SCA), ou maladie thrombo-embolique veineuse. (21)

6. Des études cliniques concernant les effets indésirables de l'acide tranexamique : Revue de littérature

- a. 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. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. *BJOG: an international Journal of Obstetrics & Gynaecology*.(22)

Cette étude a été publiée en novembre 2008, par l'équipe du Dr Sundstrom dans le *BJOG: an international Journal of Obstetrics & Gynaecology*. C'est une étude cas-témoins qui a pour objectif de déterminer s'il existe une relation de causalité entre l'exposition à l'acide tranexamique et le risque thrombo-embolique veineux exclusivement chez les femmes porteuses de ménorragies.

La méthodologie consistait à analyser les données de la General Practice Research Database (GPRD), cette base de données anonyme est un service de recherche observationnelle et interventionnelle qui relève du ministère de la Santé du Royaume-Uni, contenant 4% de la population britannique. La GPRD contient des données sur les maladies, les antécédents, les symptômes, les médicaments prescrits en cours et/ou arrêtés et certaines données du mode de vie des personnes.

L'étude a inclus de manière rétrospective des femmes âgées de 15 à 50 ans porteuses de ménorragies. Ces femmes ont été suivies de 1992 à 1998 afin de surveiller la survenue d'une Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV).

Pour limiter les facteurs de confusion et afin d'apprécier réellement l'effet de l'acide tranexamique sur la survenue de MTEV, les femmes porteuses des facteurs de risque suivants ont été exclues de l'étude :

- Antécédant de MTEV
- Récent traumatisme
- Chirurgie dans les 42 jours avant l'évènement
- Cancer dans les 90 jours avant et après l'évènement
- Lupus Érythémateux Aigu Disséminé (LEAD)
- Maladie inflammatoire type Sclérose En Plaque (SEP)
- Maladie de Crohn
- Grossesse dans les 42 jours avant l'évènement,
- Présence d'une contraception hormonale

Et on fait l'objet d'une analyse statistique multivariée réajustée à plusieurs facteurs de confusion potentiels (IMC, tabagisme, diabète, insuffisance rénale, ...).

Au total, 122 237 femmes étaient porteuses de ménorragies dont, 134 cas de MTEV affiliés à 552 témoins, éligibles à l'étude. Parmi les 134 cas seulement trois ont été exposés à l'acide tranexamique, et parmi les 552 témoins, quatre ont été exposés à ce dernier. L'odds ratio ajusté également appelé le rapport des chances, dans notre étude, de survenue de MTEV sous acide tranexamique, a été estimé à 3,2 valeur non significative, avec un IC 95 % (0.65-15.78).

À noter que l'acide méfénamique et la noréthistérone augmentent de manière statistiquement significative le risque MTEV avec un Odd Ratio (OR) ajusté de 5.54 avec IC95 % (2.13-14.40) pour l'acide méfénamique et un OR ajusté de 2.41 avec IC95 % (1.00-5.78) pour la noréthistérone. L'étude présente une faible puissance (45%) rendant l'analyse des résultats obtenus pour l'acide tranexamique peu interprétable.(22)

- b. Ischaemic stroke following tranexamic acid in young patients carrying heterozygosity of MTHFR C677T. Katuscia Nardi, Giordana Pelone, Michelangelo Bartolo. *Annals of Clinical Biochemistry : International Journal of Laboratory Medicine*. (23)

Cette étude a été publiée en septembre 2008, par l'équipe du Dr N. Katuscia, dans l' *Annals of Clinical Biochemistry : International Journal of Laboratory Medicine*. Cette étude a pour

objectif de rapporter une nouvelle manifestation d'un AVC ischémique consécutif à l'administration d'un agent antifibrinolytique (l'acide tranexamique) dans le cadre de troubles gynécologiques hémorragiques.

De nombreuses études présentes dans la littérature, ont montré une augmentation du risque de thrombose artérielle en lien avec une hyperhomocystéinémie induite par une variante génique pour la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) T677T. Cette enzyme serait impliquée dans la régulation de la tonicité vasculaire à l'échelle de l'endothélium vasculaire, dans l'inflammation et l'homéostasie vasculaire. (26)

L'étude incluait deux jeunes femmes de moins de 50 ans qui avaient développé un AVC ischémique, porteuses pour les deux pour le gène MTHFR en position 677, d'un remplacement d'une cytosine par une thymine.

Le premier cas présente une femme de 44 ans avec une hémiparésie gauche associée à une dysarthrie et à une anosognosie. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a été en faveur d'un AVC ischémique fronto-temporal droit en lien avec une sub-occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite. Le second cas, présente une femme de 49 ans avec une hémiparésie droite et une aphasie. L'IRM cérébrale réalisée a été en faveur d'un AVC capsulaire gauche.

Dans les deux cas, des examens complémentaires ont été réalisés afin d'éliminer un certains nombres de causes secondaires :

- Pas d'antécédent familiaux de maladie trombo-embolique
- Pas d'HyperTension Artérielle (HTA), de diabète, de dyslipidémie
- Pas de thrombophilie
- Pas d'hyperhomocystéinémie
- Folates et vitamine B12 normaux

Avec un certain nombre de paramètres normaux :

- Bilan biologique standard
- Analyses urinaires
- Echocardiographie Trans Thoracique et Trans Oesophagienne
- Holter ECG

De plus, dans le premier cas la patiente présente des migraines avec aura et dans le second cas sans aura, mais dans les deux cas l'AVC n'est pas survenu dans un contexte migraineux, avec absence de migraine depuis plus d'un mois. Les deux cas présentent un récent contexte de

ménométrorragie en lien avec un curetage de l'endomètre, ayant conduit à l'administration d'acide tranexamique à raison de 500mg par jour pendant trois jours. Aucune autre prise médicamenteuse n'a été signalée.

