

*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 Étiologies et bilan biologique

T. DARNAUD, K. DELEPLANCQUE, P. MONNIER-BARBARINO*
(Nancy)

A. INTRODUCTION

Une fois le diagnostic objectif d'hémorragie posé (cf. chapitre « Diagnostic objectif » du Pr Fernandez), la démarche du clinicien consiste à retrouver l'étiologie de ce symptôme, évaluer le retentissement et mettre en œuvre le traitement adapté.

Les causes de ces saignements sont multiples. La démarche diagnostique se doit d'être rigoureuse si on veut pouvoir adapter correctement la prise en charge.

Le trouble fonctionnel hémorragique doit rester un diagnostic d'élimination que l'on porte peut-être trop souvent à tort : Shergill, dans une étude anatomo-pathologique systématique de 100 pièces d'hystérectomies, dont 26 étaient étiquetées troubles fonctionnels, n'en a retrouvé que 8 exemptes de toute lésion (polypes, adénomyose, fibromes non diagnostiqués au bilan initial) (39).

Le but du bilan initial devrait idéalement permettre d'éliminer des causes curables et toute la démarche diagnostique est sous-tendue par l'intérêt de ne pas effectuer un acte radical à tort.

*Maternité Régionale Universitaire - 10 rue du Dr. Heydenreich
BP 4213 - 54042 NANCY CEDEX

B. PHYSIOPATHOLOGIE DU TROUBLE FONCTIONNEL

Les hémorragies fonctionnelles sont considérées comme un trouble fonctionnel sans support organique.

L'endothélium produit une grande quantité de substances paracrines, angiogènes, vaso-actives et hémostatiques dont l'équilibre est fragile. La physiologie résulte d'un équilibre entre la stimulation et l'inhibition de l'angiogenèse, des vasoconstrictions et des dilatations, des processus antithrombotiques et hémostatiques.

Lors d'un cycle normal, la menstruation est la résultante d'une auto digestion enzymatique d'une muqueuse non gravide par privation œstrogéno-progestative. Le volume et la durée de ces saignements sont généralement très précis, commandés par un certain nombre de mécanismes très pointus. Un déséquilibre de cette balance stéroïdienne devrait expliquer la symptomatologie observée (30), mais il semblerait que l'influence de ces stéroïdes circulants sur les vaisseaux endométriaux ne soit qu'indirecte et que cette régulation soit sous l'influence de facteurs locaux (20).

Le siège d'un saignement endo-utérin normal est localisé dans les deux tiers supérieurs de la muqueuse utérine. Elle correspond à une nécrose tissulaire, une rupture de la micro circulation puis une migration des leucocytes et la formation de thrombi par des plaquettes et de la fibrine dans ces micro-vaisseaux. Le saignement s'interrompt après une vasoconstriction des artérioles spiralées.

a. Les patientes présentant des cycles anovulatoires (90 %) (Schéma 1)

Le saignement est principalement dû à une hyperœstrogénie entraînant une phase proliférative endométriale et une hyperplasie. Ce climat d'hyperœstrogénie est non contrôlé par la progestérone qui augmente normalement en phase lutéale. L'aspect histologique correspond à celui des patientes sous œstrogénothérapie exclusive lors de traitements hormonaux substitutifs. L'origine du saignement dans ces endomètres hyperplasiques peut être due à une lésion stromale (24) qui est associée à des pools d'hématies extravasées, et à des agrégats de plaquettes et fibrine dans les capillaires (16). Ces altérations morphologiques apparaissent très focalisées, contrairement aux altérations physiologiques menstruelles secondaires à la chute des taux circulants d'œstrogènes et

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

Schéma 1. Mécanisme possible de l'hémorragie fonctionnelle sur cycles anovulatoires (16)

