

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)

Argumentaire

Centre de Référence de Pathologies Gynécologiques Rares

Novembre 2022

Cet argumentaire a été coordonné par le centre de référence
CRMR Pathologies Gynécologiques Rares –PGR Toulouse.
Il a été élaboré grâce à un partenariat entre pédiatres, gynécologues
et médecins d’hémostase de la filière Firendo et de la filière
MHEMO

Il a servi de base à l’élaboration du PNDS
« Saignements Utérins Abondants (SUA)
chez la jeune femme atteinte
de maladies hémorragiques rares
constitutionnelles ou acquises (MHCA) »

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
PGR Toulouse

Tableau de gradation des recommandations selon l'HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>	<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>	<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>	<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - études cas-témoins.
	<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	6
PREAMBULE	8
ARGUMENTAIRE.....	9
1.1 Les principales situations de maladies hémorragiques	9
1.1.1 Maladies Hémorragiques constitutionnelles	9
1.1.2 Pathologies acquises de l'hémostase	10
1.2 Manifestations cliniques de ces déficits constitutionnels et leur risque hémorragique	13
2.1 Principales Circonstances de prise en charge gynécologique.....	16
2.1.1 Anticipation de la survenue de règles d'une MHCA Connue	16
2.1.2 Découverte de MHCA devant SUA	17
2.2 Critères diagnostiques cliniques de SUA.....	19
2.2.1 Définition du SUA	19
2.2.2 Evaluation du retentissement	20
2.2.3 Signes associés gynécologiques	21
2.2.4 Contexte aggravant les SUA à rechercher à l'interrogatoire.....	22
2.3 Démarche diagnostique: quand et comment faire le bilan ?	22
2.3.1 Démarche diagnostique en cas de saignement aigu ou bilan de 1 ^{ère} intention	22
2.3.2 Bilan hématologique de 2 ^{ème} intention.....	23
2.3.3 Carence en vitamines	23
2.4 Apport de l'imagerie	24
3.1 Traitements Hémostatiques	25
3.1.1 Traitements anti-fibrinolytiques l'acide Tranexamique (ATX)	25
3.1.2 Traitements spécifiques de la MHCA	28
3.2 Traitements Hormonaux.....	30
3.2.1 Les contraceptions oestroprogestatives (COP)	30
3.2.2 Traitements progestatifs autres que les macroprogestatifs	36
3.2.3 Traitements Macroprogestatifs	39
3.2.4 DIU au Lévonorgestrel.....	42
3.2.5 Agonistes GnRH	45
3.3 Prise en charge hémostatique chirurgicale et radiologique	46
3.3.1 Chez la femme adulte.....	46
3.3.2 Chez l'adolescente	46
3.4 Traitements associés	47
3.4.1 Traitement de l'anémie (aigue et chronique)	47
3.4.2 Traitements Pharmacologiques à visée antalgique.....	48
3.4.3 Les alternatives thérapeutiques NON pharmacologiques du traitement de la douleur	50
3.5 Stratégie thérapeutique.....	51
3.5.1 Prise en charge de la ménarche chez une jeune fille atteinte de MHC connue.....	51
3.5.2 Situations d'urgence.....	52
3.5.3 Prise en charge d'une jeune femme sans diagnostic préalable de MHCA en dehors des situations d'urgence.....	52
3.5.4 Stratégie thérapeutique à plus long terme chez les patientes avec MHCA	52
4.1 Education thérapeutique.....	65
4.1.1 Savoir remplir et calculer le score de Higham.....	65
4.1.2 Apport des outils numériques	66
4.1.3 Diététique.....	67
4.1.4 Les PAI pour la scolarité	67
4.2 Qualité de vie.....	68
4.3 Suivi gynécologique	70

4.3.1	Rythme des consultations	70
4.3.2	Transition	70
4.3.3	Pathologies gynécologiques associées et complications potentielles	70
4.3.4	Vaccination.....	71
4.3.5	Vie sexuelle	71
4.3.6	Interruption volontaire de grossesse	72
4.3.7	Information pré-conceptionnelle	73
4.4	Recours aux associations de patients MHCA	74
ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES		78
ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS		80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		83

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 Ménorragia 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

Préambule

Nous vous présentons le PNDS intitulé

« Les Saignements Utérins Abondants (SUA) chez la jeune femme atteinte de maladies hémorragiques rares constitutionnelles ou acquises (MHCA) »

Il s'agit d'un travail original impliquant l'expertise de médecins des filières FIRENDO et MHEMO qui permet d'établir des recommandations et d'uniformiser la prise en charge en France.

La recherche bibliographique pour l'argumentaire, la rédaction finale, et la constitution des arbres décisionnels ont pu être possibles grâce à l'implication et l'enthousiasme d'une équipe de gynécologues, de pédiatres et de médecins hémostasiens coordonnée par le Centre PGR Toulouse.

Ce 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

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

1.1 Les principales situations de maladies hémorragiques

1.1.1 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.

1.1.1.1 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 (<1%), l'hémophilie modérée (>1% mais <5%) de l'hémophilie mineure (>5% mais <30%) [PNDS hémophilie](1). 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 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%).

1.1.1.2 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) subdivisés en 4 formes biologiques en fonction des anomalies d'affinité du VWF pour les plaquettes (2A, 2B, 2M) ou le facteur VIII (2N) [PNDS Willebrand](2).

1.1.1.3 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](3).

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 Quebec (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). (4)

1.1.1.4 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. (5) (6)

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.

1.1.2 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).

1.1.2.1 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 inférieure à 30-50 G/L (7) (8).

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

1.1.2.2 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 (9).

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.

1.1.2.3 L'hémophilie acquise (déficit acquis en facteur VIII ou plus rarement en facteur IX),

C'est une maladie rare (incidence 1 à 2 cas / 10⁶) qui survient le plus souvent chez le sujet âgé, 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 (10).

La forme acquise de maladie de Willebrand (parfois appelé Syndrome de Willebrand) pourra être évoquée devant des symptômes hémorragiques cutanés et muqueux, mais elle peut être totalement asymptomatique et dépisté 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, de dispositifs endovasculaires de suppléance d'organe, type ECMO, Impella ... pouvant être associé à une maladie de Willebrand acquise. Cette forme est exceptionnelle chez le sujet jeune.

1.1.2.4 Patiente 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 (11), (12).

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 favorisantes

telles que les maladies cardiovasculaires, cancers, ou poses de voie veineuse centrale (VVC) (13). Peu d'études sont consacrées aux complications des traitements anticoagulants chez l'enfant ; néanmoins l'étude de phase III comparant rivaroxaban et traitement conventionnel des thromboses veineuses retrouve des ménorragies chez 3% (52% mineures, et 48% modérées) des jeunes filles traitées par rivaroxaban contre 2% dans le traitement par héparines/AVK (14). La comparaison dans les études effectuées chez l'adulte montre une réduction des saignements graves (notamment hémorragies intra cérébrales) lors du traitement par les anticoagulants directs anti-Xa ou anti-IIa en comparaison des AVK (1,08% vs 1,73%) avec réduction des saignements mortels (0,09% vs 0,18%) (15).

Les traitements antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, cangrelor, dipyridamole), peu fréquent au long cours chez les jeunes filles, exposent rarement à des complications hémorragiques (16), (17).

L'étude rétrospective conduite par *Soni et al* a décrit 66 adolescentes recevant une thérapeutique antithrombotique. Dix-neuf pour 100 d'entre elles ont présenté des ménométrorragies après le début de la thérapeutique, compliquées d'anémie dans 43% des cas requérant une transfusion globulaire dans 50% des cas et un traitement martial dans 78% des cas. Chez les patientes nécessitant un traitement anticoagulant au long cours (exemple de certaines cardiopathies), la survenue de SUA devra être anticipés, comme pour les pathologies constitutionnelles. (18)

1.1.2.5 Les malformations veineuses (MV)

Les malformations veineuses (MV) sont les plus fréquentes des malformations vasculaires. 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 syndromes hypertrophiques 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. (19) (20)

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 (21). Ainsi, les MV peuvent être associées à des anomalies de l'hémostase associant une thrombopénie modérée ($100-150 \times 10^3/ml$), 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 prothrombine (TP). Elle peut potentiellement accompagner un évènement thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire) ou hémorragique (surtout dans un contexte post interventionnel).

1.2 Manifestations cliniques de ces déficits constitutionnels et leur risque hémorragique

Les manifestations cliniques vont être variables selon le type de déficit et de 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 sont dépendantes de leurs localisations (risque fonctionnel ou vital), sont classiquement observés, mais aussi des hémarthroses spontanées caractéristiques de l'hémophilie sévère.

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 hémorragique 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 d'une consultation de prévention pour une information sur le risque d'anémie, des différents traitements qui pourront être proposés dès les 1^{ères} règles (voir chapitre 3). 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.(22)

	titre	grade de recommandations	niveau de preuve fourni par la littérature
1	PNDS Hémophilie https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf		
2	PNDS Willebrand https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_pnds.pdf .		
3	PNDS autres déficits constitutionnels rares https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_autres_deficits_argumentaire_2021.08.pdf .		
4	PNDS Glanzmann https://www.has-		

	sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/v4_pnds_argumentaire_ea.pdf.		
5	PNDS PTI https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf		
6	Declan Noone, Naja Skouw-Rasmussen, Michelle Lavin, Karin P M van Galen, Rezan A Kadir Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: Results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. https://doi.org/10.1111/hae.13722	C	4
7	Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. Nurden AT, Nurden P. Haematologica. 2020 Aug;105(8):2004-2019. doi: 10.3324/haematol.2019.233197. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32527953. Review	C	4
	De Wee EM 2011 Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease Thromb Haemost 2012; 108(04): 683-692 DOI: 10.1160/TH12-04-0244	C	4
	Kakkos SK, Kirkilelis 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.	A	méta-analyse
	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.	A ou B	randomisée
	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.	C	rétrospective
	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.	C	rétrospective monocentrique
	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.		ESC reco
	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.	A	
	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.		
	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	B	
	Mornet 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.	D	

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
HAS 2019 France https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf	PNDS Hemophilie	Non	oui	oui		
HAS 2021 / 2022 France https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_pnds.pdf	PNDS Willebrand	Non	oui	oui		
HAS 2021 France https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_autres_deficits_constitutifs_rares.pdf	PNDS autres déficits constitutionnels rares	Non	oui	oui		
HAS 2020 France https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/v4_pnds_argumentaire_ea.pdf	PNDS Glanzman	Non	oui	oui		
HAS 2017 France https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf	PNDS PTI	Non	oui	oui		
Konstantinides, Stavros V, Guy Meyer, Cecilia Becattini, Héctor Bueno, Geert-Jan Geersing, Veli-Pekka Harjola, Menno V Huisman, et al. « 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute	recommandations européennes	non	oui (experts)	non		

Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS) ». <i>European Heart Journal</i> 41, n° 4 (21 janvier 2020): 543-603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405 .						
Monagle, Paul, Anthony K.C. Chan, Neil A. Goldenberg, Rebecca N. Ichord, Janna M. Journeycake, Ulrike Nowak-Göttl, et Sara K. Vesely. « Antithrombotic Therapy in Neonates and Children ». <i>Chest</i> 141, n° 2 (février 2012): e737S-e801S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2308 .	recommandations internationales	oui	oui (experts)	non		

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

2 Diagnostic des SUA dans le cadre de MHCA

2.1 Principales Circonstances de prise en charge gynécologique

2.1.1 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 (2), chez les femmes conductrices d'Hémophilie (environ 60% d'entre elles, (1), (23)) , et chez celles ayant une pathologie plaquettaire et tout particulièrement une thrombasthénie de Glanzmann (environ 70% d'entre elles, PNDS Glanzmann (5)).

Des SUA sont rapportés chez 2-3% des femmes sous traitement anticoagulant (AOD et AVK) (14). Quant aux femmes suivies pour purpura thrombopénique idiopathique (PTI), ces manifestations hémorragiques sont signalées lorsque la thrombopénie est inférieure à 30G/L (7).

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 (24). L'âge moyen du démarrage pubertaire (apparition des bourgeons mammaires, stade de Tanner S2) est de 10 ans ½ en France, avec un âge à la ménarche moyen à 12 ans ½ (25) 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)(24). 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-gynécopédiatre, 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 sera revu 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 (26). Puis, des prescriptions anticipées hormonales et non hormonales seront remises à la famille (24) : 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 3..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 doublement des protections (serviettes + tampon, tampon + culotte...), un changement nocturne, une formation de gros caillots et des règles d'une durée de plus de 7 jours.