Pour finir, une étude génétique a été réalisée dans les deux cas ne retrouvant pas de mutation impliquée dans les thrombophilies II et V Leiden, mais il a été retrouvé dans les deux cas la même variante génique MTHFR T677T, avec une cytosine remplacée par une thymine.(23)

7. Les autres cas dans la littérature incriminant l'acide tranexamique dans la survenue d'accident ischémique.

- a. Tranexamic acid, intrauterine contraceptive devices and fatal cerebral arterial thrombosis. Case report. Agnelli G, Gresele P, De Cunto M, Gallai V, Nenci GG. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*.(24)

Cette étude a été publiée en août 1982 dans le *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, par l'équipe du Dr G. Agnelli. Elle relate l'histoire clinique d'une jeune femme de 26 ans qui a présenté un AVC massif léthal. La jeune femme avait une absence d'antécédent :

- De diabète
- De dyslipidémie
- D'HTA
- De tabagisme actif
- D'histoire thrombophilie dans la famille. De plus, elle a présenté deux grossesses non compliquées.

Cette patiente, 40 jours avant son hospitalisation, a mis en place par l'intermédiaire de son gynécologue un DIU au cuivre. S'en est suivi des ménorragies. Son gynécologue a alors installé un traitement par acide tranexamique à raison de 1,5 g par jour dont la durée n'a pas été recensée. Malgré la mise en place de ce traitement, les ménorragies ont persisté, le gynécologue décide de retirer le DIU au cuivre et ainsi de poursuivre le traitement par l'acide tranexamique devant la persistance de quelques ménorragies. Quelques heures avant son hospitalisation la patiente a présenté une hémiparésie du côté gauche avec une dysarthrie, des vomissements et un syndrome

confusionnel. Lors de son hospitalisation, la tomodensitométrie a montré une occlusion de l'artère carotidienne interne droite juste en amont du sinus caverneux. Au cours de son hospitalisation, la patiente va se dégrader, entrer en coma profond, puis décéder six jours plus tard.(24)

b. Tranexamic acid and intracranial thrombosis. E. Rydin, P.O. Lundberg. *The Lancet*.(25)

Cette étude a été publiée en juillet 1976 dans la revue médicale *The Lancet*, par le Dr E. Rydin. Elle relate l'histoire clinique de deux jeunes femmes ayant fait un AVC alors qu'elles étaient sous acide tranexamique dans le cas de ménorragies idiopathiques.

Le premier cas, est une femme de 31 ans, en bonne santé, traitée pour des ménorragies avec anémie sévère à raison de trois à 4,5 g par jour en période menstruelle. Elle était traitée à la mi juin par des cyclines dans le cadre de bronchites. Cette patiente a débuté son traitement par acide tranexamique le 18 juin de la même année associé à son antibiotique. Le 20 juin, elle présente une faiblesse de son hémicorps gauche résolutive spontanément après quelques minutes. Quelques jours plus tard, elle présente un déficit hémicorporel gauche qui a bien régressé à son entrée à l'hôpital. Lors de son hospitalisation, une imagerie carotidienne a montré un défaut de circulation dans les territoires postérieurs de l'artère carotidienne moyenne. Le bilan biologique était globalement normal avec une petite ascension plaquettaire. Un retour à l'état antérieur a été constaté au bout d'un mois avec une régression de la thrombocytose possiblement induite par l'épisode infectieux.

Le second cas présente une femme de 32 ans, migraineuse depuis la puberté mais avec une bonne santé générale. Elle ne présente aucun antécédent en particulier. Cette patiente reçoit depuis un an un traitement par acide tranexamique à raison de 0,5 à un g par jour pour des ménorragies en période menstruelle. La patiente aurait présenté brutalement, en milieu de cycle, la nuit, des céphalées violentes associées à un déficit hémicorporel gauche couplé à une hémianopsie gauche. Une imagerie carotidienne a révélé une thrombose de la cérébrale postérieure. Le bilan biologique était globalement normal avec une petite ascension plaquettaire. Une réévaluation quelques jours plus tard a montré une amélioration clinique mais des séquelles à type de faiblesse hémicorporelle gauche, une dysarthrie et aucune amélioration concernant l'hémianopsie gauche. La numération plaquettaire est redevenue normale.(25)

- c. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding : efficacy and safety. H. Leminen, R. Hurskainen. *International journal of women's Health*.(26)

Cet article est une revue de littérature publiée dans l'*International journal of women's Health* en août 2012. En plus de reprendre les essais cliniques randomisés témoignant de l'efficacité significative de l'acide tranexamique dans la prise en charge des ménorragies idiopathiques, il reprend des données statistiques sur les événements indésirables.

Déjà, aucun essai clinique n'a recensé d'évènement indésirable grave ou de nature thrombotique. En ce qui concerne le suivi des évènements indésirables au long cours, dans une première étude, 723 femmes ont été suivies pendant 27 cycles menstruels et aucun évènement de nature thrombotique n'a été décelé.

Une autre étude basée sur la revue cochrane, qui a été réalisée dans les années 2000, incluant 2500 femmes, n'a pas non plus recensé d'évènement indésirable d'ordre thrombotique.

