

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

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

—
**volume 2004
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2004*

Les troubles hémorragiques fonctionnels

Épidémiologie – Diagnostic objectif

H. FERNANDEZ, A. GERVAISE, R. DE TAYRAC*
(Clamart)

Les troubles hémorragiques fonctionnels du cycle menstruel sont un problème fréquent touchant les femmes durant toute leur période d'activité génitale et dont la prévalence est estimée à près de 25 % entre 30 et 49 ans, période de la vie où les hémorragies génitales sont les plus fréquentes.

Le saignement utérin anormal désigne un groupe de symptômes incluant toute hémorragie utérine en l'absence de grossesse, de néoplasie, d'infection ou d'autres anomalies organiques (16).

Cinq à 20 % des femmes consultent dans cette tranche d'âge pour une perte sanguine excessive et 10 % des consultations gynécologiques spécialisées sont liées à ce problème (8, 10, 14).

Aux États-Unis ou en Grande-Bretagne, où les données épidémiologiques existent sur le nombre et les indications des hystérectomies, 20 à 40 % d'entre-elles sont réalisées pour des troubles hémorragiques fonctionnels sans lésion spécifique retrouvée à l'examen anatomopathologique (1-3, 12, 15, 17).

* Service de Gynécologie-Obstétrique – Hôpital Antoine Bécclère
157 rue de la Porte de Trivaux – 92140 CLAMART
E-mail: herve.fernandez@abc.ap-hop-paris.fr

FERNANDEZ

Cependant, toute discussion concernant les hémorragies utérines fonctionnelles se heurte à l'évaluation subjective des pertes sanguines.

Les facteurs qui influent sur la perception des saignements par la patiente incluent l'âge, le milieu socio-culturel, le degré d'activité physique, l'hygiène personnelle et l'état psychologique (5, 7).

Pour Reid en 2000 (11), 30 % des femmes avec hyperménorrhée considèrent leurs règles comme normales et 20 % des femmes avec saignement évalué à moins de 20 ml vont considérer leurs règles comme abondantes.

Cette difficulté diagnostique liée à l'évaluation subjective des pertes sanguines représente l'obstacle majeur pour une analyse méthodologique et précise de la littérature.

Ainsi, seuls les articles qui ont quantifié objectivement les pertes sanguines dans le but soit d'évaluer la pertinence diagnostique d'un examen, soit d'évaluer l'efficacité d'un traitement médical ou chirurgical conservateur pourront être retenus dans le cadre d'une analyse méthodologique des données scientifiques.

De la même façon, le taux élevé d'hystérectomies retrouvées dans certains pays se heurte au fait que l'indication de cette intervention est souvent subjective rendant toutes données impossibles à extrapoler d'un pays à l'autre.

DÉFINITION DES HÉMORRAGIES GÉNITALES : PHYSIOLOGIE DE LA MENSTRUATION

Un cycle normal survient tous les 21 à 35 jours, accompagné de règles dont la durée est de 4 ± 2 jours avec une perte sanguine moyenne de 35 à 40 ml ce qui correspond à un équivalent de 16 mg en fer. Si les ménorragies correspondent à des règles d'une durée supérieure à 7 jours et l'hyperménorrhée à une perte supérieure à 80 ml, il est pragmatique et usuel de définir les hémorragies comme un terme commun englobant hyperménorrhée et ménorragies. Il faut considérer qu'une perte répétée de 60 ml par mois conduit à une anémie si elle n'est pas contrebalancée par une alimentation spécifique riche en fer.

Le mécanisme impliqué dans l'induction et le contrôle du saignement menstruel physiologique reste cependant complexe et n'est pas encore tout à fait éclairci.

