

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Saignements Utérins Abondants (SUA)

chez la jeune femme atteinte
de maladies hémorragiques rares
constitutionnelles ou acquises (MHCA)

**Centre de Référence de Pathologies
Gynécologiques Rares**

Novembre 2022

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
1 Introduction	10
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	10
3 Rationnel et Prérequis de la prise en charge des saignements utérins abondants (SUA) des maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises (MHCA)	11
3.1 Origine de ce PNDS et ses objectifs	11
3.1.1 Limiter l'errance diagnostique	12
3.1.2 Une sous-estimation de l'impact des SUA sur la qualité de vie	12
3.1.3 Evaluation de la sévérité des SUA	12
3.1.4 Harmoniser les stratégies de traitements entre gynécologues et spécialistes de l'hémostase....	13
3.2 Professionnels impliqués	13
3.3 Les principales situations de maladies hémorragiques	14
3.3.1 Maladies Hémorragiques constitutionnelles	14
3.3.2 Pathologies acquises de l'hémostase	15
3.4 Manifestations cliniques de ces déficits constitutionnels et leur risque hémorragique	17
4 Diagnostic des SUA et évaluation initiale	19
4.1 Principales Circonstances de prise en charge gynécologique.....	19
4.1.1 Anticipation de la survenue de règles d'une MHCA Connue	19
4.1.2 Découverte de MHCA devant un SUA	21
4.2 Critères diagnostiques cliniques de SUA.....	23
4.2.1 Définition du SUA	23
4.2.2 Evaluation du retentissement	24
4.2.3 Contexte aggravant les SUA à rechercher à l'interrogatoire.....	25
4.3 Démarche diagnostique : quand et comment faire le bilan ?	26
4.3.1 Démarche diagnostique en cas de saignement aigu ou bilan de 1 ^{ère} intention	26
4.3.2 Bilan hématologique de 2 ^{ème} intention.....	27
4.3.3 Carence en vitamines	27
4.4 Apport de l'imagerie	27
5 Prise en charge thérapeutique	28
5.1 Traitements Hémostatiques	28
5.1.1 Traitements antifibrinolytiques : l'acide Tranexamique (ATX).....	28
5.1.2 Traitements spécifiques de la MHCA	31
5.2 Traitements Hormonaux.....	33
5.2.1 Les contraceptions oestroprogestatives (COP)	33
5.2.2 Traitements Progestatifs autres que les macroprogestatifs	39
5.2.3 Traitement Macro-progestatifs.....	42
5.2.4 DIU au Lévonorgestrel.....	45
5.3 Analogues de la Gonadolibérine ou GnRH.....	47
5.4 Prise en charge hémostatique chirurgicale et radiologique	48
5.4.1 Chez la femme adulte.....	48
5.4.2 Chez l'adolescente.....	48
5.5 Traitements associés	49
5.5.1 Traitement de l'anémie (aigüe et chronique)	49
5.5.2 Traitements Pharmacologiques à visée antalgique.....	51
5.6 Stratégie thérapeutique.....	54

5.6.1	Prise en charge de la ménarche chez une jeune fille atteinte de MHC connue.....	54
5.6.2	Situations d'urgence.....	56
5.6.3	Prise en charge d'une jeune femme sans diagnostic préalable de MHCA en dehors des situations d'urgence.....	58
5.6.4	Stratégie thérapeutique à plus long terme chez les patientes avec MHCA.....	60
5.6.5	Encadrement des cycles chez les patientes avec MHCA sans indication à induire une aménorrhée thérapeutique.....	62
5.6.6	Cas particulier des patientes présentant des malformations vasculaires avec atteinte gynécologique.....	64
6	Suivi gynécologique de la période péri-pubertaire jusqu'à l'adulte jeune	65
6.1	Education thérapeutique.....	65
6.1.1	Savoir remplir et calculer le score de Higham.....	65
6.1.2	Savoir adapter son traitement.....	66
6.1.3	Apport des outils numériques.....	66
6.1.4	Diététique.....	67
6.1.5	Les PAI pour la scolarité (Annexe 6).....	67
6.2	Qualité de vie.....	68
6.3	Suivi gynécologique.....	69
6.3.1	Rythme des consultations.....	69
6.3.2	Transition.....	69
6.3.3	Pathologies gynécologiques associées et complications potentielles.....	69
6.3.4	Vaccination.....	70
6.3.5	Vie sexuelle.....	71
6.3.6	Interruption volontaire de grossesse.....	71
6.3.7	Information pré-conceptionnelle.....	72
6.4	Recours aux associations de patients MHCA.....	73
	Annexe 1. Liste des participants	74
	Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	76
	Annexe 3. Traitements hormonaux	78
	Annexe 4. Fer dans l'alimentation	83
	Annexe 5. Savoir adapter son traitement	85
	Annexe 6. Exemple de Protocole d'Accueil Individualisé (PAI)	86
	Références bibliographiques	87

Liste des abréviations

AAS	Acide Acétyl Salicylique
AFH	Association Française des Hémophiles
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AINS :	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
ASH	American Society of Hematology
ATX	Acide Tranexamique
AVK	Antivitamine K
CAT	Conduite A Tenir
CIVL	Coagulation IntraVasculaire Locale
CNGOF	Collège National Gynécologues obstétriciens Français
COP	Contraceptions Oestroprogestatives
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRC	Centre de Ressources et de Compétence
CRC-MHC	Centre de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CRH	Centre Régional Hémophilie
CRMR PGR :	Centre de référence des maladies rares de Pathologies Gynécologiques Rares
CRMR PPC	Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires
dDAVP	Desmopressine
DIU	Dispositif Intra Utérin
DIU LNG	Dispositif intra utérin au Lévonorgestrel
DMO	Densité Minérale Osseuse
EE	Ethinyl Estradiol
EN	Echelle Numérique
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
FSS	Fatigue Severity Scale
FVIII	Facteur VIII
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine Bas Poids Moléculaires
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRS	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis

IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LNG	Lévonorgestrel
MBQ	Menstrual Bleeding Questionnaire
MHCA	Maladies Hémorragiques constitutionnelles ou acquises
MV	Malformations Veineuses
MW	Maladie de Von Willebrand
NHF	National Hemophilia Foundation
PA	Pression Artérielle
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PEC	Prise En Charge
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RBDs	Rare Bleeding Disorders
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RMS	Ruta Menorrhagia Scale
RNP	Référence Nutritionnelle pour la Population
SFETD	Société Française Etude et de Traitement de la douleur
SBS	Syndrome de Bernard et Soulier
SIU	Système Intra Utérin
SUA	Saignement Utérin Abondant
TCA	Temps de Céphaline avec Activateur
TCC	Thérapies Cognito-Comportementales
TG	Thrombasthénie de Glanzmann
TP	Taux de Prothrombine
VVC	Voie Veineuse Centrale
VWF	Facteur Willebrand
WFH	World Federation of Hemophilia

Synthèse à destination du médecin traitant

L'objectif principal de ce PNDS est d'optimiser la prise en charge des saignements utérins abondants (SUA) chez les jeunes femmes ayant une Maladie Hémorragique Constitutionnelle ou Acquisée (MHCA). Il n'existe jusque-là aucune recommandation pour la prise en charge des SUA de l'adolescente et de la jeune adulte.

Les Saignements Utérins Abondants (SUA) sont définis comme des saignements anormaux en volume, fréquence, régularité et durée. Leur prévalence est estimée entre 3 et 30% chez la femme en âge de procréer. Ils sont définis par des règles d'abondance supérieure à 80 ml et/ou d'une durée supérieure à 7 jours. Ils ont un impact sur la qualité de vie avec baisse des performances scolaires, limitation de l'activité physique et absentéisme scolaire ou professionnel.

Les maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises (MHCA) représentent 10 à 20% des causes des SUA. Le diagnostic de MHCA repose sur un faisceau d'arguments clinico biologiques qui associe une symptomatologie hémorragique personnelle et familiale ainsi que des anomalies biologiques évocatrices.

Les maladies hémorragiques constitutionnelles dont les hémophilies, les maladies de Willebrand, les autres déficits rares de la coagulation et les pathologies plaquettaires sont des pathologies rares. Le cas particulier des malformations veineuses est associé à des anomalies de l'hémostase également. La survenue de symptômes hémorragiques cutanés et/ou muqueux sans aucun antécédent personnel ou familial doit faire rechercher une pathologie acquise de l'hémostase. Il peut s'agir de thrombopénies, de thrombopathies (anomalies fonctionnelles plaquettaires), de déficits acquis de protéines de l'hémostase (hémophilie acquise, syndrome de Willebrand acquis) ou de déficit en vitamine K.

Quantifier l'abondance des SUA nécessite de compter le nombre de protections utilisées. Les SUA sont définis par plus de 5 à 6 changes journaliers et/ ou une durée de plus de 7 jours. Le score de Higham est un des moyens le plus objectif pour quantifier l'abondance des règles et identifier les SUA. Les patientes devront comptabiliser le nombre de protections utilisées par jour en précisant à l'aide du pictogramme si elles sont faiblement remplies (1 point par change), moyennement remplies (5 points par change) ou abondamment remplies (20 points par change) en précisant la présence de caillots et de débordement. Ce score correspond au total des points sur la période menstruelle. Un score évalué à 100 correspond à un saignement de 80 ml avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 81% à 89 % (1). Chez les utilisatrices de « cup » menstruelle, changer la cup toutes les 2 à 3 heures lors de règles de plus de 7 jours correspond à un score de plus de 100. Pour les utilisatrices de culottes menstruelles, le besoin de changer de culotte les plus protectrices (flux abondant) avant 12 heures indique qu'il s'agit d'un SUA.

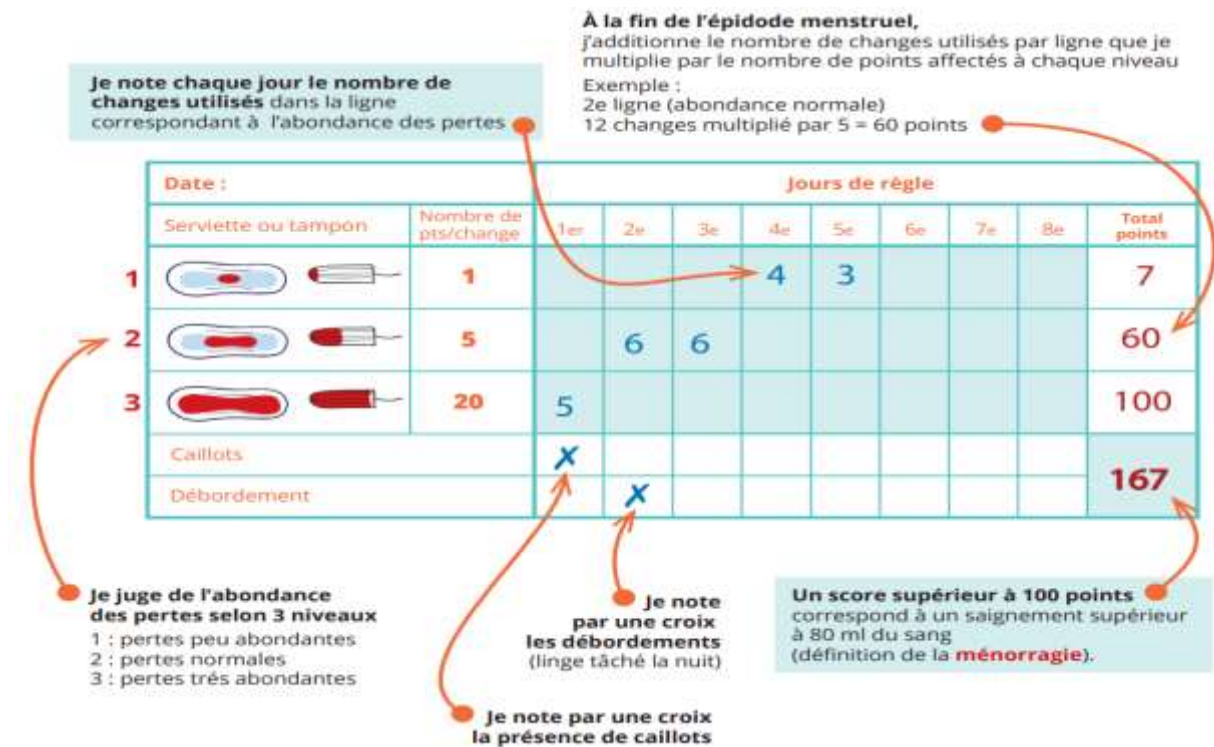


Tableau 1 score de Higham, téléchargeable par internet (1).

Document rédigé par les équipes médicales des CRM-R-PGR de l'hôpital Necker et de Toulouse, de l'équipe médicale du CRPP de Toulouse. Novembre 2017

Le médecin traitant intervient dans la prise en charge du patient au moment du diagnostic. L'examen clinique s'attache à rechercher des signes de gravité (mesure de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et respiratoire) et s'attache à dépister les signes d'anémie et à en rechercher les signes de gravité (tachycardie, dyspnée, hypotension artérielle)

. Un bilan sanguin de 1^{ère} intention sera prescrit. L'échographie pelvienne permettra d'éliminer une origine organique au SUA

Le bilan sanguin à réaliser en 1^{ère} intention est le suivant :

NFS, plaquettes, ferritine, réticulocytes, TP, TCA, fibrinogène, activité Willebrand et facteur VIII (groupe sanguin et CRP pour l'interprétation), TSH. β hCG, pour éliminer le diagnostic de grossesse.

Devant tout SUA sévère avec anémie mal tolérée il est nécessaire d'adresser la patiente en urgence dans un centre hospitalier pédiatrique ou adulte et de contacter les médecins référents gynéco-pédiatres et/ou gynécologues

Le médecin traitant prescrit les traitements de 1^{ère} intention

➤ **Le traitement de 1^{ère} intention utilise l'acide tranexamique (ATX)** pour les SUA qu'ils soient idiopathiques ou liés à un trouble de l'hémostase.

La dose utilisée est de 2 à 4 gr par jour pendant 5 jours à renouveler 5 jours si persistance du saignement. La dose est de 20 mg/kg/jour chez l'enfant en 2 à 3 prises/j.

Il n'y a pas de recommandation de dose de l'ATX pour la jeune adolescente, l'avis d'expert propose 3 gr par jour chez l'adolescente de plus de 50 kg et 2 gr par jour pour un poids entre 40 et 50 kg.

Il est bien toléré, mais on peut observer des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée). La dose doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale. Il est contre indiqué en cas d'accident thrombotique aigu et d'épilepsie mal équilibrée.

Ce traitement par ATX seul peut suffire dans le cas de MHCA peu sévère. Un contact est pris avec les médecins experts référents des pathologies gynécologiques rares PGR.

Un traitement de la carence martiale y est associé.

En cas de dysménorrhée associée rappelons que les traitements antalgiques par anti inflammatoire non stéroïdien (AINS) sont contre-indiqués dans le cas de MHCA. Un traitement antalgique de palier 1 par Paracétamol, ou/et anti-spasmodique peut être prescrit.

Le traitement hormonal peut être associé au traitement ATX selon la gravité du SUA et son ancienneté. Il permet d'arrêter le saignement utérin et de prévenir les récives.

Le traitement hormonal fait appel aux pilules contraceptives oestroprogestatives ou au traitement progestatif. Il est indispensable de respecter les contre-indications de ces traitements. Un traitement par Dydrogestone à la dose de 20 mg pendant au moins 14 jours en 2^{ème} partie de cycle peut être proposé en association avec l'ATX dans les formes peu sévères.

➤ Une pilule contraceptive oestroprogestative (COP) de 2^{ème} génération à 30 µg d'EE

Elle peut être utilisée selon un schéma continu sur 6 à 9 semaines ou discontinu 3 semaines sur 4. Le traitement par ATX y est associé pour la période menstruelle. Seules les COP 2^{ème} génération sont remboursées par la sécurité sociale

Plusieurs recommandations de bonnes pratiques proposent l'utilisation des COP à fortes doses en cas de saignement aigu sévère. On utilise une COP dosée à 30 µg 1cp toutes les 6 à 8 heures jusqu'à cessation du saignement puis avec décroissance progressive en 2 jours jusqu'à la dose de maintenance minimale efficace. Selon le degré de l'anémie, cela nécessite une prise en charge hospitalière par les médecins experts des centres de référence.

Dans les cas d'hémorragies très sévères chez les patientes porteuses de MHCA une aménorrhée thérapeutique peut être recommandée par la prise de la COP en continu.

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande la mesure de la pression artérielle (PA) comme seul geste clinique à réaliser si possible lors d'une prescription d'une COP.

La COP doit être interrompue en cas d'élévation de la PA, en cas de survenue ou d'exacerbation de migraine ou d'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères.

En cas de contre-indications de la COP, le traitement hormonal utilise des Progestatifs

➤ Les microprogestatifs

Ils ne sont pas une solution de 1^{ère} intention du fait de la fréquence des SUA. Aucune étude n'a évalué l'action des microprogestatifs sur les SUA aigus chez les patientes atteintes de MHCA.

➤ Les macroprogestatifs

Ils ont été largement utilisés en France en raison de leur tolérance et de leur efficacité sur les SUA. L'acétate de chlormadinone a été utilisé en particulier chez la femme à haut risque vasculaire en raison de l'absence de sur-risque thromboembolique veineux associé.

En 2021 L'ANSM a modifié les indications et ces traitements pour les « hémorragies fonctionnelles » ne peuvent désormais être envisagées que « lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre indiquées ». Il a été établi des recommandations concernant les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'Acétate de Nomesgestrol et d'Acétate de Chlormadinone liées au risque de méningiome.

Leur prescription est parfois justifiée après avis d'expert de centre de référence. Ils gardent leur place en cas de contre-indication à la COP ou d'inefficacité pour obtenir une aménorrhée thérapeutique, ou en traitement séquentiel si le risque hémorragique est peu sévère. Il est prescrit sur des courtes périodes et à la dose minimum efficace. La balance bénéfice risque doit être réévaluée régulièrement pour la poursuite du traitement selon les recommandations de l'ANSM.

➤ Le DIU au Lévonorgestrel (DIU LNG) (52 mg)

Il a une efficacité démontrée dans les SUA fonctionnels de l'adulte.

Il est le traitement médical de première intention recommandé chez la femme adulte ayant des SUA avec ou sans MHCA en l'absence de désir de grossesse (recommandations de la Sté savante CNGOF Collège National Gynécologues Obstétriciens Français).

Chez l'adolescente ou l'adulte jeune sans activité génitale (passée ou en cours) et/ou refusant l'examen gynécologique le DIU LNG n'est pas indiqué. Quel que soit l'âge on s'attachera à recueillir un consentement de la patiente après une information claire et loyale tracée.

Le DIU LNG n'est pas contre indiqué chez les femmes sous anticoagulation à visée curative présentant des SUA ni chez les femmes à haut risque thrombo-embolique.

Chez les femmes traitées pour cardiopathie sous anticoagulant à visée curative, la pose du DIU devra se faire avec l'accord du cardiologue en milieu hospitalier, après prélèvement vaginal et avec une antibioprophylaxie. Les complications de la pose sont rares : l'infection pelvienne, l'expulsion et la perforation utérine.

➤ Les agonistes du GnRH et autres traitements à visée chirurgicale

Ils peuvent être indiqués par les spécialistes des centres de référence en 2^{ème} recours pour les patientes sous traitement anticoagulant, ou atteintes de MHCA sévères.

Les agonistes du GnRH permettent d'arrêter les saignements dans un délai court.

Le traitement chirurgical, comprend la résection de l'endomètre ou endométrectomie (partielle ou complète en fonction des symptômes et de leur récurrence). Le traitement chirurgical est une option de tout dernier recours si le traitement médical est inefficace ou contre indiqué.

Le médecin traitant intervient dans la mise en place du Protocole d'Accueil Individualisé (PAI) établi par le médecin du CRMH PGR ou du CRC-MHC pour les établissements scolaires

Une communication étroite entre généraliste/pédiatre/ gynécologue médical –ou gynécologue obstétricien et le médecin du CRC-MHCA est fortement conseillée pour une prise en charge optimale des patientes suivies pour SUA dans le cadre de MHCA.

Site Internet PGR : <https://www.chu-toulouse.fr/-pathologies-gynecologiques-rares->

Site internet d'Orphanet : <http://www.orpha.net>

Site internet de l'Association Française de Hémophiles : <https://afh.asso.fr>

Site Internet filière Firendo : <https://firendo.fr> // Site internet filière MHémo : <https://mhemo.fr/>

Site internet Centre de référence Hémophilie et autres déficits hémorragiques constitutionnels : www.hemophilie-crh.fr

Site internet Centre de référence Maladie de Willebrand : [www://crmw.fr](http://www.crmw.fr)

Site internet Centre de référence des Pathologies PLAquettaires : [www://maladies-plaquettes.org](http://www.maladies-plaquettes.org)

1 Introduction

Les Saignements Utérins Abondants (SUA) sont définis comme des saignements anormaux en volume, fréquence, régularité et durée. Leur prévalence est estimée entre 3 et 30% chez la femme en âge de procréer. Ils peuvent survenir dès l'apparition de la ménarche. Ils sont définis par des règles d'abondance supérieure à 80 ml et/ou d'une durée supérieure à 7 jours. Ils ont un impact sur la qualité de vie avec baisse des performances scolaires, limitation de l'activité physique et absentéisme scolaire ou du milieu professionnel.

Les maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises (MHCA) représentent 10 à 20% des causes des SUA. Le diagnostic de MHCA repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques qui associe une symptomatologie hémorragique personnelle et familiale ainsi que des anomalies biologiques évocatrices.

Les maladies hémorragiques constitutionnelles sont rares : elles sont distinguées en 4 groupes : les hémophilies, les maladies de Willebrand, les autres déficits rares de la coagulation et les pathologies plaquettaires. La survenue de symptômes hémorragiques cutanés et/ou muqueux chez une patiente ne décrivant aucun antécédent personnel ou familial doit faire rechercher une pathologie acquise de l'hémostase. Il peut s'agir de thrombopénies, de thrombopathies (anomalies fonctionnelles plaquettaires) ou de déficits acquis de protéines de l'hémostase (hémophilie acquise, syndrome de Willebrand acquis).

Il n'existe jusque-là que peu de recommandations pour la prise en charge des SUA de la femme jeune. On note néanmoins des connaissances spécifiques de chaque spécialiste sur les médicaments de son domaine : traitements hormonaux pour les endocrinologues pédiatres et les gynécologues, traitements hémostatiques symptomatiques ou spécifiques d'une MHCA pour les spécialistes de l'hémostase (hémostasiens). La concertation pluridisciplinaire est donc indispensable pour proposer une stratégie thérapeutique adaptée à la patiente et à sa pathologie.

Les collaborations étroites entre les spécialistes prennent ici tout leur sens. Un suivi pluridisciplinaire sera utile pour réévaluer l'efficacité de la prise en charge et son indication.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Les objectifs de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins des saignement utérins abondants (SUA) chez des jeunes femmes atteintes de maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquise (MHCA) .

Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare en France et ainsi :

- De Limiter l'errance diagnostique, dans le cas d'une MHCA connue. L'enjeu sera d'anticiper la survenue de la ménarche par une collaboration pluridisciplinaire entre spécialistes en gynéco-pédiatrie et médecins d'hémostase. Dans le cas de la découverte d'une MHCA non connue, le bilan initial doit amener à une prise en charge gynécologique adaptée à la MHCA sous-jacente

- D'Evaluer la sévérité des SUA et d'adapter la prise en charge selon le risque hémorragique de la MHCA (risque sévère, modéré ou mineur).
- D'Harmoniser les stratégies de traitements entre gynécologues et spécialistes de l'hémostase et de les adapter en situation aiguë comme dans le suivi au long cours.
- D'Assurer le suivi gynécologique sur le long terme de la femme jeune
- D'Autonomiser les patientes dans la prise en charge de leur affection pour améliorer leur qualité de vie.

Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques, les produits ou prestations utilisés dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence des saignements utérins abondants (SUA) chez des jeunes femmes atteintes de maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises (MHCA). Il devra être mis à jour en fonction de la validation de nouvelles données.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence <http://firendo.fr>

3 Rationnel et Prérequis de la prise en charge des saignements utérins abondants (SUA) des maladies hémorragiques constitutionnelles ou acquises (MHCA)

3.1 Origine de ce PNDS et ses objectifs

Malgré l'existence de précédents PNDS spécialisés sur la prise en charge des MHCA ayant traité la question des règles abondantes, [1-5] plusieurs points restent à améliorer et à préciser pour optimiser la prise en charge des jeunes filles et des femmes avec MHCA et SUA:

- limiter l'errance diagnostique,
- tenir compte de l'impact des SUA sur la qualité de vie et la santé,

- évaluer la sévérité des SUA en différenciant les événements aigus et sévères ainsi que les conséquences des saignements chroniques répétés souvent négligés,
- mettre à jour et harmoniser les stratégies de prise en charge pour les gynécologues, les endocrinologues, les pédiatres et les spécialistes de l'hémostase, notamment concernant l'usage des traitements hormonaux chez les adolescentes et celui des progestatifs à la lumière des nouvelles recommandations.

3.1.1 Limiter l'errance diagnostique

Les adolescentes et les femmes avec MHCA sont plus exposées à des SUA que les femmes en général. Les SUA peuvent survenir chez une jeune fille déjà connue comme atteinte d'une MHCA mais aussi ils peuvent révéler une MHCA.

Dans le cas d'une MHCA déjà connue, l'enjeu sera **d'anticiper** les problèmes liés à la survenue de la ménarche, d'évaluer l'abondance des saignements à cette occasion et de mettre en place pour les cycles suivants, les stratégies de contrôle des SUA s'ils surviennent. Dans le cas de SUA conduisant au diagnostic d'une MHCA jusqu'alors non connue, les premières règles peuvent être les premières manifestations hémorragiques mais peuvent aussi venir s'ajouter à des symptômes hémorragiques antérieurs d'une localisation autre que gynécologique et à des antécédents de maladie hémorragique chez d'autres membres de la famille. En l'absence de diagnostic antérieur de MHCA, l'identification de SUA n'est aisée ni pour les jeunes femmes, souvent peu informées des caractéristiques permettant de repérer des règles abondantes, ni pour des professionnels de santé de première ligne, non spécialistes, qui n'abordent pas toujours ces questions en consultation et qui ne sont pas suffisamment formés à l'utilisation des outils diagnostiques existants. La difficulté de distinguer des SUA par rapport à des règles d'abondance « normale » contribue au retard diagnostique des MHCA chez les filles et les femmes. L'âge médian du diagnostic de maladies hémorragiques constitutionnelles en Europe a en effet été évalué à 16 ans environ, soit bien après l'âge médian de la ménarche (11-12 ans chez les caucasiennes).(2)

3.1.2 Une sous-estimation de l'impact des SUA sur la qualité de vie

Que la MHCA soit déjà connue avant les premières règles ou révélée par des SUA, l'impact sur la qualité de vie liée à la santé est largement sous-estimé : absentéisme scolaire ou professionnel, fatigue et diminution des performances physiques et intellectuelles, symptômes d'anémie ou de carence en fer, douleurs pelviennes insuffisamment soulagées, troubles du sommeil. Les SUA seront d'autant plus délétères sur la vie quotidienne et la santé que la période d'errance diagnostique et d'absence de prise en charge sera prolongée. Il est donc crucial d'améliorer les connaissances des acteurs de première ligne pour dépister les jeunes filles/femmes concernées et mettre en place des stratégies de prise en charge précoces et évolutives en fonction des besoins et des réponses aux traitements instaurés.

3.1.3 Evaluation de la sévérité des SUA

Il sera utile de bien différencier les événements hémorragiques aigus et sévères (nécessitant un traitement d'urgence pour arrêter les saignements) et les conséquences sévères de saignements pas forcément très abondants mais survenant de façon chronique et répétée pouvant être à l'origine d'une anémie ferriprive profonde sans saignement actif en cours.

Plusieurs points sont en discussion dans une évaluation initiale des SUA tels que la place de l'échographie (Voir chapitre 4.4 apport de l'imagerie), les outils biologiques à utiliser et le bilan de coagulation à proposer.