Enfin, dans une autre étude de population de 19 années de suivi, incluant 238 000 femmes par an en moyenne traitées par acide tranexamique, il n'y a pas eu de majoration du risque thrombo-embolique dans le groupe acide tranexamique.(26)

8. L'ensemble des notifications d'effet indésirable de l'acide tranexamique recensées par l'ANSM

Un élément majeur que je voulais déterminer dans ma thèse consistait dans le recueil des notifications des effets indésirables graves, surtout thrombotiques artériels, de l'acide tranexamique utilisé par voie orale chez la femme seulement, à l'échelle nationale. Je me suis intéressé uniquement à ces types d'évènements cardiovasculaires tout simplement car la revue prescrire a émis des mises en garde uniquement sur ceux-là.

Au total 26 notifications sur la période allant de 1993 à 2019 ont été recensées par l'ANSM. Celles-ci ont été organisées sous forme de tableau (Annexe 1), incluant un certain nombre

de précisions. Il faut préciser que l'indication d'utilisation de l'acide tranexamique n'était pas mentionnée, et que la plupart des femmes ayant plus de 50 ans devaient recevoir cette molécule pour une autre indication que des ménorragies idiopathiques, étant donné la définition même de ces dernières.

Le tableau comporte 10 colonnes, chacune d'entre elles correspondant en l'identification du cas anonymisé allant de 1 à 26, puis le sexe (en l'occurrence ici toujours féminin), l'âge de survenue de l'effet indésirable grave, le caractère grave (ici toujours grave étant donné les modalités de la recherche initiale), les médicaments qui étaient en cours à ce moment là, la voie d'administration (toujours orale), la durée depuis laquelle la patiente est traitée par acide tranexamique lors de la survenue de l'effet indésirable, la nature de l'effet indésirable déclaré, et enfin l'évolution de l'effet indésirable (guérison sans séquelle (A), guérison avec séquelle (B), effet ayant pu entraîner le décès (C), décès dû à l'effet (D), guérison en cours (E), sujet non encore rétabli (F), décès sans rapport avec l'effet (N), inconnu (U), et fatal (X)). Ainsi, à chaque cas ils ont fait correspondre les données des colonnes. Une fois imprégné des modalités de fonctionnement du tableau, j'ai essayé d'en faire ressortir quelques éléments pertinents. J'ai jugé utile de décrire les résultats selon une dichotomie d'âge à savoir avant et après 50 ans, afin d'apprécier un peu plus la gravité potentielle de la molécule, et par connaissance qu'après 50 ans les événements cardio-vasculaires sont sûrement polyfactoriels et très peu de prescriptions sont en lien avec des ménorragies idiopathiques.

Tout d'abord, l'âge des femmes notifiées va de 23 ans à 91 ans. Les femmes de 50 ans ou moins sont au nombre de 14 (soit 53,8 %), les femmes de plus de 50 ans au nombre de 10 (soit 38,5 %), pour deux d'entre elles l'âge de survenue n'était pas spécifié. Ainsi, la majorité des femmes concernées sont jeunes. De plus, les durées depuis lesquelles les patientes étaient exposées à l'acide tranexamique varient de un jour à quatre ans, mais la plupart des délais d'exposition sont relativement récent. Ainsi, 14 cas notifiés prenaient la molécule depuis moins d'un mois, quatre entre un mois et un an, deux depuis plus d'un an, et six cas où cette donnée n'était pas mentionnée. Ainsi les durées d'exposition notifiées sont pour la majorité récentes.

Ensuite, tous les effets indésirables graves recensés sont tous de type thrombotique artériel (un seul état de mal épileptique mais dans un contexte d'AVC donc difficile de faire la part des choses). Ils sont de trois types : AVC (incluant AVC ischémique, thrombophlébite cérébrale, accident ischémique oculaire), syndromes coronariens aigus, et colite ischémique.

J'ai ensuite dénombré sur les 26 notifications 19 AVC (15 AVC ischémiques, 3 thrombophlébites cérébrales, et 1 amaurose fugace), six syndromes coronariens, et une colite ischémique.

Parmi les 19 AVC, 10 sont survenus avant 50 ans, pour les six syndromes coronariens il y a égalité parfaite dans ces deux classes d'âge, et la seule colite ischémique notifiée correspond à une jeune femme de 47 ans. Enfin, parmi ces évènements thrombotiques graves, j'ai cherché à en apprécier leur évolution toujours selon la dichotomie d'âge. Ainsi, concernant les AVC, il y a eu un décès chez une femme de 37 ans, six guérisons sans séquelles, 10 cas où des séquelles neurologiques ont été recensées (cinq avant 50 ans, quatre après 50 ans, et un cas avec séquelle dont l'âge n'a pas été précisé), et deux cas où l'évolution n'a pas été précisée.

Concernant les syndromes coronariens, il n'y a pas eu de décès, quatre d'entre elles ont pu guérir sans séquelles, et deux d'entre elles ont gardé des séquelles cardiaques (1 avant 50 ans et 1 après 50 ans). La colite ischémique a pu guérir sans séquelle. (annexe 1)

IV. DISCUSSION

Les études d'efficacité portaient sur quatre essais cliniques randomisés (14)(15)(16)(17) et une méta-analyse d'essais cliniques randomisés (18). Ces essais cliniques étaient globalement de qualité méthodologique satisfaisante à en croire le score de Jadad (2) attribué à chacun. L'ensemble des études cliniques ont montré une efficacité significative de l'acide tranexamique dans la prise en charge des ménorragies idiopathiques, avec une baisse en moyenne de 45 % du volume de perte menstruelle. Plus de 90 % des pertes de sang menstruelles se sont produites les trois premiers jours de la menstruation. D'un point de vue qualitatif, bien qu'il semble dépourvu d'action réductrice de la dysménorrhée, l'acide tranexamique a amélioré la qualité de vie chez 80 % des femmes selon une étude, et semble diminuer le risque d'hystérectomie. (16)