1. État hyperœstrogénique (endogène ou exogène)
 2. Angiogenèse anormale
 3. Rupture de l'équilibre enzymatique tissulaire/vasculaire
 4. Anomalies des mécanismes hémostatiques
- Saignement endo-utérin**

de progestérone (où les modifications histologiques du stroma sont diffuses). Les mécanismes physiologiques de ces anomalies stromales localisées sont inconnus. La vascularisation endométriale est hétérogène. On constate sur les coupes histologiques un déficit d'angiogenèse en périphérie des zones de saignement et une néo-angiogenèse anormale au centre. La surface endoluminale des vaisseaux de cet endothélium est irrégulière (microvillosités désorganisées et cloques) ; ces anomalies de structure sont associées ou pourraient être la cause d'un défaut localisé de l'hémostase. La dégradation de ce système micro vasculaire est suivie d'un relargage d'enzymes lysosomales protéolytiques par les cellules endothéliales elles-mêmes mais aussi par les cellules stromales avoisinantes ainsi que des lymphocytes et macrophages circulants. Les lymphocytes sécrètent alors du PAF (*platelet activating factor*) et de la PGE2 (vasodilatateur), tandis que les granulocytes sécrètent des perforines. Cet environnement inflammatoire va respectivement gêner la formation du clou plaquettaire puis dégrader la trame capillaire, dont la résultante sera le saignement excessif et durable. De plus, la vasoconstriction des vaisseaux myométriaux sous-jacents sera quasi inexistante car la perte de substance occasionnée n'implique que la couche superficielle de l'endomètre sans conduire à une dénudation jusqu'à la base de l'endomètre germinal. Ce dernier contient des artères radiales pourvues d'une musculature lisse propre dont l'abrasion (au cours d'un curetage par exemple) induit leur constriction.

b. Les patientes présentant des cycles ovulatoires (10 %)

Chez les patientes ayant des cycles ovulatoires conservés, l'histologie endométriale peut varier entre les phases proliférative et sécrétoire. Les causes des saignements peuvent être reliées à des facteurs hémostatiques locaux ou à une altération des artères spiralées (nette

diminution de leur nombre et augmentation du nombre de petites veines entre l'endomètre profond et le myomètre adjacent) (20). La perfusion utérine semble plus importante en dépit de taux hormonaux de progestérone et d'œstrogènes normaux. Une anomalie dans le rapport des vasoconstricteurs endométriaux (PGF2 α) et des vasodilatateurs (PGE2) en serait la cause ; interviendrait aussi une augmentation globale des prostaglandines au niveau endométrial (16). Ceci explique l'efficacité des traitements par inhibiteurs des prostaglandines.

Une surexpression d'un vasodilatateur, la *parathyroid hormone-related protein* (PTH-rP) et une forte activité de l'enzyme lysosomale semblent également impliquées en cas de trouble fonctionnel hémorragique. Une vasodilatation prolongée entraîne des troubles de la formation du clou plaquettaire, ce qui ne permet pas de réaliser une hémostase correcte (7).

Le facteur déclenchant ces anomalies de l'hémostase dans les troubles fonctionnels hémorragiques chez les patientes avec des cycles ovulatoires est actuellement inconnu.

c. Pistes de recherche

Kooy et al. (23) ont montré, en utilisant des marqueurs spécifiques endothéliaux et prolifératifs que, chez des patientes qui avaient des ménorragies essentielles, avant et après ablation endométriale, l'activité endothéliale était non seulement augmentée par rapport au groupe témoin mais qu'en plus il n'y avait pas de décroissance significative du taux de ces marqueurs après endomectomie. Cela suggère un problème plus général d'angiogenèse chez ces patientes, l'étiologie étant pour le moment inconnue.

Dans un futur proche, la connaissance des mécanismes de cette angiogenèse endométriale pourrait nous faire avancer dans les traitements des troubles hémorragiques fonctionnels (19).

En cancérologie par exemple, l'inhibition de l'angiogenèse est une piste de recherche explorée dans le traitement des métastases néoplasiques. Bloquer la néo-angiogenèse lors du développement des tumeurs pourrait empêcher leur développement ou leur progression.