Si le mécanisme hypothalamo-hypophyso-ovarien est connu, l'implication des facteurs endométriaux locaux dans l'induction des

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉPIDÉMIOLOGIE – DIAGNOSTIC OBJECTIF

règles et le contrôle de l'hémostase est inconnu. Les prostaglandines produites dans l'endomètre tout au long du cycle menstruel ont une sécrétion accrue en phase lutéale tardive coïncidant avec la chute systémique et locale de la progestérone. Par ailleurs, l'endomètre est riche en phospholipases nécessaires pour la conversion en acide gras des précurseurs de l'acide arachidonique et, en phase lutéale tardive, en cyclo-oxygénase nécessaire pour la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines.

C'est la prostaglandine $\text{PGF2}\alpha$, puissant vasoconstricteur, qui prédomine. Mais les prostaglandines vasodilatatrices sont présentes dans le stroma endométrial (PGE2) et dans le myomètre superficiel (PGI2). Ces substances semblent présentes en grande abondance chez les patientes présentant des ménorragies.

Un autre agent vasoconstricteur, l'endothéline-1 (ET-1), a été mesuré en phase lutéale tardive et dans le stroma endométrial décidualisé proche des artères spiralées. Il est probable que c'est cette substance produite en quantité, en association avec les $\text{PGF2}\alpha$, qui contribue à la vasoconstriction des artères spiralées connue depuis longtemps dans le mécanisme de la menstruation.

De plus, on observe une libération d'enzymes protéolytiques dans le stroma et de metalloprotéases (MMP) en phase lutéale tardive, en association avec le début de la menstruation. La dégradation de la matrice extra-cellulaire du stroma endométrial sous l'action de ces metalloprotéases semble impliquée dans le mécanisme de la menstruation.

Par exemple, on constate que la MMP1 agit comme une collagénase en clivant la structure hélicoïdale des molécules. La MMP2 est une gélatinase attaquant les membranes du collagène et dénaturant le collagène interstitiel ou les gélatines. La MMP3 est une stromolysine qui dégrade la protéine de la matrice extra-cellulaire comme les protéoglicans, les glycoprotéines, la fibronectine.

En conclusion, il semble que l'hypothèse actuelle soit que les estrogènes et la progestérone stabilisent la matrice extra-cellulaire endométriale en supprimant l'action des MMP jusqu'à la phase lutéale tardive, où le mécanisme se déséquilibre et ces dernières par leur fonction entrent dans le mécanisme d'apparition de la menstruation en dehors de la grossesse. Il est évident que le mécanisme contrôlant les MMP n'est pas encore totalement clarifié. De plus, on sait qu'*in vitro* les cytokines incluant l'interleukine 1 et le $\text{TNF}\alpha$ augmentent la production des MMP (9).

HÉMOSTASE DE L'ENDOMÈTRE

Quand les règles commencent, entrent en jeu des mécanismes d'hémostase locale impliquant l'hémostase primaire. Cependant, ce mécanisme est limité et associé à des mécanismes locaux. Le thromboxane issu de l'endothélium vasculaire et des plaquettes, l'endothéline 1 et les $\text{PGF}2\alpha$ vont contribuer à l'induction d'une vasoconstriction des artères spiralées de l'endomètre. À l'inverse, la production de $\text{PGE}2$ et de $\text{PGI}2$ entraînent une vasodilatation de ces mêmes vaisseaux. À l'évidence, en cas de ménorragies, il existe un déséquilibre de sécrétions entre ces substances avec un rapport $\text{PGE}2$ sur $\text{PGF}2\alpha$ augmenté en cas de ménorragies. L'oxyde nitrique (NO) est un autre vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire qui a été retrouvé au niveau des glandes endométriales et du stroma et qui va avoir un rôle vasodilatateur identique au $\text{PGI}2$. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune donnée concernant le taux de NO au cours de la menstruation. Ces mécanismes en cascade sont associés aux mécanismes d'hémostase secondaire. Ainsi, une part importante de l'histoire naturelle du mécanisme de la menstruation est l'existence d'une fibrinolyse locale médiée par la formation de plasmine à partir du plasminogène après activation d'activateurs du plasminogène. En cas de ménorragies, on peut observer un déséquilibre en faveur du mécanisme de fibrinolyse.