L'acide tranexamique s'est également révélé plus efficace que les AINS et les macroprogestatifs (noréthistérone) (15). Mais il s'est montré systématiquement inférieur au DIU au lévonorgestrel. Ce dernier était la seule forme de traitement permettant de réduire la perte de sang menstruelle moyenne en dessous de 80 ml par menstruation et à 1 an certaines études ont montré une baisse de volume avoisinant les 100 % avec une amélioration considérable de la qualité de vie des femmes. Les macroprogestatifs se sont révélés efficaces qu'en cas d'utilisation selon un mode cyclique. (15)

L'impact pharmaco-économique de l'acide tranexamique est satisfaisant et est supérieur aux AINS mais nettement inférieur au DIU au lévonorgestrel. Ce dernier présente un impact pharmaco-économique moindre, avec un coût inférieur à tous les traitements médicaux et chirurgicaux pour un total d'années de qualité de vie supérieur. Pour toutes ces raisons, ce traitement est à proposer en première intention dans les ménorragies idiopathiques dans un contexte de désir non immédiat de grossesse. Lorsque celui-ci n'est pas utilisable, les moyens thérapeutiques restants demeurent très limités. L'acide tranexamique semble alors incontournable à la vue de son efficacité très supérieure aux AINS.(4)

Concernant les études d'effet indésirable (22)(23)(24)(25)(26), il faut d'abord noter que l'ensemble des études cliniques n'ont pas recensé d'évènement indésirable grave.

On peut aussi noter qu'il n'était pas possible de conclure sur le risque thrombo-embolique veineux étant donné la faible puissance de l'étude.(22)

L'ensemble des cas de thrombose artérielle recensés dans la littérature ont bien été posés, sont survenus peu de temps après ou cours d'un traitement par acide tranexamique, et les auteurs ont eu la volonté de réaliser un bilan étiologique large étant donné la jeunesse des cas. Cela a permis d'éliminer un nombre important de causes secondaires classiques, et de ce fait d'apprécier les facteurs de confusion. On a pu ainsi mettre en évidence un cas d'occlusion d'artère centrale de la rétine chez une patiente de 30 ans et cinq cas d'AVC ischémiques (31, 32, 44 et 49 ans). Le pronostic oculaire a été défavorable, et pour les cinq AVC, un a été fatal chez une jeune femme de 26 ans, et les quatre autres les séquelles au long terme n'ont pas été clairement mentionnées.(21)

Ce qui n'était pas le cas avec les notifications de l'ANSM qui étaient seulement au nombre de 26. Les facteurs de risque cardiovasculaires n'étaient pas mentionnés engendrant un biais de confusion (surtout aux alentours de 50 ans et après). Les posologies n'étaient pas indiquées non plus, rendant l'évaluation d'un mésusage infaisable. Et surtout, il existe aussi un biais de notification qui vient aggraver l'interprétation de ces données et expliquer le faible nombre de notifications. En effet, la volonté de notifier peut être influencée par la connaissance du protocole de notification à l'ANSM pas forcément connu de tous, par l'âge des patientes au moment de l'effet indésirable (54 % des notifications avaient moins de 50 ans), par la date depuis laquelle les patientes sont exposées à la molécule (18 cas prenaient la molécule depuis moins de trois mois), par la capacité du praticien à évoquer une iatrogénie, ...

Ces notifications ANSM (annexe 1) étaient toutes de type thrombotique artériel, et comprenaient 19 AVC, six syndromes coronariens aigus et une colite ischémique. La majorité des AVC déclarés étaient jeunes (10 avant 50 ans). Leur évolution a parfois été grave puisqu'il y a eu un décès par AVC chez une femme de 37 ans, 10 cas où des séquelles neurologiques ont été recensées dont 5 avant 50 ans. Deux cas de SCA ont gardé des séquelles cardiaques dont un avant 50 ans.

La plupart des cas notifiés et publiés sont très inquiétants et nous poussent à nous interroger. Le principe de précaution utilisé par la revue prescrire et en Grande Bretagne est donc humainement compréhensible, bien que l'étude analytique qui a été menée (26), n'a pas retrouvé de majoration du risque thrombotique artériel sous acide tranexamique. Il serait intéressant de faire d'autres études analytiques afin de voir s'il y a une concordance de résultat d'une part, et aussi de comparer le risque thrombo-embolique artériel de la molécule avec les autres moyens thérapeutiques couramment utilisés et dont on connaît leur effet pourvoyeur de thromboses : la contraception

hormonale et les AINS. Cela permettrait éventuellement de nuancer les propos de la revue *Prescrire* sur des données comparatives. A ce jour, nous ne pouvons qu'encourager à la réalisation d'études analytiques, et à informer les patientes et les médecins prescripteurs des risques encourus (au moyens de lettres diffusées par l'ANSM par exemple, qui permettraient notamment de diminuer le biais de notification).

Il faut ajouter que les indications de prescription de l'acide tranexamique pour les notifications ANSM n'étaient pas mentionnées. Les femmes âgées de plus de 50 ans n'ont probablement pas reçu la molécule pour des ménorragies idiopathiques étant donné leur définition. Cette indication a été probablement plus fréquente avant 50 ans.