Les patientes peuvent être vues pour la 1^{ère} fois par un gynécologue ou un médecin expert en hémostase. Chacun devra savoir sur quels critères un avis réciproque sera à demander.

3.1.4 Harmoniser les stratégies de traitements entre gynécologues et spécialistes de l'hémostase

Il existe des connaissances spécifiques de chaque spécialiste sur les médicaments de son domaine : traitements hormonaux pour les endocrinologues pédiatres et les gynécologues, traitements hémostatiques symptomatiques ou spécifiques d'une MHCA pour les spécialistes de l'hémostase (hémostasiens). L'utilisation des différentes thérapeutiques doit être adaptée à chaque situation, à chaque pathologie pour faciliter le contrôle des saignements. La concertation pluridisciplinaire est donc indispensable pour proposer une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patiente

Les collaborations étroites entre les spécialistes prennent ici tout leur sens. Selon l'environnement de chaque institution, elles pourront être organisées de différentes façons mais dans l'objectif d'un parcours de soins optimisé pour la patiente. Un suivi pluridisciplinaire sera aussi utile pour réévaluer l'efficacité de la prise en charge et son indication.

Il n'existe jusque-là aucune recommandation pour la prise en charge des SUA de l'adolescente. Le travail de rédaction du PNDS interdisciplinaire est un travail de collaboration très novateur permettant d'établir des recommandations nationales à diffuser largement auprès des acteurs de santé médecin traitant, médecins scolaires, médecin de club sportif, médecin du travail.

3.2 Professionnels impliqués

- Médecins de ville non spécialisé en hémostase, en particulier médecins généralistes, pédiatres, gynécologues-obstétriciens, anesthésistes-réanimateurs, biologistes et maïeuticiens dont le rôle est de dépister une MHCA non connue.
- Médecins du CRC-MHC, et personnel non médical (IDE, Psychologues) disposant d'un laboratoire d'hémostase et/ou d'exploration des plaquettes pouvant effectuer les examens biologiques nécessaires à la confirmation du diagnostic des MHCA et l'évaluation du risque hémorragique.
- Médecins des CRMR-PGR endocrino-pédiatres, gynécologues médicaux ou chirurgicaux et personnel de liaison du centre expert notamment IDE, diététiciennes, psychologues pouvant prendre en charge ces patientes dans des unités hospitalières de Pédiatrie ou de secteur adulte.
- Pharmaciens dont le rôle est d'orienter vers le médecin traitant.

3.3 Les principales situations de maladies hémorragiques

3.3.1 Maladies Hémorragiques constitutionnelles

Les maladies hémorragiques constitutionnelles sont rares : elles sont distinguées en 4 groupes : les hémophilies, les maladies de Willebrand, les autres déficits rares de la coagulation et les pathologies plaquettaires ainsi qu'un cas particulier représenté par les malformations veineuses.

3.3.1.1 Hémophilie

Parmi les hémophilies, on distingue l'Hémophilie A ou déficit en Facteur VIII (FVIII), de l'Hémophilie B ou déficit en Facteur IX (FIX). La prévalence de la maladie est globalement de 1/5 000 naissances de garçons pour l'hémophilie A et 1/30 000 naissances de garçons pour l'hémophilie B. La transmission est récessive liée à l'X et la gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit. On distingue l'hémophilie sévère (taux de facteur <1%), l'hémophilie modérée ($\geq 1\%$ mais <5%) de l'hémophilie mineure ($\geq 5\%$ mais <30%) [PNDS hémophilie](3). Chez la femme, le plus souvent la maladie n'est pas exprimée en raison de la présence de 2 chromosomes X (l'un atteint, le second normal) et elles sont appelées « conductrices » ou « porteuses ». Néanmoins il existe une variabilité d'expression notamment en raison des phénomènes de lyonisation du chromosome X, ayant pour conséquence des taux variables de facteur VIII ou IX. Ces femmes peuvent donc présenter un phénotype clinique et/ou biologique d'hémophilie allant de la forme sévère (facteur <1%) à mineure (facteur <40%).

3.3.1.2 Maladie de Willebrand

Dans sa forme modérée, la maladie de Willebrand (MW) est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase. Sa prévalence est estimée entre 0,57 et 1,15 %. Toutefois, la prévalence des formes sévères et symptomatiques serait plutôt de l'ordre de 0,003 % à 0,01 %. Sa transmission est généralement autosomale dominante. La MW est très hétérogène dans son expression clinique, phénotypique et génotypique. Elle se caractérise par un déficit quantitatif ou qualitatif en Facteur Willebrand (VWF). Il existe des déficits quantitatifs (type 1 partiel et type 3 complet) et qualitatifs (type 2), ces derniers se subdivisent en 4 formes biologiques en fonction des anomalies d'affinité du VWF pour les plaquettes (2A, 2B, 2M) ou le facteur VIII (2N) (4).

3.3.1.3 Les autres déficits rares

Les déficits rares en facteur de la coagulation ou Rare Bleeding Disorders (RBDs) comprennent les déficits en fibrinogène, en FVII, FXI, FX, FII, FV, FXIII, ou le déficit combiné en FV et VIII, et le déficit congénital en facteurs vitamine K dépendants (VKCFDs). Ces déficits rares sont transmis le plus souvent sur le mode autosomal récessif. Ces maladies sont retrouvées dans la plupart des populations dans le monde, sous la forme homozygote ou double hétérozygote composite avec une incidence variant de 1 sur 500 000 pour le déficit en FVII à 1 sur 2 ou 3 millions pour le déficit en FII et FXIII [PNDS déficits rares](5).

Les anomalies constitutionnelles de la fibrinolyse ont également une expression clinique hémorragique, parfois responsable de ménorragies. Ces pathologies sont au nombre de 3 : le

déficit en Alpha 2 antiplasmine, le déficit en PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) et la thrombopathie de type Québec (par augmentation du taux plaquettaire d'urokinase plasminogen activator, u-PA, qui est ensuite excrété par les plaquettes activées, et induit une hyperfibrinolyse). Il s'agit de pathologies génétiques de transmission autosomique récessive, dont l'incidence est très faible (moins de 1/106). (6)

3.3.1.4 Les maladies plaquettaires constitutionnelles

Les pathologies plaquettaires d'origine génétique constituent un groupe hétérogène de maladies rares. Elles peuvent aussi bien être responsables d'anomalies de la production des plaquettes (thrombopénie) que de leur fonction (thrombopathie). La Thrombasthénie de Glanzmann (TG) est la plus fréquente et la plus sévère des thrombopathies. Elle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire GPIIb/IIIa, impliqué dans l'agrégation des plaquettes entre elles. Le Syndrome de Bernard et Soulier (SBS) est lié à une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire GPIb-IX-V impliqué dans la fixation des plaquettes avec le VWF. La maladie de Glanzmann et le Syndrome de Bernard Soulier sont des maladies autosomiques récessives. Pour les autres thrombopénies et/ou thrombopathies, les modes de transmission varient en fonction de l'étiologie. (7) (8)

L'intensité du syndrome hémorragique et le risque d'apparition de SUA dans les maladies plaquettaires constitutionnelles dépendent de la sévérité de la thrombopénie et de l'existence ou non d'une thrombopathie associée.

3.3.2 Pathologies acquises de l'hémostase

La survenue de symptômes hémorragiques cutanés et/ou muqueux chez une patiente ne décrivant aucun antécédent personnel ou familial doit faire rechercher une pathologie acquise de l'hémostase. Il peut s'agir de thrombopénies, de thrombopathies (anomalies fonctionnelles plaquettaires) ou de déficits acquis de protéines de l'hémostase (hémophilie acquise, syndrome de Willebrand acquis).

3.3.2.1 Les thrombopénies acquises

Elles sont le plus souvent d'origine toxique, médicamenteuse, paranéoplasique, virale (par mécanisme immuno-médié), ou immunologique à rechercher systématiquement. Elles sont soit de cause centrale (hémopathie maligne) soit de cause périphérique (purpura thrombopénique immunologique, purpura thrombotique thrombocytopénique). Elles peuvent être à l'origine de signes hémorragiques cutanés (purpura, ecchymoses) ou muqueux (épistaxis, bulles hémorragiques buccales, ménorragies) qui surviennent principalement lorsque la thrombopénie est $< 30-50$ G/L (9) (10).

Le diagnostic biologique doit éliminer, avant tout, la présence d'agrégats plaquettaires sur le frottis sanguin (fausse thrombopénie par agglutination des plaquettes due à l'anticoagulant présent EDTA dans le tube d'échantillon ou d'un satellitisme (fausse thrombopénie, agglutination des plaquettes sur les leucocytes) et rechercher des anomalies des autres lignées sanguines (leucocytes, hématies). Il est indispensable également d'éliminer une séquestration splénique par hypersplénisme.

3.3.2.2 Les thrombopathies acquises

Elles sont le plus souvent iatrogènes (acide acétyl salicylique ou AAS ; Anti Inflammatoire Non Stéroïdien ou AINS, Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou IRS). En effet celles associées aux hémopathies n'apparaissent pas au premier plan (11).

Le diagnostic des thrombopathies requiert une expertise biologique (agrégation plaquettaire) qui n'est effectuée que dans un centre de référence des pathologies plaquettaires. L'interruption des toxiques ou médicaments suspectés permet d'obtenir la rémission de la thrombopénie ou thrombopathie.

3.3.2.3 Déficit acquis en facteur de la coagulation

C'est une maladie rare (incidence 1 à 2 cas / 10⁶) qui survient très rarement chez l'enfant et parfois chez la femme jeune en période de grossesse ou de post-partum. Les symptômes sont des ecchymoses, des hématomes ou des saignements muqueux (12).

La forme acquise de maladie de Willebrand (parfois appelé Syndrome de Willebrand) pourra être évoquée devant des symptômes hémorragiques cutanés et muqueux.

Elle peut parfois être totalement asymptomatique et dépistée lors de bilans pré-opératoires ou dans le cadre d'un dépistage dans des contextes étiologiques de syndrome myélo ou lymphoprolifératif, de cancers (néphroblastome), hypothyroïdie, rétrécissements aortiques sévères, dispositifs endo-vasculaires de suppléance d'organe, type ECMO, Impella pouvant être associés à une maladie de Willebrand acquise. Cette forme est exceptionnelle chez le sujet jeune.

Très rarement il peut s'agir d'un déficit en vitamine K par carence d'apport, de malabsorption ou d'interférence médicamenteuse ou d'une hépatopathie entraînant un déficit en facteur V par insuffisance hépatocellulaire, ou par consommation de facteur de coagulation dans le cadre d'une CIVD

3.3.2.4 Patient sous Traitement anti coagulant et/ou antiagrégant

Les traitements anticoagulants, utilisés pour le traitement de thromboses veineuses (par antivitamine K (AVK) ou anticoagulants oraux directs (AOD)) et la prévention primaire après chirurgie cardiaque (AVK), exposent à des complications hémorragiques (13) , (14).

Les thromboses veineuses sont des événements rares chez l'enfant (incidence 180 à 540 /100 000 hospitalisations) et apparaissent le plus souvent dans des conditions favorisant telles que les maladies cardiovasculaires, cancers, ou poses de voie veineuse centrale (VVC) (15). Peu d'études sont consacrées aux complications des traitements anticoagulants chez l'adolescente avec un risque de SUA de 2 à 3% de SUA (16). La comparaison dans les études effectuées chez l'adulte montre une réduction des saignements graves avec réduction des saignements mortels (17).

Les traitememnts antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, cangrelor, dipyridamole), peu fréquents au long cours chez les jeunes filles, exposent rarement à des complications hémorragiques (18), (19).

Chez les patientes nécessitant un traitement anticoagulant au long cours (exemple de certaines cardiopathies), la survenue de SUA devra être anticipée et surveillée, comme pour les pathologies constitutionnelles. (20)

3.3.2.5 Les malformations veineuses (MV)

Les malformations veineuses (MV) sont les plus fréquentes des malformations vasculaires constitutionnelles pouvant entraîner des troubles hémostatiques acquis par des phénomènes de consommation ou coagulation intravasculaire locale (CIVL).

La majorité des MV sont sporadiques, se présentant de manière isolée (93 %) ou diffuse (1 %), sans transformation maligne rapportée. Les MV peuvent également être observées dans le cadre de syndromes d'anomalies vasculaires complexes, tels que le syndrome hypertrophique ou syndrome PROS.

Il s'agit d'une entité regroupant de nombreux syndromes avec hypercroissance associés à une mutation activatrice du gène *PIK3CA*, membre de la voie de signalisation AKT-mTOR, impliquée dans la prolifération cellulaire. (21) (22)

Une coagulopathie intra vasculaire localisée (CIVL) est une complication possible des MV.

La stase veineuse dans les vaisseaux ectasiques active la cascade de la coagulation, entraînant une augmentation de la production de thrombine et la conversion du fibrinogène en fibrine. La fibrinolyse ultérieure entraîne des niveaux élevés de produits de dégradation de la fibrine (FDP), tels que les D-dimère. Par ailleurs, les anomalies structurelles de l'endothélium des veines dysplasiques et la stase veineuse ont également un effet pro coagulant supplémentaire(23). Ainsi, les MV peuvent être associées à des anomalies de l'hémostase associant une thrombopénie modérée (100-150 G/L), une augmentation des D-dimères, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine, une augmentation du temps de céphaline active (TCA) et une diminution du taux de thrombine (TP).

Elle peut potentiellement accompagner un événement thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire) ou hémorragique (surtout dans un contexte post interventionnel).

3.4 Manifestations cliniques de ces déficits constitutionnels et leur risque hémorragique

Les manifestations cliniques vont être variables selon le type de déficit et sa sévérité. Les hémorragies peuvent être spontanées mais aussi provoquées (en cas de traumatisme ou en post-chirurgical).

- Des saignements cutanéomuqueux sont fréquents en cas de trouble de l'hémostase primaire (MW ou pathologie plaquettaire) : purpura plutôt pétéchial (diffus, localisé, zone de pression ou de frottement), épistaxis, gingivorragies, SUA.
- Devant un déficit en facteur de coagulation, des hématomes sous cutanés, des hématomes musculaires dont les complications dépendent de leurs localisations (risque fonctionnel ou vital), sont classiquement observés, mais aussi des hémarthroses spontanées caractéristiques de l'hémophilie sévère.

Dans le tableau ci-dessous, est indiqué le degré du risque hémorragique en fonction du type de déficit selon les recommandations des différents PNDs précités.

Types de déficit	Risque hémorragique important	Risque hémorragique modéré	Risque hémorragique mineur	Taux Normaux
Hémophilie A (FVIII) ou B (FIX) FVII:C	FVIII:C* ou FIX :C** <1% <10%	FVIII:C ou FIX:C entre 2-5 % 10-20%	FVIII:C ou FIX:C > 5% >20%	>40 % >50%
Maladie de Willebrand	Type 3 (VWF: GPIbR **** <5 % et FVIII:C* <10%	Types 1 <20%, Type 2 Dépendra du type, des taux de VWF:GPIbR *** et FVIII:C	VWF:GPIbR **** et FVIII:C* > 40%	
Déficit en FII, FV, FX, FXI	<20%	20-30%	>30%	>50 %
Déficit en FV + FVIII	FV <20% et FVIII :C* <20%	FV 20-40% et FVIII 20-40%	FV >40% et FVIII C* >40%	FV >50% et FVIII C* >50%
Déficit en FXIII	<20%	20-30%	>30%	>50%
Thrombopathies thrombopénies	Thrombasthénie de Glanzmann; syndrome de Bernard Soulier Thrombopénie < 50G/L	Thrombopénie sans thrombopathie entre 50 et 100 G/L Autres Thrombopathies constitutionnelles	Thrombopénie sans thrombopathie entre 100 et 150 G/L	Plaquettes >150 G/L
* FVIII :C=facteur VIII ; ** FIX :C= facteur IX ; *** VWF=facteur Willebrand ; \$ VWF:GPIbR : activité du facteur de Willebrand				

Dans certains déficits, la corrélation entre le taux du facteur et la symptomatologie hémorragique est faible. Ainsi, l'évaluation du risque hémorragique doit s'appuyer sur des éléments objectifs des antécédents hémorragiques spontanés et post chirurgicaux personnels et familiaux.

Les femmes porteuses de maladies hémorragiques constitutionnelles vont être plus exposées à un risque de SUA, qui pourront être associés à d'autres types de symptômes hémorragiques dans certaines formes sévères ou dans certains déficits. Il s'agit du symptôme hémorragique le plus fréquemment rapporté mais celui-ci n'est pas spécifique et surtout peut varier au cours de la vie génitale.

La survenue des premières règles ou ménarche requiert une attention particulière et justifie la mise en place lors d'une consultation de prévention pour une information sur le risque d'anémie, et sur les différents traitements qui pourront être proposés dès les 1^{ères} règles (voir chapitre 5). L'information sur la quantification de ces saignements bien que difficile est également importante. Elle repose sur la mesure de la concentration en hémoglobine et de la ferritinémie, mais aussi sur l'utilisation à l'interrogatoire d'un pictogramme menstruel qui permet d'établir un score quantitatif (score de Higham) qui pourra aussi être utile pour le suivi thérapeutique.(24)

4 Diagnostic des SUA et évaluation initiale

4.1 Principales Circonstances de prise en charge gynécologique

4.1.1 Anticipation de la survenue de règles d'une MHCA Connue

Les saignements utérins anormaux sont des symptômes fréquemment rapportés par les femmes ayant une maladie de l'hémostase congénitale ou acquise, notamment en cas de maladie de Willebrand (4), chez les femmes conductrices d'Hémophilie (environ 60% d'entre elles, (3), (25)) , et chez celles ayant une pathologie plaquettaire et tout particulièrement une thrombasthénie de Glanzmann (environ 70% d'entre elles, PNDS Glanzmann (7)).

Des SUA sont rapportés chez 2-3% des femmes sous traitement anticoagulant (AOD et AVK) (16). Quant aux femmes suivies pour purpura thrombopénique idiopathique (PTI), ces manifestations hémorragiques sont signalées lorsque la thrombopénie est inférieure à 30G/L (9).

Les adolescentes présentant une maladie connue de l'hémostase ou sous traitement anticoagulant doivent donc être accompagnées dès le début de la puberté en prévision de la ménarche par le médecin de l'hémostase et l'endocrino-gynécologue pédiatre afin de prévenir et anticiper la prise en charge des SUA (26). L'âge moyen du démarrage pubertaire (apparition des bourgeons mammaires, stade de Tanner S2) est de 10 ans ½ en France, avec un âge moyen à la ménarche à 12 ans ½ (27) puisque les premières règles surviennent généralement 2 ans après le début de la puberté, sans différence entre les adolescentes avec trouble de l'hémostase et la population générale(26). Ainsi, lorsque la puberté est bien amorcée chez ces patientes (stade 3 de Tanner), une échographie pelvienne par voie sus-pubienne à titre indicatif peut permettre d'observer l'imprégnation utérine par l'intermédiaire de la hauteur utérine et l'épaisseur endométriale. Cet examen est opérateur-dépendant et conditionné par la réplétion vésicale, Un utérus est considéré comme pubère lorsque la hauteur utérine est supérieure à 35 mm. Un saignement peut apparaître classiquement lorsque la hauteur utérine est supérieure à 45-50 mm avec un endomètre de plus de 4 mm d'épaisseur.

Lors des consultations anticipatoires avec le médecin spécialiste de l'hémostase et l'endocrino-gynéco pédiatre, les méthodes de quantification des règles seront présentées et expliquées aux adolescentes (Score de Higham). Le parcours de soins et l'accessibilité à un traitement anti hémorragique spécifique en cas de SUA seront revus avec la jeune fille et sa famille (coordonnées du centre des maladies hémorragiques, identification du service d'urgence de proximité). Une éventuelle carence martiale préexistante, souvent présente chez les patientes atteintes d'un déficit sévère, doit être recherchée et corrigée (28). Puis, des prescriptions anticipées hormonales et non hormonales seront remises à la famille (26) : une ordonnance comprenant a minima de l'acide tranexamique ainsi qu'une contraception oestroprogestative, et pour les maladies hémorragiques connues les plus sévères un traitement spécifique de leur maladie pourra être disponible au domicile (les traitements spécifiques des maladies hémorragiques sont détaillés dans le chapitre 5.1.2).

La jeune fille apprendra à quantifier ses futures règles et à reconnaître les signes d'alerte nécessitant un contact rapide avec le centre de suivi. Les signes d'alerte à apprendre et à reconnaître sont : des changes de moins de 2 heures (serviette ou tampon imprégnés), un change de culotte de règle plus de 2 fois par jour, un changement de cup menstruelle tous les 2 à 3h, un doublement des protections (serviettes + tampon, tampon + culotte...), un

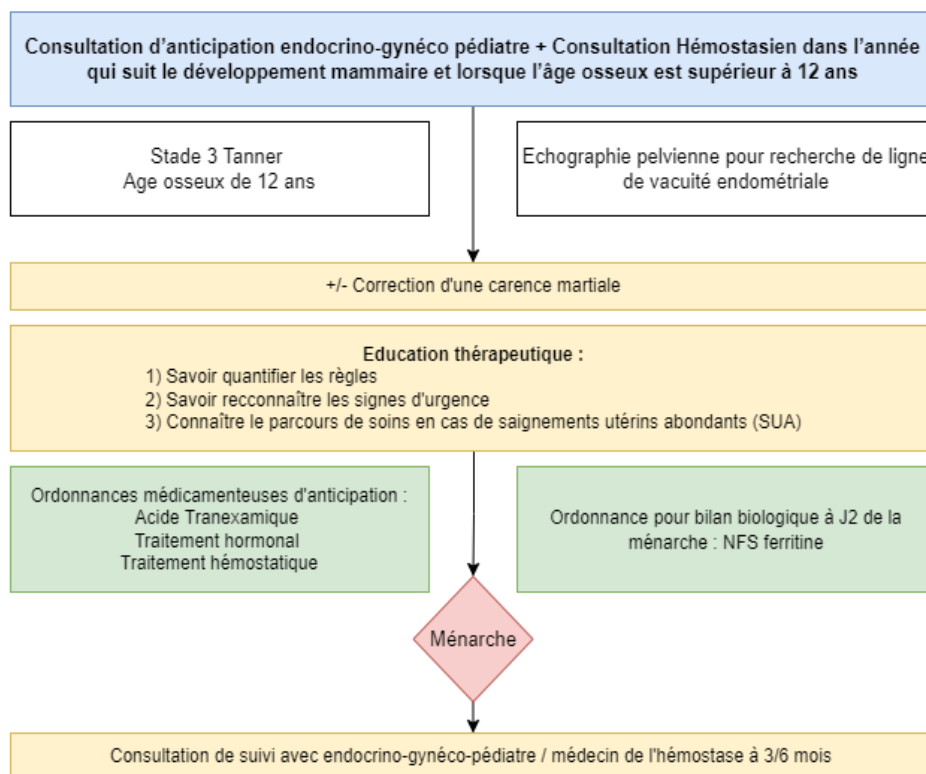
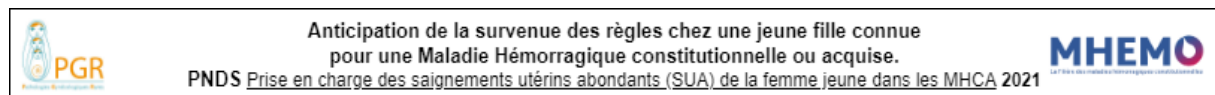
changement nocturne, une formation de gros caillots et/ou des règles d'une durée de plus de 7 jours.

Il est également proposé d'anticiper l'ordonnance du contrôle du taux d'hémoglobine et du taux de ferritine qui en cas de saignement abondant doit être réalisée rapidement (à J2 des règles) afin de dépister une anémie.

L'évaluation précoce des SUA et le dépistage biologique éventuel permettront de diminuer le temps de recours aux soins, d'adapter le traitement hormonal, d'adapter ou proposer un traitement anti hémorragique spécifique de la maladie (injection de facteur de coagulation, transfusion de plaquettes, modification du traitement anticoagulant....etc), de traiter l'éventuelle anémie aigüe et d'améliorer la qualité de vie qui peut être altérée chez ces patientes (26) (29).

Dans les suites, une consultation spécifique multidisciplinaire d'évaluation doit être systématiquement programmée dans les 6 mois post ménarche.

Cette prise en charge préalable anticipatoire avec un accompagnement éducatif pluridisciplinaire réduit le stress de la patiente, et de sa famille, améliore le vécu à long terme en évitant une expérience hémorragique traumatisante (30) (31).



4.1.2 Découverte de MHCA devant un SUA

Le repérage d'une maladie de l'hémostase peut se faire à l'occasion de saignements utérins abondants (SUA) en période pubertaire ou plus tardivement. La durée normale moyenne des règles est de 3 à 6 jours (32); seulement 5% des règles durent plus de 7 jours et 0.5% plus de 10 jours (33). Les pertes sanguines normales moyennes sont estimées à 30 mL par cycle, sans dépasser 80 mL. Les SUA sont définis comme des saignements anormaux en fréquence, régularité, durée, volume ou impactant la qualité de vie (34) et ont une prévalence estimée entre 3 et 30% chez la femme en âge de procréer (35). La dysfonction ovulatoire liée à l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est fréquente durant les deux voire cinq premières années des règles et peut expliquer à elle seule la grande majorité des SUA pubertaires, les autres causes de SUA étant retrouvées dans l'acronyme PALM-COEIN (voir tableau ci dessous) pour les causes structurales et non structurales (35) avec en premier lieu les coagulopathies pour les adolescentes (36).

Polyp		Coagulopathy
Adenomyosis		Ovulatory dysfunction
Leiomyoma		Endometrial
Malignancy & hyperplasia		Iatrogenic
		Not otherwise classified





Intl J Gynecology & Obste, September 2018

La présence des points d'appel suivants augmente la probabilité de porter le diagnostic de maladie hémorragique. (37)

- Des saignements abondants présents depuis la ménarche (38) survenant pendant toute la durée des règles et non les 3 premiers jours seulement (29)
- Des pertes sanguines abondantes et supérieures à 80 ml par cycle (score Higham > 100 ayant une bonne sensibilité et spécificité)
- Des changes nombreux, au moins 5 protections périodiques par jour ou 1 change la nuit voire nécessité d'une double protection
- La présence de caillots de taille supérieure à 2.5 cm ou des débordements fréquents ou survenant en moins d'une heure.(28) (38)
- Il existe des douleurs ovulatoires de milieu de cycle (28), des kystes ovariens hémorragiques (39) et parfois un hémopéritoine (29)

- La présence d'une carence martiale : une anémie < 10 g/dL avec hypoferritinémie ou une augmentation de la capacité de fixation de la transferrine est constatée (33) responsable ou non d'asthénie marquée (28)
- Un retentissement subjectif sur la qualité de vie d'un point de vue physique, émotionnel, social ou matériel (40) avec altération de la qualité de vie (41)
- La présence d'autres saignements extra-gynécologiques (42) (28) : épistaxis bilatérales d'une durée supérieure à 10 minutes, hématomes spontanés 1 à 2 fois par mois, saignement prolongé supérieur à 5 minutes en cas de blessure mineure, saignements oraux ou gastro-intestinaux non lésionnels, saignement inattendu après extraction dentaire ou intervention chirurgicale, hémarthroses, antécédent de transfusion (38) (43).
- La symptomatologie hémorragique spontanée et provoquée (post chirurgicale) peut être évaluée par le score international ISTH-BAT (ISTH Bleeding Assessment Tool). Ce score est composé de 12 items, les items sont gradués selon l'intensité de la prise en charge médico-chirurgicale pour stopper les saignements. Un score hémorragique ISTH-BAT élevé (>6 chez la femme et > 3 chez l'enfant) est très évocateur d'une maladie hémorragique constitutionnelle (44,45)
- L'existence d'une histoire familiale de maladie de l'hémostase (38) est un élément significatif d'orientation (46) mais qui parfois peut retarder le diagnostic de la maladie si l'adolescente compare ses saignements à ceux de sa mère/sa sœur également atteintes et ne les identifie pas comme anormaux (39).