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

L'évaluation précoce des SUA et le dépistage biologique éventuel permettra 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 aiguë et d'améliorer la qualité de vie qui peut être altérée chez ces patientes (24) (27)

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 (28) (29)

2.1.2 Découverte de MHCA devant SUA

Le repérage d'une maladie de l'hémostase peut se faire à l'occasion de saignements utérins abondants en période pubertaire ou plus tardivement. La durée normale moyenne des règles est de 3 à 6 jours (30); seulement 5% des règles durent plus de 7 jours et 0.5% plus

que 10 jours (31). Les pertes sanguines normales moyennes sont estimées à 30 ml par cycle, sans dépasser 80 ml. Des SUA sont définis comme des saignements anormaux en fréquence, régularité, durée, volume ou impactant la qualité de vie (32) et ont une prévalence estimée entre 3 et 30% chez la femme en âge de procréer (33). La dysfonction ovulatoire liée à l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien est fréquente durant les deux voire cinq premières années des règles et peut expliquer à elle seule une grande majorité des SUA pubertaires, les autres causes de SUA étant retrouvées dans l'acronyme PALM-COEIN (voir tableau joint) pour les causes structurales et non structurales (33) avec en premier lieu les coagulopathies pour les adolescentes (34).

La présence des points d'appel suivant augmente la probabilité de porter le diagnostic de maladie hémorragique. (35)

- les saignements abondants sont présents **depuis la ménarche** (36), ils surviennent pendant **toute la durée des règles** et non les 3 premiers jours seulement (27)
 - les pertes sanguines sont abondantes et **supérieures à 80 ml par cycle** (score Higham > 100 ayant une bonne sensibilité et spécificité)
 - Les **changes sont nombreux**, au moins 5 protections périodiques par jour ou 1 change la nuit voire nécessité d'une double protection
 - des **caillots de taille supérieure à 2.5 cm** ou débordements fréquents ou survenant en moins d'une heure sont rapportés (26) (36)
 - Il existe des **douleurs ovulatoires** de milieu de cycle (26), des kystes ovariens hémorragiques (37) et parfois un hémopéritoine (27)
 - une **carence martiale** : une anémie < 10 g/dL avec hypoferritinémie ou une augmentation de la capacité de fixation de la transferrine est constatée (31) responsable d'asthénie marquée (26)
 - il existe un **retentissement subjectif sur la qualité de vie** d'un point de vue physique, émotionnel, social ou matériel (38) avec altération de la qualité de vie (39)
 - **d'autres saignements extra gynécologiques** sont rapportés (40) (26) : épistaxis bilatéral durant plus de 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 (36) (41) 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) est très évocateur d'une maladie hémorragique constitutionnelle (42,43)

- l'existence d'une **histoire familiale** de maladie de l'hémostase (36) est un élément significatif d'orientation (44) mais qui parfois peut retarder le diagnostic de la maladie si l'adolescente compare ses saignements à ceux de sa mère/sa sœur également atteinte et ne les identifie pas comme anormaux (37).

La découverte d'une maladie de l'hémostase face à des SUA a une prévalence très variable selon les études (37), touchant plus de 10% (44) voire 30% (45) des adolescentes sans maladie antérieure connue. La maladie de Willebrand est la première cause (46), sa prévalence étant dix fois supérieure à celle de la population générale (30), et il peut être facile de la suspecter après réalisation de scores ou de questionnaires pédiatriques criblant les autres manifestations hémorragiques associées (47). 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 (45) et en moyenne à l'âge de 35 ans chez les femmes en âge de procréer (29), probablement en lien avec des tabous multiculturels et la difficulté d'aborder le sujet avec ses parents ou le médecin (27).

2.2 Critères diagnostiques cliniques de SUA

2.2.1 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 (30). Un saignement utérin abondant est ainsi déterminé par des règles d'abondance supérieure à 80 ml et/ou d'une durée supérieure à 7 jours (30).

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 (38).

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 (38).

Des scores (48) (37) ont ainsi été créés afin de mieux quantifier ces saignements, plus particulièrement le score de Higham validé sur le plan international et majoritairement utilisé (49).

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

2.2.2 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 (50).

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

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 telles que des SUA.

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

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

Par ailleurs l'anémie chronique est 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 en recherchant une dyspnée.

A l'examen clinique devront être recherchés des signes évocateurs d'une anémie mal tolérée 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.

2.2.3 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. Ces troubles du cycle chez les adolescentes sont expliqués par l'immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire. *Apter et al* ont étudié le taux de cycles anovulatoires en fonction de l'âge post-ménarche à l'aide de la progestéronémie en phase lutéale. Ils ont ainsi observé que 80 % des cycles étaient 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, 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

Les dysménorrhées sont souvent fréquentes 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 selon le CNGOF 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 aux cycles anovulatoires. 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, céphalées, myalgies ou irritabilité.

Dans l'article de *W Wang et al* Haemophilia 2013 (51) il est décrit un score de fatigue significativement plus élevé chez les femmes présentant un SUA par rapport au groupe contrôle

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. (52). La prévalence de l'endométriose chez l'adolescente est encore mal connue.

2.2.4 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 accessible 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.

2.3 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

2.3.1 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 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, réticulocytes, TP, TCA ou TCK, fibrinogène, facteur Willebrand antigène et activité (groupe sanguin et CRP pour l'interprétation), facteur VIII, ferritine 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 d'augmenter le taux de facteur Willebrand (48).

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.

D'autre part, si ce bilan de première intention est normal et 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 2nde intention (53)

2.3.2 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 de :

- 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 : étude de la fonction plaquettaire, étude de la fibrinolyse, de la consommation de la prothrombine, dosage du Facteur XIII.

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

2.3.3 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 jours, une alimentation insuffisamment riche en fer ou même un régime végétarien contribue à la carence en fer en cas de SUA (50).

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. Dans la revue de la littérature publiée par *Mansour et al.* en 2021, il est souligné que l'anémie et la carence martiale restent sous diagnostiquées dans la PEC des SUA. Les auteurs ont listé les recommandations pour les rechercher : la plupart recommande un dépistage systématique d'anémie en routine en cas de SUA même en l'absence de symptômes d'anémie, et la moitié recommande également une recherche systématique de carence en fer associée (50).

Dans l'étude rétrospective de Ferrara *et al.* publiée dans Hematology en 2006 (54), la principale cause de carence martiale de l'adolescente est la perte sanguine menstruelle. Les autres causes retrouvées sont un apport en fer inadéquat, ou une malabsorption sous-jacente.

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

2.4 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. Dans les autres situations, la voie vaginale est plus efficiente.

La Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO) a proposé une classification étiologique des SUA s'appuyant en partie sur l'échographie. Il s'agit de la classification de PALM-COEIN pour : Polype, Adénomyose, Léiomyome, Malignité et hyperplasie, Coagulopathie, dysfonction Ovulatoire, origine Endométriale et Iatrogénique et Non encore déterminée. (*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*) (33)

L'échographie permettra donc essentiellement d'éliminer une origine organique au saignement intra utérin:

- malformation utérine
- évaluation de la structure de la cavité endométriale : recherche de polypes endométriaux et endocervicaux. Il existe cependant un risque de faux négatif.
- évaluation de l'aspect du myomètre avec la recherche de fibrome. 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.

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.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Traitements Hémostatiques

3.1.1 Traitements anti-fibrinolytiques l'acide Tranexamique (ATX)

L'acide tranexamique (ATX), inhibiteur compétitif du plasminogène (antifibrinolytique), est utilisé pour le traitement des 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.

3.1.1.1 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 posologies habituelles sont les suivantes : (1–3,5)(ref :PNDS hemophilie/déficits rares/Willebrand/ Glanzmann):

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

3.1.1.2 Effets sur les Saignement utérins abondants

Les médicaments antifibrinolytiques peuvent améliorer les SUA chez les femmes âgées de 15 à 50 ans, sans augmenter considérablement le taux d'événements indésirables. Les preuves 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 du ATX. Le traitement antifibrinolytique 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. Dans 2 études ATX vs placebo, les antifibrinolytiques étaient associés à une réduction des SUA (DM - 53,20 mL par cycle, IC à 95 % -62,70 à -43,70 ; I2 = 8 % ; 4 ECR, participants = 565 ; preuves de qualité grade B) et taux d'amélioration (RR 3,34, IC à 95 % 1,84 à 6,09 ; 3 ECR, participants = 271 ; preuves de qualité moyenne). Onze pour cent des femmes s'améliorent sans traitement, vs 43% à 63% des femmes sous AT. Un cas de thrombose veineuse a été rapporté.

Le traitement antifibrinolytique (ATX) semble efficace pour traiter les SUA par rapport au placebo, aux AINS, aux progestatifs lutéaux oraux, à l'éthamsylate 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 des SUA :

- Les études incluait des femmes en âge de procréer avec des SUA réguliers. Seule une étude ancienne de Nilsson et Rybo (57) a été faite chez 36 patientes âgées de 15 à 49 ans. La durée des études variait de 1 à 6 cycles. L'abondance du saignement a été évalué directement par dosage sanguin dans sept études, indirectement par un score d'évaluation par pictogramme dans 2 études. L'ATX a été comparé au placebo, AINS, progestatif, au DIU LNG.
- En comparaison avec le placebo, l'acide tranexamique réduit le SUA moyen par rapport au départ de 26 % à 50 %, tandis qu'une réduction de 2 % à 8 % a été observée dans les groupes placebo (P = 0,05).
- Une relation dose-réponse en termes d'efficacité. Par rapport à la valeur initiale, l'acide tranexamique 1,5 à 4,5 g/jour pris pendant 4 à 7 jours par cycle a réduit le SUA moyen de 26 % à 60 % (P < 0,05) (cinq études n'ont pas fourni la valeur P).
- Dans l'étude randomisée de *Lukes et al* (58), contrôlée par placebo, en double aveugle (n = 187) le saignement a diminué à moins de 80 mL (définition standard des saignements menstruels abondants) dans 43 % des cycles menstruels chez les femmes recevant 3,9 g de acide tranexamique par jour contre 17 % des cycles chez les femmes recevant un placebo (P = 0,001).
- *Freeman et al* (59) ont évalué l'efficacité d'une nouvelle formulation orale d'acide tranexamique 1,95 g/jour ou 3,9 g/jour pendant 5 jours dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle (n = 294) sur trois cycles. La réduction moyenne des SUA était de 26 % dans le groupe 1,95 g/jour contre 39 % dans le groupe 3,9 g/jour. La réduction moyenne de SUA de plus de 50 ml par cycle a été obtenue avec la posologie de 3,9 g/jour (65 ml), alors que la réduction était moindre dans le groupe 1,95 g/jour (47 ml). Aucune différence significative n'est apparue dans les effets indésirables enregistrés entre les deux groupes.
- Nilsson et Rybo (n = 36) (57) ont comparé l'acide tranexamique 1,5 g/jour, 3 g/jour et 6 g/jour, chacun pendant 4 jours. La réduction moyenne du SUA était de 38 % avec une dose totale de 12 g par cycle et 51 % avec une dose totale de 24 g par cycle.

Dans une étude d'efficacité ouverte, multicentrique, à un seul bras, des patientes âgées de 18 ans ou moins atteintes de SUA ont été traitées avec 1300 mg d'ATX par voie orale 3 fois par jour pendant les 5 premiers jours des règles et surveillées pendant 3 cycles(60). Trente-deux patients ont été incluses et 25 d'entre elles ont terminé le suivi. Il y a eu une amélioration globale de tous les éléments du pictogramme, avec une amélioration supérieure à 1 point sur l'échelle de perte de sang perçue. Lors de l'utilisation de l'ATX, le score moyen de pertes sanguines est amélioré de 100 points. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié aux médicaments. La dose moyenne d'ATX utilisée est de 56 mg/kg/jour (extrême 35-86 mg/kg/jour).

➤ **En synthèse :**

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 de l'ordre de 4 à 4,5 g/jour. Dans l'étude d'O'Brien **La dose moyenne d'ATX utilisée est de 56 mg/kg/jour (extreme 35-86 mg/kg/jour)**(60).

3.1.1.3 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 coronarien et chirurgie prothétique du membre inférieur).(12)

Il n'y a pas de contre-indication absolue en dehors des antécédents de convulsions, qui 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) (61) . La déclaration de cas consécutifs d'insuffisance rénale aigüe chez des patientes présentant une pré-éclampsie a conduit l'ANSM à une mise en garde sur l'utilisation de l'acide tranexamique à des doses supérieures à 2 grammes en raison d'un risque potentiellement accru d'atteinte rénale aigüe, notamment de type nécrose corticale, chez des patientes traitées pour une hémorragie du post-partum. (63)

3.1.1.3.1 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 aigüe.
- Insuffisance rénale grave (risque d'accumulation).
- Antécédent de convulsions.