Il faudrait également voir s'il est possible de contacter les 10 cas d'accident vasculaires cérébraux avant 50 ans recensés par l'ANSM afin de voir s'il existe un lien ethnique entre ces femmes et pourquoi pas, si cela est possible, rechercher la variante génétique en position 677 du gène de la MTHFR (en alternative, un dosage de l'homocystéine sanguine) et la recherche de présence de migraine par un interrogatoire. Si des liens sont trouvés entre ces éléments, un test génétique ou à défaut un dosage de l'homocystéine sanguine pourrait être proposé avant l'initiation du traitement (en analogie avec la recherche de HLA-B*1502 chez les asiatiques avant l'initiation d'un traitement par carbamazépine).

Il paraît également légitime d'utiliser l'acide tranexamique avec prudence chez les patientes migraineuses en général, ou présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires et de rechercher également une thrombocytose avant l'initiation du traitement qui pousserait à ne pas prescrire la molécule.

Au vu de toutes ces données, il n'est pas impossible que la fibrinolyse ait un rôle dans l'homéostasie vasculaire en empêchant la survenue d'AVC.

V. CONCLUSION

L'acide tranexamique est une molécule efficace dans la prise en charge des ménorragies idiopathiques. Il diminue le volume des ménorragies d'environ 45 % et améliore la qualité de vie des femmes.

Cependant, le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est de très loin le moyen thérapeutique le plus efficace et celui qui a le meilleur impact pharmaco-économique.

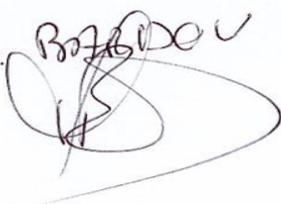
Il existe des cas isolés suspects d'accident vasculaire artériel sous acide tranexamique à la fois à l'échelle nationale et dans la littérature. La position de la revue *Prescrire* peut se défendre, humainement il n'est pas licite de faire courir un risque grave voire mortel pour une pathologie bénigne. Une étude analytique a été menée et n'a pas retrouvé de majoration du risque thrombotique artériel sous acide tranexamique. Devant l'absence d'alternative efficace en cas de désir de grossesse ou de contre-indication aux traitements hormonaux, l'acide tranexamique semble être incontournable, devant les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une information aux patientes des risques encourus est nécessaire avant toutes décisions de prescription. La présence de facteurs de risque cardiovasculaires est à prendre en compte et un bon respect des contre-indications d'utilisation de l'acide tranexamique est nécessaire.

Il est donc possible que la fibrinolyse ait un rôle protecteur dans la survenue d'accident thrombotique artériel, notamment avec les accidents vasculaires cérébraux.

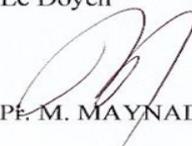
Eliminer une thrombocytose avant sa mise en place est souhaitable.

Un lien mériterait d'être exploré entre le gène codant pour le méthylène tétra hydro-folate réductase (en position 677 variante TT), l'hyper homo-cystéinémie, la présence de migraine et la survenue d'accident vasculaire sous acide tranexamique.

Le Président du jury,

Pr. 

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 15 NOVEMBRE 2013
Le Doyen


P. M. MAYNADIÉ

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Les Ménorragies fonctionnelles ou idiopathiques [en ligne]. Dictionnaire Français du Médicament. [Disponible sur: <http://www.esculape.com/gynecologie/menorragies.html> (consulté le 18 nov 2019)]
2. HAS : État des lieux : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [en ligne]. [Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf (consulté le 18 nov 2019)]
3. CNGOF : Recommandations pour la pratique clinique, prise en charge des ménométrorragies en préménopause. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2008;34(5):513
4. HAS Commission de la transparence, Avis, 12 juin 2013, EXACYL [en ligne]. [Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12342_EXACYL_avis2_RI_reevalSMR_CT12342.pdf (consulté le 21 nov 2019)].
5. CNGOF. Le cycle menstruel [en ligne]. [Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiques-de-presse/103-le-cycle-menstruel> (consulté le 18 nov 2019)].
6. Graesslin O, Derniaux E. Hémorragies utérines fonctionnelles ou ménorragies idiopathiques. Traitement médical : modalités, efficacité, complications. [en ligne]. 5 déc 2008; [Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/195005> (consulté le 21 nov 2019)]
7. CNGOF : Hémorragies génitale chez la femme [en ligne]. [Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item243/site/html/cours.pdf> (consulté le 18 nov 2019)].
8. Cycle menstruel. Wikipédia [en ligne], 2019 [Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cycle_menstruel&oldid=161194748 (consulté le 21 nov 2019)].

9. Sitbon P. Acide tranexamique en pratique.

10. Dictionnaires et Encyclopédies sur « Academic ». Acide Tranexamique [en ligne]. Dictionnaires et Encyclopédies sur « Academic ». [Disponible sur: <https://fracademic.com/dic.nsf/frwiki/48724> (consulté le 18 nov 2019)]

11. Haute Autorité de Santé. VIDAL - EXACYL 0,5 g/5 ml solution injectable IV - Pharmacocinétique [en ligne]. Vidal. [Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/exacyl-6511-pharmacocinetique.htm> (consulté le 18 nov 2019)]

12. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1980;14:41-7.

13. L'organisation interne, organigramme de la direction de la surveillance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [en ligne]. 2019 [Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Organisation/L-organisation-interne/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Organisation/L-organisation-interne/(offset)/0) (consulté le 18 nov 2019)].

14. Andersch B, Milsom I, Rybo G. An objective evaluation of flurbiprofen and tranexamic acid in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica*. 1 janv 1988.

15. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *AJOG : American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1 mars 1991;

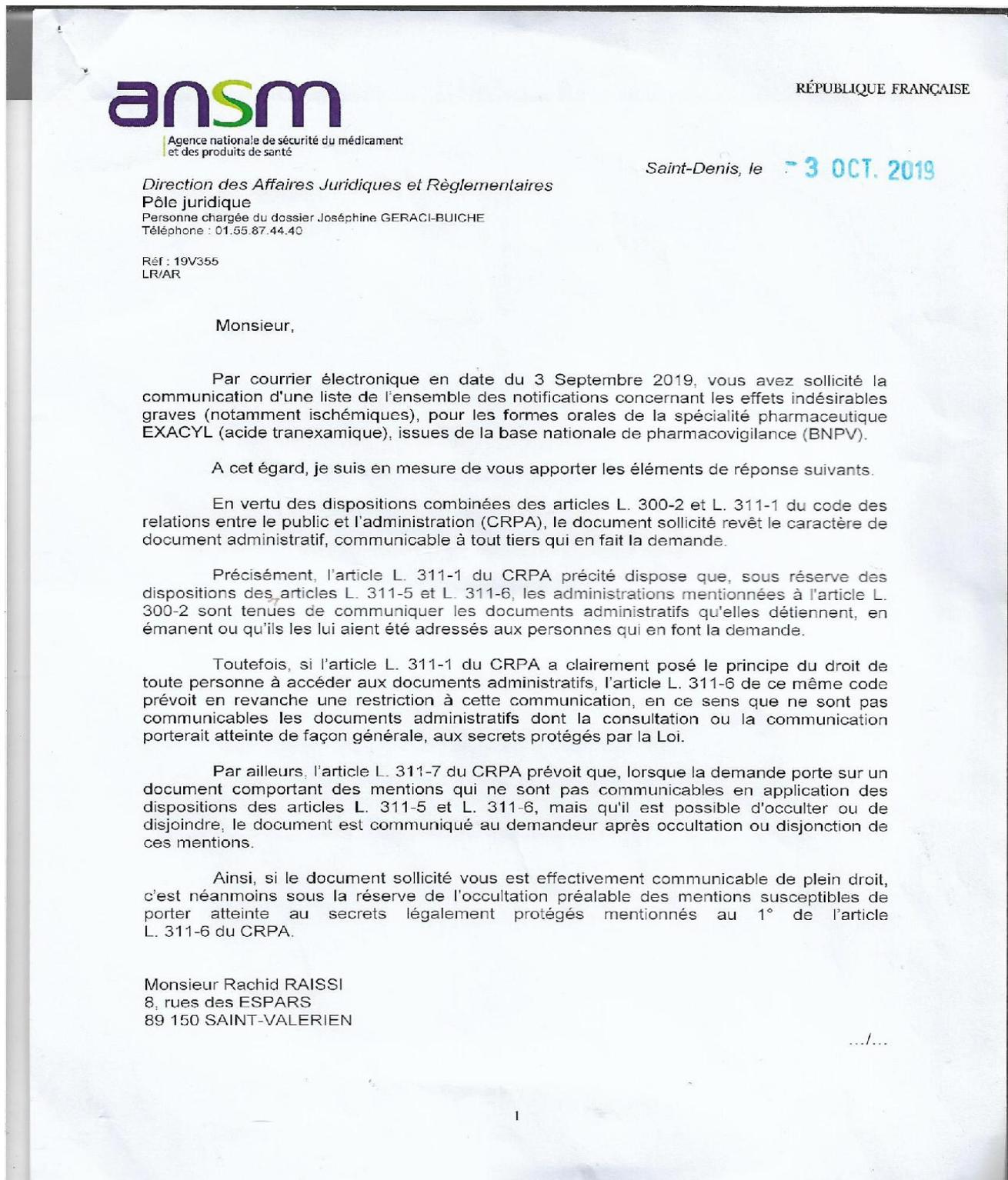
16. Preston J, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. *British Journal Obstetrics and Gynaecology*. 1995. *BJOG : An International Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1 mai 1995.

17. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *British Medical Association*. 1996;
18. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 5 déc 1995.
19. Roman H, Loisel C, Puscasiu L, Sentilhes L, Marpeau L. Guidelines for the management of menometrorrhagia, in women with and without pregnancy intention: hierarchy of therapies. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008.
20. Prescrire [en ligne]. [Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx> (consulté le 21 nov 2019)].
21. Wijetilleka S, Chia Ming Yeo D, Sharma B. Central retinal artery occlusion in a 30 year old woman taking tranexamic acid. *BMJ Case Reports*. juill 2007.
22. 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: an international Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 20 mars 2009.
23. Nardi K, Pelone G, Bartolo M. Ischaemic stroke following tranexamic acid in young patients carrying heterozygosity of MTHFR C677T. *Annals of Clinical Biochemistry : International Journal of Laboratory Medicine*. 2008.
24. Agnelli G, Gresele P, De Cunto M, Gallai V, Nenci GG. Tranexamic acid, intrauterine contraceptive devices and fatal cerebral arterial thrombosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 21 oct 1982.

25. Rydin E, Lundberg PO. Tranexamic acid and intracranial thrombosis. *The Lancet*.
26. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety [en ligne]. *International Journal of Women's Health*. 2012 [Disponible sur: <https://www.dovepress.com/tranexamic-acid-for-the-treatment-of-heavy-menstrual-bleeding-efficacy-peer-reviewed-article-IJWH> (consulté le 19 nov 2019)].