Tableau : score international ISTH-BAT, score ISTH- Bleeding Tool Assessment
http://crmw.fr/?page_id=79

SYMPTOME	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	Aucun ou peu d'épisodes (<5)	> 5 fois ou >10 min	Consultation	Méchage ou cautérisation ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Echymose	-	Aucune ou limitée (<1 cm)	> 1 cm et aucun traumatisme	Consultation		
Saignement prolongé de blessures mineures	-	Aucun ou peu d'épisodes (<5)	> 5 fois ou > 5 min	Consultation	Hémostase chirurgicale	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Saignement de la cavité buccale	-	Aucun symptôme	Au moins 1 épisode référencé	Consultation	Hémostase chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Hémorragie digestive	-	Aucune	Associée à un ulcère, HTP, hémorroïdes, angiodysplasie...	Spontanée	Hémostase chirurgicale, transfusion sanguine, traitement substitutif, DDAVP, antifibrinolytique	
Extraction dentaire	Aucun saignement lors d'au moins 2 extractions	Pas d'ATCD d'extraction ou pas de saignement lors d'une extraction	Saignement référencé dans <25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans >25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Suture ou colle biologique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Chirurgie	Aucun saignement lors d'au moins 2 chirurgies	Pas de chirurgie ou pas de saignement lors d'1 chirurgie	Saignement référencé dans <25% de toutes les procédures	Saignement référencé dans >25% de toutes les procédures sans geste ou traitement	Reprise chirurgicale ou antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP
Ménorragie	-	Aucune	Consultation	Antifibrinolytique ou pilule contraceptive	Curetage Traitement martial	Transfusion sanguine ou ttt substitutif ou DDAVP ou hystérectomie
Hémorragie du post-partum	Pas de saignement lors d'au moins 2 délivrances	Pas d'accouchement ou pas de saignement lors d'1 délivrance	Consultation	Curetage Traitement martial Antifibrinolytique	Transfusion sanguine ou traitement substitutif ou DDAVP	Hystérectomie
Hématome intra-musculaire	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontané Pas de traitement	Spontané ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontané ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémarthrose	-	Jamais	Post traumatisme Pas de traitement	Spontané Pas de traitement	Spontané ou traumatique nécessitant DDAVP ou traitement substitutif	Spontané ou traumatique nécessitant une intervention chirurgicale ou une transfusion sanguine
Hémorragie du SNC	-	Jamais	-	-	Hématome sous-dural, n'importe quelle intervention	Hémorragie intra-cérébrale, n'importe quelle intervention

Pour chaque symptôme, entourer le score (la réponse) correspondant(e) (-1 à 4)

SCORE TOTAL :

113 points

La découverte d'une maladie de l'hémostase face à des SUA a une prévalence très variable selon les études (39), touchant de 10% (46) à 30% ((47)des adolescentes sans maladie antérieure connue. La maladie de Willebrand est la première cause retrouvée (48), sa prévalence étant dix fois supérieure à celle de la population générale (32) , et il peut être facile de la suspecter après réalisation de scores ou de questionnaires pédiatriques criblant les autres manifestations hémorragiques associées (49). Ces pathologies sont sous-diagnostiquées avec un diagnostic souvent tardif puisqu'il est fait chez l'adolescente en moyenne 4 ans après les premiers saignements (47) et en moyenne à l'âge de 35 ans chez les femmes en âge de procréer (31), probablement en lien avec des tabous multiculturels et la difficulté d'aborder le sujet avec ses parents ou le médecin (29).

4.2 Critères diagnostiques cliniques de SUA

4.2.1 Définition du SUA

Des règles d'abondance normale sont définies par des saignements d'une durée de 3 à 6 jours et d'un volume pouvant aller jusqu'à 80 mL par cycle (32) Un saignement utérin abondant est ainsi déterminé par des règles d'abondance supérieure à 80 mL par cycle et/ou d'une durée supérieure à 7 jours (32).

La définition d'un SUA doit, quoiqu'il en soit, prendre en compte l'expérience de la patiente. Les règles doivent ainsi être considérées comme excessives dès lors qu'elles affectent la qualité de vie de la patiente, que ce soit d'un point de vue physique, émotionnel, social ou matériel (40).

L'évaluation de l'abondance des saignements pendant les règles est toutefois difficile à quantifier du fait de sa subjectivité. En effet, 14% des femmes avec des règles d'abondance faible à modérée les considèrent comme abondantes, tandis que 40% des femmes avec des règles abondantes les considèrent comme normales (40)

Des scores (50) (37)ont ainsi été créés afin de mieux quantifier ces saignements, plus particulièrement le score de Higham (cf figure) validé sur le plan international et majoritairement utilisé (1).

Ce score, calculé par la patiente à partir de la quantification quotidienne de serviettes et de tampons, reste aujourd'hui l'un des moyens le plus efficace pour quantifier l'abondance des règles et d'identifier les patientes nécessitant une prise en charge médicale. Les patientes devront donc comptabiliser le nombre de protections utilisées par jour en précisant à l'aide du pictogramme si elles sont faiblement remplies (1 point par change), moyennement remplies (5 points par change) ou abondamment remplies (20 points par change) en précisant la présence de caillots et de débordement. Le score de Higham correspond au total des points sur l'ensemble du cycle. Un score de Higham évalué à 100 correspond à un saignement d'environ 80 ml avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 81% à 89 % (4). Un score supérieur à 150 correspond à des saignements utérins abondants importants

La diversité des types de protections désormais utilisées avec des degrés d'absorption variables peut toutefois rendre difficile l'interprétation du score de Higham. Par ailleurs, les cups et les culottes menstruelles qui sont largement utilisées par les adolescentes et les femmes ne sont pas incluses dans ce score.

Concernant l'utilisation de cup menstruelle, celles-ci peuvent recueillir un volume de 12 à 30 ml en fonction des modèles utilisés. L'évaluation de l'abondance peut donc se faire en

comptabilisant le nombre de changements de cup quotidiens après s'être renseigné au préalable sur le volume de la cup utilisée par la patiente.

Concernant les culottes menstruelles, il s'agit d'une culotte intégrant une protection avec divers degrés d'absorption (flux léger, modéré ou abondant) pouvant correspondre à l'équivalent d'un à quatre tampons en fonction du type de culotte rendant l'évaluation de l'abondance difficile. L'utilisation d'une culotte menstruelle en association avec un tampon, cup ou serviette hygiénique, voire la nécessité de changer de culotte menstruelle pendant la journée doit faire évoquer la présence de saignements utérins abondants.

La présence de gros caillots, de débordements est également évocatrice de saignements abondants chez ces jeunes filles et doit toujours être recherchée.

4.2.2 Evaluation du retentissement

Les saignements utérins abondants ont un impact négatif sur l'état de santé des adolescentes et des jeunes femmes atteintes, à la fois sur le plan somatique via l'instauration d'une carence martiale et d'une anémie mais aussi sur le plan psychique et social (51).

L'interrogatoire permettra d'évaluer le retentissement psychique et l'impact sur la qualité de vie de ces saignements utérins abondants.

En effet, durant la période charnière de l'adolescence, de nombreuses jeunes filles souffrent d'une mésestime de soi pouvant être amplifiée par la présence de troubles des règles tels que des saignements utérins abondants.

Un déclin de l'estime de soi, une tristesse de l'humeur, le développement d'addiction devront donc être recherché attentivement ainsi que leurs répercussions sur le plan social.

Il faudra aussi s'intéresser à l'entourage familial et amical de ces jeunes filles qui risquent de s'isoler socialement.

L'anémie chronique est également susceptible d'altérer les performances physiques et cognitives.

Cela peut se traduire par des difficultés de concentration et par une baisse des performances scolaires ou professionnelles qui devra être recherchée ainsi que par un absentéisme. Les jours d'absence doivent ainsi être dénombrés afin d'évaluer l'impact des saignements utérins abondants sur la scolarité ou la profession.

Une limitation de l'activité physique scolaire ou extra-scolaire devra également être recherchée.

Concernant l'examen clinique, on s'attachera en premier lieu à rechercher des signes de gravité en mesurant la tension artérielle, la fréquence cardiaque et respiratoire, une dyspnée d'effort puis de repos

A l'examen clinique devront être recherchés des signes évocateurs de mauvaise tolérance d'une anémie et d'une carence martiale :

- Une pâleur cutanéomuqueuse
- Une asthénie
- Une dyspnée à l'effort, une tachycardie, des vertiges, des maux de tête
- Des troubles des phanères : perte de cheveux, ongles cassants
- Un syndrome des jambes sans repos

Enfin sur le plan biologique, on réalisera un hémogramme et un dosage de ferritine à la recherche d'une anémie et/ou d'une carence martiale. En cas de ferritinémie normale (en dehors de situation inflammatoire) il faudra vérifier le coefficient de saturation de la transferrine. Sa diminution étant un signe précoce de carence martiale.

Signes associés gynécologiques

Les troubles des règles sont classiques à l'adolescence et souvent associés aux SUA. Les cycles sont souvent irréguliers et anovulatoires à cet âge. Le taux des cycles anovulatoires varie selon l'âge : 80 % des cycles anovulatoires la première année après la ménarche, 50 % la troisième et 10 % la sixième année. Cet état de cycles anovulatoires peut durer jusqu'à 5 ans après la ménarche puisqu'ils concernent : 55 à 82 % des adolescentes les deux premières années, 30 à 55 % de 2 à 4 ans et 20% de 4 à 5 ans post ménarche. Cet état de cycles anovulatoires peut durer jusqu'à 5 ans, en effet, McDonough and Gant ont observé que cela concernait 55 à 82% des adolescentes les deux premières années après la ménarche, 30 à 55% de 2 à 4 ans post ménarche et 20% de 4 à 5 ans post ménarche.

La dysménorrhée est fréquente les premières années des règles. Cela concerne en moyenne 3 adolescentes sur 4. La présence de SUA favorise la survenue de dysménorrhées. Les dysménorrhées sont définies par des douleurs abdomino-pelviennes, cycliques, survenant en général avant le début des règles, durant le plus souvent un ou deux jours. Leur intensité et leur retentissement est très variable. Les dysménorrhées essentielles sont liées à un excès de production de prostaglandines. Celles-ci sont synthétisées sous l'action de la progestérone dans l'endometre. On considère que la dysménorrhée essentielle est associée à des cycles dysovulatoires. Typiquement, ces dysménorrhées sont décrites comme une douleur spasmodique superposée à un fond douloureux permanent à type de pesanteur et dure généralement 1 à 3 jours. Elles sont fréquemment associées à d'autres symptômes chez les adolescentes comme de la fatigue, des douleurs lombaires, des signes digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhées, des céphalées, des myalgies ou une irritabilité(52) .

L'endométriose est une problématique de santé publique prioritaire et doit être recherchée chez toute adolescente ou jeune femme présentant des dysménorrhées invalidantes. Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'association plus fréquente entre les SUA et l'endométriose. (53) . La prévalence de l'endométriose chez l'adolescente est encore mal connue.

4.2.3 Contexte aggravant les SUA à rechercher à l'interrogatoire

Les douleurs menstruelles sont généralement soulagées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) d'où une prescription fréquente et une automédication facile. Les AINS inhibent la formation des prostaglandines pro-inflammatoires. Ils ne sont pas recommandés au long cours du fait des effets secondaires potentiels, notamment rénaux. La plupart des jeunes filles atteintes de dysménorrhées ne consultent pas un professionnel de santé, préférant l'automédication sans ordonnance. Il existe peu d'articles dans la littérature évaluant le retentissement et les effets secondaires des différents antalgiques. Le risque hémorragique est cependant augmenté par la prise des AINS en cas de maladie de l'hémostase sous-jacente. Il sera donc nécessaire d'évaluer les différents traitements pris dans le passé ou en cours lors de la PEC des SUA. Pour les maladies hémorragiques les plus sévères, les AINS seront contre-indiqués.

4.3 Démarche diagnostique : quand et comment faire le bilan ?

Il faut séparer le contexte de saignement aigu nécessitant une prise en charge rapide du contexte de saignement chronique nécessitant un bilan et une prise en charge moins urgente.

Le bilan biologique a ainsi plusieurs objectifs et doit permettre :

- d'analyser l'urgence éventuelle de la situation clinique en cas d'hémorragie grave et ou active
- d'orienter et diagnostiquer une possible MHCA si non connue chez la patiente
- de rechercher les autres causes pouvant participer à la survenue d'un SUA

4.3.1 Démarche diagnostique en cas de saignement aigu ou bilan de 1^{ère} intention

Le bilan biologique peut être réalisé en situation d'urgence s'il existe une hémorragie grave et/ou active. L'importance de l'anémie et sa rapidité d'installation sont des éléments majeurs dans l'urgence de la prise en charge de la patiente et de la nécessité de surveillance et de soins en hospitalisation.

Même s'il n'existe pas de situation clinique aiguë grave, des saignements répétés peuvent également mener à une anémie sévère. Un diagnostic de MHCA peut être fait chez 20 à 30% des adolescentes présentant des SUA.

Le bilan à réaliser en 1^{ère} intention est le suivant : NFS, plaquettes, TP, TCA, ferritine, fibrinogène, facteur Willebrand antigène et activité (groupe sanguin et CRP pour l'interprétation), facteur VIII, β hCG, TSH, prolactine

Dans le contexte d'hémorragie grave et d'anémie sévère, le bilan d'hémostase peut être perturbé. Par ailleurs, le stress et l'utilisation de fortes doses d'œstrogènes sont susceptibles de modifier le taux de facteur Willebrand (50).

Il sera donc nécessaire de contrôler à distance de l'épisode hémorragique le bilan d'hémostase et en particulier le facteur Willebrand chez les patientes ayant un dosage initial anormal et/ou présentant un phénotype hémorragique sévère (score de Higham >150 par cycle, score d'ISTH BAT >6).

Après le bilan et la prise en charge de la phase aiguë, il est souhaitable d'adresser la patiente au médecin spécialiste de l'hémostase de façon systématique en cas de phénotype sévère.

Si ce bilan de première intention est normal mais qu'il existe

- soit au moins un épisode de SUA aigu (patiente vue en urgence au cours de SUA, apparition d'une anémie aiguë, ou aggravation d'une anémie chronique, transfusion)
- soit des antécédents familiaux (de SUA ou de maladie hémorragique).
- soit une symptomatologie hémorragique extra gynécologique associée.

Il est nécessaire d'orienter la patiente vers un médecin spécialiste de l'hémostase.

Par ailleurs, toute anomalie du bilan de coagulation doit faire prendre l'avis d'un médecin spécialiste de l'hémostase pour orientation diagnostique et réalisation d'un bilan de 2^{nde} intention (54)

4.3.2 Bilan hématologique de 2ème intention

Ce bilan devra être réalisé par un médecin spécialiste de l'hémostase. Il sera orienté selon l'histoire clinique, les antécédents familiaux, le score d'Higham, le score ISTH BAT.

Le bilan de 2ème intention a pour objectif :

- soit de confirmer ou infirmer les anomalies biologiques d'hémostase mise en évidence lors du premier bilan
- soit de caractériser une pathologie de l'hémostase en fonction des anomalies initialement retrouvées afin de poser un diagnostic précis de la maladie hémorragique.
- soit d'élargir le bilan d'hémostase à la recherche de pathologies hémorragiques plus rares si le phénotype clinique et l'histoire familiale le justifient:: étude de la fonction plaquettaire, étude de la fibrinolyse, de la consommation de la prothrombine, dosage du Facteur XIII chromogénique.

Ce bilan sera réalisé dans un laboratoire d'hémostase spécialisé, ayant l'habitude de réaliser ces explorations.

4.3.3 Carence en vitamines

A l'adolescence, les modifications de l'alimentation et du comportement alimentaire sont fréquentes. La prévalence des troubles du comportement alimentaire augmente à cet âge. Une alimentation sélective ou déséquilibrée pauvre en protéines animales entraîne un risque accru de carence martiale.

Les études ont montré que des règles prolongées > 7 j, une alimentation insuffisamment riche en fer ou même un régime végétarien contribue à la carence en fer en cas de SUA (51).

La carence martiale est fréquente chez les femmes présentant des SUA, elle est la première cause d'anémie chez la femme. Une carence martiale modérée est le plus souvent asymptomatique. Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue et une sensation de faiblesse. On observe parfois des céphalées, une chute de cheveux, une frilosité.

Du fait de sa fréquence, devant des SUA il est recommandé de rechercher systématiquement une carence martiale même en l'absence de symptôme à la fois en dosant l'hémoglobine mais également les paramètres ferriques (ferritine et coefficient de saturation).

Une évaluation diététique des habitudes alimentaires des patientes suivies pour SUA est également nécessaire. Une carence d'apport en fer (alimentation végétarienne, vegan) mais également en vitamine C ou folates peut majorer l'anémie.

4.4 Apport de l'imagerie

Alors que l'intérêt de l'échographie ne se discute pas chez la femme plus âgée, il y a peu de données sur la pertinence de sa réalisation en première intention chez l'adolescente et la très jeune femme.

Elle doit être réalisée par voie sus pubienne et en situation de réplétion vésicale chez la jeune fille vierge et nécessite de ce fait un opérateur entraîné. Certains radiologues

proposent la voie rectale avec l'accord de la patiente. Dans les autres situations, la voie vaginale est plus efficace.

Selon la classification de PALM-COEN, l'échographie permettra donc essentiellement d'éliminer une origine organique au saignement intra utérin (35) :

- Malformation utérine
- Evaluation de la structure de la cavité endométriale : recherche de polypes endométriaux et endocervicaux. Il existe cependant un risque de faux négatif et également de faux positif en période de saignements.
- Evaluation de l'aspect du myomètre avec la recherche de myome. Là encore, la pertinence de cet examen est discutée lorsqu'il est réalisé par voie sus-pubienne. Dans ces situations et en cas de fort doute diagnostique, l'IRM pelvienne est indiquée et permettra notamment de faire la distinction Léiomyome/adénomyose, cette dernière étant exceptionnelle chez les adolescentes.

L'échographie peut également constituer une aide à la prise en charge thérapeutique grâce à la mesure de l'épaisseur de l'endomètre, permettant ainsi de différencier les saignements dans un contexte d'hyperplasie endométriale (par hyperoestrogénie relative) des saignements par atrophie endométriale. Il faudra préciser dans ce cas la période du cycle.

En cas de saignements très abondants, la constitution d'une collection sanguine coagulée intra utérine, visible à l'échographie, n'est pas exceptionnelle. Celle-ci peut être responsable de la persistance des saignements même à distance de l'épisode aigu, voire de la reprise brève de saignements lors de son évacuation.

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Traitements Hémostatiques

5.1.1 Traitements antifibrinolytiques : l'acide Tranexamique (ATX)

L'acide tranexamique (ATX), un inhibiteur compétitif du plasminogène (antifibrinolytique), est utilisé pour le traitement des saignements utérins abondants (SUA). Il a démontré son efficacité dans la réduction des pertes de sang menstruelles. L'ATX est généralement considéré comme un traitement de première intention pour les SUA qu'ils soient idiopathiques ou liés à un trouble de l'hémostase.

5.1.1.1 Posologie

L'ATX est disponible sur prescription médicale sous forme orale (comprimé ou ampoule) et sous forme intraveineuse. Il est remboursé par la SS (liste 1, remboursé 65%).

Les études montrent que la concentration plasmatique maximale moyenne après 2 g d'acide tranexamique par voie orale a été atteinte 2 à 3 heures après la dose et n'a pas été affectée par l'alimentation.

Les posologies habituelles sont les suivantes : (3–5,7)

Spécialité (DCI) /Laboratoire	Forme galénique	Dosage	Posologie
EXACYL® Acide Tranexamique Sanofi Aventis <i>Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. CI en cas d'IR grave</i>	Comprimé	500 mg	Traitement préventif ou curatif : <u>Adulte :</u> 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j). <u>Enfant :</u> 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), Contre indiqué (CI) en cas d'IR grave. En cas de mauvaise tolérance ou de trouble digestif, la forme intraveineuse pourra être utilisée aux mêmes posologies.
	Ampoule buvable	1 g /10 mL	
	Ampoule IV	0,5 g/5 mL	
SPOTOF® Acide Tranexamique CCD <i>Adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. CI en cas d'IR grave</i>	Comprimé	500 mg	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 ampoules/jour). Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartis en 2 à 3 prises (données limitées) ;
	Ampoule buvable	1 g/ 10 mL	

5.1.1.2 Effets sur les Saignement Utérins Abondants

Les médicaments anti fibrinolytiques peuvent améliorer les SUA chez les femmes âgées de 15 à 50 ans, sans augmenter considérablement le taux d'événements indésirables. Les études suggèrent qu'il y a une réduction de 40% à 50% de la quantité de sang menstruel perdue par cycle menstruel pour les participantes prenant de l'ATX. Le traitement anti fibrinolytique était plus efficace pour améliorer la perte de SUA que les autres traitements médicaux, à l'exception du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU LNG).

Dans l'étude Cochrane de Briant Smith (55), l'ATX est plus efficace que les placebo.

Le traitement antifibrinolytique (ATX) semble efficace pour traiter les SUA par rapport au placebo, aux AINS, à la progestérone micronisée ou à la dydrogestérone, à l'étamsylate ou aux remèdes à base de plantes. Il peut être moins efficace que le DIU LNG. Il y avait trop peu de données pour déterminer si les antifibrinolytiques étaient associés à un risque accru d'événements indésirables, et la plupart des études n'incluaient pas spécifiquement la thrombose comme critère de jugement.

La revue de la littérature de Leminen and Hurskainen (56) reprend 11 études contrôlées randomisées (n = 15 –294) sur l’ATX per os dans le traitement du SUA.

➤ **En synthèse : (57) (58) (59)**

La majorité des études de traitement comparant l'acide tranexamique à un placebo montrent que l’ATX est plus efficace que le placebo. Les doses d’ATX utilisées sont de l’ordre de 2 à 4,5 g/jour. Dans l’étude d’O’Brien, la dose moyenne d’ATX utilisée est de 56 mg/kg/jour (extrême 35-86 mg/kg/jour)(60).

5.1.1.3 Contre-Indications et précautions d’emploi chez les femmes avec MHCA

L’acide tranexamique est un médicament habituellement bien toléré, mais on peut toutefois rarement observer des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).

Une augmentation du risque thrombotique longtemps suspectée dans les premières études n’a pas été confirmée par les larges séries et les méta-analyses les plus récentes, notamment dans les populations à risque (pontage coronaire et chirurgie prothétique du membre inférieur). (61)

Il n’y a pas de contre-indication absolue à l’emploi de l’ATX. Les contre-indications en cas d’antécédents de convulsions concernent principalement les fortes doses utilisées par exemple en chirurgie cardiaque. Des précautions sont à prendre en cas d’hématurie, comme c’est le cas avec tous les traitements hémostatiques (risque obstructif des voies excrétrices) (62). La déclaration de cas consécutifs d’insuffisance rénale aiguë chez des patientes présentant une pré-éclampsie a conduit l’ANSM à une mise en garde sur l’utilisation de l’acide tranexamique. Pour des doses supérieures à 2 grammes il existe un risque accru d’atteinte rénale aiguë, notamment de type nécrose corticale, chez des patientes traitées pour une hémorragie du post-partum. (63)

➤ **Les contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Une maladie thromboembolique active
- Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation, à l'exception d'états associés à une activation prédominante du système fibrinolytique avec une hémorragie grave aiguë.
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation).
- Antécédent de convulsions.

➤ Cas particuliers

Femmes sous anticoagulant :

Concernant les femmes sous traitement anticoagulant, il faudra réévaluer avec le médecin spécialiste, au regard de l'indication des anticoagulants et de leurs risques associés la possibilité d'association de ces traitements COP et /ou ATX.

Insuffisance rénale et ATX :

L'ATX est un médicament à élimination rénale nécessitant une adaptation des posologies. En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation, et la posologie d'acide tranexamique sera réduite en fonction de la créatininémie.

Par exemple, lorsque la créatinine sérique est comprise :

Entre 120 et 250 micromol/L : la posologie sera de 10 mg/kg, deux fois par jour,

Entre 250 et 500 micromol/L : la posologie sera de 10 mg/kg, une fois par 24 heures,

A partir de 500 micromol/L et plus : la posologie sera de 5 mg/kg, toutes les 24 heures

Traitements hormonaux et ATX

En dehors d'une situation thromboembolique aigüe, il ne semble pas exister d'augmentation du risque chez les femmes présentant des SUA en cas d'association de COP et ATX. Il n'y a pas de donnée spécifique concernant de large cohorte de femmes avec MHC. (64,65).

5.1.1.4 Les effets secondaires

Dans la revue de Leminen (56), les effets secondaires (y compris le risque de thrombose veineuse profonde) n'étaient pas augmentés chez les femmes prenant un traitement anti fibrinolytique par rapport au placebo ou à d'autres traitements pour les SUA.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les manifestations gastro-intestinales à type de diarrhées, vomissements, nausées. Des manifestations allergiques ont été rapportées de manière peu fréquente comme une dermatite allergique, des réactions d'hypersensibilité dont une anaphylaxie. D'autres manifestations ont une fréquence indéterminée : érythème pigmenté, troubles visuels dont les troubles de la perception des couleurs,

Des malaises avec hypotension ont été observés après une injection intraveineuse trop rapide. Une insuffisance rénale aiguë due à une nécrose corticale rénale a été rapportée.

5.1.2 Traitements spécifiques de la MHCA

La prise en charge des SUA chez les patientes porteuses d'une maladie hémorragique repose le plus souvent sur une prescription d'acide tranexamique et/ou d'un traitement hormonal. Néanmoins, ces traitements sont parfois insuffisants, parfois contre indiqués ou transitoirement arrêtés notamment en cas de désir de grossesse : la prise en charge de ces patientes nécessite alors le recours à un traitement hémostatique spécifique de la maladie hémorragique. Celui-ci sera décidé au cours d'une consultation avec le médecin spécialiste de l'hémostase.

L'association de ces traitements spécifiques à l'acide tranexamique et au traitement hormonal reste possible.

5.1.2.1 Chez les patientes présentant une maladie de Willebrand ou conductrices d'hémophilie

Chez les patientes présentant une maladie de Willebrand, un traitement par desmopressine (conditionnement et posologie spécifiques) ou concentré de VWF peut parfois être nécessaire. Dans les formes les plus sévères, un traitement substitutif prophylactique par VWF et/ou FVIII peut être débuté du 1^{er} au 3^{ème} jour des règles, au moment où elles sont le plus abondantes. La fréquence des injections sera fonction de la symptomatologie (66).

Chez les patientes conductrices d'hémophilie, à taux de facteur VIII ou IX bas, le traitement spécifique repose sur l'administration de facteur VIII ou de desmopressine (conditionnement et posologie spécifiques) si la réponse à un test préalable est satisfaisante pour l'hémophilie A, ou sur l'administration de facteur IX pour l'hémophilie B. (3)

Dans tous les cas, ces traitements doivent être utilisés dans le respect des contre-indications et en concertation avec le médecin spécialiste de l'hémostase et être régulièrement réévalué avec lui.

5.1.2.2 Chez les patientes présentant un déficit sévère rare en facteur de coagulation

Les patientes présentant un déficit sévère rare en facteur de coagulation (afibrinogénémie, déficit sévère en facteur II, V, VII, X, XI, XIII ou déficits combinés) peuvent également avoir recours à des perfusions de facteurs de coagulation spécifiques et adaptés à chaque déficit (concentré de fibrinogène, de facteur XI ou de facteur XIII, PPSB pour les déficits en facteurs II et X, PFC pour les déficits en facteur V), dans le cadre d'une prophylaxie au long cours ou d'une prophylaxie mensuelle et spécifique à la période des règles. (5)

Dans toutes ces situations, le traitement spécifique devra être réévalué de façon régulière avec le médecin spécialiste de l'hémostase afin de décider de la pertinence de la poursuite, de la modification ou de l'arrêt du ou des traitements.