3.1.1.3.2 Cas particuliers

Femmes sous anticoagulant :

Concernant les femmes sous traitement anticoagulant, il faudra réévaluer au regard de l'indication des anticoagulants et les risques associés avec le médecin spécialiste 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 aiguë, 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) .

3.1.1.3.3 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.

3.1.2 Traitements spécifiques de la MHCA

La prise en charge des ménorragies 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. Ce traitement spécifique 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.

Dans toutes les situations décrites ci dessous, le traitement spécifique à la maladie hémorragique constitutionnelle 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

3.1.2.1 Chez les patientes présentant une maladie de Willebrand

Chez les patientes présentant une maladie de Willebrand, un traitement par desmopressine 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 répondeuses à la desmopressine, ce traitement en conditionnement et posologie spécifiques peut être proposé en cas de saignements importants. Son utilisation reste limitée aux risques de tachyphylaxie et au respect de la restriction hydrique. (2) (PNDS willebrand et type 3)

Ce traitement doit être utilisé dans le respect des contre-indications.

3.1.2.2 Chez les patientes conductrices d'hémophilie

Chez les patientes conductrices d'hémophilie, à taux de facteur VIII ou IX bas, le traitement spécifique repose : pour l'hémophilie A sur l'administration de facteur VIII ou de desmopressine si la réponse à un test préalable est satisfaisante, et pour l'hémophilie B sur l'administration de facteur IX pour l'hémophilie B. (1)

3.1.2.3 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 ou XIII ou déficit combiné) 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. (3)

3.1.2.4 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. (5)

3.2 Traitements Hormonaux

3.2.1 Les contraceptions oestroprogestatives (COP)

3.2.1.1 Définition

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

Ils se distinguent les uns des autres par : la dose d'éthinyl-estradiol, 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.

3.2.1.2 Molécules disponibles

3.2.1.2.1 Voie orale

La nature du progestatif va définir la « génération » de la contraception oestroprogestative, il existe à ce jour 3 générations de contraceptions oestroprogestatives. 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} générations dites « minidosées » avec le développement de nouvelles molécules progestatives.

Les COP de première génération ne sont plus actuellement commercialisées en France.

Les COP de 2^{ème} génération associent une molécule d'éthinyl estradiol (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 desogestrel. Elles peuvent être mono, bi ou triphasiques, les plaquettes comprennent 21 à 24 comprimés actifs avec dans certains cas 4 à 7 comprimés placebo.

Il existe des COP dites « d'autres générations » associant de l'EE avec comme progestatif du dienogest, de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de cyprotérone. Et depuis 2009, il existe 2 COP associant une molécule d'estradiol avec du dienogest ou de l'acétate de normégestrol.

3.2.1.2.2 Autres voies d'administration

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

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

3.2.1.3 Contre-indications des contraceptions oestroprogestatives

La majorité des contre-indications aux traitements oestroprogestatifs sont d'ordre cardio vasculaire, carcinologique et hépatique.(67,68).

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) .

3.2.1.4 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.

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

Pour une primo-prescription, il convient d'utiliser en priorité les COP de 2^{ème} génération qui sont remboursées car les COP de 3^{ème} génération ont un risque thrombo-embolique plus important et sont déremboursées.

Démarrage du traitement dans les 5 jours qui suivent le début des règles en cas de nécessité contraceptive sans autre mesure associée. En cas d'absence de risque de grossesse en cours, démarrage possible du traitement à n'importe quel moment du cycle.

3.2.1.5 Schémas de prescription

Les contraceptions oestroprogestatives 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 continue des contraceptions oestroprogestatives 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).

3.2.1.6 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 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 (70).

3.2.1.7 Bénéfices attendus des COP en cas de saignement 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).

3.2.1.7.1 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 absence de pathologie de l'hémostase sous-jacente comme le suggère la revue de Mansour (50). 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.

Dans sa méta analyse publiée en 2019, Anne Lethaby a cherché à déterminer l'efficacité des contraceptions oestroprogestatives comparé aux autres thérapeutiques médicales/placebo/absence de traitement dans la prise en charge des saignements utérins abondants. La contraception oestroprogestative (17 Béta estradiol/dienogest) était associée à une amélioration des saignements utérins abondants comparé au placebo (odds ratio (OR) 22.12, 95% IC (4.40 - 111.12) ; 2 études ; 339 patientes ; GRADE 2. L'utilisation de la COP était également associée à une élévation de l'hémoglobine et une amélioration de la qualité de vie. Il n'y avait pas de différence significative dans la réponse après 9 mois de traitement entre l'anneau vaginal et la COP (OR 0.37, IC 95% (0.12 - 1.17) 1 étude ; 50 participants ; GRADE 4. Pas de différence significative dans la qualité de vie et les taux d'hémoglobine (71).

Un essai clinique randomisé publié en 2015, sur un faible échantillon de patientes ne retrouvait pas de différence significative dans l'efficacité de l'anneau vaginal versus une COP minidosée par voie orale dans la prise en charge de saignements utérins abondantes (72).

3.2.1.7.2 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, étant donné qu'il s'agit 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 oestro-progestatifs 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 continu.

En 2005, *Amesse Laurence S et al* (75) a comparé l'utilisation d'une COP (Desogestrel/EE 150 µg/30 mg équivalant une COP orale de 3^{ème} génération en France) et de la desmopressine (sans autre traitement associé) dans la prise en charge des SUA (définis par un score de Higham > 100 soit > 80 mL) chez 36 adolescentes atteintes de maladie de Willebrand type 1. Parmi les 14 patientes du groupe contraception orale, le traitement a été efficace (score de Higham < 100) chez 12 femmes, soit 86 % d'entre elles. Chez 2 patientes, soit 14 % le traitement n'a pas été efficace et a été changé pour une contraception orale à 50 µg d'EE (équivalent COP de 1^{ère} génération en France) ce qui a été efficace. L'efficacité du traitement par COP et de la desmopressine n'a montré aucune différence significative entre les 2 groupes (p non significatif).

Dans une étude rétrospective d'analyse de dossiers médicaux *Chi C et al* (73) ont évalué le choix et l'efficacité des traitements dans la prise en charge des SUA chez les adolescentes avec maladie hémorragique constitutionnelle ainsi que sur la qualité de vie. Dans cette étude, ils ont inclus 42 patientes avec des SUA sur les 153 suivies dans leur centre avec des pathologies de l'hémostase variables : Maladie de Willebrand type 1 n = 15, type 2 n = 2, type 3 n = 3 ; dysfonction plaquettaire n = 13 ; conductrices d'hémophilie n = 3 ; déficit en facteur XI n = 6. Parmi ces 42 patientes, 23 (54 %) ont été traitées par COP (plusieurs spécialités confondues de 2^{ème} ou 3^{ème} génération sans précision sur la répartition des prescriptions), 15 patientes sur 23 ont été traitées en continu. Les autres patientes avaient un traitement

hormonal progestatif (n = 10) ou hématologique seul. Un traitement hématologique pouvait être associé au traitement hormonal. Les résultats sont donnés pour la population globale sans analyse en sous-groupe en fonction des traitements. Le score de Higham avant et après introduction du traitement (médiane de suivi = 6 mois) était disponible pour 32 patientes avec amélioration significative du score de 215 (123 -746) à 88 (0 – 125), $p < 0,001$. Réduction significative de la durée des règles de 10 jours (7 -15) à 4 (0 – 8). Les résultats du questionnaire de qualité de vie complété par 24 patientes montraient une amélioration significative de la qualité de vie dans toutes les catégories $p < 0,001$.

Lakshmi Srivaths (74) a publié en 2020 une étude de cohorte prospective multicentrique chez 111 patientes suivie pour une maladie de Willebrand type 1 décrivant les saignements utérins abondants, leur sévérité et complications. Parmi ces patientes, 53% avaient reçu un traitement par COP et 10 patientes des patch OP. 41 patientes avaient reçu un traitement hormonal sans traitement hématologique avec résolution chez 3 patientes (7%), amélioration chez 25 patientes (61%), pas de changement chez 10 patientes (24%) et aggravation des SUA chez 2 (5%) des patientes. 50 patientes (45%) ont reçu un traitement hormonal plus fort (doublement de la posologie habituelle) et hématologique avec résolution des symptômes chez 9 patientes (18%), amélioration chez 29 (58%) et absence de changement chez 11 patientes (22%). 15 patientes (14%) avaient reçu un traitement hématologique seul. Il n'y a pas de données disponibles sur le profil du traitement hormonal utilisé en fonction de la réponse, cependant nous pouvons observer que plus de la moitié des patientes ont reçu un traitement par COP et que la majorité des patientes observaient une résolution ou amélioration de leurs symptômes avec les traitements hormonaux.

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

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'oestrogène 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. *Amesse Laurence S et al* avaient chez deux de leurs patientes avec maladie constitutionnelle de l'hémostase insuffisamment contrôlée avec une COP à base de 30 μg d'EE augmenté la dose à 50 μg avec un résultat satisfaisant (75).

3.2.1.7.3 Chez les femmes atteintes de maladie hémorragique acquise

Les femmes ayant une prescription de traitement anticoagulant qu'il soit à dose curative ou prophylactique sont par définition plus à risque de développer une maladie thrombo-embolique. La prescription de contraception oestroprogestative est donc contre-indiquée.

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.

3.2.1.8 Tolérance et effets secondaires

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, son action anti gonadotrope prévient la survenue de kystes fonctionnels qui peut avoir un intérêt chez les patientes avec maladie hémorragique constitutionnelle plus à risque de complications en cas de rupture hémorragique.

Son 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'hyperoestrogénie (sécheresse vaginale).

Une modification de l'humeur peut être observée en cours de traitement par contraception oestro progestative, 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.

3.2.1.9 Contraception oestroprogestative et risque de cancer

Le risque de cancer du sein pendant l'utilisation d'une contraception oestroprogestative est légèrement augmenté 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 oestro progestative 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 (79,80). L'utilisation d'une contraception oestro-progestative ne semble pas avoir d'effet négatif sur la mortalité globale.

3.2.1.10 Contraception oestro progestative et santé osseuse

La revue Cochrane de Lopez *et al.* démontre que les COP n'ont pas d'effet négatif sur la minéralisation osseuse chez l'adulte (Niveau de Preuve 1). 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 (81). 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.

3.2.1.11 Surveillance

Il est recommandé 3 à 6 mois après l'introduction d'une contraception oestro-progestative 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 pilule EP, la prise de la pression artérielle (PA) (82).

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

3.2.2 Traitements progestatifs autres que les macroprogestatifs

Les microprogestatifs 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 macroprogestatifs - qui tenaient une place de choix dans la prise en charge des ménorragies - est associée à un surrisque de développer des méningiomes (cf infra).

3.2.2.1 Définition

L'effet contraceptif des microprogestatifs 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 antigonadotropes, mais certains peuvent écrêter le pic de LH et par conséquent faire dysovuler voire inhiber l'ovulation.

3.2.2.2 Contre-indications

- **Pour tous les microprogestatifs**

- 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.

3.2.2.3 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 (83,84).

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

Une étude récente a comparé en double aveugle l'utilisation de la drospirénone 4 mg et du désogestrel 75 mg (85). Au-delà de 6 mois d'utilisation, 9,1% des femmes sous drospirénone présentaient des métrorragies de plus de 10 jours, contre 16,7% dans le groupe désogestrel. L'arrêt du traitement à cause de ces saignements était constaté respectivement dans 3,7% et 7,3% des cas dans les groupes drospirénone et désogestrel, soit un taux d'interruption 55,7% moins élevé dans le groupe drospirénone.

Par ailleurs, des cas de kystes fonctionnels hémorragiques rompus avec hémopéritoine pouvant engager le risque vital ont été publiés chez des femmes présentant aussi bien des maladies hémorragiques constitutionnelles (Willebrand, Glanzmann, hémophilie...) qu'un

traitement anticoagulant (86) ; ces évènements sont peu fréquents mais leur prévalence exacte n'est pas connue. Quelques publications ont montré l'intérêt de la contraception oestro-progestative afin d'éviter les récives (87) .

Aucune étude n'a évalué l'action des microprogestatifs chez ces patientes. Par conséquent, il faudra bien peser la balance bénéfico-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.

3.2.2.4 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.

3.2.2.5 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 (88) . 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.

3.2.2.6 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 (89), 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 %) (90). Dans le sous-groupe présentant une diminution de la DMO, une mesure répétée 6 mois après la fin du

traitement observait 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.

3.2.2.7 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 à la normale avant traitement, et en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium.