L'hémostase de l'endomètre se fait après la mise en route des mécanismes d'hémostase primaire, par la vasoconstriction locale, puis par les mécanismes d'hémostase secondaire avec la formation du clou plaquettaire qui sont à l'origine de la régénération de l'endomètre.

Les estrogènes, sous l'influence du développement précoce des follicules, participeraient à la prolifération cellulaire régénérant l'endomètre. Ces estrogènes ont par ailleurs une action de stimulation de l'angiogenèse qui sera inhibée ultérieurement par la progestérone.

ORIGINE DES HÉMORRAGIES GÉNITALES

En période de reproduction, les hémorragies génitales peuvent être liées à des anomalies locales ou systémiques qui vont modifier la fréquence et/ou le volume. Ces anomalies peuvent être secondaires à

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉPIDÉMIOLOGIE – DIAGNOSTIC OBJECTIF

des pathologies organiques de la cavité utérine qui vont altérer le mécanisme d'hémostase de l'endomètre comme l'existence de polype(s), de fibrome(s) ou d'une hyperplasie endométriale. En l'absence de ces pathologies ou d'une grossesse, on définira l'existence d'hémorragies fonctionnelles en ayant, dans tous les cas, éliminé une grossesse quelle que soit sa localisation.

Comme on a pu le voir dans le mécanisme physiologique de la menstruation, toute coagulopathie congénitale ou acquise majorera l'importance des saignements.

ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE ET HÉMORRAGIES FONCTIONNELLES

Les pathologies sévères de l'hémostase comme les maladies de Glanzmann, de Bernard Soulier, qui existent depuis la petite enfance, même si elles sont responsables de ménorragies, ne posent jamais un problème diagnostique puisqu'elles ont été le plus souvent découvertes à partir d'autres symptômes.

Onze études prospectives pratiquées chez des patientes présentant des troubles hémorragiques fonctionnels ont montré qu'une anomalie de l'hémostase était respectivement retrouvée dans 5 à 24 % des cas avec une moyenne de 13 % (13), avec une fréquence accrue chez les femmes caucasiennes. L'anomalie de l'hémostase la plus fréquemment découverte est la maladie de Willebrand. Les autres anomalies décrites sont le déficit en facteur XI et les conductrices d'hémophilie A ou B. Toutes ces pathologies affectent l'hémostase primaire.

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase et est présente entre 0,1 et 0,8 % dans la population générale. Le rôle physiologique du facteur de von Willebrand (FvW) est l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée par l'intermédiaire d'une glycoprotéine Ib et le transport du facteur VIII. La maladie de Willebrand est hétérogène et présente 3 types. Le type III est la forme la plus sévère et est diagnostiqué habituellement dès l'enfance et, même s'il se complique de ménorragies, il ne représente pas un élément du diagnostic différentiel des hémorragies fonctionnelles utérines. Par contre, les types I et II sont ceux découverts devant l'association d'hémorragies fonctionnelles et d'une anamnèse clinique pouvant évoquer un trouble hémorragique. Le temps de céphaline activée ou le temps de saignement demandé lors

de la constatation de ces troubles est allongé et c'est le développement récent du dosage du FvW par le *platelet function analyzer* (PFA) qui permet le diagnostic avec une sensibilité supérieure à 90 %. La sensibilité du dosage est augmentée quand celui-ci est pratiqué en première partie de la phase folliculaire, en dehors de la prise de médicaments progestatifs.