5.1.2.3 Chez les patientes présentant une thrombopathie sévère

Chez les patientes porteuses d'une thrombopathie sévère, notamment de thrombasthénie de Glanzmann, le traitement spécifique des ménorragies comporte le Facteur VIIa (Novoseven®) ou la transfusion de concentrés plaquettaires. (7)

Dans toutes ces situations, le traitement spécifique devra être réévalué de façon régulière avec le médecin spécialiste de l'hémostase afin de décider de la pertinence de la poursuite, de la modification ou de l'arrêt du ou des traitements.

5.2 Traitements Hormonaux

5.2.1 Les contraceptions oestroprogestatives (COP)

5.2.1.1 Définition

Les contraceptions oestroprogestatives (COP) associent un œstrogène (majoritairement Ethinylestradiol (EE) en France) à un progestatif.

Ils se distinguent les uns des autres par : la dose d'éthinylestradiol, la nature du progestatif (qui détermine la génération), la répartition des doses respectives de ces hormones et leur voie d'administration.

Leurs modes d'action se situent à 3 niveaux : une action antigonadotrope, une action atrophiante sur l'endomètre et une modification de la glaire cervicale.

5.2.1.2 Molécules disponibles

➤ Voie orale

La nature du progestatif va définir la « génération » de la contraception oestroprogestative, il existe à ce jour 3 générations de contraceptions oestro-progestatives. Le plus fort dosage en estrogènes à 50 µg des pilules dites de « première génération » a pu être abaissé au sein des pilules de 2^{ème} et de 3^{ème} génération dites « minidosées » avec le développement de nouvelles molécules progestatives.

Les COP de 1^{ère} génération ne sont plus actuellement commercialisées en France.

Les COP de 2^{ème} génération associent une molécule d'éthinylestradiol (EE) dosée de 20 à 40 µg avec du lévonorgestrel. Elles peuvent être monophasiques (un seul dosage d'EE), biphasiques (deux dosages variables d'EE), ou triphasiques (3 dosages variables d'EE). Les tablettes commercialisées contiennent 21 ou 28 comprimés avec l'ajout de 7 comprimés placebos.

Les pilules de 3^{ème} génération contiennent une molécule d'EE avec un progestatif à fort pouvoir antigonadotrope et plus forte action anti androgénique, il s'agit du gestodène, du norgestimate et du désogestrel. Elles peuvent être mono, bi ou triphasiques, les plaquettes comprennent 21 à 24 comprimés actifs avec dans certains cas 4 à 7 comprimés placebos.

Depuis 2009, il existe deux COP qui associent des molécules d'estradiol (EE) avec des progestatifs d'autres générations. Ces progestatifs d'autres générations sont soit du dienogest, soit de l'acétate de chlormadinone ou soit de l'acétate de cyprotérone

➤ Autres voies d'administration

Il existe deux types de contraceptions oestroprogestatives non orales disponibles, les progestatifs contenus sont des métabolites respectifs de progestatifs de 3^{ème} génération.

- Le 1^{er} est un patch, dispositif transdermique à changer de façon hebdomadaire 3 semaines sur 4. Il délivre quotidiennement 20 µg d'EE et 150 µg de norelgestromine.

- Le second est l'anneau vaginal. Il s'agit d'un anneau souple de 54 mm de diamètre à positionner dans le vagin par l'utilisatrice, classiquement laissé en place pendant 3 semaines avec une pause d'une semaine. Il délivre quotidiennement 15 µg d'EE et 120 µg d'étonogestrel.

Voir Annexe 3 Tableau 1 : liste des COP disponibles en France.

5.2.1.3 Contre-indications des contraceptions oestroprogestatives

La majorité des contre-indications aux traitements oestroprogestatifs sont d'ordre cardiovasculaire, carcinologique et hépatique.

Les contre-indications absolues à l'utilisation d'une contraception oestroprogestative sont les suivantes (67,68), (cf tableau page suivante). Une contre-indication relative autorise la prescription de COP si elle est isolée.

Liste des contre-indications absolues à l'utilisation d'une contraception oestroprogestative	
Antécédent personnel de maladie thrombo-embolique.	Cancer du sein ou cancer de l'endomètre, confirmés ou suspectés ; autres néoplasmes hormono-dépendants.
Antécédent personnel de thrombose artérielle ou de signes précurseurs (angor, accident ischémique transitoire)	Hyperplasie persistante de l'endomètre
Prédisposition personnelle aux maladies thrombo-emboliques (incluant les antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique au 1 ^{er} degré avant l'âge de 50 ans).	Antécédent familial au 1 ^{er} degré de thrombose artérielle ou de signes précurseurs de thrombose
Insuffisance rénale chronique	Affection hépatique sévère
Migraines avec aura	Tumeur hépatique
Hypertension artérielle (même contrôlée sous traitement antihypertenseur)	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
Diabète évoluant depuis plus de 20 ans et/ou compliqué de microangiopathie	Otosclérose.
Dyslipidémie sévère	Porphyrie
Connectivite	Grossesse

Liste des contre-indications relatives (En cas d'association de 2 ou plus, la COP est contre-indiquée)	
Dyslipidémie contrôlée	Obésité
Diabète évoluant depuis < 20 ans non compliqué	Tabagisme actif
Migraine sans aura	Âge > 35 ans

Des recommandations de prescription de la contraception chez les femmes à risque vasculaire ont été émises par la Société Française d'Endocrinologie et ont été reprises par l'HAS (67) .

5.2.1.4 Conditions d'utilisation

Avant toute prescription de COP, la jeune femme devra faire l'objet d'un interrogatoire poussé sur les antécédents personnels et familiaux afin de rechercher une éventuelle contre-indication.

La mesure de la pression artérielle est le seul examen clinique recommandé avant toute prescription de pilule œstroprogestative chez une femme jeune asymptomatique sans antécédents particuliers.

L'examen gynécologique et/ou mammaire en systématique n'est pas recommandé avant la prescription d'une COP chez une femme asymptomatique et sans antécédents notamment chez l'adolescente.

Devant le risque thrombo-embolique majoré de certaines COP de 3^{ème} génération par rapport aux COP de 2^{ème} génération, il convient d'utiliser les COP à base de levonorgestel ou de norgestimate associé à l'éthinyl estradiol lors de la primo-prescription.

Démarrage du traitement le premier jour des règles en cas de nécessité contraceptive sans autre mesure associée. Démarrage à n'importe quel moment du cycle avec poursuite de l'utilisation de préservatifs durant 7 jours si non débuté dans les 5 jours qui suivent le début des règles

5.2.1.5 Schémas de prescription

Les contraceptions œstroprogestatives ont historiquement été mises sur le marché pour une prise de 21 jours sur 28 ou bien 24 jours sur 28 pour certaines à partir de la troisième génération. Cette pause permet une hémorragie de privation.

La prise en continu des contraceptions œstroprogestatives permet d'éviter les hémorragies de privation mensuelles et peut avoir un intérêt en cas de nécessité d'une aménorrhée thérapeutique (notamment chez les femmes atteintes de maladie constitutionnelle hémorragique) sous réserve de la survenue possible de spotting.

Dans une revue de littérature parue en 2014, une équipe américaine a repris 12 essais randomisés comparant la prise continue versus la prise cyclique de COP, dont aucun ne retrouvait d'effet indésirable grave à la prise continue (69).

5.2.1.6 Remboursement

Seules les COP de deuxième génération sont remboursées par la sécurité sociale. Les COP de 3^{ème} génération, les COP comprenant un progestatif d'autres générations, les COP à base d'estradiol ou d'estérol et les patchs/anneaux contraceptifs ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

Depuis le 1^{er} janvier 2022, l'assurance maladie prend en charge 100 % et sans avance de frais le coût de la contraception chez les jeunes femmes de moins de 26 ans. Cette mesure ne concerne que les COP de deuxième génération à l'exception de la pilule Seasonique (70).

5.2.1.7 Bénéfices attendus des COP en cas de saignements utérins abondants

Les bénéfices attendus de la COP chez les femmes présentant des saignements utérins abondants reposent sur son action atrophiante sur l'endomètre. Son action anti-gonadotrope peut également représenter un avantage dans les premières années post ménarche au cours desquelles l'immaturité de l'axe gonadotrope peut majorer des SUA (avec ou sans maladie hémorragique constitutionnelle).

➤ Chez les femmes indemnes de maladie hémorragique constitutionnelle

Des modifications endométriales avec une réduction du volume des règles ont été décrites dès les premières années d'utilisation des contraceptions oestro-progestatives. Elles sont depuis largement utilisées en routine chez les femmes souffrant de saignements utérins abondants en l'absence de pathologie de l'hémostase sous-jacente comme le suggère la revue de Mansour (51). Cette revue de la littérature a repris les textes de recommandations sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale chez les femmes souffrant de SUA. Les COP sont recommandées dans les premières lignes de traitement de la prise en charge des symptômes dans la majorité des recommandations étudiées. (71) (72))

➤ Chez les femmes atteintes de maladie hémorragique constitutionnelle

Les maladies hémorragiques constitutionnelles sont des maladies rares. Le niveau de preuve des études concernant l'utilisation des traitements hormonaux dans cette population est donc faible du fait des petits échantillons de patientes.

Les contraceptions oestroprogestatives sont largement utilisées dans les populations de femmes atteintes de maladies constitutionnelles de l'hémostase pour diminuer la fréquence et l'abondance de leurs règles. Elles sont utilisées selon un schéma continu ou cyclique en fonction de la symptomatologie. Dans les différentes études, elles semblent utilisées chez environ la moitié des patientes sans précision sur la ligne de traitement (73–75). Leur utilisation en traitement d'urgence et de fond figure par ailleurs dans la première ligne de

traitement en absence de contre-indication dans les recommandations de bonne pratique disponibles (76,77)

La majorité des études sont observationnelles et rétrospectives. Par ailleurs, les femmes atteintes de maladie de Willebrand sont très représentées, s'agissant de l'affection la plus fréquente. Les autres maladies de l'hémostase sont rarement individualisées dans la littérature sur la prise en charge des SUA en dehors d'études de cas. L'analyse de la littérature sur le sujet est rendue également complexe par la diversité des traitements oestroprogestatifs possibles, avec des traitements qui ne sont pas disponibles ou utilisés dans tous les pays. Les traitements exacts ne sont pas systématiquement précisés tout comme les schémas d'utilisation cyclique ou continue.(73) (74) (75)

Il n'y a pas de données dans la population atteinte de maladie constitutionnelle de l'hémostase concernant l'efficacité de l'anneau vaginal oestroprogestatif sur la réduction de l'abondance des saignements utérins.

L'utilisation des contraceptions oestroprogestatives à fortes doses en cas de saignement aigu chez les femmes avec ou sans maladie hémorragique constitutionnelle est proposée dans plusieurs revues de recommandation de bonne pratique (76–78). Ces recommandations reposent sur des avis d'experts avec un faible niveau de preuve. L'éthinylestradiol IV à fortes doses est également proposé mais non disponible en France. Le protocole utilisé en cas de saignement aigu abondant varie peu dans la littérature, il consiste à utiliser une COP dosée à 30 ou 50 µg à la dose d'un comprimé toutes les 6 heures jusqu'à cessation du saignement puis avec décroissance progressive tous les 2 à 7 jours jusqu'à la dose de maintenance minimale efficace.

En cas de récurrence de saignements en cours de traitement de maintenance, une augmentation de la dose de la pilule est recommandée.

➤ **Chez les femmes atteintes de maladie hémorragique acquise**

Les femmes ayant une prescription de traitement anticoagulant qu'il soit à dose curative ou prophylactique dans le cadre d'une maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle sont à priori une contre indication à la prescription de contraception oestroprogestative.

En absence d'alternative et échec des autres moyens contraceptifs, elle peut être discutée au cas par cas. Ces prescriptions exceptionnelles devront être validées en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les centres de référence.

Dans les autres circonstances de maladie hémorragiques acquises (hémophilie acquise, thromboémie, willebrand acquis, MV...) l'indication d'une COP doit se discuter de manière multidisciplinaire.

5.2.1.8 Tolérance et effets secondaires (79)

L'utilisation des COP peut être associée à des bénéfices secondaires avec notamment une amélioration de l'acné et d'éventuelles dysménorrhées. L'amélioration de dysménorrhées peut être bénéfique chez les patientes souffrant de maladie constitutionnelle de l'hémostase

chez qui les traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens sont le plus souvent contre indiqués.

Par ailleurs, leur action anti gonadotrope prévient la survenue de kystes fonctionnels. Or les patientes avec maladie hémorragique sont plus à risque de complications en cas de rupture hémorragique.

Leur utilisation en continu peut également permettre de traiter des migraines en lien avec le cycle menstruel.

La contraception oestroprogestative peut être associée à des symptômes d'hyperoestrogénie : céphalées, mastodynies ou d'hypoestrogénie : sécheresse vaginale.

Une modification de l'humeur peut être observée en cours de traitement par contraception oestroprogestative, cependant il n'y a pas de données permettant de conclure que l'utilisation de la COP est associée au syndrome dépressif.

Les données sont insuffisantes pour conclure sur un lien de causalité entre la prise de COP et les variations pondérales.

5.2.1.9 Contraception oestroprogestative et risque de cancer

Le risque de cancer du sein pendant l'utilisation d'une contraception oestroprogestative est légèrement augmenté en cas d'utilisation prolongée et diminue progressivement à l'arrêt. Les antécédents familiaux de cancer du sein ou bien l'existence d'une prédisposition génétique au cancer du sein ne constituent pas une contre-indication à la prescription de contraception oestro progestative. La contraception oestroprogestative peut être liée à une augmentation du risque de développer un cancer du col de l'utérus.

L'utilisation de contraceptif combiné oral (COC) est associée à une diminution du risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire, colorectal et des hémopathies malignes qui se poursuit pendant plusieurs décennies après l'arrêt (80,81). L'utilisation d'une contraception oestroprogestative ne semble pas avoir d'effet négatif sur la mortalité globale.

5.2.1.10 Contraception oestroprogestative et santé osseuse

La revue Cochrane de Lopez *et al.* démontre que les COP n'ont pas d'effet négatif sur la DMO chez l'adulte. Certaines formulations de COP de 30 mg EE ont des effets plus positifs que ceux de 20 mg EE [28]. Il n'a pas été noté de sur -risque de fracture selon la méthode contraceptive (82). Aucune étude n'a concerné la surveillance de la minéralisation osseuse chez l'adolescente au cours des COP. Dans cette phase péri-pubertaire, quelle que soit la méthode contraceptive, il est souhaitable de vérifier que l'apport alimentaire calcique journalier est suffisant. A cette période de la vie, il est conseillé de prendre 3 à 4 produits laitiers par jour et une ampoule de vitamine D trimestrielle de 100 000 UI.

5.2.1.11 Surveillance

Il est recommandé 3 à 6 mois après l'introduction d'une contraception oestroprogestative de prescrire un bilan sanguin à jeun pour un dosage de la glycémie, du cholestérol total et des triglycérides. Si ce bilan est normal, il sera à renouveler tous les 5 ans. L'Organisation Mondiale de la Santé a publié la 5^{ème} édition des critères de prescription d'une contraception et recommande comme seul geste clinique à réaliser lors d'une prescription d'une COP, la prise de la pression artérielle(83).

En cas de problèmes d'observance répétés, il est recommandé de proposer et de discuter des avantages et des inconvénients de méthodes contraceptives qui pourraient être plus adaptées (ex. : Anneau vaginal, dispositif transdermique hormonal).

La COP doit être interrompue en cas d'élévation de la PA, ou également en cas de survenue ou d'exacerbation de migraine ou d'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères (67).

5.2.2 Traitements Progestatifs autres que les macroprogestatifs

Les micro-progestatifs ne sont pas une solution de 1^{ère} intention du fait de la fréquence des métrorragies. On les envisage davantage dans la stratégie thérapeutique depuis les publications montrant que la prise au long cours de macro-progestatifs - qui tenaient une place de choix dans la prise en charge des ménorragies - est associée à un sur-risque de développer des méningiomes (cf infra).

5.2.2.1 Définition

L'effet contraceptif des micro-progestatifs passe essentiellement par une action périphérique : atrophie de l'endomètre, épaissement de la glaire cervicale, diminution de la mobilité tubaire.

Ils ne sont pas fortement anti-gonadotropes, mais certains peuvent écrêter le pic de LH et par conséquent entraîner un trouble de l'ovulation.

5.2.2.2 Molécules disponibles

(Cf. Annexe 3 – Tableau 2 : Traitements progestatifs autres que macroprogestatifs disponibles en France,)

5.2.2.3 Contre-indications

➤ Pour tous les micro-progestatifs

- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Adénome ou carcinome hépatique.
- Cancer du sein ou antécédent personnel de cancer du sein.
- Cancer de l'endomètre.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Accidents thromboemboliques veineux évolutifs de moins de 3 mois.

➤ **Pour la drospirénone 4 mg**

- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë.

➤ **Pour le diénogest 2 mg**

- Affection artérielle et cardiovasculaire, actuelle ou antérieure (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC), cardiopathie ischémique...).
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire.

5.2.2.4 Bénéfices attendus des microprogestatifs en cas de saignement utérins abondants

Il n'y a pas d'étude évaluant l'action des contraceptifs microprogestatifs oraux pris en continu ou de l'implant à l'étonogestrel sur la diminution des ménorragies toutes causes confondues.

Quelques études prospectives de petite taille montrent une augmentation modeste des taux d'hémoglobine chez les utilisatrices de l'implant à l'étonogestrel (84,85).

5.2.2.5 Chez les femmes présentant une maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise sous anticoagulation :

Aucune étude n'a évalué l'action des microprogestatifs chez ces patientes. Par conséquent, il faudra bien peser la balance bénéfice-risque avant de prescrire un microprogestatif qui pourra lui-même augmenter la fréquence des kystes fonctionnels. On peut se demander si l'utilisation d'un microprogestatif plus antigonadotrope comme la drospirénone 4 mg ou le diénogest 2 mg ne serait pas plus appropriée. (86) (87) (88)

5.2.2.6 Tolérance et effets secondaires

Les principaux effets indésirables sont les métrorragies, qui peuvent persister au-delà de 3 mois et qui sont un motif fréquent d'interruption du traitement.

Mastodynies et acné sont à rechercher à l'interrogatoire, du fait de la freination incomplète de l'axe gonadotrope.

Comme pour toutes les contraceptions hormonales, on peut observer des troubles de l'humeur et de la libido qui sont peu fréquents.

La dysovulation induite par les microprogestatifs peut parfois générer des kystes fonctionnels qui sont souvent asymptomatiques et disparaissent en général spontanément. On les observe plus exceptionnellement sous drospirénone 4 mg et diénogest 2 mg qui sont plus antigonadotropes.

5.2.2.7 Traitement microprogestatif et risque de cancer du sein

Les effectifs de femmes sous microprogestatifs dans les études évaluant le risque de cancer du sein associé à la contraception hormonale sont bien plus faibles que ceux des femmes sous oestro-progestatifs. Un des travaux de référence sur le sujet a été réalisé sur registres au Danemark (89). Le risque relatif de cancer du sein associé à l'utilisation du lévonorgestrel était de 1,93 (IC 95% 1,18-3,16). Il n'était pas significatif sous désogestrel et implant contraceptif, respectivement 1,18 (0,87-1,6) et 0,93 (0,48-1,79). Ce risque étant faible ou nul, surtout chez la femme jeune, il ne doit pas empêcher la prescription de ces molécules.

5.2.2.8 Traitement microprogestatif et santé osseuse

Il semblerait que l'effet des microprogestatifs sur la densité minérale osseuse (DMO) dépende du degré de freination de l'axe gonadotrope. En effet, l'implant contraceptif n'aurait pas d'impact sur la DMO au bout de 12 mois d'utilisation (90), alors que l'on observerait un effet délétère du diénogest, plus antigonadotrope. Les quelques publications sur ce sujet concernent les adultes et les adolescentes. L'étude VISADO a montré que l'utilisation de diénogest 2 mg sur 12 mois chez des adolescentes était associée à une diminution de la DMO rachidienne de -1,2 % (IC 95 % : -1,70 % et -0,78 %) (91). Dans le sous-groupe présentant une diminution de la DMO, une mesure répétée 6 mois après la fin du traitement montrait une tendance au rétablissement. On ignore si une diminution de la DMO dans cette population réduit le pic de masse osseuse et augmente le risque de fracture dans la vie future.

5.2.2.9 Surveillance

La surveillance est clinique ; elle permet d'évaluer la tolérance et l'observance du traitement.

Chez les patientes sous drospirénone 4 mg, il est recommandé de vérifier les taux de potassium sérique pendant le premier cycle de traitement en cas d'insuffisance rénale quand la kaliémie est située dans la limite supérieure de la normale avant traitement, et en cas de prise associée de médicaments d'épargne potassique.

Il n'y a pas de surveillance métabolique particulière à programmer.

5.2.3 Traitement Macro-progestatifs

5.2.3.1 Définition

Les macroprogestatifs sont une entité définie par la société médicale française à l'opposé des microprogestatifs en raison de leur demi-vie plus longue et de leur action anti gonadotrope.

Leur action sur les saignements utérins abondants se fait de deux manières :

- Réduction des récepteurs endométriaux aux œstrogènes permettant de diminuer la prolifération glandulaire
- Action anti gonadotrope avec diminution des taux d'œstrogènes circulants.

La dydrogestérone est un progestatif dont l'action est proche de la progesterone, il n'est pas classé dans les macroprogestatifs car il est dénué d'effet antigonadotrope. Il possède une faible affinité pour les récepteurs endométriaux et partage toutes les contre indications des progestatifs. Il est souvent utilisé en première intention en association avec le traitement anti fibrinolytique ATX. En cas d'échec ou de non contrôle du SUA, la dydrogestrone sera remplacée par un autre traitement hormonal : macroprogestatif ou pilule oestroprogestative.

5.2.3.2 Molécules disponibles

Les macro-progestatifs utilisés en France sont disponibles uniquement dans notre pays et les molécules utilisées dans d'autres pays notamment aux Etats-Unis ne sont pas disponibles en France.

(Cf. Annexe 3 – Tableau 3 : Traitements macro-progestatifs disponibles en France ayant l'AMM dans les hémorragies fonctionnelles)

Ils peuvent être utilisés cycliquement ou en continu en fonction de la clinique et du souhait de la patiente.

5.2.3.3 Contre – indications

- Accident thromboembolique (phlébite, embolie pulmonaire...) en évolution ;
- Saignement génital intermittent (l'origine de ce saignement doit être déterminée par des examens avant la mise en place du traitement) ;
- Insuffisance hépatique grave ;
- Existence ou antécédent de méningiome (tumeur cérébrale).
- Neurofibromatose de type 2
- Antécédent d'irradiation céphalique

5.2.3.4 Bénéfices attendus des macro-progestatifs en cas de saignement utérins abondants

Il n'existe pas d'études concernant l'efficacité des macroprogestatifs utilisés en France dans le traitement des saignements utérins anormaux, qu'ils soient fonctionnels ou liés à une maladie de l'hémostase constitutionnelle ou acquise.

Les études disponibles sont basées sur les molécules américaines et les résultats sont susceptibles de ne pas être totalement reproductibles avec les molécules disponibles en France (71). En pratique clinique, ces molécules ont été largement utilisées en France en raison de leur tolérance et de leur efficacité sur les saignements utérins anormaux. L'acétate de chlormadinone a notamment été utilisé en particulier chez la femme à haut risque vasculaire en raison de l'absence de sur-risque thromboembolique veineux associé (92,93).

Les différentes revues de la littérature internationale sur le sujet ne recommandent pas l'utilisation des progestatifs en première intention en raison des différences d'efficacité en fonction des molécules et en fonction des patientes, cependant il est bon de répéter que ces recommandations concernent l'utilisation des progestatifs utilisés aux USA (94,95). En revanche, certaines revues françaises mentionnent l'utilisation de ces molécules dans la population d'adolescentes présentant des ménorragies (96).

5.2.3.5 Tolérance et effets secondaires

Les macro-progestatifs sont des molécules bien tolérées sur le plan clinique. Les principaux effets secondaires décrits pour l'acétate de chlormadinone et médrogestone sont la survenue de spottings / métrorragies et l'insuffisance veineuse sous traitement. Dans le cas de l'acétate de nomégestrol, sont décrits la survenue de céphalées, douleurs abdominales, anxiété, dépression, troubles du cycle (monographie vidal).

De façon récente, ces molécules ont été impliquées dans une étude mettant en évidence une majoration du risque de méningiome augmentant avec l'âge et la durée du traitement. (97) (98).

5.2.3.6 Utilisation, précautions d'emploi et surveillance des macro-progestatifs

Suite à la publication de l'étude « GIS7 », L'ANSM a émis des recommandations concernant les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'Acétate de Nomégestrol et d'Acétate de Chlormadinone liés au risque de méningiome. Publié le 02/07/2021, mis à jour le 07/10/2021. (99)

Les recommandations ANSM de prescriptions d'acétate de chlormadinone (LUTERAN®) et l'acétate de nomégestrol (LUTENYL®) sont les suivantes :

- Les hémorragies fonctionnelles font partie des indications de l'acétate de Nomégestrol 5 mg et l'acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg avec un bénéfice risque **favorable** quand les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées.
- Le traitement devra être le plus court possible et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an.
- Si le traitement assurait la contraception, en cas d'arrêt, même ponctuel, il est nécessaire d'utiliser une autre méthode contraceptive efficace.
- Pour initier le traitement ou pour une prescription depuis moins d'un an le médecin doit remettre à la patiente le document d'information. La patiente pourra obtenir son médicament à la pharmacie **uniquement** si cette mention figure sur son ordonnance. L'attestation d'information n'est pas indispensable au cours de la première année de traitement
- Pour la prolongation du traitement au-delà de 1 an : le médecin devra remettre à la patiente le document d'information et une copie de l'attestation d'information co-signée (l'original est conservé dans le dossier médical de la patiente). L'attestation devra obligatoirement être présentée pour obtenir le médicament en pharmacie.
- Réévaluation du bénéfice du traitement à chaque consultation de gynécologie et au moins une fois par an.
- Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé quel que soit l'âge de la patiente :
 - À tout moment pendant ou après le traitement en cas de signes évocateurs de méningiome ;
 - Au bout d'1 an de traitement lorsque le traitement nécessite d'être poursuivi, puis 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement est poursuivi ;
 - A l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque identifiés de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2).
- En cas d'antécédents de méningiome (opéré ou non) en lien avec la prise d'acétate de nomégestrol, de chlormadinone ou de cyprotérone, une prise en charge pluridisciplinaire doit être mise en place pour décider de l'indication et la durée de la reprise du traitement.

Un document d'information et une attestation annuelle d'information sont à remplir et à signer par le médecin et la patiente pour toute prescription.

Ces recommandations ne diffèrent pas en fonction de l'âge de la patiente malgré l'absence de sur risque prouvée chez les adolescentes.

A notre connaissance il n'a pas été rapporté de cas de méningiome lors de l'utilisation de la Dydrogestérone. L'acétate de médrogestone n'a pas fait l'objet jusqu'à présent d'une étude spécifique sur le risque de méningiome et n'est donc pas soumis aux restrictions de conditions d'utilisation.

5.2.4 DIU au Lévonorgestrel

5.2.4.1 Définition

Le dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet) hormonal comporte un réservoir contenant un progestatif (lévonorgestrel) qu'il diffuse pendant trois à cinq ans, selon le dispositif. Comme tout DIU, il a une action contraceptive en empêchant la nidation. De plus, le lévonorgestrel provoque localement un épaississement des sécrétions du col de l'utérus et une modification de l'endomètre.

Cette action endométriale va permettre l'efficacité du DIU LNG pour le traitement des ménorragies : Il entraîne une atrophie épithéliale et glandulaire et une décidualisation des cellules stromales. De plus, il aurait une action sur la régulation locale de l'hémostase avec un rôle dans l'inhibition de la fibrinolyse locale (100) .

5.2.4.2 Spécialités disponibles en France

(Cf. Annexe 3 – Tableau 4 : Liste des systèmes de diffusion intra-utérins au lévonorgestrel disponibles en France)

5.2.4.3 Contre-indications

La pose d'un DIU n'est pas indiquée sans le consentement de la patiente et/ou des représentants légaux. Par principe de précaution, le DIU n'est pas indiqué chez une jeune fille n'ayant jamais eu d'activité génitale.