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

3.2.3 Traitements Macroprogestatifs

3.2.3.1 Définition

Les macroprogestatifs sont une entité bien définie 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

Rappel sur Dydrogestrone

3.2.3.2 Molécules disponibles

Les macroprogestatifs 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.

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

3.2.3.3 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 route du traitement) ;
- Insuffisance hépatique grave ;
- Existence ou antécédent de méningiome (tumeur cérébrale).
- Neurofibromatose de type 2
- Antécédent d'irradiation céphalique

3.2.3.4 Bénéfices attendus des macroprogestatifs en cas de saignements utérins abondants

Il n'existe pas d'études concernant l'efficacité des macroprogestatifs utilisés en France dans le traitement des saignements utérins anormaux, que ce soit fonctionnel ou lié 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 (91). 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 surrisque thromboembolique veineux associé (92,93).

Les différentes revues de la littérature internationales 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 à nouveau 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).

3.2.3.5 Tolérance et effets secondaires

Les macroprogestatifs 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 spotting / métrorragies et l'insuffisance veineuse sous traitement. Dans le cas de l'acétate de nomegestrol, sont décrits la survenue de céphalées, douleurs abdominales, anxiété, dépression, troubles du cycles (monographie vidal).

De façon récente, ces molécules ont été impliquées dans une étude mettant en évidence une majoration du risque de méningiome. Tout d'abord, l'acétate de cyprotérone a été mis en cause dans l'étude GIS EPI PHARE6 (97).

En 2020 l'étude EPI-PHARE du GIS7 (Groupement d'Intérêt Scientifique) constitué par l'ANSM et la CNAM, concerne l'acétate de nomegestrol et de chlormadinone. Cette étude retrouve un risque de méningiome multiplié par 3.3 pour les femmes exposées à l'acétate de nomegestrol pendant plus de 6 mois avec une forte relation dose-effet (RR= 12.5 à la posologie de 5 mg/j, 20j par mois pendant 5 ans).

Pour l'acétate de chlormadinone le risque relatif est moindre : multiplié par 7 après 3.5 ans de traitement à 10 mg par jour 20 jours par mois. Il faut noter qu'il n'existe aucun cas de méningiome dans l'étude GIS7 avant l'âge de 35 ans. (98).

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 ».

3.2.3.6 Utilisation, précautions d'emploi et surveillance des macroprogestatifs

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 Nomesgestrol 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 nomegéstrol (LUTENYL®) sont les suivantes :

- Les hémorragies fonctionnelles font partie des indications de l'acétate de Nomesgestrol 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 assure la contraception, en cas d'arrêt, même ponctuel, il est nécessaire d'utiliser une 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. L'attestation d'information n'est pas indispensable au cours de la première année de traitement. La patiente pourra obtenir son médicament à la pharmacie **uniquement** si cette mention figure sur son ordonnance.
- Pour la prolongation du traitement au-delà de 1an: le médecin devra remettre à la patiente le document d'information et une copie de l'attestation d'information co-signée (l'originale est conservée 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 méningiomes ;
 - 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 nomegéstrol, 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.

L'acétate de medrogestone 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.

3.2.4 DIU au Lévonorgestrel

3.2.4.1 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.

C'est cette action endométriale qui va permettre l'efficacité du DIU LNG pour le traitement des ménorragies. Il va entraîner une atrophie épithéliale et glandulaire et par 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) .

3.2.4.2 Spécialités disponibles en France

Quatre spécialités sont disponibles en France, seules 2 ont l'AMM pour l'indication ménorragies fonctionnelles : Acetate de chlormadinone, Acetate de Nomegestrol.

3.2.4.3 Contre-indications`

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 hormonodépendant,
- Maladie grave du foie,
- Grossesse suspectée ou avérée.

3.2.4.4 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 d'infection sexuellement transmissible, 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.

3.2.4.4.1 Spécificités chez la femme atteinte de maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise

Il n'existe pas de recommandation concernant des éventuelles précautions à prendre au moment de la pose d'un DIU chez les patientes atteintes d'une maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.

Dans une étude publiée en 2021, 247 professionnels de santé (Gynécologues, pédiatres et hématologues) s'occupant d'adolescents atteints de MHC ont été interrogés sur leur pratique clinique au moment de l'insertion d'un DIU au LVN chez ces patientes. La moitié d'entre eux (n = 103/200) demandaient l'avis du médecin de l'hémostase avant l'insertion d'un DIU LVN. Les trois quarts des médecins de l'hémostase interrogés (n = 25/33) préconisaient un traitement hémostatique prophylactique. Une minorité des praticiens (n = 22/208 soit 11 %) posaient couramment les DIULVN chez les adolescentes atteintes de MHCA au bloc opératoire. De même, ils étaient peu nombreux (14%) à poser en systématique les DIU LVN sous contrôle échographique. Concernant les procédures cervicales, les praticiens semblaient plus enclins à utiliser les pinces non traumatiques pour stabiliser le col chez les adolescentes avec une MHC (n = 76) par rapport aux adolescentes indemnes de MHC (n = 19). Au contraire, ils semblaient moins enclins à utiliser une pince de pozzi chez les femmes atteintes d'une maladie de l'hémostase (n = 118) sans information sur un éventuel traitement hémostatique prophylactique par rapport aux patientes indemnes de MHC (n = 167). Concernant la surveillance au décours, la majorité des praticiens toutes spécialités confondues (74%) voyaient les patientes atteintes de MHC plus précocement que les patientes indemnes de MHC (à 4 / 6 semaines versus 3 mois). (101)

Ces différents praticiens ont été interrogés sur la prévalence estimée des complications après la pose de DIU LVN. Ces données étaient recueillies sur le ressenti sous forme de quartiles sans données numériques objectives, 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.

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

3.2.4.5.1 Chez les femmes indemnes de maladie hémorragique constitutionnelle

Le DIU au Levonorgestrel (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 des Sociétés savantes de gynécologie (104).

3.2.4.5.2 Chez les femmes adultes atteintes de maladie hémorragique constitutionnelle

Il existe quelques études de petits effectifs concernant l'utilisation du DIU LNG dans cette population. Une étude longitudinale sur 26 femmes présentant un trouble de l'hémostase suivie en moyenne sur 33 mois retrouvait une efficacité sur le score de Higham (255 à 35) et sur le taux d'hémoglobine (11.2 à 13.2 g/dl) (105). Une autre étude portant sur 16 patientes suivies sur une durée de 9 mois retrouvait également une efficacité du DIU LNG avec une diminution significative du score de Higham et la moitié d'entre elles qui obtenaient une aménorrhée (106). Une étude chez 7 patientes retrouvait une diminution du nombre de jours de saignements chez 5 d'entre elles (9 à 3 jours) (107). Une étude de 2005 rétrospective retrouvait une amélioration des ménorragies chez 68% des 28 femmes étudiées (108).

3.2.4.5.3 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).

Dans la population de patiente présentant un trouble de l'hémostase une étude sur un effectif de 13 patientes est en faveur de l'efficacité du dispositif dans cette population.

Une étude de cohorte observationnelle publiée en 2020 (74) a évalué le profil de saignements des adolescentes atteintes d'une Maladie de Willebrand. Cent onze patientes âgées de 16.2 ans en moyenne ont été évaluées. La majorité des patientes étaient traitées par traitement hormonal (n=91) seul ou combiné avec des traitements anti fibrinolytiques. Les pilules progestatives pures, le DIU au LNG (n=12), l'implant ou les injections d'acétate de médroxyprogestérone étaient utilisés chez 25% des patientes (n=28). La grande majorité des thérapeutiques hormonales utilisées étaient associées à une amélioration des symptômes chez ces patientes.

Des recommandations publiées par plusieurs sociétés savantes pour la prise en charge des patientes atteintes de Maladie de Willebrand ont été publiées très récemment (77).

En ce qui concerne les ménorragies, ce panel suggère l'utilisation de traitement hormonal (COP ou DIU LNG) ou l'acide tranexamique plutôt que la desmopressine (faible niveau de preuve).

3.2.4.5.4 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 présentant des saignements utérins abondants. Aucun sur-risque thrombo embolique n'est relevé avec l'utilisation du DIU au levonorgestrel, il n'est donc pas contre indiqué chez les femmes à haut risque. (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 antibioprofylaxie 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)

3.2.4.6 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.

3.2.5 Agonistes GnRH

Les agonistes de la 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 saignements utérins anormaux en préparation d'interventions chirurgicales (114). Ils peuvent être indiqués en 2^{ème} 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 « add back therapie » ou traitement par estrogène et progestérone est nécessaire pour une utilisation de plus de 6 mois.

Les analogues de la GnRH n'ont pas l'AMM avant l'âge de 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 antigonadotrope ayant un effet atrophiant sur l'endomètre pour éviter la survenue de saignements secondaires à l'effet flair-up. Le plus classiquement il s'agira d'un traitement par macroprogestatifs.

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.

3.3 Prise en charge hémostatique chirurgicale et radiologique

3.3.1 Chez la femme adulte

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

L'hystérectomie est un traitement efficace mais radical, et l'endométréctomie expose au risque de récurrences 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 (thermocoagulation, 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)

3.3.2 Chez l'adolescente

Ce qui caractérise la prise en charge des ménorragies dans ce groupe à risque de femmes jeunes, est 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'endométréctomie 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 caillotage : un ajout d'acide tranexamique pourra être associé au lavage local), l'embolisation radiologique des artères utérines voir 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.

3.4 Traitements associés

3.4.1 Traitement de l'anémie (aigue et chronique)

3.4.1.1 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) répondaient 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 patients 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).

3.4.1.2 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 d'hyperménorrhée peuvent également présenter une malabsorption concomitante du fer. L'obésité peut être associée à une légère carence en fer en raison d'une inflammation subclinique, d'une augmentation des taux d'hepcidine 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)

3.4.1.2.1 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 par jour pendant 3 à 6 mois. Pour les enfants, la dose est de 3 à 6 mg /kg /jour administré en doses fractionnées sans nourriture. L'ajout de vitamine C (jus d'orange, agrume, kiwi) peut améliorer l'absorption. Au contraire la prise concomittante de café ou de thé diminue 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 un goût métallique indésirable.

Ceux-ci peuvent être prévenus par la prescription conjointe d'émollients fécaux. 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 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).

3.4.1.2.2 Apport alimentaire

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.

3.4.1.2.3 Apport en Fer par Voie Intraveineux

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).

3.4.2 Traitements Pharmacologiques à visée antalgique

3.4.2.1 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 1 gramme en 3 prises par jour pour l'adulte. La posologie pédiatrique quel que soit l'âge est de 60 mg/kg/j sans dépasser 3 grammes

- **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 (NP1). Le naproxène (NP1), le diclofénac (NP2), l'ibuprofène (131) (NP2) 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. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être limitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique.

Dans la Cochrane de A. Let Haby (132) « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding » (Review) Cochrane 2007 Les AINS étaient plus efficaces que le placebo pour réduire les saignements menstruels abondants, mais moins efficaces que l'acide tranexamique ou le danazol. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les AINS et les autres traitements (progestatif lutéal oral, éthamsylate, dispositif intra-utérin libérant de la progestérone (DIU), pilule oestroprogestative mais la plupart des études étaient de faible puissance (Niveau de Preuve 4). Il n'y avait aucune preuve d'une différence entre les AINS individuels (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 adolescents sont inexistantes. Les directives d'experts suggèrent qu'ils ne devraient pas être utilisés comme traitement de première intention, car ils affectent la fonction plaquettaire et peuvent encore augmenter les pertes de sang menstruel chez les patientes atteintes de saignements utérins dont la cause est non diagnostiquée.

Il est souhaitable d'attirer l'attention sur les possibles surconsommations par le recours aux AINS prescrits et aux 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 douleur de la dysménorrhée

- **Palier III : opioïdes forts**

Le recours aux opioïdes forts peut être prescrit 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 (133) (134) (135) (136)

3.4.2.2 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 importants 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.

3.4.3 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.

3.4.3.1 Techniques physiques Non pharmacologiques

3.4.3.1.1 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.

3.4.3.1.2 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. La neurostimulation transcutanée a été proposée comme recours antalgique dans une étude randomisée non aveugle chez deux groupes de 11

patientes présentant une dysménorrhée primaire. Les sujets ne recevaient pas les mêmes modalités d'électrostimulation. Quelle que soit la technique de stimulation (basse fréquence ou haute fréquence), après 8 semaines de stimulation, une diminution significative des douleurs pelviennes chroniques était observée (139) (Niveau de Preuve 2). Dans l'ensemble, la TENS à haute fréquence s'est révélée plus efficace pour soulager la douleur que la TENS placebo (OR 7,2 IC 95 % : 3,1 à 16,5). Il a été constaté que la TENS basse fréquence n'était pas plus efficace pour réduire la douleur que la TENS placebo (OR 1,48, IC 95 % : 0,43 à 5,08) ; cependant, les résultats comparant la TENS à haute et basse fréquence restent contradictoires (140) (Niveau de Preuve 2).