DÉFINITION OBJECTIVE DES HÉMORRAGIES GÉNITALES

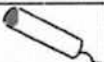


Les hémorragies utérines fonctionnelles correspondent à des règles d'une durée supérieure à 7 jours et/ou à une perte supérieure à 80 ml. Cependant, si la femme rapporte le passage de caillots, un saignement inondant, embarrassant socialement, débordant les protections et imposant la nécessité de porter une ou deux serviettes hygiéniques (super ou maxi), avec éventuellement un tampon et de les changer toutes les heures, le diagnostic clinique de saignement utérin anormal peut être porté. Même si des méthodes de mesure objectives tel le test de l'hématine alcaline ou les méthodes isotopiques ont été validées pour leur précision, celles-ci demeurent compliquées et non utilisables en routine.

Pour remédier à cette difficulté, Higham et coll. (4) ont proposé un score fondé sur le nombre de tampons et/ou le nombre de serviettes utilisées et sur l'appréciation visuelle de l'imprégnation des tampons ou des serviettes et, de manière additionnelle, sur l'existence de caillots ou de débordements de la protection périodique utilisée (figures 1 et 2). Chaque changement de serviette (ou tampon) devra être marqué par un bâtonnet dans la case du jour correspondant. Quand l'imprégnation de sang correspond à A, on comptera 1 point, à B : 5 points, à C : 20 points. Le nombre de bâtonnets par case marque le nombre de changes quotidien. À la fin des règles, il suffit d'additionner les points pour réaliser le score.

Ce diagramme aboutit à un score où 100 points correspondent à une perte menstruelle de 80 ml de sang. La sensibilité de ce score est d'environ 80 % et sa réalisation simple aussi bien en rétrospectif que surtout en prospectif permet de mieux quantifier l'existence des hémorragies utérines fonctionnelles. En effet, si l'on se base uniquement sur l'interrogatoire, 20 % des femmes ayant une perte > 80 ml considèrent avoir des règles normales et, à l'inverse, 20 % des femmes ayant des pertes de 30 ml considèrent avoir des règles anormales (Tableau I) (11).




TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉPIDÉMIOLOGIE – DIAGNOSTIC OBJECTIF

Figure 1. Ménorragies : Évaluer l'importance par le score de Higham (Higham 1990)

Score de Higham «tampon»	TAMPON	jour								
		1	2	3	4	5	6	7	8	
										
										
										

CAILLOTS	DÉBORDEMENTS	jour								
		1	2	3	4	5	6	7	8	

Figure 2. Ménorragies : Évaluer l'importance par le score de Higham (Higham 1990)

Score de Higham «serviette»	SERVIETTE	jour								Points
		1	2	3	4	5	6	7	8	
A										
B										
C										

CAILLOTS	DÉBORDEMENT	jour								
		1	2	3	4	5	6	7	8	
			P x 2 G x 1							
			D							

Total points

L'utilisation de ces scores apparaît donc utile en pratique clinique dans le but de quantifier les pertes sanguines et d'homogénéiser les études réalisées en rendant de ce fait les patientes comparables entre-elles. Un score de Higham > 150 permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité et de cerner au mieux les patientes devant réellement bénéficier d'une prise en charge thérapeutique (Tableau II).

FERNANDEZ

Tableau I. Évaluation subjective des pertes sanguines

30 % des femmes avec hyperménorrhée (> 80 ml) considèrent leurs règles normales.

20 % des femmes avec saignement < 20 ml, considèrent leurs règles abondantes.

→ Valeur des scores

Tableau II. Définition des hémorragies utérines

C'est une femme qui saigne...

- Saignements > 80 ml
- Score de Higham > 150
- Plus de 7 jours / mois et plus de 7 protections / jour

Origine : • lésionnelle (fibromes, polypes, adénomyose, grossesse)
• fonctionnelle (dysfonctionnement hormonal sans pathologie intracavitaire décelable)

Les nord-américains utilisent un score équivalent appelé score de Janssen dont le but reste pareillement de rendre objectif ce qui est subjectif (6).