Certaines situations ne permettent pas la pose de ces dispositifs intra-utérins :

- Infection génitale en cours ou récente,
- Maladie inflammatoire génitale ou de l'abdomen en cours ou récurrente,
- Saignements anormaux pouvant faire suspecter un cancer non diagnostiqué,
- Antécédent récent d'infection utérine grave après un avortement,
- Malformation de l'utérus,
- Cancer de l'utérus ou cancer hormono-dépendant,
- Maladie grave du foie,
- Grossesse suspectée ou avérée.

5.2.4.4 Insertion

Le DIU au Lévonorgestrel doit être positionné au sein de la cavité utérine par un professionnel expérimenté. Il nécessite la pose d'un spéculum. Il peut être difficile à

envisager chez l'adolescente qui peut appréhender ou refuser l'examen gynécologique. Un consentement après une information claire auprès de l'adolescente et de la femme jeune doit être recueilli. Dans certaines situations, une pose sous anesthésie générale (AG) peut être discutée, cependant la pose d'un DIU sous AG est exceptionnelle en France.

Chez les femmes à risque infectieux (IST), avant ou au moment de la pose d'un DIU, un dépistage des agents d'IST doit être proposé. Cependant, il n'y a pas lieu de retarder la pose d'un DIU dans l'attente des résultats de ce dépistage.

Spécificités chez la femme atteinte de maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise

Il n'existe pas de recommandation concernant d'éventuelles précautions à prendre au moment de la pose d'un DIU chez les patientes atteintes d'une maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise. (101) Au travers de cette enquête, les praticiens interrogés ne rapportaient pas de différence en termes de complications chez les patientes atteintes de MHC versus les patientes indemnes. Une étude de 2013 (102) retrouve un taux d'expulsion ou de malposition relativement élevé par rapport à la population générale dans un groupe de 20 femmes avec troubles de l'hémostase (25%).

Ces données suggèrent de prendre l'avis du spécialiste de l'hémostase pour discuter de l'indication d'un traitement hémostatique prophylactique avant la pose du DIU et également de prévoir un contrôle précoce.

5.2.4.5 Bénéfices attendus du DIU au lévonorgestrel en cas de saignement utérins abondants

➤ Chez les femmes indemnes de maladie hémorragique constitutionnelle

Le DIU au Lévonorgestrel (52 mg) a une efficacité démontrée dans les ménorragies fonctionnelles de l'adulte. Une méta analyse a montré sa supériorité par rapport aux autres traitements médicaux tels que l'acide tranexamique, la contraception combinée et les progestatifs (103). Il est le traitement médical de première intention recommandé dans cette indication chez la femme adulte en l'absence de désir de grossesse dans les dernières recommandations du CNGOF (104) .

➤ Chez les femmes adultes atteintes de maladie hémorragique constitutionnelle

Quelques études de petits effectifs montrent une efficacité du DIU LNG dans cette population. Les études ont montré une réduction du score de Higham voire une réduction du nombre de jour ou une aménorrhée (105). (106). (107). (108).

➤ Chez les adolescentes atteintes de maladie hémorragique constitutionnelle

Le DIU est considéré comme une contraception efficace et bien tolérée dans la population adolescente (109), qui peut être proposée en première intention sans limite d'âge inférieure (110). Plusieurs études ont montré son efficacité dans cette population notamment en cas de maladie de Willebrand (74) .

La grande majorité des thérapeutiques hormonales utilisées y compris le DIU étaient associées à une amélioration des symptômes chez ces patientes. Des recommandations de plusieurs sociétés savantes pour la prise en charge des patientes atteintes de Maladie de Willebrand ont été publiées très récemment (77).

➤ **Chez les femmes et adolescentes atteintes de maladie hémorragique acquise**

Le DIU au lévonorgestrel n'est pas contre indiqué chez les femmes sous anticoagulation à visée curative ou préventive présentant des saignements utérins abondants. Aucun surrisque thrombo embolique n'est relevé avec l'utilisation du DIU au lévonorgestrel, il n'est donc pas contre indiqué chez les femmes à haut risque thrombotique. (111).

Chez les femmes traitées par anticoagulation à visée curative dans un contexte de cardiopathie, la pose du DIU devra se faire avec l'accord du cardiologue. Sa pose peut être contre indiquée dans certaines cardiopathies complexes à haut risque infectieux. Une antibioprophylaxie entourant la pose pourra également être recommandée.

De plus, chez certaines femmes atteintes d'une cardiopathie complexe, la pose du DIU peut être recommandée dans une structure de soins adaptée. (112,113)

5.2.4.6 Tolérance et effets secondaires

Les principales complications de la mise en place du DIU sont l'infection pelvienne, l'expulsion et la perforation utérine. Il s'agit d'évènements rares.

Les effets secondaires décrits associés au dispositif dosé à 52 mg sont (Monographie vidal) :

- Très fréquents (plus de 10 % des cas) : maux de tête, douleurs abdominales, modification des saignements, y compris diminution de l'importance ou de la durée des règles (voir Attention), vulvovaginite, pertes vaginales,
- Fréquents (1 à 10 % des cas) : dépression, nervosité, baisse de la libido, migraine, nausées, acné ou autre problème de peau, douleurs dorsales, tension des seins, prise de poids, expulsion spontanée du DIU.

5.3 Analogues de la Gonadolibérine ou GnRH

Les analogues de la Gonadolibérine ou GnRH agissent en réduisant la concentration des récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse et suppriment par conséquent la libération de gonadotrophines. Les agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines sont indiqués chez des patientes atteintes de léiomyome et de SUA en préparation d'interventions chirurgicales (114). Ils peuvent être indiqués en 2ème recours pour les patientes sous traitement anticoagulant, ou atteintes de troubles hémorragiques sévères, tels que la thrombasthénie de Glanzmann ou le syndrome de Bernard-Soulier ne répondant pas aux autres options thérapeutiques (115–117). Ils permettent d'arrêter les saignements dans un délai court. Cependant, l'utilisation d'agonistes de la GnRH au-delà de 6 mois génère

des symptômes liés à l'état d'hypo-oestrogénie avec notamment pour conséquence une ostéopénie. Une supplémentation thérapeutique ou « add back thérapie » par estradiol et progestérone est nécessaire pour une utilisation de plus de 6 mois.

Les analogues de la GnRH n'ont pas l'AMM avant 16 ans, ils peuvent être cependant envisagés pour une courte durée de quelques mois dans certaines situations d'échec thérapeutique. Leur prescription doit être associée les 2 à 3 premières semaines à la prescription d'un traitement anti-gonadotrope ayant un effet atrophiant sur l'endomètre pour éviter la survenue de saignements secondaires à l'effet flare-up. Le plus classiquement il s'agira d'un traitement par macro-progestatifs.

En cas de contre-indication à la voie intra musculaire, la spécialité Enantone® (Acétate de leuproréline) sera préférée pour sa voie sous cutanée chez les patientes atteintes de MHCA.

Des analogues antagonistes de la GnRH par voie orale seront disponibles en 2023 pour l'indication myomes.

5.4 Prise en charge hémostatique chirurgicale et radiologique

5.4.1 Chez la femme adulte

Le traitement chirurgical, comprend la résection de l'endomètre ou endométrectomie (partielle ou complète en fonction des symptômes et de leur récurrence), et l'hystérectomie. Il est une option si le traitement médical est inefficace ou contre indiqué (118)

L'hystérectomie est un traitement de dernier recours, efficace mais radical, et l'endométrectomie expose au risque de récidives et de procédures répétées.

Néanmoins, ce traitement est validé pour les femmes adultes ayant accompli leur projet de grossesse. Il n'existe pas de recommandation établie pour les jeunes femmes nullipare y compris pour les adolescentes.

Chez les femmes atteintes d'une anomalie de l'hémostase, les traitements plus radicaux (thermocauté, résection endométriale, embolisation de l'artère utérine, voire hystérectomie comme solution définitive) ne seront proposés qu'en dernier recours, chez la femme ne souhaitant plus de grossesse et en cas d'échec de tous les traitements précédents. Ces gestes devront être encadrés par des mesures hémostatiques et doivent prendre en compte un risque hémorragique à la chute d'escarre (119–121)

5.4.2 Chez l'adolescente

Ce qui caractérise la prise en charge des ménorragies dans ce groupe à risque de femmes jeunes, est la préservation de la fertilité. Aussi, le traitement chirurgical doit être évité au maximum.

Il est décrit en situation d'échec médicamenteux ou de contre-indication absolue chez des patientes, instables hémodynamiquement, et comprend le curetage de l'endomètre sous hystéroscopie, l'endométrectomie sous hystéroscopie, le tamponnement de l'endomètre par la mise en place d'une sonde urinaire à ballonnet au sein de la cavité utérine (de préférence à double courant afin de pouvoir effectuer des lavages pour éviter un caillottage : un ajout d'acide tranexamique pourra être associé au lavage local), l'embolisation radiologique des artères utérines voire une ligature vasculaire par abord chirurgical. La

technique chirurgicale ou radiologique employée sera conditionnée par l'état hémodynamique de la patiente.

Le tamponnement de l'endomètre par la sonde à ballonnet est la méthode qui présente le moins de risque sur la fertilité. Il existe néanmoins un risque de perforation utérine lors de la pose qui devra être vérifié à l'échographie lors de la pose (122–125)

Dans tous les cas chez les jeunes filles atteintes d'un trouble de l'hémostase, ces gestes devront être encadrés par des mesures hémostatiques et doivent prendre en compte un risque hémorragique à la chute d'escarre.

5.5 Traitements associés

5.5.1 Traitement de l'anémie (aigüe et chronique)

5.5.1.1 A quel taux d'hémoglobine faut-il transfuser ?

Un total de 31 essais, impliquant 12 587 participants, dans une gamme de spécialités cliniques (par exemple, chirurgie, soins intensifs) répondait aux critères d'éligibilité.

Il n'y a aucune preuve que les transfusions restrictives impactent la mortalité et morbidité

Les résultats fournissent de bonnes preuves que les transfusions de globules rouges allogéniques peuvent être évitées chez la plupart des patientes présentant des seuils d'hémoglobine supérieurs à 7 g/dL à 8 g/dL.

Quatre « Guidelines » recommandaient la transfusion sanguine pour anémie grave, et toutes recommandaient de fonder la décision de traitement sur la gravité de l'anémie et/ou les symptômes du patient (126).

5.5.1.2 Traitement de la Carence martiale

La carence en fer et l'anémie ferriprive résultent généralement d'un apport alimentaire insuffisant, d'une perte de sang occulte ou avérée digestive ou gynécologique. Certaines habitudes alimentaires (par exemple, un régime végétarien ou l'absence de consommation de viande rouge) et des conditions pathologiques (par exemple, une perte de sang chronique ou une malabsorption) sont les causes les plus fréquentes.

Les patientes atteintes de SUA peuvent également présenter une malabsorption concomitante du fer. L'obésité peut être associée à une légère carence en fer en raison d'une inflammation sub-clinique, d'une augmentation des taux d'hépcidine et d'une diminution de l'absorption du fer (127).

Les différentes recommandations publiées préconisent la mise en place d'une supplémentation martiale en cas de carence, définie par une ferritinémie abaissée, ou un coefficient de saturation de la transferrine diminué notamment dans les situations où la ferritine peut être faussement normale, comme en cas de syndrome inflammatoire ou d'insuffisance rénale chronique. Différents seuils de ferritinémie sont proposés selon les recommandations et les situations cliniques.(128)

➤ **Supplémentation orale**

La voie orale est privilégiée. La posologie varie entre 100 à 200 mg par jour per os chez l'adulte en une ou plusieurs prises par jour pendant 3 à 6 mois. Pour les enfants, la dose est de 3 à 6 mg /kg /jour administrée en doses fractionnées sans nourriture. L'ajout de vitamine C (jus d'orange, agrume, kiwi) peut améliorer l'absorption.

Les effets secondaires digestifs du traitement par Fer sont fréquents. 20 % à 40 % des patients prenant du fer par voie orale se plaignent de nausées, vomissements, constipation et d'un goût métallique indésirable.

Ceux-ci peuvent être prévenus par la prescription conjointe d'émollients fécaux (docusate sodique, huiles de paraffine). La fréquence des effets secondaires augmente avec l'augmentation de la dose. Les taux d'observance rapportés pour la thérapie par le fer par voie orale varient de 40 % à 60 %. Les patients toléreront mieux une formulation orale que d'autres, il est donc raisonnable d'envisager d'alterner les formulations si l'intolérance au fer est un problème. La tolérance digestive peut conduire à une mauvaise observance (nausées, troubles du transit, coloration noire des selles...). En cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité du fer oral, un schéma posologique avec une prise matinale un jour sur deux peut être proposé avant d'envisager le recours au fer intraveineux (129).

➤ **Apport alimentaire (cf annexe 4)**

L'apport en fer peut également être augmenté par des interventions diététiques telles que l'augmentation de la consommation d'aliments riches en fer héminique (palourdes, huîtres, crevettes, sardines, foie, viande rouge) et la réduction de la consommation d'aliments pouvant bloquer l'absorption du fer, notamment le thé et le café. L'apport quotidien en fer est de l'ordre de 1 à 2 mg par jour.

➤ **Apport en Fer par Voie Intraveineuse**

On réservera la voie intraveineuse à usage hospitalier pour les cas d'inefficacité, d'intolérance ou de malabsorption du fer par voie orale, ou chez les insuffisants cardiaques ou rénaux. Il est nécessaire de surveiller la survenue d'éventuelles réactions anaphylactiques. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration. La dose administrée est calculée selon la concentration en hémoglobine et le poids du patient. La concentration en hémoglobine doit être réévaluée au moins 4 semaines après la dernière administration de fer intraveineux afin de laisser le temps nécessaire à l'érythropoïèse et à l'utilisation du fer. L'utilisation de Ferinject® n'a pas été étudiée chez l'enfant et n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 14 ans. Le fer administré par voie parentérale doit être utilisé avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, en raison du risque potentiel d'aggravation des infections, surtout chez l'enfant (130).

➤ **Caractéristiques des différentes spécialités à base de fer ayant une AMM en France**

Tableau 3 : Caractéristiques des différentes spécialités à base de fer ayant une AMM en France

Nom Spécialité	Principe actif	Présentation	Conditionnement	PEC	Remb.
<u>Ferrostrane</u> ®	<u>Fé</u> rédétate de sodium	Sirop	0,68%	Liste II	65%
<u>Tot'hema</u> ® (nourrissons)	cuivre gluconate / gluconate ferreux / manganèse gluconate	susp buv amp	20amp/10ml	Non listé	NR
<u>Ascofer</u> ®	<u>Ascorbate</u> ferreux	Gélules	33mg	Non listé	65%
<u>Fer AP-HP</u> ®	Sulfate ferreux heptahydrate	Gélules	0,5mg	RH / non listé	/
<u>Ferograd-vitamine C</u> ®	Acide ascorbique/sulfate ferreux	Cp enrobé	500mg/105mg	Non listé	65%
<u>Fumafer</u> ®	Fumarate ferreux	Cp pëll.	66mg	Non listé	65%
<u>Inofer</u> ®	Succinate ferreux	Cp pëll.	100mg	Non listé	65%
<u>Tardyferon</u> ®	Sulfate ferreux	Cp	50mg ou 80mg	Non listé	65%
<u>Tardyferon B9</u> ®	Sulfate ferreux / acide folique	Cp pëll.	50mg/0,35mg	Non listé	NR
<u>Timoferol</u> ®	Acide ascorbique/sulfate ferreux	Gélules	30mg/50mg	Non listé	65%
<u>Fer (générique)</u>	hydroxyde ferrique-saccharose	Injectable	100mg/5ml	RH / liste I	/
<u>Ferinject</u> ®	Carboxymaltose ferrique	Injectable	50mg/ml	RH / liste I	/
<u>Venofer</u> ®	Hydroxyde ferrique-saccharose	Injectable	20mg/ml	RH / liste I	/

5.5.2 Traitements Pharmacologiques à visée antalgique

5.5.2.1 Traitements antalgiques purs

L'évaluation quantitative de l'intensité douloureuse peut être réalisée par échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique (EN), échelle verbale simple. Ces échelles sont globales, unidimensionnelles et peuvent être utilisées pour quantifier individuellement tous les types de douleur (dyspareunie, dysphasie, cystalgie, par exemple). Ces échelles sont individuelles et permettent de retracer l'évolution de la symptomatologie chez un même sujet.

Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il existe trois niveaux d'antalgiques (non opioïdes, opioïdes faibles, opioïdes forts). Cette classification est basée sur la puissance supposée des traitements et a été proposée pour la prise en charge des douleurs d'origine néoplasique selon l'intensité de la douleur ressentie. Des millions de

professionnels de santé utilisent très largement cette classification pour toutes douleurs aiguës ou chroniques.

➤ **Palier I : non opioïdes**

- **Le paracétamol** : antalgique de première intention largement prescrit. La dose est de 1gr en 3 prises par jour pour l'adulte et de 60 mg/kg/jour pour la jeune adolescente (2gr par jour si 40 kg)

- **Le néfopam** : antalgique injectable proposé dans le traitement des douleurs aiguës ; il n'a fait l'objet d'aucune étude,

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**. Les AINS comparés au placebo sont efficaces sur la dysménorrhée primaire. Le naproxène, le diclofénac, l'ibuprofène (131) sont efficaces sans différences d'efficacité entre les AINS.

Le rôle des AINS est de bloquer la formation de la prostacycline, un antagoniste du thromboxane TXA₂, qui accélère l'agrégation plaquettaire et initie la coagulation. Comme on le sait déjà, la prostacycline est produite en grande quantité dans l'endomètre ménorragique. Par conséquent, les AINS pourraient effectivement diminuer le flux sanguin utérin. Leur utilisation doit être limitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique.

Les différentes études ont montré une efficacité sur la réduction des saignements supérieure au placebo, mais pas en comparaison à l'acide tranexamique ou au Danazol. Il n'y a pas de différence statistique par rapport aux autres traitements (progestérone micronisée, éthamsylate, dispositif intra-utérin libérant de la progestérone (DIU), pilule contraceptive orale (COP)) (132).

Il n'y avait aucune preuve d'une différence entre les différents AINS (naproxène et acide méfénamique) dans la réduction du SUA.

Les données sur l'utilisation des AINS pour la prise en charge des saignements utérins chez les adolescentes sont inexistantes. Les avis d'experts suggèrent qu'ils ne devraient pas être utilisés comme traitement de première intention, car ils affectent la fonction plaquettaire et peuvent majorer les pertes de sang menstruel chez les patientes atteintes de saignements utérins dont la cause est non diagnostiquée.

On souhaite attirer l'attention sur les possibles surconsommations d'AINS obtenus sans prescription. Il est important de rappeler que les AINS ont des effets secondaires importants gastriques et rénaux (Grade B).

➤ **Palier II : opioïdes faibles**

Les potentialités antalgiques de la codéine seule ou en association, du tramadol seul ou en association sont bien connues dans le cadre de douleur aiguë. Aucune étude ne permet d'en préciser l'efficacité dans la prise en charge de la dysménorrhée.

➤ **Palier III : opioïdes forts**

Le recours aux opioïdes forts peut être nécessaire devant toute douleur aiguë d'intensité sévère. La répétition des épisodes algiques impliquant la chronicité contre-indique à priori le

recours aux opioïdes, qui ne peut être envisagé que selon les modalités définies par la SFETD (133,134) (135,136).

5.5.2.2 Effet des traitements hormonaux sur la dysménorrhée

Chez une patiente atteinte de MHCA, la présence de dysménorrhée non soulagée par les traitements antalgiques habituels pourra être une indication à introduire un traitement hormonal. La plupart des traitements hormonaux utilisés dans le cadre de SUA ont un impact plus ou moins important sur la dysménorrhée associée. La persistance d'une dysménorrhée invalidante et ayant un impact sur la qualité de vie fait évoquer une endométriose associée.

Chez ces patientes les AINS sont le plus souvent contre indiqués, ce qui limite les alternatives thérapeutiques.

5.5.2.3 Les alternatives thérapeutiques NON pharmacologiques du traitement de la douleur

On peut constater en pratique clinique que les **alternatives thérapeutiques NON pharmacologiques** associent toujours un acte technique à un acte humain et que la variabilité de l'efficacité est dépendante de la qualité de la relation humaine. La prise en charge de la douleur répond au modèle bio-psycho-social dans une approche holistique par une attention soutenue portée au patient.

5.5.2.4 Techniques Physiques Non pharmacologiques

➤ Acupuncture

Dans les traitements complémentaires physiques de la douleur , l'acupuncture est un recours thérapeutique très utilisé (137). La revue Cochrane confirme les difficultés existantes pour conclure sur l'efficacité de l'acupuncture dans les dysménorrhées (138). Il convient cependant de rappeler que l'approche holistique du patient inhérente à la pratique de l'acupuncture et une relation praticien-patient favorisée par le temps de consultation peuvent renforcer le bénéfice perçu par les patientes. Ce bénéfice perçu pourrait être considéré comme l'indicateur le plus pertinent d'une efficacité thérapeutique, sans libérer de l'obligation de travaux d'évaluation méthodologiquement rigoureux.

➤ Neurostimulation Tens

La neurostimulation transcutanée (TENS) a été étudiée dans les dysménorrhées primaires. La localisation des électrodes était variable (point d'acupuncture ou site de projection de la douleur maximale). Les durées et fréquences de stimulation étaient le plus souvent laissées à la discrétion des patientes. Dans l'ensemble, la TENS à haute fréquence s'est révélée plus efficace pour soulager la douleur. Il a été constaté que la TENS basse fréquence n'était pas plus efficace pour réduire la douleur que la TENS placebo(139) .Cependant, les résultats comparant la TENS à haute et basse fréquence restent contradictoires (140)

➤ **Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)**

Il est difficile d'apprécier l'efficacité réelle des thérapies cognitivo-comportementales dans la prise en charge des dysménorrhées (hypnose, sophrologie, méditation en pleine conscience, relaxation) par manque d'études publiées. La difficulté à constituer un groupe placebo utilisant de fausses techniques de TCC est à l'origine de limitations méthodologiques.

➤ **Autres**

D'autres techniques physiques sont utilisées comme l'ostéopathie, manipulations vertébrales, Exercice physique, Tai chi, yoga, Oigong peut s'accompagner d'un bénéfice perçu par certaines patientes

5.6 Stratégie thérapeutique

5.6.1 Prise en charge de la ménarche chez une jeune fille atteinte de MHC connue

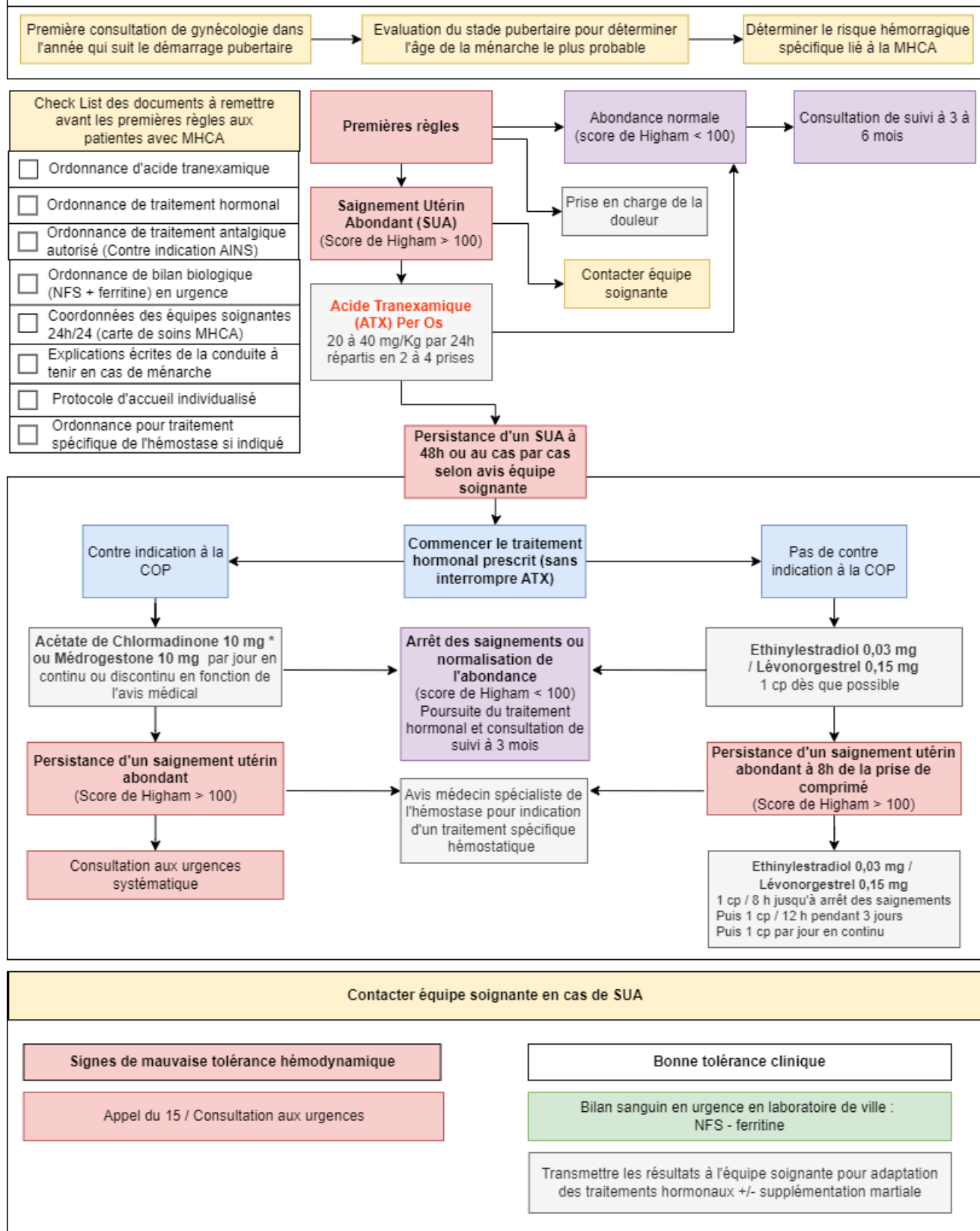
5.6.1.1 Principes

L'anticipation de la ménarche est une étape importante dans la prise en charge et l'éducation thérapeutique de la patiente atteinte d'une MHC et de sa famille. La collaboration du médecin de l'hémostasie et du médecin spécialiste (gynécologue, gynécologue pédiatre, endocrinologue pédiatre) sera essentielle.

La jeune patiente et sa famille seront reçues en consultation conjointe ou en deux consultations séparées au cours de la puberté. L'anxiété éventuelle de la famille pourra conduire à une consultation plus précoce à visée de réassurance.

Au cours de ces consultations, les ordonnances pour les différents traitements seront remises à la famille avec comme consigne de récupérer les traitements en amont, la conduite à tenir, en cas de survenue de la ménarche, sera expliquée (information orale et écrite) avec les coordonnées des différents médecins intervenants.

En fonction de la pathologie de l'hémostasie, une aménorrhée thérapeutique pourra être recommandée d'emblée par les spécialistes avec l'introduction d'un traitement hémostatique et d'un traitement hormonal systématiques dès les premiers saignements (ex : thrombopathies sévères).



* Acétate de chlormadinone 10 mg : AMM dans la prise en charge des ménorragies, information éclairée des familles sur l'alerte ANSM.
 Pas d'IRM cérébrale nécessaire avant un an de traitement.

Dans les autres situations, la stratégie thérapeutique dépendra du phénotype hémorragique. Il est important d'expliquer aux familles que les premiers cycles qui suivent la ménarche ne sont pas forcément réguliers. Cette irrégularité peut favoriser la survenue de SUA et justifier l'introduction d'un traitement hormonal.