D'autres techniques physiques sont utilisées comme l'ostéopathie, Manipulations vertébrales, Exercice physique, Tai chi, Yoga, Qi gong peut s'accompagner d'un bénéfice perçu par certaines patientes

3.4.3.1.3 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 constitué de fausses techniques de TCC est à l'origine de limitations méthodologiques.

3.5 Stratégie thérapeutique

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

3.5.1.1 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).

Dans les autres situations, le phénotype hémorragique pourra être très variable et la stratégie thérapeutique dépendra de celui-ci.

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 les cycles suivants car l'abondance des premiers cycles peut être très variable.

3.5.2 Situations d'urgence

Les situations d'urgences 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 avant en fonction de la sévérité de l'épisode.

3.5.3 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.

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

3.5.4.1 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 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.

3.5.4.2 Encadrement des cycles chez les patientes avec MHCA sans indication 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.

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.

3.5.4.3 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 acide Tranexamique de courte durée peut être proposé chez une patiente porteuse d'une MV associé à une CIVL en associant à un traitement anti-coagulant à dose prophylactique ou curatif avec avis médecin vasculaire.

Sur le plan général, dans le choix de la contraception, ces patientes ont une contre-indication aux contraceptions oestro progestatives.

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

Recherche documentaire (annexe 1)

La recherche bibliographique a été effectuée sur les bases de données Pub med sur une période de recherche depuis les années 2000.

Les différents mots clés utilisés sont référencée dans l'annexe 1

La sélection des articles a été effectuée selon 3 axes diagnostic, thérapeutique et suivi gynécologique qualité de vie.

On note le faible nombre d'études concernant l'adolescentes et les traitements des saignements utérins abondants ainsi que le peu d'études rapportées concernant l'utilisation des macro-progestatifs qui avaient une place importante dans la prescription avant l'alerte de l'ANSM de 2021.

Nous avons pu retenir 137 études publiées.

Criteres de sélection des articles

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>ACOG committee opinion 2019 USA Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding</p>	<p>Diagnostic et prise en charge des saignements utérins abondants chez les adolescentes avec une maladie hémorragique constitutionnelle</p>	<p>non</p>	<p>non</p>	<p>non</p>	<p>Adolescentes avec saignements utérins abondants dans un contexte de maladie hémorragique constitutionnelle</p>	<p>Proposition de prise en charge saignement génital aigu Utilisation possible d'Estrogène conjugué IV toutes les 4 à 6h ou bien COP monophasique 30-50µg EE toutes les 6 à 8 heures jusqu'à arrêt du saignement puis décroissance progressive jusqu'à la dose minimale efficace. Progestatifs en cas de contre-indication aux œstrogènes. Proposition de prise en charge hormonale en dehors des saignements aigus : COP 2^{ème} génération 30 -50 µg EE devrait être utilisée en continu, en cas de survenue de saignement, doublement de la dose jusqu'à arrêt de l'épisode (Pas de grade de recommandation disponible)</p>
<p>Andra H. James USA 2011 Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel</p>	<p>Établir un consensus pour le diagnostic et la prise en charge de saignements utérins abondants aigus chez les femmes avec ou sans maladie constitutionnelle de l'hémostasie</p>	<p>Oui</p>	<p>Oui Comité international d'experts</p>	<p>non</p>		<p>Avis expert Protocole thérapeutiques hormonales en cas de saignement aigu : Estrogènes conjugués IV Ou COP 30/50 µg 1 cp toutes les 6 heures jusqu'à arrêt des saignements et réévaluation à 48h. Ou norethindrone acétate 1 xp toutes les 4h Ou médroxyprogestérone 10 mg 1 cp toutes les 4 heures Décroissance progressive jusqu'à dose minimale efficace</p>
<p>Nathan T Connell Blood advance 2021 American Society of Hematology (ASH) International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) National Hemophilia Foundation (NHF) World Federation of Hemophilia (WFH) Guidelines on the management of von Willebrand disease</p>	<p>Etablir des recommandations à l'intention des patients, médecins et professionnels de santé dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Willebrand</p>	<p>oui</p>	<p>oui</p>	<p>Oui</p>		<p>Le comité suggère l'utilisation de traitement hormonal tels que la COP, le SIU au levonorgestrel ou bien l'acide tranexémique plutôt que la desmopressine dans la prise en charge des SUA chez les patientes atteintes de maladie de Willebrand qui n'ont pas de désir de grossesse (très faible niveau de preuve)</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Auteur Année {Ref}						
Mansour Adv Ther (2021) 38:201–225 https://doi.org/10.1007/s12325-020-01564-y A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding	Faire la synthèse des recommandations pour la prise en charge des saignements utérins abondants en ce qui concerne la recherche d'anémie, de carence martiale, et les traitements de supplémentation ou non	Oui 55 guidelines mostly originating from North America and Europe were identified and screened. Twenty-two were included in this review, with the majority (16/22) focusing on guidance to screen women with HMB for anemia	oui	Femmes avec des saignements utérins abondants et à risque de carence martiale et/ou anémie		10 textes de recommandations proposent l'instauration d'un traitement hormonal. SIU au levonorgestrel 52 µg recommandé en première intention en processus intra-cavitaire, sinon contraception oestro-progestative ou progestative seule pouvant être utilisées et permettant une diminution des saignements utérins.
Bryant-Smith Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 15;4(4):CD000249	Déterminer l'efficacité et la sécurité des antifibrinolytiques	Inclusions de 13 RCTs (1312 participants analysés). T				TXA vs placebo , les antifibrinolytiques étaient associés à une réduction. Des SUA (DM -53,20 mL par cycle, IC à 95 % -62,70 à -43,70 ; I2 = 8 % ; 4 ECR, participants = 565 ; preuves de qualité moyenne) et taux d'amélioration (RR 3,34, IC à 95 % 1,84 à 6,09 ; 3 ECR, participants = 271 ; preuves de qualité moyenne). 11% des femmes s'améliorent sans traitement, vs 43% à 63% des femmes sous antifibrinolytiques. Il n'y avait aucune preuve claire d'une différence entre les groupes en termes d'événements indésirables (RR 1,05, IC à 95 % 0,93 à 1,18 ; 1 ECR, participants = 297 ; preuves de faible qualité). Un seul événement thromboembolique est survenu dans les deux études ayant rapporté ce résultat. TXA versus progestogènes There was no clear evidence of a difference between the groups TXA versus ethamsylate L'ATX était associée à une perte de

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						sang moyenne réduite (DM 100 mL par cycle, IC à 95 % - 141,82 à -58,18 ; 1 ECR, participants = 53 ; preuves de faible qualité), mais il n'y avait pas suffisamment de preuves pour déterminer si les taux différaient entre les groupes d'amélioration (RR 1,56, IC à 95 % 0,95 à 2,55 ; 1 ECR, participants = 53 ; preuves de très faible qualité) ou d'arrêt en raison d'événements indésirables (RR 0,78, IC à 95 % 0,19 à 3,15 ; 1 ECR, participants = 53 ; très preuves de faible qualité) TXA versus levonorgestrel intrautérine system (LIUS)
Carson JL <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016, Issue 10. Art. No.: CD002042	Quel est le taux d'hb seuil pour Indication d'une transfusion ?	Cochrane Indications de la transfusion Transfusion restrictive hb<7gr ou liberale : hb 8-9 gr	A total of 31 trials, involving 12,587 participants,	gamme de spécialités cliniques (par exemple, chirurgie, soins intensifs) répondaient aux critères d'éligibilité	le risque de mortalité à 30 jours ou complications CV ou infectieuse	Les résultats fournissent de bonnes preuves que les transfusions de globules rouges allogéniques peuvent être évitées chez la plupart des patients présentant des seuils d'hémoglobine supérieures à 7 g/dL à 8 g/dL.
Anne Lethaby (2019) Cochrane Database Syst Rev Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding	Déterminer l'efficacité des contraceptions oestroprogestatives comparées aux autres thérapeutiques médicales/placebo/absence de traitement dans la prise en charge des saignements utérins abondants. Objectif secondaire : comparer l'efficacité de l'anneau vaginal par rapport aux autres contraceptions oestro-progestatives.	Méta analyse d'essais randomisés Niveau de preuve 1 Grade A	8 essais randomisés incluant 805 femmes avec des saignements utérins abondants avec des cycles réguliers			La COP (17B estradiol/dienogest) était associée à une amélioration des SUA comparé au placebo (odds ratio (OR) 22.12, 95% IC (4.40 - 111.12) ; 2 études ; 339 patientes ; I 2 = 50% ; GRADE 2. Élévation de l'hémoglobine et amélioration de la qualité de vie associées au traitement par COP comparé au placebo. Les système intra utérin au levonorgestrel était associé à un meilleur contrôle des SUA par rapport aux COP (OR 0.21, IC 95%(0.09 - 0.48) ; 2 études ; 151 participants ; I 2 = 0% ; GRADE 3 Pas de différence significative dans la réponse après 9 mois de traitement entre l'anneau vaginal et la COP (OR 0.37, IC 95% (0.12 - 1.17) 1 étude ; 50 participants ; GRADE 4 Pas de différence significative dans la qualité de vie et les taux d'hémoglobine.
Lethaby	L'objectif principal de cette	A l'étude l'Ac				SUA était significativement

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<p>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Review) i Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd</p>	<p>revue était d'étudier l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour obtenir une réduction de la perte de sang menstruel chez les r femmes avec SUA</p>	<p>méfénamique</p>				<p>différent dans le groupe acide méfénamique (AMF) par rapport au groupe placebo dans un petit essai avec 11 patientes</p> <p>Aucun essai n'a été identifié pour la méta-analyse visant à évaluer le nombre de jours de saignements menstruels, l'évolution de la qualité de vie, l'adhésion des patientes et l'acceptabilité du traitement.</p> <p>NSAIDs versus tranexamic acid ou Danazole</p> <p>2 etudes montrent la supériorité de l'ATX et une avec Danazole sur la réduction des pertes</p> <p>NSAIDs versus COP ou progesten Pas de différence</p>
<p>Medvediev et al., Turk J Obstet Gynecol 2020, Ukraine et Italie</p>	<p>Décrire la physiopathologie et la prise en charge des kystes fonctionnels hémorragiques</p>	<p>oui</p>	<p>Etudes originales et revues de la littérature</p>	<p>Femmes ayant des kystes fonctionnels hémorragiques</p>	<p>---</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Favorisés par les troubles de la coagulation - Expectative, mais souvent traitement chirurgical - Prévention par pilule contraceptive - Penser à la préservation de fertilité
<p>Munro Supplement to OBG ManaGeMent October 2019</p>	<p>Mise au point sur anémie/déficience en fer</p>					<p>Rapid IV is more effective than oral iron therapy in correcting anemia and replenishing iron stores¹⁰</p>
<p>Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. Cochrane Database Syst Rev2014;6:CD006033</p>	<p>Evaluer le risque fracturaire des femmes non ménopausées utilisant des pilules</p>	<p>Aucun essai n'avait pris la fracture comme critère de jugement.</p>				<p>La DMO a été mesurée dans 17 études et 12 essais ont évalué les marqueurs biochimiques du remodelage osseux</p> <p>Aucune etude COP versus placebo</p> <p>Pas d'étude chez l'adolescentes</p> <p>11 essais fournissant des preuves de qualité modérée ou élevée. 4 essais portant sur le DMPA</p> <p>Sur les 3 essais sur les COC, un essai a montré une diminution de la DMO pour le groupe avec gestodène plus EE 15 µg. Un autre a indiqué moins de résorption osseuse dans le groupe avec gestodène plus EE 30 µg versus EE 20 µg.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Tengborn et al, Thrombosis Research 2015	Acide tranexamique: mécanisme, effets secondaires, contre-indications et utilisations Cliniques	-non	Article original	-	-	Conclusion de sauteurs : acide tranexamique est un médicament de grande valeur pour réduire presque tous les types d'hémorragie, il est bon marché et pratique à utiliser. Il présente peu de contre-indications. Il convient d'ajouter que l'acide tranexamique figure sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.
Thorne and al, Contraception, 2018	Revue de littérature dans le but d'établir des recommandations de l'utilisation de AT dans les SUA en association avec COP listes de référence des articles pertinents ont été examinées. Les études étaient limitées à la langue anglaise et comprenaient des publications datant de 1976 à 2017	Oui – recherche des mots « tranexamic acid” “oral contraceptive”, “heavy menstrual bleeding”, “thrombosis” dans Medline, PubMed and Embase.	Oui - Guidelines existantes sur la gestion des SUA	Aucune étude ne répondait directement à la question, rendant impossible une analyse systématique. Mais nombreuses données sur l'innocuité de l'utilisation du TXA dans d'autres situations, dont certaines avec un risque élevé de TEV, permettant de faire des conclusions sur cette thérapie combinée.		La vaste expérience clinique démontrant l'innocuité de l'exposition à court terme au AT et ses effets très bénéfiques sur les SUA suggèrent que les avantages de ce traitement, même lorsqu'il est associé aux COP, pour la plupart des femmes, l'emporteront sur les risques potentiels.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Auteur Année {Ref}						
Chi, C J Pediatr Adolesc Gynecol (2010)	Evaluer le choix et l'efficacité des traitements dans la prise en charge des ménorragies chez les	Etude de cohorte rétrospective monocentrique	153 adolescentes âgées de 12 à 19 ans porteuses d'une maladie hémorragique	Etude de dossiers. Evaluation de l'abondance des métrorragies via le score de	Abondance des règles via le score de Higham Qualité de vie	Sur les 153 patientes, 42 ont nécessité l'introduction d'un traitement pour des ménorragies. (Maladie de Willebrand type 1 n=15/type