L'EXAMEN CLINIQUE

Sachant qu'une hémorragie fonctionnelle supérieure à 80 ml va être responsable d'une anémie chronique ferriprive, l'examen clinique se doit de rechercher les stigmates de cette anémie.

Ainsi, sur la table gynécologique, il faut regarder l'état cutané, à la recherche de pétéchies, objectiver la couleur des téguments et des conjonctives.

L'examen abdominal de principe élimine une hépatomégalie et/ou une splénomégalie.

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉPIDÉMIOLOGIE – DIAGNOSTIC OBJECTIF

L'interrogatoire précédant ou suivant l'examen clinique aura recherché les facteurs cliniques associés aux ménorragies (Tableau III).

Tableau III. Facteurs cliniques associés aux ménorragies à rechercher systématiquement

- | | |
|---|---|
| – | Épistaxis |
| – | Gingivorragies |
| – | Hémorragie du post-partum ou postopératoire |
| – | Echymoses |
| – | Facteurs familiaux |

Dans tous les cas, le diagnostic des hémorragies fonctionnelles repose sur une démarche d'élimination. L'examen clinique et les examens complémentaires (frottis cervical, biopsie d'endomètre, échographie pelvienne, hystérocopie), auront pour but d'éliminer les pathologies organiques.

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique des hémorragies utérines fonctionnelles va mettre en compétition des traitements médicaux avec des techniques chirurgicales soit conservative soit radicale.

Dans tous les cas, il est essentiel d'avoir objectivé la gravité de ces hémorragies et de les avoir quantifié afin que l'on puisse évaluer l'efficacité des traitements.

Résumé

Les hémorragies utérines fonctionnelles touchent 20 % des femmes en période d'activité génitale et représentent le premier motif de consultation entre 40 et 50 ans.

Cette pathologie fonctionnelle est responsable de 20 à 40 % des hystérectomies ce qui justifie que la santé publique s'y intéresse.

La subjectivité apparente du diagnostic d'hémorragie utérine fonctionnelle va justifier l'emploi de scores pour objectiver l'importance des hémorragies et donc valider le diagnostic duquel dépendra la stratégie thérapeutique ultérieure qui sera employée.

Bibliographie

1. Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for hysterectomy. *N Engl J Med* 1993; 83: 792-6.
2. Clarke A, Black N, Rowe P. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: A prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 611-620.
3. Davey P, Duncan I, Edward D. Cost-benefit analysis of cephadrine and mezlocilin prophylaxis for abdominal and vaginal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1170-1177.
4. Higham JM, O'Brien PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 734-9.
5. Hurskainen R, Aalto A, Teperi J, Grenman S, Kivela A, Kujansuu F, Voorma S. Psychosocial and others characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 281-5.
6. Janssen CAH, Scholter PC, Heintz APM. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 977-82.
7. Ke RW. Endometrial ablation: an alternative to hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 914-27.
8. LaLonde A. Evaluation of surgical options in menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(Suppl 11): 8-14.
9. Munro MG. Abnormal uterine bleeding in reproductive years : pathogenesis and clinical investigation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 393-415.
10. Rees MCP. Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 327-328.
11. Reid PC, Coker A, Coltard R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 320-23.
12. Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys, Department of Health and Social Security Morbidity statistics from general practice. London: HMSO, 1986.
13. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 734-740.
14. Shaw RW. Introduction to conference proceedings. *Br J Obstet Gynaecol* 1994,11: 1-2.
15. Smith SK. Hysterectomy-Why and when? In: Smith SK, ed. *Dysfunctional Uterine Bleeding*. London: Royal Society of Medicine Press, 1994: 107. (Key paper conferences, series 1.) .
16. Swartz DP, Butler WJ. Normal and abnormal uterine bleeding. Dans : Thompson JD, Rock JA. *Te Linde's operative gynecology*. 7^e edition. Philadelphia: JB Lippincott Company 1992: 297-316.
17. VALUE Newsletter of the Medical Audit Unit of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, May 1996.