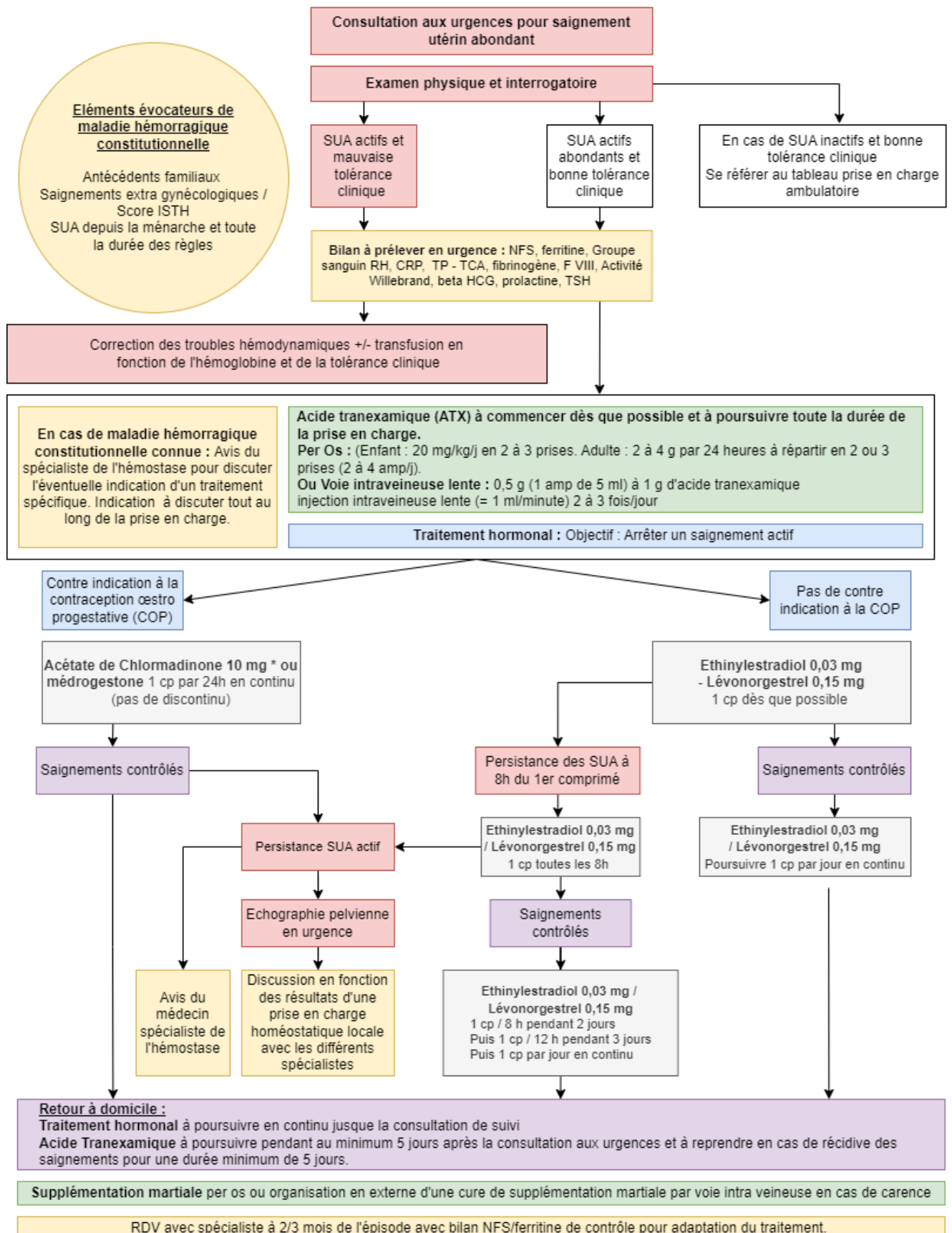
Par ailleurs, en cas de ménarche sans SUA, il faut rester vigilant lors des cycles suivants car l'abondance des premiers cycles peut être très variable.

5.6.2 Situations d'urgence

Les situations d'urgence concernent les jeunes femmes avec ou sans MHC connue préalablement. La prise en charge diffère peu en dehors des traitements hémostatiques qui peuvent être prescrits en cas de MHC connue.

Par ailleurs, le phénotype hémorragique des patientes qui se présentent aux urgences est très variable et l'organigramme proposé n'est pas adapté à toutes les situations. Dans certains cas, la conduite à tenir aux urgences sera similaire à la conduite à tenir en ambulatoire proposée dans le chapitre suivant.

Au décours de la consultation aux urgences et d'autant plus si un traitement hormonal a été initié, il faudra s'assurer que la patiente entre dans un parcours de soin adapté avec notamment une consultation de suivi prévue dans les 3 mois ou plus tôt selon la sévérité de l'épisode.

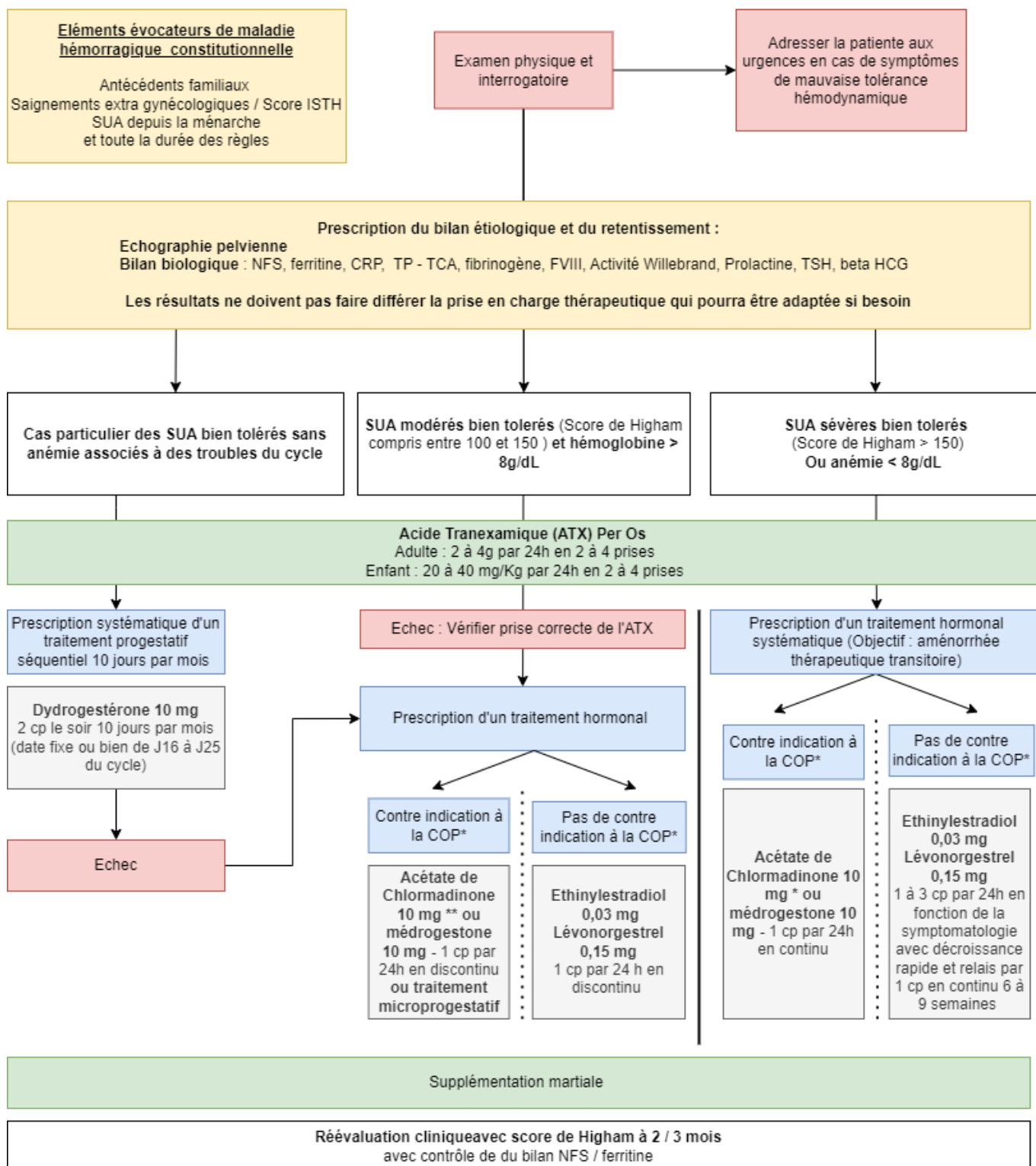


* Acétate de chlormadinone 10 mg : AMM dans la prise en charge des ménorragies, information éclairée des familles sur l'alerte ANSM. Pas d'IRM cérébrale nécessaire avant un an de traitement

5.6.3 Prise en charge d'une jeune femme sans diagnostic préalable de MHCA en dehors des situations d'urgence

La majorité des patientes sans diagnostic préalable de maladie hémorragique constitutionnelle sont vues en consultation classique en dehors de tout contexte d'urgence et la prise en charge sera réalisée en ambulatoire.

Le bilan étiologique et du retentissement est prescrit en systématique mais il ne doit pas retarder le traitement à visée symptomatique. Celui-ci pourra être secondairement adapté en fonction des résultats.



* COP : Contraception Oestro Progestative

** Acétate de chlormadinone 10 mg : AMM dans la prise en charge des ménorragies, information éclairée des familles sur l'alerte ANSM. Pas d'IRM cérébrale nécessaire avant un an de traitement

5.6.4 Stratégie thérapeutique à plus long terme chez les patientes avec MHCA

5.6.4.1 Indication médicale à induire une aménorrhée thérapeutique.

Chez certaines patientes avec MHCA, l'aménorrhée est médicalement indiquée en absence de désir de grossesse du fait du risque hémorragique en cas de saignements génitaux.

Chez ces patientes, un traitement hormonal est donc toujours indiqué associé aux traitements hémostatiques spécifiques.

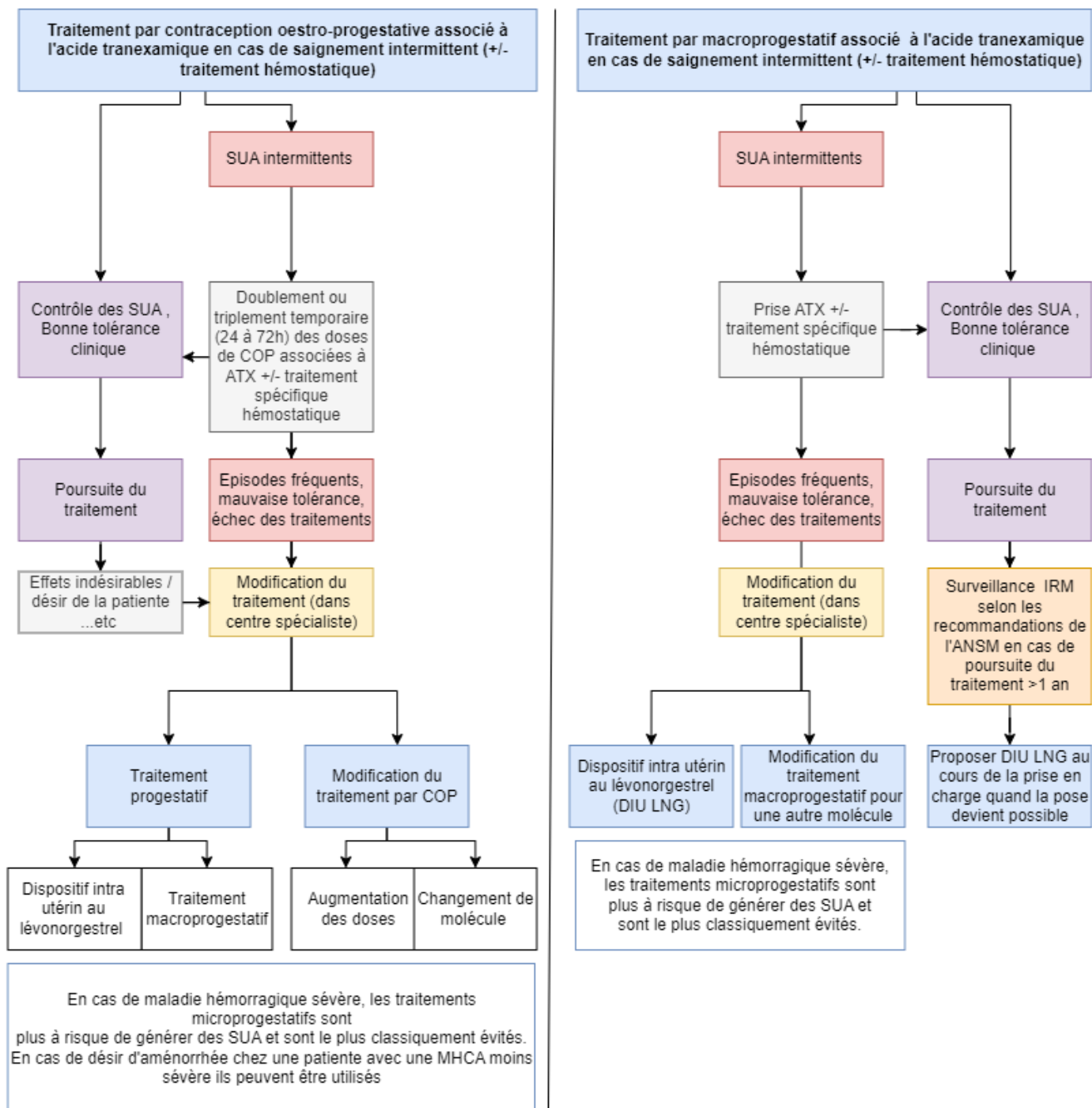
Le choix du traitement dépendra individuellement du désir de la patiente et de sa famille, son souhait ou non d'être en aménorrhée et son éventuel besoin contraceptif. Certaines patientes atteintes de MHCA modérée souhaitent une aménorrhée et cela doit évidemment être pris en compte dans les décisions médicales.

L'alliance thérapeutique est indispensable afin de favoriser l'observance des traitements.

En dehors du dispositif intra utérin au lévonorgestrel, les traitements micro progestatifs seront peu prescrits du fait du risque de saignement au cours du traitement. Pour le désogestrel, s'ajoute le risque de développer des kystes ovariens et donc de rupture de kyste hémorragique.

Les organigrammes ont été conçus à visée informative, la décision de changement de traitement hormonal se fait classiquement dans les centres spécifiques en collaboration avec les médecins spécialistes de l'hémostase.

MHCA avec indication médicale à induire une aménorrhée thérapeutique



Ces organigrammes ont été réalisés à titre indicatif.

Le choix du traitement dépendra individuellement du désir de la patiente et de sa famille, son souhait ou non d'être en aménorrhée et son éventuel besoin contraceptif. Certaines patientes atteintes de MHCA modérée souhaitent une aménorrhée et cela doit évidemment être pris en compte dans les décisions médicales.

L'alliance thérapeutique est indispensable afin de favoriser l'observance des traitements.

Les traitements hormonaux sont toujours associés chez ces patientes aux traitements hémostatiques qui doivent être réévalués en parallèle des traitements hormonaux dans les situations d'échec.

5.6.5 Encadrement des cycles chez les patientes avec MHCA sans indication à induire une aménorrhée thérapeutique

Le choix du traitement dépendra individuellement du désir de la patiente et de sa famille, son souhait ou non d'être en aménorrhée et son éventuel besoin contraceptif.

L'alliance thérapeutique est indispensable afin de favoriser l'observance des traitements.

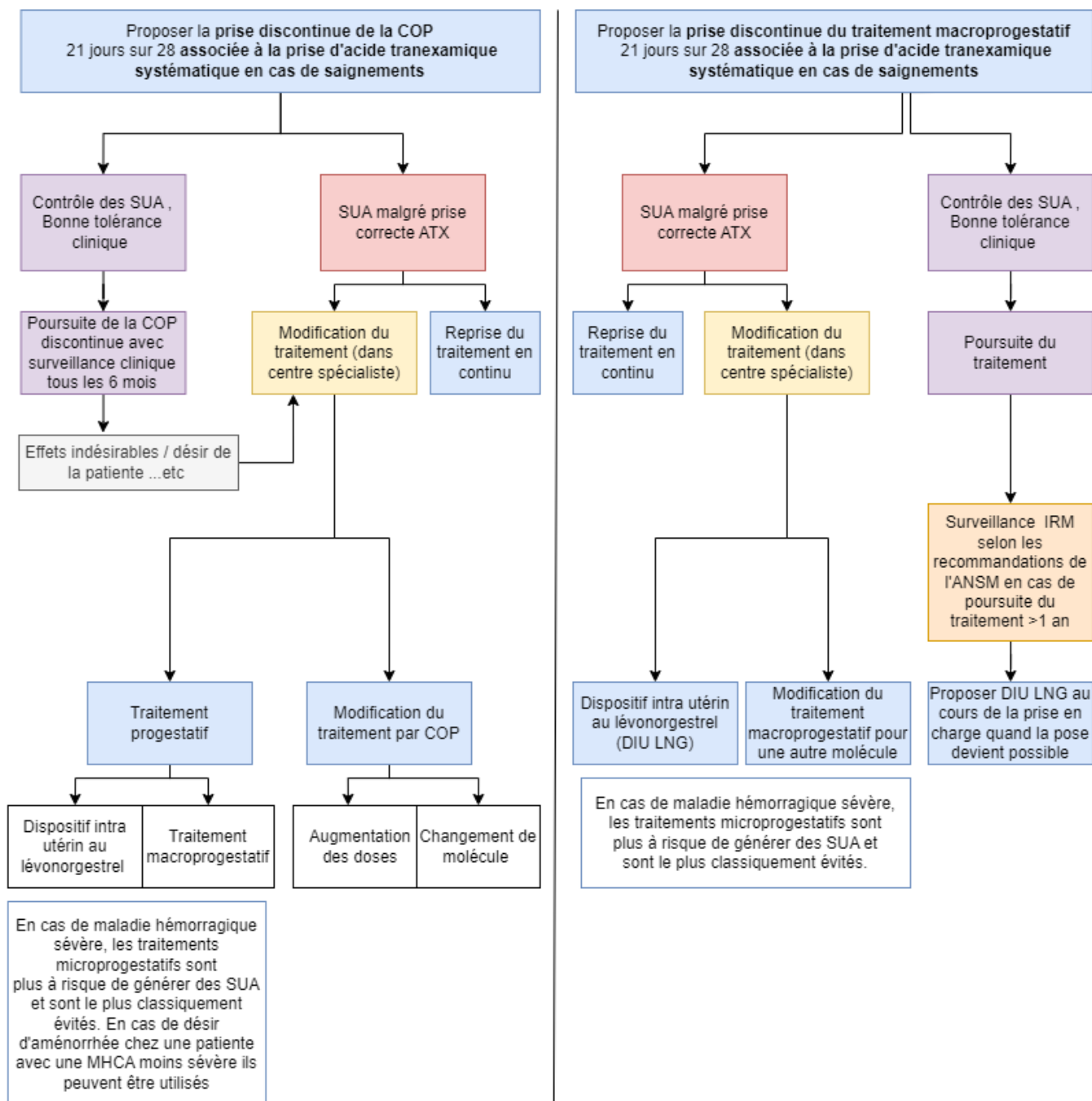
Certaines patientes atteintes de MHCA modérée souhaitent une aménorrhée et cela doit évidemment être pris en compte dans les décisions médicales.

Chez ces patientes, les traitements hormonaux microprogestatifs seront plus souvent prescrits après évaluation de la balance bénéfice risque.

Les traitements hormonaux sont toujours associés chez ces patientes aux traitements hémostatiques qui doivent être réévalués en parallèle des traitements hormonaux dans les situations d'échec.

Ces organigrammes ont été réalisés à titre indicatif

MHCA SANS indication médicale à induire une aménorrhée thérapeutique



Ces organigrammes ont été réalisés à titre indicatif.

Le choix du traitement dépendra individuellement du désir de la patiente et de sa famille, son souhait ou non d'être en aménorrhée et son éventuel besoin contraceptif. Certaines patientes atteintes de MHCA modérée souhaitent une aménorrhée et cela doit évidemment être pris en compte dans les décisions médicales.

L'alliance thérapeutique est indispensable afin de favoriser l'observance des traitements.

Les traitements hormonaux sont toujours associés chez ces patientes aux traitements hémostatiques qui doivent être réévalués en parallèle des traitements hormonaux dans les situations d'échec.

5.6.6 Cas particulier des patientes présentant des malformations vasculaires avec atteinte gynécologique

Certaines femmes ont des malformations vasculaires avec atteinte gynécologique responsables d'hémorragies gynécologiques.

En cas de saignement gynécologique, il sera nécessaire de rechercher une coagulopathie intra vasculaire localisée (CIVL). Un traitement par voie orale par ATX de courte durée peut être proposé chez une patiente porteuse d'une MV compliquée d'une CIVL en associant un traitement anti-coagulant à dose prophylactique ou curatif après avis du médecin vasculaire. Sur le plan général, ces patientes ont une contre-indication aux COP.

Par ailleurs en fonction de la localisation des MV, certaines procédures comme la pose d'un DIU pourraient être contre-indiquées.

6 Suivi gynécologique de la période péri-pubertaire jusqu'à l'adulte jeune

Le suivi gynécologique est indispensable, il doit être proposé et organisé de la période pubertaire jusqu'à l'âge adulte.

Il est basé un suivi régulier pour adapter la prise en charge selon l'évolution des SUA en fin de période pubertaire, pour répondre aux nouveaux besoins gynécologiques (contraception par exemple). Pour cela des programmes d'éducation thérapeutique permettent d'autonomiser les patients vis-à-vis des SUA et de leur maladie hémorragique et d'améliorer ainsi leur qualité de vie.

6.1 Education thérapeutique

La participation à un programme 'éducation thérapeutique doit permettre aux jeunes filles atteintes d'un trouble de l'hémostase, d'acquérir des compétences concernant :

- le cycle menstruel
- leur affection à l'origine des SUA
- l'évaluation de l'abondance des saignements :
 - o par le score de Higham
 - o par la recherche de signes de mauvaise tolérance, d'anémie et de carence martiale
- la prise des traitements et les adaptations thérapeutiques à réaliser selon les situations
- la prise en charge d'une éventuelle dysménorrhée associée

Ces compétences vont ensuite leur permettre :

- d'être autonome dans la gestion des saignements utérins et de limiter le risque de survenue d'hémorragie sévère
- de gérer au mieux leur quotidien en mettant en place les adaptations nécessaires en cas de SUA
- d'améliorer leur qualité de vie
-

Les séances d'éducation thérapeutique sont également l'occasion pour elles de rencontrer d'autres jeunes filles présentant un trouble de l'hémostase responsable de saignements utérins abondants et de partager leur vécu, leurs difficultés et ce qu'elles ont, parfois, déjà mis en place.

6.1.1 Savoir remplir et calculer le score de Higham

Le score de Higham est expliqué aux adolescentes afin qu'elles puissent le remplir seules lors de leurs épisodes de règles. Des cas cliniques peuvent leur permettre de s'entraîner à le compléter.

Il existe plusieurs limites au score de Higham :

- il n'évalue que les saignements menstruels, sur une durée de seulement 7 jours et ne prend donc pas en compte d'éventuels saignements en dehors des règles

- le recours, par un nombre de plus en plus important de jeunes filles, à d'autres types de protections (coupes (cups) et culottes menstruelles présentant des degrés d'absorption variables) ne permet pas le calcul de ce score

L'estimation du volume des pertes sanguines avec ce type de protections est plus complexe. On peut, toutefois, retenir que les culottes de règles ont été conçues pour permettre aux femmes ayant des règles d'abondance modérée d'obtenir une protection pendant 8 à 12h (soit environ 3-4 tampons ou serviettes normales). Il est admis qu'au-delà de 2 culottes menstruelles par jour ou si nécessité d'utiliser de façon concomitante un autre type de protection, il faut considérer que les saignements utérins sont abondants. Toutefois, le pouvoir absorbant peut varier selon la qualité et les modèles (conçus pour des flux légers, moyens ou abondants).

Concernant les coupes menstruelles, la contenance est également variable selon les modèles (en moyenne 30ml pour les coupes vendues pour les flux abondants).

Si la jeune fille connaît la contenance de sa coupe menstruelle, cela lui permet d'estimer le volume des pertes sanguines en notant le nombre de fois où la coupe a été vidée et son niveau de remplissage, à chaque fois.

La présence de caillots (de taille supérieure à 2.5 cm) et/ou de débordements est également évocatrice de saignements abondants et doit être notée. (1)

6.1.2 Savoir adapter son traitement

Cf fiche en annexe 5

6.1.3 Apport des outils numériques

a) Application « IPeriod »

Une équipe américaine de l'hôpital des enfants de Houston au Texas, a développé un outil numérique pilote, destiné aux jeunes filles présentant des saignements utérins abondants dans le cadre d'un trouble de l'hémostase. Il s'agit d'une application appelée « Iperiod », installée sur un iPod Touch.(141)

b) Un exemple d'Application : « ONAIA » (Outil Numérique pour Agenda Intime des Adolescentes)

Il s'agit d'une application pour smartphone, de télé-éducation et de monitoring des règles pour les adolescentes présentant des troubles des règles. Elle a été développée par le Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares du CHU de Toulouse et lancée au premier trimestre 2021. Cette application est, à l'heure actuelle, un prototype qui ne peut être proposé qu'aux patientes suivies dans le centre l'ayant développé ; celui-ci leur est présenté au cours d'une consultation.

L'objectif est d'améliorer le suivi des saignements utérins abondants, de permettre aux adolescentes de gagner en autonomie, d'améliorer leur qualité de vie et notamment réduire l'absentéisme scolaire. Les données personnelles sont stockées et sécurisées. Une fois le

consentement du RGPD (Règlement Européen sur la Protection des Données) signé, un lien de connexion leur est adressé par voie électronique, sur le smartphone.

6.1.4 Diététique

L'apport en fer par l'alimentation est à promouvoir auprès de ces adolescentes, pour prévenir la carence martiale et l'anémie ferriprive.

Il est important de mettre en place un atelier de diététique dans le programme d'éducation thérapeutique afin de les guider sur les sources alimentaires en fer et son absorption (cf annexe 4 : Fer dans l'alimentation)

La RNP (référence nutritionnelle pour la population) qui correspond à l'apport couvrant, en théorie, le besoin de presque toute la population considérée, est de :

- 13 mg de fer consommé par jour chez les jeunes filles de 12 à 17 ans, ayant des pertes menstruelles importantes,
- 16mg par jour à partir de 18 ans

(Données de l'ANSES – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – Références nutritionnelles en vitamines et minéraux)

Il convient d'insister sur la nécessité d'une supplémentation médicamenteuse en cas de faible consommation ou appétence pour les aliments riches en fer, ou en cas de réserve en fer basse malgré une consommation régulière d'aliments contenant du fer ; et de rappeler l'importance de bien s'hydrater et de consommer suffisamment de fibres afin d'éviter une constipation secondaire à la supplémentation.

La prise en charge diététique doit également évaluer et rappeler l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D et d'apports calciques suffisants en raison de l'importance de l'acquisition de la masse osseuse à cet âge.

6.1.5 Les PAI pour la scolarité (Annexe 6)

Un protocole d'accueil individualisé (PAI) peut être rempli par le médecin traitant à destination du médecin scolaire.

Celui-ci renseigne sur l'existence de saignements utérins abondants et d'une éventuelle dysménorrhée associée, du trouble de l'hémostase ainsi que les traitements antalgiques et hémostatiques habituellement prescrits à la jeune fille (spécialité et posologie).

Il est important de rappeler la nécessité d'éviter l'aspirine et dans certains cas, les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui risquent de majorer l'abondance du saignement.

Il informe également le médecin scolaire des signes cliniques d'alerte :

- Les signes mineurs (douleur, règles abondantes, céphalées, asthénie)
- Les signes de gravité (malaise, nausées, vertiges, pâleur, dyspnée)

Il permet, également, de donner des consignes pour faciliter et améliorer la prise en charge des saignements abondants utérins au sein de l'établissement scolaire comme :

- Permettre à la jeune fille de sortir de cours pour aller se changer ou prendre un antalgique
- Permettre à la jeune fille d'avoir à disposition des changes à l'infirmerie ou auprès du responsable de vie scolaire
- La dispenser de sport au besoin
- La dispenser de natation au moment des règles
- Contacter le SAMU en cas de signes de gravité
- Dans l'attente des secours :
 - Installer la jeune fille en position allongée, les jambes surélevées
 - Surveiller le pouls et la tension artérielle
 - Avertir le médecin traitant et prévoir le contrôle du taux d'hémoglobine et de la ferritine

Une ordonnance est jointe au PAI avec les médicaments nécessaires pendant le temps de présence de la jeune fille dans la collectivité d'accueil.