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
23:215e222 UK Menorrhagia in Adolescents with Inherited Bleeding Disorders	adolescentes avec maladie hémorragique congénitale et évaluer l'impact des ménorragies sur leur qualité de vie.	Niveau de preuve 4 Grade C	congénitale	Higham avant et après introduction d'un traitement et questionnaire de qualité de vie		2 n= 2/type 3 n=3 ; dysfonction plaquettaire n=13 ;porteuse hémophile n=3 ; déficit en facteur 11 n = 6) 23/42 ont reçu une contraception orale oestro progestative dont 15/23 en régime continu. 5 patientes un système intra utérin au lévonorgestrel 52 µg, 5 patientes une contraception orale progestative. Les traitements hormonaux pouvaient être associés avec un traitement hématologique. Les autres patientes recevaient un traitement hématologique. Score de Higham avant et après introduction du traitement (médiane de suivi = 6 mois) disponible pour 32 patientes avec amélioration significative du score de 215 (123 -746) à 88 (0 – 125), p< 0,001. Réduction significative de la durée des règles de 10 jours (7 -15) à 4 (0 – 8). Résultats du questionnaire de qualité de vie complété par 24 patientes avec amélioration significatives dans toutes les catégories p < 0,001.
Amesse Laurence, S J Pediatr Hematol Oncol 2005 USA Oral Contraceptives and DDAVP Nasal Spray: Patterns of Use in Managing vWD-Associated Menorrhagia	Comparer l'utilisation des contraceptions orales ou de la desmopressine dans la prise en charge des SUA chez les adolescentes attendues de maladie de Willebrand	Etude retrospective monocentrique Niveau de preuve 4 Grade C	36 adolescentes âgées entre 9 et 18 ans atteintes d'une maladie de Willebrand type 1 présentant des SUA sans dysovulation et avec un score de Higham > 100	Le groupe contraception orale recevait un traitement par contraception orale monophasique avec 30 mg d'ethinyl estradiol/0.15 mg desogestrel. En cas d'échec du traitement la contraception orale pouvait être changée pour 50 mg ethinyl estradiol/ 0.5 mg norgestrel Le groupe desmopressine recevait 1.5 mg/mL ou 150 mg par bouffée de spray avec des doses adaptées au poids.	Abondance des règles via le score de Higham Survenue d'effets secondaires rapportés dans le dossier médical	Parmi les 14 patientes du groupe contraception orale, le traitement a été efficace (score de Higham < 100) chez 12, soit 86 %. Chez 2 patientes, soit 14 % le traitement n'a pas été efficace et a été changé pour une contraception orale à 50 µg d'EE ce qui a été efficace (données non disponibles) Parmi les 22 patientes traitées par desmopressine, le traitement a été efficace chez 17 soit 77 %. il n'y avait pas de différence significative concernant l'efficacité soit des contraceptions orales, soit de la desmopressine. Pas d'effet indésirable grave rapporté.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lakshmi Srivaths Blood advances 2020 USA The spectrum and severity of bleeding in adolescents with low von Willebrand factor-associated heavy menstrual bleeding	Décrire les saignements utérins abondants[MF1], leur sévérité et complications chez les adolescentes avec maladie de Willebrand	Etude de cohorte prospective multicentrique Niveau de preuve 2 Grade B	111 adolescentes avec un diagnostic de maladie de Willebrand Age médian = 16.2 ans	Aucune	Abondance des saignements utérins, traitements utilisés et leur efficacité sur les saignements utérins anormaux	Traitements hormonaux utilisés : oestrogènes par IV (n = 3, 3%) ; patches d'oestrogènes (n = 4, 4%), progestatifs oraux (n = 28, 25%), DIU au levonorgestrel (n = 12, 11%), implant à l'étonogestrel (n = 3, 3%), acétate de médroxyprogestérone injectable (n = 15, 14%), COPpar voie orale (n = 59, 53%) or combined patches (n = 10, 9%).41 patientes ont reçu un traitement hormonal sans traitement hématologique avec résolution chez 3 patientes (7%), amélioration chez 25 patientes (61%), pas de changement chez 10 patientes (24%) et aggravation des SUA chez 2 (5%) des patientes.. 15 patientes (14%) ont reçu un traitement hématologique seul avec amélioration des symptômes chez 5 patientes (33%) ou bien absence de changement chez 10 patientes (67%) 50 patientes (45%) ont reçu un double traitement hormonal et hématologique avec résolution des symptômes chez 9 patientes (18%), amélioration chez 29 (58%) et absence de changement chez 11 patientes (22%). Pas de détail sur le profil du traitement hormonal utilisé en fonction de la réponse.
N Agarwal Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2015 Inde Comparison of combined hormonal vaginal ring with ultralow-dose combined oral contraceptive pills in	Comparer l'utilisation de l'anneau vaginal par rapport à une contraception orale oestro progestative minidosée dans la gestion des saignements utérins abondants	Essai clinique randomisé de faible puissance Niveau de preuve 2 Grade B	50 patientes souffrant de saignements utérins abondants définis par un score de Higham > 100 (soit une abondance > 80 mL) Divisées en 2 groupes de 25 patientes de respectivement 37 et 33 ans d'âge moyen	25 patientes ont été traitées par COP cyclique et 25 patientes avec l'anneau vaginal pendant 6 mois.	Volume menstruel défini par le score de Higham mesuré au moment de l'inclusion, à 1 mois, 3 mois et 6 mois de traitement puis 3 mois après l'arrêt du traitement.	Réduction significative du volume menstruel par rapport au volume initial de 440 ± 188 (Moyenne ± écart type) à 178 ± 95, 139 ± 117, 112 ± 84 et 120 ± 108 dans le groupe anneau vaginal à 1, 3, 6 et 9 mois (p < 0.001). Réduction significative de 452 ± 206 to 204 ± 152, 179 ± 125, 176 ± 164 et 202 ± 167 dans le groupe COP à 1, 3, 6 et 9 mois (p < 0.001). Reduction in MBL was 72% and 62% at 6 months and up to 71% and 55% at 9 months

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
the management of heavy menstrual bleeding: A pilot study						in group I and group II, respectively (p [1] 0.001). Reduction in MBL with ring was greater at higher baseline PBAC score but lesser in patients with fibroid [1] 2 cm. Combined vaginal hormonal treatment for HMB is as effective as oral hormonal therapy, with minor and transient side effects and persistence of response after cessation of therapy.
Triphaus C Annals of Surgery: September 2021 - Volume 274 - Issue 3 - p e212-e219 doi: 10.1097	Impact de l'anémie et de la carence en fer sur la durée d'hospitalisation	Observation prospective monocentrique, les patients chirurgicaux ont été dépistés pour la présence d'anémie et de DI. répartis dans 1 des 4 groupes d'étude : A- (pas d'anémie) ; A-, ID+, T+ (pas d'anémie, carence en fer, supplémentation en fer); A+ (anémie); et A+, ID+, T+ (anémie, carence en fer, supplémentation en fer) selon le taux d'hémoglobine, le statut en fer et la supplémentation en fer.	1728 patients, 1028 were assigned to A-; 55 to A-, ID+, T+; 461 to A+; and 184 to A+, ID+, T+			Hospital stay was significantly reduced by 2.8 days in iron-supplemented patients ($P < 0.01$ comparing 13.9 ± 0.8 days for A-, ID+, T+ vs. 16.7 ± 0.7 days for A+).
Adeyemi J Pediatr Adol Gynecol, 2017	Complication Efficacité	Etude rétrospective	13 adolescentes âge moyen 14 ans	POse DIU LNG sous anesthésie		Pas de complications lors de la pose, 1 expulsion 60% aménorrhée amélioration de l'hb ($p=0.0085$)
Mørch et al., N Engl J Med 2017, Danemark	Evaluer le risque de cancer du sein associé à la contraception hormonale	Etude sur registre national, niveau de preuve fort	Femmes danoises entre 15 et 79 ans	Utilisation du registre pour identifier les femmes qui ont pris une contraception et celles qui ont eu un cancer du sein	Risque relatif d'avoir un cancer du sein associé à la prise d'une contraception hormonale	-19.6 millions de personnes-années - suivi de 10.9 ± 5.8 années - RR 1,2 (1,14-1,26) d'avoir un cancer du sein quand on utilise une contraception hormonale - Le risque augmente avec la durée d'utilisation et revient à l'état de base après 10

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						ans - 13 cancers pour 100.000 femmes attribuables à la contraception hormonale
Modesto et al., Arch Gynecol Obstet 2015, Brésil	Evaluer la composition corporelle et la densité minérale osseuse sous implant contraceptif	Etude prospective monocentrique, niveau de preuve intermédiaire	Femmes entre 18 et 46 ans	Femmes sous implant et sous DIU	Comparaison de la DEXA et de la DMO à 0 et 12 mois	- 38 femmes sont implant, 37 femmes sous DIU - Augmentation de la masse maigre - Pas de différence de DMO
Ebert et al., J Pediatr Adolesc Gynecol 2017, Allemagne, Autriche, France, Finlande, République tchèque	Evaluer l'efficacité et la sécurité du diénogest chez les adolescentes endométriosiques	Etude prospective multicentrique, niveau de preuve intermédiaire	Adolescentes entre 15 et 18 ans	Mise sous diénogest 2mg pendant 52 semaines	Evolution de la DMO sous traitement et à l'arrêt	- 111 patientes - baisse de la DMO lombaire de -1.2% - récupération partielle à 6 mois
Dilbaz et al., Contraception 2010, Turquie	Effet de l'implant à l'étonogestrel sur les lipides, le foie et le taux d'hémoglobine	Etude prospective monocentrique, niveau de preuve intermédiaire	Femmes entre 19 et 41 ans	Pose d'un implant	Dosage des bilans lipidique et hépatique, et de l'hémoglobine à 0, 3 et 6 mois	- 82 femmes - diminution des HDL et des triglycérides - Elévation des ALAT - Elévation de l'Hb (13,2 à 13,6 g/dl, p=0,03)
Nie et al., Gynecol Endocrinol 2021, Chine	Evaluation clinique de l'efficacité de l'implant chez des femmes adénomyosiques	Etude prospective monocentrique, niveau de preuve intermédiaire	Femmes de 25 à 53 ans avec des ménorragies dues à l'adénomyose	Pose d'un implant	- Score visuel des pertes menstruelles - Taux d'hémoglobine - Suivi de 3 ans	- 14 patientes ont gardé l'implant pendant 3 ans - Diminution du volume des saignements - Elévation de l'Hb 8,6 à 12,3 g/dl (p<0,01)
Regidor et al., Gynecol Endocrinol 2021	Evaluer la fréquence d'arrêt de la drospirénone 4 mg et du désogestrel 75 µg à cause des métrorragies	Etude prospective en double aveugle, niveau de preuve fort	Femmes de 18 à 45 ans	Groupe drospirénone ou groupe désogestrel		- 858 femmes avec 6691 cycles sous drospirénone et 332 femmes avec 2487 cycles sous désogestrel - métrorragies de plus de 10 jours chez 9,1% des femmes sous drospirénone contre 16,7% dans le groupe désogestrel - arrêt du traitement à cause des métrorragies respectivement dans 3,7% et 7,3% des cas dans les groupes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						drosprirénone et désogestrel, soit un taux d'interruption 55,7% moins élevé dans le groupe drosprirénone
Payne et al., Haemophilia 2007, Grande Bretagne	Action de la pilule oestroprogestative sur les récurrences de kyste fonctionnel hémorragique	Etude rétrospective, niveau de preuve faible	3 patientes avec troubles de la coagulation présentant des kystes hémorragiques rompus avec hémopéritoine	Mise sous pilule contraceptive	Récidive des kystes rompus	Pas de récidive
Marie Jonard et al , Annals of intensive care 2014 Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU	Recherche des facteurs de risque de l'insuffisance rénale chez les femmes admises en réanimation en post partum immédiat.	Étude rétrospective multicentrique niveau preuve faible	182 femmes dont 68 avec IRA et 114 sans	Les données cliniques et biologiques, les caractéristiques de l'accouchement, le type de complications et les traitements ont été comparés par des analyses univariées et multivariées en fonction de la survenue et de la gravité de l'IRA.	aucune	Analyse univariée : utilisation AT était associé à l'IRA secondaire (p = 0,03). Analyse multivariée, les seuls facteurs indépendants étaient l'association du syndrome HELLP avec l'hémorragie du post-partum et l'utilisation de l'acide tranexamique.
Meaidi et al, EclinicalMedicine 2021 Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women	Evaluation de l'association utilisation AT oral et risque de thromboembolique veineux et/ou artériel dans cohorte prospective historique femmes danoises de 15 à 49 ans	Étude prospective prévue intermédiaire	2 millions de femmes suivies pendant 13 millions d'années-personnes,	3 392 thromboembolies veineuses et 4 198 thromboses artérielles sont survenues. Un total de 63 896 femmes (3.2%) a rempli 146 729 ordonnances AT oral au cours du suivi.	aucune	Le taux d'incidence standardisé sur l'âge pour 10 000 années-personnes était : - pour ETEV de 11.8 (IC 95 % : 4.6 à 30.2) en cas d'utilisation d'acide tranexamique oral, contre 2.5 (2.4 à 2.6) en cas de non-utilisation. - pour thrombose artérielle de 3.4 (1.1 à 10.7) chez les exposées contre 3.0 (2.9 à 3.1) chez les non exposées. Malgré des limites l'étude démontre que dans une population de femmes en bonne santé, la TV et la TA sont des effets indésirables très rares de l'utilisation temporaire et de courte durée de l'acide tranexamique oral, ce qui est comparable au risque lié à l'utilisation d'une contraception orale combinée.