VII. ANNEXE

ANNEXE 1 Le courriel et les notifications ANSM



SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

| Cas | Sex | Age | Env | Naif | Medicaments | Vie | Duree | C | S | B | Effets | Evol |
|-----------|-----|------|-----|------------|---|--------------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|--------|
| CAS000001 | F | 37 A | O | 06/10/2003 | S EXACYL C GINKOR C MEGAMAG 45 mg gélule C TARDIFERON 30 mg comprimé arrondi | ORL ORL ORL ORL | 4 j | C1 C1 C1 C1 | S2 S1 S1 S1 | B3 B1 B1 B1 | Accident vasculaire cérébral Ischémie cérébrale | D D |
| CAS000002 | F | 53 A | O | 09/03/2006 | S EXACYL 1 g/100 ml solution buvable C CELECTOL 200 mg comprimé pelliculé sécable C ODAPROVEL C EUPRESSYL 30 mg gélule | ORL ORL ORL ORL | 1 j | C1 | S1 | B2 | Infarctus du myocarde | A |
| CAS000003 | F | 87 A | O | 2/11/12014 | S EXACYL 1 g/100 ml solution buvable | ORL | 5 j | C2 | S1 | B3 | Accident vasculaire cérébral ischémique | F |
| CAS000004 | F | 45 A | O | 01/03/2002 | S EXACYL 1 g/100 ml solution buvable C LUTENVYL comprimé sécable | ORL ORL | 2 sem | C2 C2 | S2 S1 | B3 B3 | Accident vasculaire cérébral | A |
| CAS000005 | F | | O | 24/03/2016 | S EXACYL | | 1 ans | C2 | S2 | B3 | Accident vasculaire cérébral ischémique | F |
| CAS000006 | F | 61 A | O | 26/04/2017 | S EXACYL 500 mg comprimé pelliculé | ORL | 3 mois | C2 | S1 | B3 | Accident ischémique cérébral | B |
| CAS000007 | M | 33 A | O | 15/03/2017 | S EXACYL | ORL | 4 ans | C1 | S2 | B3 | Accident vasculaire cérébral ischémique | B |
| CAS000008 | F | 54 A | O | 30/01/2012 | S SPOTOF | ORL | | C2 | S2 | B3 | Thrombopénie de la vaine cérébrale | A |
| CAS000009 | M | 37 A | O | 27/09/2017 | S EXACYL | ORL | 2 mois | C2 | S2 | | Syndrome coronarien aigu | A |
| CAS000010 | F | 61 A | O | 03/03/2017 | S EXACYL | ORL | 3 mois | C1 | S2 | B3 | Accident vasculaire cérébral ischémique | U |
| CAS000011 | F | 47 A | O | 06/06/2018 | S SPOTOF | ORL | 2 j | C1 | S1 | B1 | Coïte ischémique | A |
| CAS000012 | F | 23 A | O | 17/11/2016 | S SPOTOF 630 mg comprimé pelliculé C PROGESTOGELE 1 POUR CERVICOL pour application locale | ORL | | C2 | S2 | B3 | Accident ischémique cérébral Hémiparésie hémicorps | B F |
| CAS000013 | F | 77 A | O | 09/04/2001 | S EXACYL C CELESTAMINE C TAMAKAN C VASIPAREL | ORL ORL | 2 sem 9 j | C2 C1 C1 C1 | S2 S1 S1 S2 | B1 B1 B1 B1 | Infarctus du myocarde | B |

Evolution : A=Guérison sans séquelle - B=Guérison avec séquelle - C=Effet ayant pu entraîner le décès - D=Décès du patient - E=Guérison en cours - F=Suivie non encore réalisée - N=Décès sans rapport avec l'effet - U=Inconnu - X=Fatal

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

| Cas | Sex | Age | Grv | Ncif | Medicaments | Voe | Durée | C | S | B | Effets | Evol |
|----------|-----|------|-----|----------|--|--|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|-----------------------|
| CAS00014 | M | 38 A | O | 06062002 | S EXACVL C ZESTRIL | ORL | 2 j | C2 | S2 | B3 | Thrombopénie de la veine cérébrale | B |
| CAS00015 | F | 50 A | O | 22721998 | S EXACVL C ORGOMONE | ORL | 11 j | C3 | S2 | B1 | Accident vasculaire cérébral | B |
| CAS00016 | F | 43 A | O | 6702075 | S EXACVL 500 mg, comprimé pelliculé | ORL | 8 j | C1 | S1 | B3 | Thrombose veineuse cérébrale | U |
| CAS00017 | F | 50 A | O | 02942007 | S EXACVL S MINIRINMELT | ORL | | C3 | S1 | B3 | Arruence foie | A |
| CAS00018 | F | 61 A | O | 08072019 | S EXACVL S MINIRINMELT | ORL SLG | 5 j | C2 | S1 | B3 | Accident vasculaire cérébral ischémique Etel de mal épileptique | E A |
| CAS00019 | F | 35 A | O | 05022012 | S EXACVL S NALADOX S NAROPENE S SUPENIA S SVTTOCINON | V V V V V | 1 j 1 j 1 j 1 j 1 j | C2 C2 C2 C2 C2 | S1 S1 S1 S1 S1 | B2 B3 B2 B2 B1 | Détresse respiratoire Insuffisance cardiaque Oedème aigu du poumon, non précisée Toxicose augrémentée | A A A A A |
| CAS00020 | F | 52 A | O | 23021933 | S EXACVL 1 g/10 mL, solution buvable | ORL | 2 mois | C1 | S1 | B2 | Infarctus du myocarde | A |
| CAS00021 | M | 82 A | O | 06032012 | S EXACVL C INEXILIA 20 mg, comprimé gastro-résistant C LYRCA 100 mg, gélule C RIVOTRI | C-RL C-RL C-RL | | C1 | S2 | B3 | Accident ischémique transitoire | A |
| CAS00022 | F | 51 A | O | 29722016 | S EXACVL 1 g/10 mL, solution buvable C ANLOCARDYL | C-RL C-RL | 5 j | C2 | S2 | B3 | Accident ischémique transitoire | A |
| CAS00023 | F | 72 A | O | 15062018 | S EXACVL 500 mg, comprimé pelliculé C BISOPROLOL (PLIVARTE ACIDE DE) C JANIVIA 50 mg, comprimé pelliculé C LAROXYL 25 mg, comprimé pelliculé C LERCAVINDINE (OH- ORL- VCRATE DE) C NICVONCEM 0,5 mg, comprimé | C-RL C-RL C-RL C-RL C-RL C-RL | 3 ans | C1 | S2 | B3 | Accident vasculaire cérébral ischémique | B |