Il convient également de préciser si l'administration du traitement, en cas de risque vital, pourra être réalisée par le personnel de la collectivité ou nécessitera l'intervention d'un médecin ou d'un auxiliaire médical.

Ce protocole doit être daté, signé et remis à jour régulièrement.

6.2 Qualité de vie

L'impact sur la qualité de vie des saignements utérins abondants chez l'adolescente a été peu évalué. D'autre part, les études ont essentiellement été conduites chez les femmes ayant une MHC.

Parmi les échelles validées, le SF 36 et le PedsQL ont été utilisés mais seul ce PedsQL l'a été dans des études chez l'adolescente. Les principaux écueils de l'évaluation de l'impact de la qualité de vie chez les adolescentes ayant des saignements menstruels abondants sont :

-l'absence d'échelle de qualité de vie appropriée

-l'absence de consensus sur les marqueurs de qualité de vie à évaluer de façon spécifique qui a conduit à la création d'échelles ou de scores originaux.

Les différentes études, avec des scores spécifiques ou non, montrent :

- Bonne corrélation entre un score d'abondance élevé et l'existence d'une maladie hémorragique et les SUA (142)
- Des scores les plus bas de QoL dans les dimensions scores émotionnelle puis les scolaires, puis physiques; 50% des adolescentes ont un absentéisme scolaire régulier (> un jour/mois), des activités extérieures limitées (65%) et d'activité physique scolaire pendant leurs règles (80%) (143-144)
- Des scores plus bas en santé psychologique et absentéisme scolaire (143)
- L'association de la fatigue avec la carence martiale chez des adolescentes ayant des saignements utérins abondants (53)
- Une amélioration de la QoL (absentéisme scolaire, des activités physiques et des activités sociales et de loisirs, score global) lors des traitements par le ATX ou par COP même si les données ne sont pas toujours significativement différentes (61, 145)

6.3 Suivi gynécologique

6.3.1 Rythme des consultations

Le suivi doit être individualisé, au mieux en concertation avec le médecin de l'hémostase référent. Le rythme de suivi en consultation varie d'une part, selon la gravité des saignements et leur impact, notamment l'association à une anémie et/ou une carence martiale et d'autre part, selon l'observance et la capacité à gérer les saignements et les traitements.

6.3.2 Transition

La prise en charge au cours de la période de transition, des patientes ayant une MHCA, se fait en concertation avec le ou les médecins de l'hémostase référents. Le gynécologue, expérimenté dans le suivi des adolescentes, participe à cette prise en charge depuis la ménarche et au mieux en période péri-pubertaire.

Cette dimension n'a pas été évaluée dans des études de cohorte. Les spécialistes observent un retentissement psychologique de la survenue des règles et de leur gestion sur l'estime corporelle pour lequel un accompagnement psychologique est souhaitable (143). Ils conseillent de les aider à intégrer leur affection dans leurs relations sociales et à en parler notamment entre pairs.

En termes cliniques, au cours de la transition adolescente, il est souhaitable de réévaluer :

- l'abondance des saignements, les dysménorrhées éventuellement associées et la prise en charge par la jeune fille ;
- le retentissement (symptômes cliniques, anémie, carence martiale)
- le traitement et l'adapter au mode de vie, aux activités scolaires et extra-scolaires, à l'autonomie.

Le traitement médicamenteux visant à contrôler les règles doit tenir compte de ces enjeux socio-psychologiques, en particulier pour l'impact potentiel sur la vie sexuelle. Le traitement hormonal est alors souvent privilégié ; le gynécologue doit participer à une information rassurante sur ces traitements, notamment vis-à-vis de l'entourage pour favoriser l'adhésion de l'adolescente.(143).

L'information relative à la maladie doit être également réévaluée et les sujets gynécologiques de sexualité, de prévention des IST et de contraception, abordés. Les méthodes de contraception privilégiées et leur objectif en rapport avec la maladie seront discutés en amont des premiers rapports sexuels.

6.3.3 Pathologies gynécologiques associées et complications potentielles

Les jeunes filles atteintes de troubles de l'hémostase semblent présenter un risque accru de développer des complications gynécologiques responsables de saignements, tels que les kystes ovariens hémorragiques qui peuvent, eux-mêmes, être associés à un hémopéritoine. En dehors d'une indication vitale, il n'est toutefois pas recommandé de réaliser une prise en charge chirurgicale systématique des kystes hémorragiques.

Les kystes même hémorragiques se résolvent spontanément. La prise en charge conservatrice, sous réserve d'une surveillance étroite associée :

-un traitement antalgique efficace

- l'acide tranexamique ou un traitement spécifique selon l'avis du référent ou de l'expert en hémostase pour réduire le risque d'extension.

Il est habituel de prescrire un traitement hormonal anti-gonadotrope pour réduire le risque de récurrence de kyste ovarien, le plus souvent sous forme de contraception hormonale, en particulier oestroprogestative en l'absence de contre-indication et au mieux en continu pour éviter les saignements. En cas de récurrence malgré le traitement, un traitement par analogue de la GnRH est parfois discuté, sans qu'il y ait d'études démontrant sa supériorité par rapport à une contraception oestroprogestative. (144) (94,145)

6.3.4 Vaccination

La couverture vaccinale complète doit suivre les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS).

La vaccination 9HPV est conseillée en France, chez les filles et les garçons, entre l'âge de 11 ans à 15 ans, avec un schéma vaccinal en 2 injections (M0 et M6). A partir de l'âge de 15 ans, il est proposé un schéma vaccinal de rattrapage en 3 doses (M0, M2 et M6).

(Décision n° 2019.0280/DC/SEESP du 11 décembre 2019 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale « Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons »).

Certaines précautions sont à prendre en cas de trouble de l'hémostase. (146) (147)

- Les enfants et les adultes atteints d'une maladie de Willebrand ou autre maladie hémorragique, quelle que soit la sévérité du déficit, doivent bénéficier de la couverture vaccinale complète selon les recommandations nationales émises annuellement par la Commission Technique des Vaccinations, rattaché à la Haute Autorité de Santé.
- Il était habituellement recommandé de réaliser cette vaccination par voie sous cutanée au regard du risque d'hématome intramusculaire. De récentes données de la littérature suggèrent que la voie intramusculaire reste acceptable en termes d'efficacité (respect des RCP du vaccin) et de tolérance (meilleure tolérance locale, risque d'hématome).
- Les vaccinations seront donc réalisées soit par voie intramusculaire, soit par voie sous cutanée (au choix du praticien et selon le vaccin), en privilégiant la région deltoïdienne ou la partie supéro-externe de la cuisse (selon l'âge), permettant une compression locale prolongée plus accessible et en utilisant une aiguille de petit diamètre (25G). Il est important de rappeler qu'il n'existe pas d'étude déterminant le seuil de facteur minimal (Willebrand et VIII) pour autoriser une injection vaccinale intramusculaire. En cas de thrombopathie sévère (Thrombasthénie de Glanzmann, maladie de Bernard Soulier), un avis du médecin de l'hémostase est indispensable

6.3.5 Vie sexuelle

La sexualité chez les femmes ayant une MHCA n'a quasiment pas été étudiée.

Néanmoins, il nous apparaît que l'information, l'éducation pour une gestion autonome et l'accompagnement approprié pourraient améliorer la qualité de la vie sexuelle de ces femmes. La prise en charge de la sexualité chez les jeunes filles présentant une MHCA est fondamentale car :

- l'activité sexuelle et sa qualité peuvent être altérées par l'affection chronique associée à des règles abondantes. Chez les femmes qui ont des règles abondantes, l'activité sexuelle serait diminuée (25.7%) comparée à celle des adolescentes âgées de 15 à 17 ans (51.4%) et des femmes âgées de 20 à 24 ans (91,8%), qui n'auraient pas de règles abondantes (148)

- il existe un risque de saignement lors des rapports sexuels et en particulier au cours du premier rapport qui doit être abordé, habituellement lors des consultations de transition. Ce risque doit être évalué avec le médecin référent de l'hémostase ainsi que l'indication d'un traitement des saignements qui surviendraient au cours ou après le rapport voire avant celui-ci. Il est, en effet, souhaitable de préconiser l'encadrement du rapport par un traitement par ATX ou un traitement spécifique dans les affections à risque élevé de saignements (MW sévère, pathologies plaquettaires...).

Il est donc primordial d'aborder ces questions de façon préventive, d'autant plus que ces épisodes de saignements pourraient avoir un impact fort sur la future activité sexuelle.

Plusieurs études ont montré l'impact négatif des SUA sur la vie sexuelle des femmes (réduction, arrêt, douleurs, saignements...), et beaucoup n'abordent pas spontanément ces questions avec leur médecin.

Enfin, à l'aide d'un questionnaire spécifique, près d'une femme sur 2 rapporte une « détresse » liée à la sexualité, plus marquée chez celles qui ont une activité sexuelle réduite en raison des saignements (149)

En conclusion, les données sur la sexualité sont limitées. Il nous apparaît primordial d'aborder ces aspects de la sexualité chez les adolescentes avant leurs premiers rapports. L'information de la possibilité d'un traitement préventif et d'un traitement qui peut réduire les saignements associés est cruciale.(148) (149)

6.3.6 Interruption volontaire de grossesse

Les femmes ayant une maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise ont un risque de pertes sanguines plus importantes, lors d'une interruption volontaire de grossesse (IVG), que les femmes de la population générale.

L'IVG chirurgicale par aspiration utérine permet, le plus souvent, d'avoir un faible volume de saignement

Lors d'une IVG médicamenteuse, réalisée au même âge gestationnel, les saignements utérins sont, généralement, plus abondants et plus imprévisibles ; et le risque transfusionnel associé à l'IVG médicamenteuse, même s'il est faible (0,05%), est supérieur à celui de l'IVG chirurgicale au premier trimestre (0,01%).

Les recommandations américaines sont donc de privilégier la méthode chirurgicale à la méthode médicamenteuse chez les femmes ayant un trouble de l'hémostase ou étant sous anticoagulants.

Toutefois, il n'existe pas de telles recommandations en France et l'IVG médicamenteuse peut-être envisagée, en particulier avant 7 semaines d'aménorrhée et avec l'avis du médecin de l'hémostase.

Une série de cas, publiée par Kaneshiro *et al*, en 2017, a rapporté que les pertes sanguines au cours de l'IVG chirurgicale chez des femmes sous anticoagulants étaient inférieures à 100ml ; certaines pouvaient, toutefois, avoir des pertes plus importantes (150).

Aucune donnée n'a été publiée sur l'IVG chirurgicale ou médicamenteuse chez les personnes atteintes de troubles de la coagulation ni sur les IVG médicamenteuses réalisées chez les personnes sous anticoagulants.

Mais avant la réalisation d'une IVG chirurgicale, nous préconisons :

- De prendre en compte les facteurs qui augmentent potentiellement le risque de saignements : âge gestationnel plus avancé, grossesse multiple, antécédents de césarienne ou de chirurgie utérine, anémie de base, anticoagulation thérapeutique ou prophylactique.
- De prendre l'avis du médecin de l'hémostase en cas de risque hémorragique élevé, notamment pour l'indication d'un traitement spécifique
- Chez les patientes sous anticoagulants, d'évaluer la poursuite, l'interruption ou la modification du traitement pour limiter le risque hémorragique au moment de l'IVG sans augmenter de façon significative le risque thrombotique post-IVG (la grossesse augmente le risque thromboembolique mais l'IVG présente un faible risque de saignement excessif). En l'absence de facteurs de risque supplémentaire de saignements, l'anticoagulation peut généralement être poursuivie. L'interruption temporaire de l'anticoagulation peut être envisagée s'il existe des facteurs de risque de saignement excessif ; ceci relève d'une discussion multidisciplinaire pouvant entraîner un retard de la procédure qui variera en fonction de l'anticoagulant utilisé.
- La pose immédiate d'un DIU au lévonorgestrel peut être proposée

Sauf contre-indication des médecins de l'hémostase, les AINS peuvent être utilisés avec prudence pour la gestion de la douleur en post-IVG.

De la même façon, la prise en charge chirurgicale des fausses-couches précoces est également à privilégier, selon les recommandations américaines, chez les personnes atteintes de troubles hémorragiques ou sous anticoagulation. (150) (151)

6.3.7 Information pré-conceptionnelle

Avant l'arrêt de la contraception, une information doit être donnée aux femmes sur les risques d'hémorragie pendant la grossesse et en particulier au moment de l'accouchement et en post-partum. Une thérapeutique particulière adaptée à la pathologie de l'hémostase doit être mise en place, au besoin en concertation avec le médecin de l'hémostase, pour prévenir des règles abondantes à l'arrêt de la contraception.

Seuls les traitements non hormonaux pourront être proposés et prescrits. Il est proposé que la patiente ait de l'acide tranexamique à domicile et que le taux d'hémoglobine et le taux de ferritine soient contrôlés avant l'arrêt du traitement hormonal. Ces dosages doivent être répétés en cas de pertes sanguines importantes. Des niveaux d'hémoglobine et de ferritine adéquats pour une grossesse doivent être maintenus avec du fer oral et/ou intra veineux.

Pour les femmes présentant les Maladies hémorragique constitutionnelles ou acquises les plus sévères, il semble raisonnable de réaliser un bilan de fertilité (dosages hormonaux, échographie pelvienne et hystérosalpingographie) avant ou à l'arrêt de la contraception en cas de désir de grossesse. La reprise des cycles spontanés en vue d'une grossesse pourrait en effet être très mal tolérée sur le plan des saignements. Il faut donc éviter une longue période avant la mise en route de la grossesse. Le bilan de réserve ovarienne se discute puisqu'il n'intervient pas dans les chances de grossesse spontanée, à l'exception d'une insuffisance ovarienne prématurée installée et d'un syndrome des ovaires polykystiques avec

dysovulation. Les dosages hormonaux seront à réaliser après l'arrêt de la contraception hormonale orale pour pouvoir être interprétables

Il semble raisonnable d'interroger parallèlement le conjoint sur de potentiels facteurs pouvant diminuer la fertilité et de demander la réalisation d'un spermogramme-spermocytogramme afin d'écarter toute infertilité masculine qui rendrait vaines les tentatives de grossesse spontanée.

6.4 Recours aux associations de patients MHCA

Les adolescentes et jeunes femmes vivant avec une maladie hémorragique constitutionnelle se retrouvent souvent isolées et ce pour plusieurs raisons : un diagnostic tardif ou absent, un manque de prise en charge et la méconnaissance de leurs symptômes par elles-mêmes, leur famille et le milieu médical non spécialisé (pédiatre, généraliste, gynécologue).

Le rôle des patientes expertes est de leur apporter un espace d'échange où elles pourront être écoutées, partager leur vécu, se rendre compte de ce qui est normal ou non. Leur participation aux programmes d'éducation thérapeutique assure un relais avec les professionnels de santé pour favoriser l'adhésion des patientes au traitement et au suivi de leur pathologie.

La libération de la parole, la mise en commun de ces expériences de patientes permet de mettre en place des programmes de sensibilisation, d'éducation thérapeutique, des publications, des webinaires ou des journées d'information thématiques pour répondre au mieux à leurs besoins et leurs attentes.

Le but de la Commission Femmes de l'AFH en coopérant avec les professionnels de santé spécialisés est d'améliorer le diagnostic, la prise en charge et la qualité de vie des filles et femmes vivant avec une maladie hémorragique.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Catherine Pienkowski, Centre de référence de Pathologies Gynécologiques Rares du CHU de Toulouse.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Audrey Cartault, Endocrinologue-Gynécologue-Pédiatre, Toulouse
- P^r Sophie Catteau Jonard, Endocrinologue, Lille
- D^r Zeina Chakthoura, Gynécologue Médicale, Paris
- P^r Elodie Chantalat, Chirurgien Gynécologue, Toulouse
- D^r Roseline D'Oiron, médecin d'Hémostase, Paris
- D^r Lise Duranteau, Endocrinologue-Gynécologue, Paris
- D^r Perrine Ernault, Gynécologue Médicale, Toulouse
- D^r Céline Falaise, médecin d'Hémostase, Marseille
- D^r Marie Falampin, Gynécologue Médicale, Paris
- D^r Charlotte Garczynski, Endocrinologue, Toulouse
- D^r Anna Gosset, Gynécologue Médicale, Toulouse
- D^r Annie Harroche, médecin d'Hémostase, Paris
- D^r Julie Malloizel, médecin vasculaire Toulouse
- D^r Sandrine Meunier, médecin d'Hémostase, Lyon
- Dr Catherine Pienkowski, Endocrinologue-Gynécologue-Pédiatre, Toulouse
- D^r Agnes Ribes, médecin d'Hémostase, Toulouse
- D^r Stéphanie Rouleau, Endocrino-Gyneco Pédiatre Angers
- D^r Vanessa Vautier, Endocrino-Gyneco Pédiatre, Bordeaux
- D^r Julia Vergier, Endocrinologue-Pédiatre, Marseille
- D^r Sophie Voisin, médecin d'Hémostase, Toulouse
- D^r Ariane Weyl, Chirurgien Gynécologue, Toulouse

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Maud Bidet, Gynécologue Médicale, Rennes
- P^r Nathalie Chabbert-Buffet, Endocrinologue Médcein de la Reproduction, Paris
- D^r Elisabeth Couture, Endocrinologue, Toulouse
- D^r Gaëlle Duliège, Gynécologue Médicale, Bourgoin-Jallieu
- P^r Anne Gompel, Gynecologue médicale, Endocrinologue, Paris
- D^r Solange Grunenwald, Endocrinologue, Toulouse
- D^r Audrey Hochart, Hemostase, Lille
- D^r Yoan Huguenin, Hémostase, Bordeaux
- D^r Nathalie Magontier, Pédiatre, Tours
- D^r Julie Marchand, Médecin Généraliste, Lille
- D^r Chloe Mille, Médecin Généraliste, Paris
- D^r Camille Paret, Gynécologue Médicale, Toulouse
- D^r Claire Proust, Gynécologue Médicale, Tours
- D^r M.Jo Renaudie, Gynecologue médicale , Toulouse
- P^r Yohann Repesse, Hémostase, Caen
- D^r Coline Rouleau, Pédiatre, La Roche sur Yon
- D^r Kathy Wagner-Malher, Pédiatre, Nice
- Mme Yannick Colle, AFH,

Déclarations d'intérêt

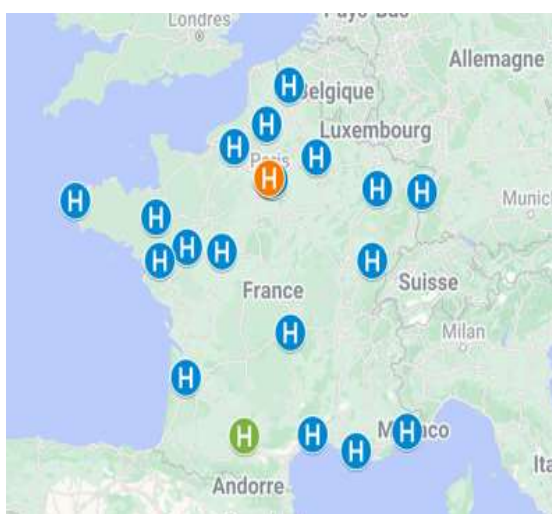
Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

CRCM Pathologies Gynécologiques Rares en France

Centre de Référence PGR

Site internet : <https://www.chu-toulouse.fr/-pathologies-gynecologiques-rares->



- ✓ Necker Paris Centre de Référence PGR : Pr Polak
- ✓ Pitié Salpêtrière Centre Constitutif PGR : Pr Touraine
- ✓ Toulouse Centre Constitutif PGR : Dr Pienkowski

Liste des Centres de Compétence PGR

Ville Centre de compétence PGR	Nom du référent dans le dossier PGR en 2017
AMIENS	Dr HELENE BONY TRIFUNOVIC
ANGERS	Dr STEPHANIE ROULEAU
BESANCON	Dr BRIGITTE MIGNOT
BORDEAUX	Dr VANESSA VAUTIER
BREST	Dr VERONIQUE KERLAN
CHIC CRETEIL	Dr HELENE BRY
CLERMONT FERRAND	Dr IGOR TAUVERON
COCHIN	Pr GENEVIEVE PLU BUREAU
INSTITUT MONTSOURIS	Dr CHRISTINE LOUIS SYLVESTRE
KREMLIN BICETRE	Dr LISE DURANTEAU
LILLE	Dr MARYSE CARTIGNY
MARSEILLE	Pr RACHEL REYNAUD
MONTPELLIER	Pr FRANCOISE PARIS
NANCY	Dr ALINE RANKE
NANTES	Dr SABINE BARON

NICE	Pr NICOLAS CHEVALIER
REIMS	Dr BRIGITTE DELEMER
RENNES	Dr SYLVIE NIVOT ADAMIAK
ROUEN	Pr MIREILLE CASTANET
STRASBOURG	Dr STEPHANIE JUVIGNY BONNE
TOURS	Dr PIERRE PEGGY

Filière MHEMO Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

➤ 3 Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) :

- **CRH : Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation** (Coordonnateur : Pr Yesim DARGAUD Lyon
Site internet www.hemophilie-crh.fr
 - **CRMW : Centre de Référence de la Maladie de Willebrand** (Coordonnateur : Pr Sophie SUSSEN – Lille)
Site internet : www://crmw.fr
 - **CRPP : Centre de référence Pathologies Plaquettaires** (Coordonnateur : Pr Marie Christine ALESSI – Marseille) Site internet : www://maladies-plaquettes.org
- Liste des différents CRC maladie hémorragiques constitutionnelles disponibles sur le site
Centres de compétence : <https://mhemo.fr/parcours-patients/trouver-un-centre/>

Annexe 3. Traitements hormonaux

Tableau 1

Liste des contraceptions oestroprogestatives disponibles en France			
Page 1/2			
Contraceptions oestroprogestatives de 2ème génération			
Molécules et dosages	Phase	Présentation	Spécialité
Lévonorgestrel 100 µg, Ethinylestradiol (EE) 20 µg	Monophasique	21 comprimés	Leeloo® Lovavulo®
		21 comprimés + 7 comprimés placebo	Leeloo continu® Optilova®
Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Monophasique	21 comprimés	Minidril® Ludéal® Lovapharm® Zikiale®
		21 comprimés + 7 comprimés placebo	Optidril®
Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Biphasique	21 comprimés	Adepal® Pacilia®
Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Triphasique	21 comprimés	Trinordiol® Amarance® Daily® Evanecia®
EE 30 µg puis 10 µg, Lévonorgestrel 150 µg	Monophasique	92 comprimés	Seasonique®
Contraceptions oestro progestatives de 3ème génération (Non remboursées)			
Molécules et dosages	Phase	Présentation	Spécialité
Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Monophasique	21 comprimés	Mercilon® Désobel 20® Cycléane 20®
Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Monophasique	21 comprimés	Varnoline® Désobel 30® Cycléane 30®
		21 comprimés + 7 comprimés placebo	Varnoline continu®
Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Monophasique	24 comprimés + 4 comprimés placebo	Mélodia® Minesse® Optinesse® Sylviane®
Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Monophasique	21 comprimés	Harmonet® Méliane® Carlin 75/20® Eezial 20® Felixita 20®
Gestodène 75 µg, EE 30 µg	Monophasique	21 comprimés	Minulet® Carlin 75/30® Moneva® Efezial 30® Felixita 30®

Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Triphasique	21 comprimés	Tri-Minulet® Perléane® Phaeva®
Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Monophasique	21 comprimés	Effiprev® Femi® Naravela® Cilest®
		21 comprimés + 7 comprimés placebo	Optikinzy®
Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Triphasique	21 comprimés	Triafermi® Tricilest®

Liste des contraceptions oestroprogestatives disponibles en France

Page 1/2

Contraceptions oestroprogestatives contenant un progestatif d'autres génération

<u>Molécules et dosages</u>	<u>Phase</u>	<u>Présentation</u>	<u>Spécialité</u>
Acétate de chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Monophasique	21 comprimés	Bélara®
Ethinylestradiol 30 µg - Diénogest 0,2 mg	Monophasique	21 comprimés	Oédien®, Misolfa®
Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Monophasique	21 comprimés	Jasminelle® Bélanette® Drospibel®
		21 comprimés + 7 comprimés placebo	Jasminelle continu®
		24 comprimés + 4 comprimés placebo	Yaz® Rimendia®
Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Monophasique	21 comprimés	Jasmine® Convuline® Drospibel®

Contraceptions oestroprogestatives contenant une autre molécule que l'Ethinylestradiol

<u>Molécules et dosages</u>	<u>Phase</u>	<u>Présentation</u>	<u>Spécialité</u>
Diénogest 0, 2, 3 puis 0 mg Valérate d'estradiol 3, 2, 1 puis 0 mg	Quadrphasique	26 comprimés + 2 comprimés placebo	Qlaira®
Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Monophasique	24 comprimés + 4 comprimés placebo	Zoely®
Drospirénone 3mg, Estérol 14,2 mg	Monophasique	24 comprimés + 4 comprimés placebo	Drovelis®

Contraceptions oestroprogestatives disponibles par voies non orales

<u>Molécules et dosages</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Présentation</u>	<u>Spécialité</u>
Norelgestromine 6 mg Éthinylestradiol 600 µg	Voie transcutanée	Patch à changer tous les 7 jours	Evra®
Éthinylestradiol 15 µg/ 24h Étonogestrel 120 µg/24 h	Système de diffusion vaginale	Anneau vaginal à changer tous les 21 jours	Nuvaring®

Tableau 2

Traitements progestatifs autres que macroprogestatifs disponibles en France*				
Molécule	Posologie	Spécialités	Prise en charge par la Sécurité Sociale (SS)	Commentaire
Lévonorgestrel 30 µg	1 comprimé par jour en continu. Tolérance à l'oubli de 3 heures.	Microval®	Liste 1 remboursée 65 %	
Désogestrel 75 µg	1 comprimé par jour en continu. La tolérance à l'oubli est de 12 heures.	Antigone® Cerazette® Clareal® Optimizette® Desopop® Elfsaette®	Liste 1 remboursée 65 % (sauf cérazette non remboursé)	
Drospirénone 4 mg	24 comprimés actifs + 4 comprimés placebo	Slinda®	Non remboursée	Dérivé de la spironolactone avec un petit effet anti-minéralocorticoïde. Il inhibe l'ovulation.
Diénogest 2 mg	1 comprimé par jour en continu.	Visanne® Sawis® Dimetrum® Endovela®	Liste 1 remboursée 65 % (sauf Visanne non remboursée)	Indication : Endométriose
Implant contraceptif à l'étonogestrel 68 mg		Nexplanon®	Liste 1 remboursée 65 %	Ce dispositif s'insère en sous-cutané sur la face inféro-interne du bras non dominant. Il est contraceptif pendant 3 ans.

*Hors systèmes intra utérins qui feront l'objet d'un chapitre à part

La pose d'un dispositif sous cutané doit être discutée avec les médecins de l'hémostasie pour discuter une éventuelle prophylaxie hémostatique. Sa pose pourrait par ailleurs ne pas être recommandée en cas de maladie sévère.