4 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.

4.1 Education thérapeutique

La participation à un programme d'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.

4.1.1 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 ces types de protections ((coupes ou culotte menstruelle 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 la

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.

(49)

4.1.2 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.

Une étude de cohorte, prospective, a été réalisée pour évaluer ce dispositif, entre juillet 2012 et mars 2014.

Les objectifs de cet outil étaient :

- d'améliorer l'observance des traitements médicamenteux des saignements utérins abondants
- de faciliter l'auto-surveillance
- de faciliter la surveillance médicale
- de faciliter la communication entre les patientes et les soignants en cas de question médicale relative à leurs saignements abondants
- d'aider les jeunes filles à améliorer leurs connaissances de leur affection, leur permettre d'échanger avec des paires atteintes de la même affection par le biais d'un réseau social créé par l'équipe médicale

45 patientes, atteintes de différents troubles de l'hémostase, ont été incluses. Elles ont chacune reçu un iPod avec l'application pré-téléchargée et un accès Wifi pour pouvoir consulter des sites web et se documenter sur leur trouble de l'hémostase.

Il leur a été demandé de renseigner, chaque mois, leurs symptômes, la prise de médicaments et les oublis éventuels. Les jeunes filles ont été réparties en 2 groupes : celui des utilisatrices (n=23) et celui des non utilisatrices de l'iPod fourni (n=22). Les deux groupes étaient comparables en âge et en traitements médicamenteux prescrits. Aucune patiente ne présentait de déficience intellectuelle. Cette étude a montré une amélioration de l'observance dans le groupe utilisatrices avec moins d'échec des traitements médicamenteux, moins d'admissions à l'hôpital pour saignements utérins abondants et moins de saignements inter-menstruels. Cette étude n'a toutefois évalué l'impact du dispositif que sur une courte période (9,3 +/- 3,1 mois).

De plus, les connaissances des jeunes filles, concernant leur pathologie, n'ont pas pu être comparées entre les 2 groupes car seules les utilisatrices de l'IPod ont répondu aux quizz proposés par l'application.

Enfin, le coût n'a pas été évalué, de même que le gain de temps éventuel pour les cliniciens assurant le suivi de ces adolescentes.

(141)

b) 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 proposée qu'aux patientes suivies dans le centre l'ayant développée ; celui-ci leur est présentée 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.

4.1.3 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

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.

4.1.4 Les PAI pour la scolarité

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

Celui-ci renseigne 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 réalisé 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.

4.2 Qualité de vie

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

La recherche de la littérature par l'association des mots-clés : « heavy menstrual bleeding, adolescents, quality of life » retrouve une trentaine d'articles. Seuls deux études associent les trois mots-clés.

Parmi les échelles validées, le SF 36 et le PedsQL ont été utilisées 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.

Un des deux articles tente de valider un questionnaire spécifique (aMBQ) dans une population de jeunes patientes ayant une MHCA (142). Celui-ci dérive du questionnaire utilisé pour évaluer l'abondance des saignements menstruels chez la femme adulte, le Menstrual Bleeding Questionnaire (MBQ). Comparé au MBQ, le aMBQ comprend trois questions du questionnaire original et cinq questions spécifiques à l'adolescente qui explorent l'absentéisme scolaire et social, les difficultés et modalités de protection liées au caractère abondant des règles. Le score résultant comprend 21 critères et varie de 0 à 77 ; 77 étant le score associé à l'impact le plus fort. La validité du questionnaire a été testée chez 52 adolescentes de 14 ans d'âge moyen (11–17) dont 20 avec des SUA et 32 sans SUA. La validité s'est appuyée sur une corrélation avec le PedsQL, $r = -0.63$ ($p < .001$). Ainsi un aMBQ score > 30 identifie des jeunes filles suspectes de maladie hémorragie constitutionnelle, avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 84.4 %.

L'autre étude (143) a évalué sous forme d'entretien, l'impact des SUA sur la qualité de vie de 46 adolescentes. Le score moyen du PedsQL est de 64.48 (SD 14.54). Les scores les plus bas concernent la dimension émotionnelle puis les dimensions scolaires, puis physiques. De façon plus spécifique, l'entretien visait à les interroger sur l'absentéisme scolaire, les loisirs et les activités physiques. 50% des adolescentes ont un absentéisme scolaire régulier (> 1 jour/mois). Les activités extérieures sont limitées chez 65.2% d'entre elles et 80% n'ont pas d'activité physique scolaire pendant leurs règles. Cette étude, réalisée chez un nombre limité d'adolescentes, ne propose pas de résultats d'un groupe contrôle ; mais le résultat du PedsQL score est inférieur à 70, considéré comme la limite inférieure du score associé à une diminution de qualité de vie.

Dans une autre étude qui utilise le PedsQL score pour évaluer l'impact des troubles menstruels sur la qualité de vie des adolescentes, on peut extraire les résultats d'un groupe de 62 jeunes filles ayant des saignements utérins abondants : le PedsQL score retrouvé est dans les limites de la normale (71.23 (SD 15.19) mais les scores de santé psychologique et d'absentéisme scolaire sont inférieurs à 70. (144)

Un papier de Wang (51) évalue l'association de la fatigue avec la carence martiale chez des adolescentes ayant des saignements utérins abondants. Les échelles utilisées sont le « Fatigue Severity Scale » (FSS) et le « Rute Menorrhagia Scale » (RMS). Les scores de FSS et RMS sont significativement plus élevés dans le groupe de 48 adolescentes ayant des saignements utérins abondants comparé à celui de jeunes filles contrôle ($n=102$). Néanmoins l'étude ne retrouve aucune corrélation entre les taux de ferritine et le FSS.

Dans l'étude ouverte d'efficacité de l'acide tranexamique (ATX) réalisée chez 25 adolescentes ayant des saignements utérins abondants, le bénéfice sur la qualité de vie a été évalué par le PedsQL score (60). L'absentéisme scolaire, la limitation des activités physiques et des activités sociales et de loisir ont été améliorées après trois mois de traitement par le ATX mais l'absentéisme scolaire n'est pas significativement différent avant et après traitement.

Dans une étude d'efficacité comparative entre le ATX et la contraception hormonale combinée, ayant inclus 17 patientes en cross-over sur des périodes de trois mois (mais seulement 9 patientes seront incluses pour cross-over), une augmentation significative du PedsQL score de 15.6 ($p=.03$) et de 16.75 ($p=.01$) est observée au cours des traitements par le ATX ou la contraception combinée respectivement (145).

4.3 Suivi gynécologique

4.3.1 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.

4.3.2 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 (146). Ils conseillent de les aider à intégrer leur affection dans leurs relations sociales et à en parler notamment entre paires.

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 (146).

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.

4.3.3 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 associe :

- 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 agoniste du GnRH est parfois discuté, sans qu'il y ait d'étude démontrant sa supériorité par rapport à une contraception oestroprogestative. (147).(94,148)

4.3.4 Vaccination

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

La vaccination contre la papilloma virus (HPV) 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. (149) (150)

- Les enfants et les adultes atteints d'une maladie de Willebrand, 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 ou autres facteurs) pour autoriser ou non une injection vaccinale intramusculaire.

4.3.5 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 (151)

- 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.

Une étude multicentrique aux Pays-Bas rapporte clairement que ces questions ont été peu abordées par les médecins au cours de la prise en charge de 78 femmes atteintes de pathologies plaquettaires : 5% à l'initiative des médecins, 16% des femmes alors que plus de 20% d'entre elles auraient souhaité en parler ; on note toutefois que 41% restent dubitatives et 37% non intéressées par cette discussion. Surtout, 59% reconnaissent que les SUA ont un impact négatif sur l'activité sexuelle : en raison de l'abondance des saignements en majorité (pour 32/41) mais seuls 15% (4/27) utilisent un traitement par le ATX pour prévenir les saignements liés aux rapports sexuels. Mais seuls 21% ont des saignements associés aux rapports sexuels dont 3 à 4% de façon très fréquente.

Un tiers des patientes doivent interrompre leur rapport sexuel et 6% disent avoir une activité très réduite. Les principales raisons rapportées à la réduction de l'activité sexuelle sont : SUA pour 25%, asthénie pour 15%, les douleurs pour 10% et les saignements post-coïtaux pour 6%.

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 (152)

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.(151) (152)

4.3.6 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.

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 qui peut 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. (153) (154)

4.3.7 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, 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. Il est proposé par exemple 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 et que ces dosages soient 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-veineuse.

Il semble raisonnable de réaliser un bilan de fertilité 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 et 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.

Il semble raisonnable d'interroger parallèlement le conjoint sur de potentiels facteurs pouvant diminuant la fertilité et de demander la réalisation d'un spermogramme-spermocytogramme afin d'écartier toute infertilité masculine qui rendrait vain l'obtention d'une grossesse spontanée. De même la réalisation d'une hystérosalpingographie est à demander d'emblée.

4.4 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.