Evolution : A=Guéri sans séquelle - B=Guéri sans avec séquelle - C=Effet ayant pu entraîner le décès - D=Décès du à l'effet - E=Guérison en cours - F=Suivi non encore établi - N=Décès sans rapport avec l'effet - U=Inconnu - X=Fatal

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

| Cas | Sex | Age | Gv | Naif | Medicaments | Voie | Durée | C | S | B | Effets | Evol | |
|-----------|-----|------|----|------------|---|------|-------|----|----|----|--------------------|-------------------------------------|---|
| CAS000024 | F | 38 A | O | 13/12/2012 | S EXACTL C MODERIQUE | ORL | 3 J | C2 | S2 | E3 | AVC | B | |
| CAS000025 | F | 34 A | O | 07/03/2014 | S EXACTL C TOLEXINE | ORL | | C1 | S2 | S1 | B2 | Accident vasculaire cérébral sévère | A |
| CAS000026 | F | 40 A | O | 10/05/2019 | S EXACTL S MINIDRIL, comprimé enrobé C TARDYFECOM 80 mg, comprimé arrondi | ORL | 3 J | C1 | S1 | S1 | B3 | Cardiomyopathie dilatée | F |
| | | | | | | ORL | | C1 | S1 | B3 | Dyspnée déficet | E | |
| | | | | | | ORL | | C1 | S1 | B1 | schéma myocardique | F | |

Évolution : A=Guérison sans séquelle - B=Guérison avec séquelle - C=Effet ayant pu entraîner le décès - D=Décès dû à l'effet - E=Guérison en cours - F=Suivi non encore réévalué - N=Décès sans rapport avec l'effet - U=Inconnu - X=Fatal

TITRE DE LA THESE : Rediscussion de la balance bénéfice risque de l'acide tranexamique dans les ménorragies idiopathiques

AUTEUR : Monsieur Rachid RAISSI

RESUME :

Introduction : Un article scientifique de la revue *Prescrire* concluait à une balance bénéfice risque défavorable de l'acide tranexamique dans les ménorragies idiopathiques. Les conclusions de cette revue allaient à l'encontre des recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français de 2008 et du dernier avis de la commission de transparence de la Haute autorité de santé en 2012. Face à ce double constat, une rediscussion de la balance bénéfice risque de l'acide tranexamique dans les ménorragies idiopathiques est primordiale.

Matériels et méthodes : La principale source d'information interrogée a été le moteur de recherche de la base de données Pubmed. Les notifications d'effet indésirable grave de la molécule à l'échelle nationale a fait l'objet d'une demande à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé auprès du chef de pôle de la plateforme de réception et d'orientation des signalements, le Docteur Mehdi Benkebil.

Résultats : Globalement, l'acide tranexamique a abaissé de manière significative le volume des ménorragies idiopathiques de 45 % et a amélioré la qualité de vie de ces femmes. 56 % des femmes avaient un seuil de perte menstruelle en dessous de 80 ml.

L'ensemble des cas de thrombose sous acide tranexamique publiés dans la littérature et notifiés à l'Agence nationale de sécurité du médicament a pu mettre en évidence un cas d'occlusion d'artère centrale de la rétine chez une patiente de 30 ans dont le pronostic fonctionnel de l'œil a été défavorable, 15 accidents vasculaires cérébraux ischémiques recensés avant 50 ans, dont deux ont été fatals chez des jeunes femmes de 26 ans et de 37 ans, cinq au minimum ont gardé des séquelles neurologiques. Une patiente de moins de 50 ans a gardé des séquelles cardiaques suite à un infarctus du myocarde. La seule étude analytique réalisée n'a pas retrouvé de majoration du risque thrombotique sous acide tranexamique.

Conclusions : L'acide tranexamique est une molécule efficace dans la prise en charge des ménorragies idiopathiques. Il existe des cas isolés suspects d'accident vasculaire artériel sous acide tranexamique, rendant la position de la revue *Prescrire* défendable. Par précaution et humainement, il n'est pas licite de faire courir un risque grave voire mortel pour une pathologie bénigne, bien que les preuves statistiques soient inexistantes. Une information aux patientes des risques encourus est nécessaire avant toutes décisions de prescription. Des études comparatives de survenue de thromboses sous acide tranexamique versus sous AINS et contraception hormonale sont souhaitables. Eliminer une thrombocytose avant sa mise en place est souhaitable. Un lien mériterait d'être exploré entre le gène codant pour la méthylène tétra hydro-folate réductase (en position 677 variante TT), l'hyper homocystéinémie, la présence de migraine et la survenue d'accident vasculaire sous acide tranexamique.

MOTS-CLES : acide tranexamique, ménorragie idiopathique, effet indésirable, efficacité, étude clinique, thrombose, thrombocytose, accident vasculaire cérébral, méthylène tétra hydro-folate réductase