Tableau 3

Traitements macroprogestatifs disponibles en France ayant l'AMM dans les hémorragies fonctionnelles		
Molécule	Spécialités	Prise en charge par la Sécurité Sociale (SS)
Acétate de chlormadinone 5 mg et 10 mg	LUTERAN®	Liste 1 remboursé 65 %
Acétate de nomégestrol 5 mg	LUTENYL®	Liste 1 remboursé 65 %
Acétate de médrogestone 5 mg	COLPRONE®	Liste 1 remboursé 65 %
Molécules disponibles aux Etats-Unis		
Acétate de Noréthistérone		
Acétate de Médroxyprogestérone		

Tableau 4

4 spécialités sont disponibles en France, seules 2 ont l'AMM pour l'indication ménorragies fonctionnelles :

Liste des systèmes de diffusion intra-utérins au lévonorgestrel disponibles en France				
Spécialité	Dosage	Taille du dispositif	Remboursement par la sécurité sociale	AMM
Mirena®	52 mg (20 mcg/24 heures)	32 mm x 32 mm	Liste 1 remboursé 65 %	AMM 6 ans dans l'indication contraception AMM minimum 5 ans dans les SUA fonctionnels
Donasert®	52 mg (20 mcgs/24 heures)	32 mm x 32 mm	Liste 1 remboursé 65 %	AMM 6 ans dans l'indication contraception AMM minimum 3 ans dans les SUA fonctionnels
Jaydess®	13,5 mg (6 mcg/24h)	28 x 30 x 1,55 mm	Liste 1 remboursé 65 %	AMM 3 ans dans l'indication contraception Pas d'AMM dans les SUA fonctionnels
Kyleena	19,5 mg (9 mcg/24h)	28 x 30 x 1,55 mm	Liste 1 remboursé 65 %	AMM 5 ans dans l'indication contraception Pas d'AMM dans les SUA fonctionnels

Annexe 4. Fer dans l'alimentation

Tableau de correspondance de la teneur en fer des aliments (ciquial.anses.fr) :

(selon l'ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)

Aliments	Teneur en fer (en mg/100g)	Formes de fer
Foie de porc	17,9	héminique
Boudin noir	17,4	héminique
Rognon	7,35	héminique
Viande rouge	2,84	héminique
Œufs (2 œufs = 100g)	1,75	non héminique
Calamar cuit	5,7	héminique
Moules	3,99	héminique
Crabe appertisé	3,5	héminique
Huîtres	2,18	héminique
Sardines à l'huile appertisées	1,97	héminique
Crevettes cuites	1,98	héminique
Chocolat noir	5,89	non héminique
Flocons d'avoine précuits	3,8	non héminique
Céréales petit déjeuner enrichies en vitamines et minéraux	7,48	non héminique
Muesli	5,64	non héminique
Cacao en poudre non sucré	48,5 (1 cuillère à café = 2,4g de fer)	non héminique
Farine de seigle T170	4,97	non héminique
Farine de pois chiche	4,86	non héminique
Lentilles vertes ou blondes cuites	2,45	non héminique
Epinards	2,14	non héminique
Persil	4,67	non héminique
Noix de cajou	5,4	non héminique
Amandes	3,4	non héminique
Noisettes	3	non héminique

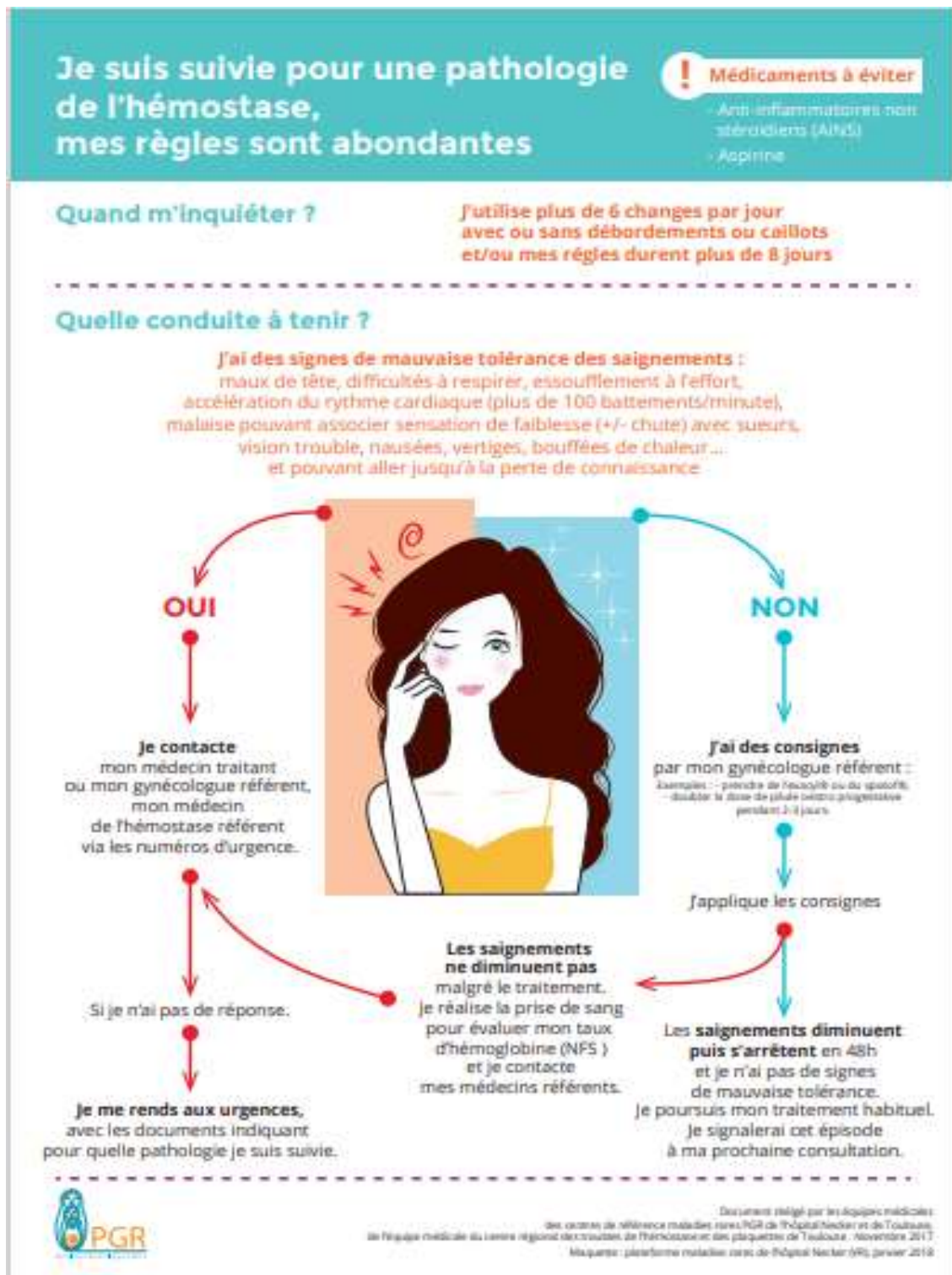
2 formes de fer :

- Fer héminique : mieux absorbé (20-30%)
- Fer non héminique : absorption de 2-5%, influencée par de nombreux composants :
 - Améliorée par l'acide ascorbique et les protéines animales
 - Diminuée par différents facteurs alimentaires comme le thé et le calcium, et par l'utilisation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons

Les effets stimulants de l'acide ascorbique et de la viande sur l'absorption du fer peuvent être annulés par la consommation simultanée d'aliments et de nutriments inhibiteurs.

Il est recommandé de boire le thé plutôt en dehors des repas afin d'éviter d'inhiber l'absorption du fer non héminique.

Annexe 5. Savoir adapter son traitement



Annexe 6. Exemple de Protocole d'Accueil Individualisé (PAI)



PROTOCOLE DE SOINS D'URGENCE POUR L'ACCUEIL EN COLLECTIVITE

d'un enfant atteint de troubles de la santé évoluant sur une longue période (circulaire 2003-135 du 8 septembre 2003)

Document à renseigner par le médecin qui suit l'enfant, à destination du médecin scolaire

Centre de référence : Pathologies Gynécologiques Rares PGR/Pathologie Hemostase/ Pathologies des Plaquettes

NOM, Prénom : TEST TEST née le 31/12/2000		Etablissement	
Maladie chronique (information susceptible d'être fournie aux services d'urgence en cas de nécessité) Suivie dans le centre de référence des pathologies gynécologiques rares de toulouse pour Ménorragies Péribubertaires ☒ Oui ☐ Non Dysménorrhées invalidantes ☒ Oui ☐ Non Trouble des l'Hémostase ☒ Oui ☐ Non Traitement en cours - Douleur (préciser type, dose par jour) Paracetamol 1gr x 3 fois par jour -NE PAS DONNER d'AINS car pathologie de l' jour) - Hémorragie Ac Tranexamique (1 prise matin, midi et soir ; Préciser dose) cp 500 g ou Amp 1gr : 1 gr x 3 fois /j pdt 5 j			
SIGNES CLINIQUES A SURVEILLER Mineurs nécessitant une surveillance plus attentive, un traitement - Douleur - Fatigue - Céphalées - Règles abondantes		CONDUITE A TENIR <i>(position de l'enfant, médicaments, personne à prévenir)</i> Noter l'heure - Lui permettre de sortir de cours pour se changer ou prendre un antalgique - Avoir à disposition des changes à l'infirmerie ou à la vie scolaire - Arrêt du sport si fatigue ou douleur - Dispense de natation au moment des règles A l'infirmerie - Prendre les constantes : Pouls, TA - Evaluer la douleur (échelle d'eva 1 à 10) : --> si douleur : Donner une prise d'antalgique - Calcul score de Higham : --> si hémorragie Donner 1 ampoule d'AcTranexamique	
Sévères : nécessitant des mesures à prendre en urgence - Malaise - Nausées - Pâleur - Essoufflement - Dyspnée - Vertige		Appeler le SAMU 15 ou 112 (tél.portable) attente des secours - Recherche de tachycardie de repos - Rester allongée, jambes surélevées - Prendre la TA : - Juger de la pâleur des conjonctives - Appel du médecin traitant - Prevoir le controle de prise de sang pour rechercher une anémie	

ORDONNANCE JOINTE (en cas de prise de médicaments nécessaires pendant le temps de présence de l'enfant dans la Collectivité d'accueil)

L'administration des médicaments en cas d'urgence (d'après la circulaire 2003-135 du 08-09-2003, le personnel des collectivités d'accueil est autorisé en cas de risque vital, à administrer un traitement médicamenteux oral, inhalé ou par auto injection

☐ pourra être réalisé par le personnel de la collectivité ☐ nécessite l'intervention d'un médecin ou d'un auxiliaire médical

Toulouse le,

18/08/2022

Médecin Signataire

Références bibliographiques

1. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* août 1990;97(8):734-9.
2. Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: Results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *Haemophilia.* mai 2019;25(3):468-74.
3. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits, constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hémophilie [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf
4. Centre de Référence de la Maladie de Willebrand. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_pnds.pdf
5. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits, constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déficiences rares en protéines de la coagulation [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_autres_deficits_argumentaire_2021.08.pdf
6. Franchini M, Zaffanello M, Mannucci PM. Bleeding Disorders in Primary Fibrinolysis. *Int J Mol Sci.* 29 juin 2021;22(13):7027.
7. Centre de Référence, des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles (CRPP). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Thrombasthénie de Glanzmann et pathologies plaquettaires apparentées [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/v5_pnds_texte_court_ea.pdf
8. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica.* août 2020;105(8):2004-19.
9. pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf
10. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med.* janv 2022;Volume 14:25-34.
11. Mornet C, Galinat H, Mingant F, Ianotto JC, Lippert E. Thromboses et thrombopathies dans les syndromes myéloprolifératifs. *Rev Médecine Interne.* mai 2020;41(5):319-24.
12. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* juill 2020;105(7):1791-801.
13. Bitan J, Bajolle F, Harroche A, Cannet P, Braems A, Taleb S, et al. A retrospective analysis of discordances between international normalized ratio (INR) self-testing and INR laboratory testing in a pediatric patient population. *Int J Lab Hematol.* déc 2021;43(6):1575-84.

14. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 21 janv 2020;41(4):543-603.
15. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer*. août 2012;59(2):258-64.
16. Young G, Lensing AWA, Monagle P, Male C, Thelen K, Willmann S, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *J Thromb Haemost*. juill 2020;18(7):1672-85.
17. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. nov 2014;48(5):565-75.
18. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. *Chest*. févr 2012;141(2):e737S-e801S.
19. Fahnhorst SE, Beasley G, Goldberg JF, Martinez HR, Ryan KA, Towbin JA, et al. Novel use of cangrelor in pediatrics: A pilot cohort study demonstrating use in ventricular assist devices. *Artif Organs*. janv 2021;45(1):38-45.
20. Soni H, Kurkowski J, Guffey D, Dietrich JE, Srivaths LV. Gynecologic Bleeding Complications in Postmenarchal Female Adolescents Receiving Antithrombotic Medications. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. juin 2018;31(3):242-6.
21. Casanova D, Boon LM, Vikkula M. [Venous malformations: clinical characteristics and differential diagnosis]. *Ann Chir Plast Esthet*. oct 2006;51(4-5):373-87.
22. argumentaire_pnds_pros_hors_mcap-dec_2020.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/argumentaire_pnds_pros_hors_mcap-dec_2020.pdf
23. Meaidi A, Mørch L, Torp-Pedersen C, Lidegaard O. Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women. *EClinicalMedicine*. mai 2021;35:100882.
24. de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin MEL, Eikenboom J, et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. oct 2012;108(4):683-92.
25. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. juill 2015;170(2):223-8.
26. Dowlut-McElroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL. Menstrual Patterns and Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents with Bleeding Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2015;28(6):499-501.
27. Papadimitriou A. The Evolution of the Age at Menarche from Prehistorical to Modern Times. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2016;29(6):527-30.

28. O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: the role of the hematologist. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 30 nov 2018;2018(1):390-8.
29. Djambas Khayat C, Gouider E, von Mackensen S, Abdul Kadir R. Heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. avr 2020;26 Suppl 3:16-9.
30. Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, Elfvinge P, Haverman L, Teela L, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: A multidisciplinary approach. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. mai 2021;27(3):463-9.
31. Dickerson KE, Menon NM, Zia A. Abnormal Uterine Bleeding in Young Women with Blood Disorders. *Pediatr Clin North Am*. juin 2018;65(3):543-60.
32. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2010;152(2):133-7.
33. Quint EH, Smith YR. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J Midwifery Womens Health*. juin 2003;48(3):186-91.
34. Lee JHS, Cheng EOL, Choi KM, Ngu SF, Cheung RYK, Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020 Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists guideline on investigations of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. déc 2020;26(6):520-5.
35. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, the FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. déc 2018;143(3):393-408.
36. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr*. 1 févr 2020;174(2):186.
37. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 1 janv 2020;12(1):1-6.
38. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2009;201(1):12.e1-8.
39. Winikoff R, Scully MF, Robinson KS. Women and inherited bleeding disorders - A review with a focus on key challenges for 2019. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. oct 2019;58(5):613-22.
40. Levy-Zauberman Y, Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. oct 2017;46(8):613-22.
41. Pawar A, Krishnan R, Davis K, Bosma K, Kulkarni R. Perceptions about quality of life in a school-based population of adolescents with menorrhagia: implications for adolescents with bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. mai 2008;14(3):579-83.

42. Sriprasert I, Pakrashi T, Kimble T, Archer DF. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. *Contracept Reprod Med.* déc 2017;2(1):20.
43. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1 févr 1981;139(3):277-80.
44. Jain S, Zhang S, Acosta M, Malone K, Kouides P, Zia A. Prospective evaluation of ISTH-BAT as a predictor of bleeding disorder in adolescents presenting with heavy menstrual bleeding in a multidisciplinary hematology clinic. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2020;18(10):2542-50.
45. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost JTH.* sept 2010;8(9):2063-5.
46. Jayasinghe Y, Moore P, Donath S, Campbell J, Monagle P, Grover S. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* oct 2005;45(5):439-43.
47. Zia A, Jain S, Kouides P, Zhang S, Gao A, Salas N, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica.* juill 2020;105(7):1969-76.
48. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juill 2004;111(7):734-40.
49. Duran J, Lasky JL, Rodgers C. Use of a Pediatric Bleeding Questionnaire in the Screening of Von Willebrand Disease in Young Females at Menarche in the Primary Care Setting. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract.* oct 2016;30(5):408-13.
50. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health.* déc 2018;18(1):142.
51. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* janv 2021;38(1):201-25.
52. Wang W, Bourgeois T, Klima J, Berlan ED, Fischer AN, O'Brien SH. Iron deficiency and fatigue in adolescent females with heavy menstrual bleeding. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* mars 2013;19(2):225-30.
53. Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* avr 2020;33(2):112-9.
54. Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res.* juill 2016;143:91-100.
55. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2018;4:CD000249.
56. Leminen H, Hurskainen R. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health.* 2012;4:413-21.
57. Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia with an antifibrinolytic agent, tranexamic acid (AMCA): A double blind investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1967;

58. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic Acid Treatment for Heavy Menstrual Bleeding. 2010;116(4):11.
59. Freeman EW, Lukes A, VanDrie D, Mabey RG, Gersten J, Adomako TL. A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding. Am J Obstet Gynecol. oct 2011;205(4):319.e1-7.
60. O'Brien SH, Saini S, Ziegler H, Christian-Rancy M, Ahuja S, Hege K, et al. An Open-Label, Single-Arm, Efficacy Study of Tranexamic Acid in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding. J Pediatr Adolesc Gynecol. juin 2019;32(3):305-11.
61. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. Thromb Res. févr 2015;135(2):231-42.
62. Schultz M, van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. Br J Haematol. mars 1995;89(3):663-4.
63. Jonard M, Ducloy-Bouthors AS, Boyle E, Aucourt M, Gasan G, Jourdain M, et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. Ann Intensive Care. 2014;4:36.
64. Schultz M, van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. Br J Haematol. mars 1995;89(3):663-4.
65. Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? Contraception. juill 2018;98(1):1-3.
66. Ragni MV, Machin N, Malec LM, James AH, Kessler CM, Konkle BA, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. Haemoph Off J World Fed Hemoph. mai 2016;22(3):397-402.
67. Haute autorité de santé. Conduite pratique de la contraception chez l'homme et chez la femme. 2013;249.
68. Plu Bureau G, Raccah-Tebeka B. La contraception en pratique. De la situation clinique à la prescription. Elsevier Masson; 2013.
69. Edelman A, Micks E, Gallo MF, Jensen JT, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Fertility Regulation Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 29 juill 2014 [cité 18 mars 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004695.pub3>
70. Décret n° 2022-258 du 23 février 2022 relatif à la participation des assurés aux frais liés à la contraception et aux frais liés aux passages dans les structures des urgences des établissements de santé.
71. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 14 août 2019;8:CD001016.
72. Agarwal N, Gupta M, Kriplani A, Bhatla N, Singh N. Comparison of combined hormonal vaginal ring with ultralow-dose combined oral contraceptive pills in the management of heavy menstrual bleeding: A pilot study. J Obstet Gynaecol. 2 janv 2016;36(1):71-5.

73. Chi C, Pollard D, Tuddenham EGD, Kadir RA. Menorrhagia in Adolescents with Inherited Bleeding Disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* août 2010;23(4):215-22.
74. Srivaths L, Minard CG, O'Brien SH, Wheeler AP, Mullins E, Sharma M, et al. The spectrum and severity of bleeding in adolescents with low von Willebrand factor-associated heavy menstrual bleeding. *Blood Adv.* 14 juill 2020;4(13):3209-16.
75. Amesse LS, Pfaff-Amesse T, Leonardi R, et al: Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: Patterns of use in managing vWD-associated menorrhagia, a single-institution study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:357.
76. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women - PubMed [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635706/>
77. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 12 janv 2021;5(1):301-25.
78. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2011;158(2):124-34.
79. Robin G, Plouvier P, Delesalle AS, Rolland AL. [Effectiveness and use of hormonal contraceptives (except for intrauterine devices): CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* déc 2018;46(12):845-57.
80. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* déc 2010;16(6):631-50.
81. Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccah-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. [Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* déc 2018;46(12):834-44.
82. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 juin 2014;(6):CD006033.
83. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use [Internet]. 5th éd. Geneva: World Health Organization; 2015 [cité 24 août 2022]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321151/>
84. Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception.* juin 2010;81(6):510-4.
85. Nie L, Zou H, Ma X, Cheng L, Jiao J, Wang F, et al. A clinical observational study on the efficacy of subcutaneous etonogestrel implants for adenomyosis in 20 patients. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* août 2021;37(8):735-9.
86. Regidor PA, Colli E, Palacios S. Overall and bleeding-related discontinuation rates of a new oral contraceptive containing 4 mg drospirenone only in a 24/4 regimen and comparison to 0.075 mg desogestrel. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* déc 2021;37(12):1121-7.

87. Medvediev MV, Malvasi A, Gustapane S, Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol.* déc 2020;17(4):300-9.
88. Payne JH, Maclean RM, Hampton KK, Baxter AJ, Makris M. Haemoperitoneum associated with ovulation in women with bleeding disorders: the case for conservative management and the role of the contraceptive pill. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* janv 2007;13(1):93-7.
89. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 7 déc 2017;377(23):2228-39.
90. Modesto W, Dal Ava N, Monteiro I, Bahamondes L. Body composition and bone mineral density in users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant. *Arch Gynecol Obstet.* déc 2015;292(6):1387-91.
91. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Böttcher B, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The ViSanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* oct 2017;30(5):560-7.
92. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnanone progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception.* mars 2011;83(3):229-37.
93. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception.* déc 2004;70(6):437-41.
94. Srivaths L, Kouides PA. Low von Willebrand Factor in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr.* 1 oct 2021;175(10):1060-7.
95. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr.* 1 févr 2020;174(2):186-94.
96. Bricaire L, Laroche E, Christin-Maitre S. [Meno-metrorrhagia, dysmenorrhea in adolescents]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* août 2013;20(8):910-4.
97. Weill A, Nguyen P, Labidi M, Cadier B, Passeri T, Duranteau L, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ.* 3 févr 2021;372:n37.
98. Hoisnard L, Laanani M, Passeri T, Duranteau L, Coste J, Zureik M, et al. Risk of intracranial meningioma with three potent progestogens: A population-based case-control study. *Eur J Neurol.* sept 2022;29(9):2801-9.
99. ANSM. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques) et d'acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques), liées au risque de méningiome [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/07/20211207-dhpc-acm-et-nmg.pdf>
100. Rutanen E, Hurskainen R, Finne P, Nokelainen K. Induction of endometrial plasminogen activator-inhibitor 1: a possible mechanism contributing to the effect of intrauterine levonorgestrel in the treatment of menorrhagia. *Fertil Steril.* mai 2000;73(5):1020-4.

101. O'Flynn O'Brien KL, Wheeler AP, Borzutzky C, Haley KM, Kouides P, Adeyemi-Fowode O. Provider Attitudes and Practices Regarding Intrauterine System (IUS) Insertion in Adolescents With and Without Bleeding Disorders for Management of Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* août 2021;34(4):514-21.
102. Rimmer E, Jamieson MA, James P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* nov 2013;19(6):933-8.
103. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 juin 2020;6:CD002126.
104. Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Ah-Kit X, Barral M, Chauvet P, et al. [Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* mai 2022;50(5):345-73.
105. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. *Contraception.* mars 2011;83(3):242-7.
106. Kingman CEC, Kadir RA, Lee CA, Economides DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* déc 2004;111(12):1425-8.
107. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* oct 2010;116(4):865-75.
108. Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2005;193(4):1361-3.
109. Aslam N, Blunt S, Latthe P. Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2010;30(5):489-91.
110. ACOG Committee Opinion No. 735: Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol.* mai 2018;131(5):e130-9.
111. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept.* juin 1999;4(2):67-73.
112. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart Br Card Soc.* oct 2006;92(10):1520-5.
113. Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, Pieper PG, Veldtman GR, Johnson MR. Contraception and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 14 juill 2015;36(27):1728-34, 1734a-1734b.
114. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 nov 2017;11:CD000547.

115. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL, Casiano E, Siddiqui NY, Harvie HS, et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol.* mars 2013;121(3):632-43.
116. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2016;214(1):31-44.
117. Cetin NN, Karabacak O, Korucuoglu U, Karabacak N. Gonadotropin-releasing hormone analog combined with a low-dose oral contraceptive to treat heavy menstrual bleeding. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mars 2009;104(3):236-9.
118. Geary RS, Gurol-Urganci I, Kiran A, Cromwell DA, Bansal-Matharu L, Shakespeare J, et al. Factors associated with receiving surgical treatment for menorrhagia in England and Wales: findings from a cohort study of the National Heavy Menstrual Bleeding Audit. *BMJ Open.* 19 févr 2019;9(2):e024260.
119. Bansal-Matharu L, Gurol-Urganci I, Mahmood TA, Templeton A, van der Meulen JH, Cromwell DA. Rates of subsequent surgery following endometrial ablation among English women with menorrhagia: population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2013;120(12):1500-7.
120. Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess Winch Engl.* avr 2011;15(19):iii-xvi, 1-252.
121. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding - PubMed [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820670/>
122. Quinn SM, Louis-Jacques J. Menstrual management and reproductive concerns in adolescent and young adult women with underlying hematologic or oncologic disease. *Curr Opin Pediatr.* août 2016;28(4):421-7.
123. Committee opinion no. 606: Options for prevention and management of heavy menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. *Obstet Gynecol.* août 2014;124(2 Pt 1):397-402.
124. Purisch SE, Shanis D, Zerbe C, Merideth M, Cuellar-Rodriguez J, Stratton P. Management of uterine bleeding during hematopoietic stem cell transplantation. *Obstet Gynecol.* févr 2013;121(2 Pt 2 Suppl 1):424-7.
125. Jacob S, Abdullah A, Hurwitz J, Stedman JK, Samuelson R, Shahabi S. Endometrial Ablation for Aplastic Anemia-Associated Menorrhagia. *Conn Med.* mai 2015;79(5):289-90.
126. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 oct 2016;10:CD002042.
127. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 7 mai 2015;372(19):1832-43.
128. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* déc 2015;102(6):1585-94.

129. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* nov 2017;4(11):e524-33.
130. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* août 2007;110(2 Pt 1):267-78.
131. Corson SL, Bolognese RJ. Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med.* mai 1978;20(5):246-52.
132. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD000400.
133. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2017;1:CD004753.
134. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 juill 2015;(7):CD001751.
135. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient
136. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire
137. Liu CZ, Xie JP, Wang LP, Zheng YY, Ma ZB, Yang H, et al. Immediate analgesia effect of single point acupuncture in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Pain Med Malden Mass.* févr 2011;12(2):300-7.
138. Smith CA, Armour M, Zhu X, Li X, Lu ZY, Song J. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2016;4:CD007854.
139. Mira TAA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. WITHDRAWN: corrigendum to « Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): Randomized controlled trial » [Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 194 (2015) 1-6]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 16 nov 2018;S0301-2115(18)31066-2.
140. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002123.
141. Dietrich JE, Yee DL, Santos XM, Bercaw-Pratt JL, Kurkowski J, Soni H, et al. Assessment of an Electronic Intervention in Young Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* avr 2017;30(2):243-6.
142. Nur Azurah AG, Sanci L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* avr 2013;26(2):102-8.

143. Dunn NF. The long-term psychological management of women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* juill 2011;17 Suppl 1:38-41.
144. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* juill 2010;16 Suppl 5:160-7.
145. Winikoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2010;23(6 Suppl):S43-47.
146. Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosoetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost JTH.* août 2009;7(8):1418-21.
147. Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender J, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, de Meris J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding. *Am J Hematol.* déc 2015;90(12):1142-8.
148. McGrath M, Quint EH, Weyand AC. Depression in adolescents and young adults with heavy menstrual bleeding in a referral clinic setting. *Am J Hematol.* 1 avr 2021;96(4):E105-8.
149. Punt MC, Ruigrok ND, Bloemenkamp KWM, Uitslager N, Urbanus RT, Groot E, et al. Prevalence, burden and treatment effects of vaginal bleeding in women with (suspected) congenital platelet disorders throughout life: a cross-sectional study. *Br J Haematol.* janv 2022;196(1):215-23.
150. Kaneshiro B, Tschann M, Jensen J, Bednarek P, Texeira R, Edelman A. Blood loss at the time of surgical abortion up to 14 weeks in anticoagulated patients: a case series. *Contraception.* juill 2017;96(1):14-8.
151. Lee JK, Zimrin AB, Sufrin C. Society of Family Planning clinical recommendations: Management of individuals with bleeding or thrombotic disorders undergoing abortion. *Contraception.* août 2021;104(2):119-27.