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

Recherche documentaire et sélection d'articles

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
<p>Jessica K. Lee and al 2021</p> <p>Society of Family Planning clinical recommendations: Management of individuals with bleeding or thrombotic disorders undergoing abortion Contraception 104 (2021) 119–127 USA</p>	<p>Proposer des recommandations de bonne pratique s'appuyant sur une revue de la littérature et des avis d'experts pour la gestion des personnes ayant des troubles hémorragiques ou thrombotiques au cours des interruptions volontaires de grossesse, afin d'optimiser la sécurité de la procédure et de minimiser le risque de complications post-IVG</p>	Oui	<p>Oui : Gynéco-obstétriciens Approuvé par le conseil d'administration du planning familial Soutien de la SMFM (Society for Maternal Fetal Medicine)</p>	Non	<p>Femmes présentant un trouble de l'hémostase, une thrombophilie, des antécédents thromboemboliques veineux ou sous traitement anticoagulant pour d'autres raisons</p>	<p>.DIU au levonorgestrel : peut être proposé en toute sécurité (grade 1A) . IVG chirurgicale généralement préférée à l'IVG médicamenteuse (décision multidisciplinaire) (grade 2C) .Possibilité de poursuivre l'anticoagulation au cours d'une IVG chirurgicale au 1er trimestre en l'absence d'autre facteur de risque de saignements (grade 2C) . Utilisation recommandée des AINS dans la gestion de la douleur mais adaptée aux bénéfices et risques (attention aux interactions possibles entre AINS et anticoagulants) (grade 1C) . Prise en charge chirurgicale de la rétention utérine généralement recommandée</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dietrich J.E et al 2017 Assessment of an electronic intervention in young women with heavy menstrual bleeding J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017 Apr; 30(2): 243-246 USA	Evaluation d'un outil numérique pilote, destiné aux adolescentes présentant des saignements utérins liés à un trouble de l'hémostase et visant à améliorer leur observance vis-à-vis des médicaments utilisés pour traiter leurs saignements utérins et fournir un accès éducatif	Etude de Cohorte, prospective Faible niveau de preuve	45 adolescentes atteintes de différents troubles de l'hémostase . un groupe d'utilisatrices de l'outil (n=23) . un groupe de non utilisatrices (n = 22) Comparables en âge et en traitements médicamenteux prescrits Aucune déficience intellectuelle	Ipod Touch remis à chacune des participantes de l'étude, avec application « lperiod » pré-téléchargée et une connexion wifi pour accéder à des sites web en lien avec leur trouble de l'hémostase Elles devaient renseigner chaque mois : . leurs symptômes . La prise de médicaments . Les oublis éventuels (enregistrement des données pendant 9,3 +/- 3,1 mois)	. oubli de prise des médicaments . hospitalisation(s) pour saignements utérins . épisodes de saignements intermenstruels	. Amélioration de l'observance dans le groupe des utilisatrices avec moins d'échec des traitements médicamenteux, moins d'admissions à l'hôpital pour des saignements utérins et moins de saignements intermenstruels
Pike M, Quality of life in adolescents with heavy menstrual bleeding: Validation of the Adolescent Menstrual Bleeding Questionnaire (aMBQ). Res Pract Thromb Haemost. 2021 Nov 8;5(7).	Etablissement d'un questionnaire spécifique de l'adolescente à partir du questionnaire MBQ ; corrélation des résultats avec le PedsQOL		Adolescentes (11-17) N=			

<p>Kaneshiro et al 2017 Blood loss at the time of surgical abortion up to 14 weeks in anticoagulated patients : a case series.</p> <p>Contraception. 2017 Jul ; 96(1) : 14-18 USA</p>	<p>Décrire les pertes sanguines estimées lors des IVG chirurgicales réalisées avant 14 semaines d'aménorrhée</p>	<p>Etude de cas</p> <p>Faible niveau de preuve</p>	<p>Femmes sous anticoagulants bénéficiant d'une IVG chirurgicale (n = 52)</p> <p>30% (16/52) avaient interrompu leur traitement anticoagulant suffisamment tôt pour atténuer les effets au moment de la chirurgie (6h pour l'héparine, 24h pour les HBPM, INR ≤ 1,7 la veille de la chirurgie pour la warfarine)</p> <p>69% (36/52) l'avaient poursuivi à doses thérapeutiques (25/36) ou infra-thérapeutiques (16/36)</p>	<p>170 cliniciens figurant sur une liste de diffusion professionnelle, invités à rapporter les cas de femmes sous anticoagulants qu'ils ont pris en charge pour une IVG chirurgicale</p> <p>Recontactés 30 jours après la procédure pour la saisie des complications post-opératoires</p>	<p>Pertes sanguines estimées</p> <p>Nécessité de transfusion sanguine ou de reprise chirurgicale pour la prise en charge des saignements</p>	<p>78% (28/36) des patientes ayant continué l'anticoagulant avaient une estimation des pertes sanguines de ≤50 mL, contre 88 % (14/16) de celles ayant arrêté l'anticoagulant suffisamment tôt pour que ses effets s'atténuent (p = 0, 73).</p> <p>Complications hémorragiques chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> -4 patients sous anticoagulants - aucune de celles ayant arrêté le traitement anticoagulant. <p>La poursuite de l'anticoagulation pour une IVG chirurgicale planifiée, avant 14SA, ne semble pas être associée à des saignements abondants</p>
---	--	--	--	---	--	--

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données :Medline Pubmed,
Période de recherche	2000-20022
Langues retenues	Anglais-français
Mots clés utilisés	Heavy menstrual bleeding; adolescents; heavy menstrual bleeding; Bleeding disorder, coagulopathy, Willebrand disease, anticoagulant, Anemia, iron deficiency,adolescent, quality of life, education oral contraceptive pills; hormonal treatment,antifibrinolytic treatment, uterine device,
Nombre d'études recensées	<p>Diagnosis</p> <p>Heavy menstrual bleeding n= 6918 Heavy menstrual bleeding AND Bleeding Disorders n= 1122 Pictorial Bleeding Assessment Chart n=233 Heavy menstrual bleeding AND willebrand disease n= 358 Heavy menstrual bleeding AND willebrand disease AND adolescents n= 73 Heavy menstrual bleeding AND Bleeding Disorders AND Adolescents n= 400 Heavy menstrual bleeding AND Coagulopathies n=675 heavy menstrual bleeding AND anticoagulant n=161 uterine hemorrhage AND anticoagulant n=421 Heavy menstrual bleeding AND Adolescents n=1063 Heavy menstrual bleeding AND anemia n=615 Heavy menstrual bleeding AND anemia AND bleeding disorder n= 97 Heavy menstrual bleeding AND iron deficiency n=266</p> <p>Traitement</p> <p>Heavy menstrual bleeding AND Adolescents AND management n= 310 Heavy menstrual bleeding AND medical treatment n=2058 Heavy menstrual bleeding AND medical treatment AND Adolescents n=353 Heavy menstrual bleeding AND hormonal treatment n=1401 Heavy menstrual bleeding AND hormonal treatment AND adolescents n=270 Heavy menstrual bleeding AND antifibrinolytic treatment n=313 Heavy menstrual bleeding AND antifibrinolytic treatment AND Adolescents n= 86 Heavy menstrual bleeding AND uterine device n= 683 Heavy menstrual bleeding AND uterine device AND bleeding disorder n 13 results Heavy menstrual bleeding AND uterine device AND Adolescents n=53</p> <p>Suivi Gynécologique- Qualité de vie</p> <p>Heavy uterine bleeding and therapeutic education n=51 Heavy uterine bleeding and therapeutic education and adolescents n=10 Heavy uterine bleeding and digital tools n: no found Heavy uterine bleeding and abortion n= 138</p>

	Metrorrhagia and therapeutic education n= 38 Metrorrhagia and digital tools: no found Higham score : n=82 Heavy uterine bleeding and Ovarian cysts n=17 Heavy menstrual bleeding and sexuality n=257 Heavy menstrual bleeding and quality of life n= 627 Heavy menstrual bleeding and quality of life and adolescents n= 99
Nombre d'études retenues	137

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. 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 Ernoult, 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 Médecin de la Reproduction, Paris
- D^r Elisabeth Couture, Endocrinologue, Toulouse
- D^r Gaëlle Duliège, Gynécologue Médicale, Bourgoin-Jallieu
- P^r Anne Gompel, Gynécologue médicale, Endocrinologue, Paris
- D^r Solange Grunenwald, Endocrinologue, Toulouse
- D^r Audrey Hochart, Hémostase, 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, Gynécologue 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

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les « Saignements Utérins Abondants chez la jeune femme atteinte de maladies hémorragiques rares constitutionnelles ou acquises » ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence CRMR Pathologies Gynécologiques Rares Toulouse.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions PNDS

Réunions de travail

Chaque réunion a été programmée sur des plages horaires de 2heures

Dates	Modalités	Thèmes
8 Février 2021	présentiel	Discussion au cours d'une RCP hémostase avec Dr Voisin-Listing des médecins à contacter
06 Aout 2021	Présentiel	Discussion équipe PGR Toulouse sur des points importants du PNDS- Listing des médecins à contacter- groupe de travail à envisager
15 Novembre 2021	VisioConf PGR Toulouse-Paris	Discussion du plan de travail et des groupes de travail – contact des rédacteurs
16 Decembre 2021	1 ^{ère} Visioconférence Equipe rédacteurs	Discussion du plan de rédaction et constitution de 4 groupes de travail avec 1 responsable de groupe
28 Janvier 2022	2 ^{ème} Visioconférence	Finalisation du plan de rédaction – Finalisation des groupes de travail- Retroplanning
1 ^{er} Avril 2022	3 ^{ème} Visioconférence	Mise au point sur l'avancée des recherches bibliographiques Retroplanning
20 Mai 2022	4 ^{ème} Visioconférence	Mise au point sur l'avancée des écrits des 4 groupes
1 ^{er} Juillet 2022	5 ^{ème} Visioconférence	Mise au point sur l'avancée des écrits des 4 groupes Modification du retroplanning Demande de temps supplémentaire jusqu'au 15 Novembre
26 juillet 2022	6 ^{ème} Visioconférence	Relecture et modifications des écrits Elaboration des arbres décisionnels Constitution du groupe de relecteurs
30 Aout 2022	7 ^{ème} Visioconférence	Finalisation des arbres décisionnels Relecture et modifications des écrits
5 Septembre	Présentiel	Equipe PGR Toulouse Lecture finale du texte du PNDS et de l'argumentaire
MiOctobre	8 ^{ème} VisioConférence	Discussion à propos des remarques des relecteurs Modifications à apporter
10 Novembre	9 ^{ème} Visioconférence	Finalisation du PNDS-relecture finale

Références bibliographiques

1. 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
2. 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
3. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits, constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Déficits 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
4. Franchini M, Zaffanello M, Mannucci PM. Bleeding Disorders in Primary Fibrinolysis. *Int J Mol Sci.* 29 juin 2021;22(13):7027.
5. 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
6. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica.* août 2020;105(8):2004-19.
7. [pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Casanova D, Boon LM, Vikkula M. [Venous malformations: clinical characteristics and differential diagnosis]. *Ann Chir Plast Esthet*. oct 2006;51(4-5):373-87.
20. 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
21. Meaidi A, Mørch L, Torp-Pedersen C, Lidegaard O. Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women. *EClinicalMedicine*. mai 2021;35:100882.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Papadimitriou A. The Evolution of the Age at Menarche from Prehistorical to Modern Times. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. déc 2016;29(6):527-30.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Quint EH, Smith YR. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J Midwifery Womens Health.* juin 2003;48(3):186-91.
32. 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.
33. 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.
34. Borzutzky C, Jaffray J. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr.* 1 févr 2020;174(2):186.
35. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 1 janv 2020;12(1):1-6.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Sriprasert I, Pakrashi T, Kimble T, Archer DF. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. *Contracept Reprod Med.* déc 2017;2(1):20.
41. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1 févr 1981;139(3):277-80.
42. 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.

43. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. août 1990;97(8):734-9.
50. 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.
51. 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.
52. Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. avr 2020;33(2):112-9.
53. Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res*. juill 2016;143:91-100.
54. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematol Amst Neth*. juin 2006;11(3):183-6.
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: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. oct 2010;116(4):865-75.
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. Schultz M, van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol.* mars 1995;89(3):663-4.
62. 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.
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, Raccach-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. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 11 févr 2019 [cité 4 mars 2022];2019(2). Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000154.pub3>
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. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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/>
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Medvediev MV, Malvasi A, Gustapane S, Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol.* déc 2020;17(4):300-9.
87. 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.
88. 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.
89. 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.

90. 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.
91. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 août 2019;8:CD001016.
92. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnane 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, Bansi-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. Bansi-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. 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
134. 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
135. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 juill 2015;(7):CD001751.

136. 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.
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. Pike M, Chopek A, Young NL, Usuba K, Belletrutti MJ, McLaughlin R, et al. Quality of life in adolescents with heavy menstrual bleeding: Validation of the Adolescent Menstrual Bleeding Questionnaire (aMBQ). *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. oct 2021 [cité 4 juill 2022];5(7). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rth2.12615>
143. Torres R, Zajec C, Menéndez M, Canessa MJ, Cerda J, Wietstruck MA, et al. [Heavy menstrual bleeding affects quality of life in adolescents]. *Rev Chil Pediatr.* déc 2017;88(6):717-22.
144. Nur Azurah AG, Sancu L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* avr 2013;26(2):102-8.
145. Srivaths LV, Dietrich JE, Yee DL, Sangi-Haghpeykar H, Mahoney D. Oral Tranexamic Acid versus Combined Oral Contraceptives for Adolescent Heavy Menstrual Bleeding: A Pilot Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* août 2015;28(4):254-7.
146. 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.
147. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* juill 2010;16 Suppl 5:160-7.
148. 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.
149. Bowman M, Riddell J, Rand ML, Tosetto 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.
150. 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.

151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.