Deux catégories d'anti-angiogènes sont à l'étude : des inhibiteurs spécifiques ou semi-spécifiques qui agissent uniquement sur les cellules endothéliales et des inhibiteurs non spécifiques agissant en même temps sur les cellules endothéliales et les cellules tumorales.

Le problème invariable reste de trouver la molécule qui offrirait un bon compromis entre efficacité et innocuité.

C. DÉMARCHE CLINIQUE

La démarche clinique va d'une part tenter d'évaluer l'importance et le retentissement de la déperdition sanguine et d'autre part chercher une cause organique avant de conclure à un trouble fonctionnel. Cette démarche passe par une anamnèse précise, un examen clinique complet et des examens paracliniques biologiques, histologiques et d'imagerie.

1. Dans l'anamnèse

Il faut prendre en considération les caractéristiques de l'hémorragie, l'importance du saignement avec la date et le mode d'apparition, la périodicité, les périodes de rémission, les douleurs et l'infertilité associées.

Les antécédents personnels et familiaux évocateurs de l'existence d'une maladie de l'hémostase (14) : épistaxis, gingivorragies, règles hémorragiques devront être recherchés, ainsi que les antécédents personnels de maladie chronique : néphropathie, endocrinopathie, hépatopathie... La prise de certains médicaments, toxiques, alcool, et le mode de vie sont essentiels à prendre en compte.

2. L'examen clinique

L'examen clinique se doit d'être complet.

Il apprécie le retentissement du saignement sur l'état général (pâleur cutanéomuqueuse, troubles des phanères, tachycardie, lipothymie, asthénie, céphalées).

L'examen génital doit être rigoureux avec une exploration périnéale, anale (fissure, hémorroïde), vaginale (plaie traumatique, infectieuse, néoplasie) et cervicale (néoplasie, cervicite).

3. Évaluation biologique de la déperdition

Le premier réflexe devant un trouble hémorragique est de rechercher une anémie (hémoglobininémie < 12 g/l). Celle-ci sera normalement microcytaire (volume globulaire moyen < 80 μm^3) et hyposidérémique (fer sérique < 10 $\mu\text{mol/l}$), hypochrome (concentration corpusculaire

moyenne en hémoglobine $< 32 \%$) et arégénérative (réticulocytes $< 1 \%$ des globules rouges). Cette anémie nécessite au minimum les dosages suivants : numération globulaire ; ferritinémie ; fer sérique. Si la déperdition a un retentissement clinique important, un bilan pré-transfusionnel s'impose (2).

D. À LA RECHERCHE D'UNE ÉTIOLOGIE (Schéma 2)

1. Pathologies liées à la grossesse

Le premier réflexe en cas d'hémorragie génitale est de rechercher une pathologie du premier trimestre de grossesse.

Celles-ci incluent les grossesses ectopiques, les avortements spontanés parfois incomplets, les pseudo involutions du placenta ou les maladies trophoblastiques par leur impact sur l'axe gonadotrope et/ou par leur actions directes sur l'endomètre.

En cas de grossesse intra-utérine évolutive, les saignements sont fréquents avec ou sans décollement de l'œuf. Les saignements sont surtout le témoin d'une grossesse intra-utérine arrêtée, d'abondance variable en fonction de la taille de l'œuf et de la date de la grossesse. Mais il peut aussi s'agir de la lyse d'un œuf surnuméraire.

On redoute toujours, en premier lieu, le diagnostic de grossesse extra-utérine où le dosage plasmatique de l'hCG et l'échographie abdomino-pelvienne sont incontournables pour en confirmer le diagnostic.

La grossesse molaire touche 1/1000 grossesses en France. Le développement anormal du trophoblaste déclenche alors des métrorragies fréquentes, répétées et d'abondance variable (22).

2. Les anomalies de l'hémostase

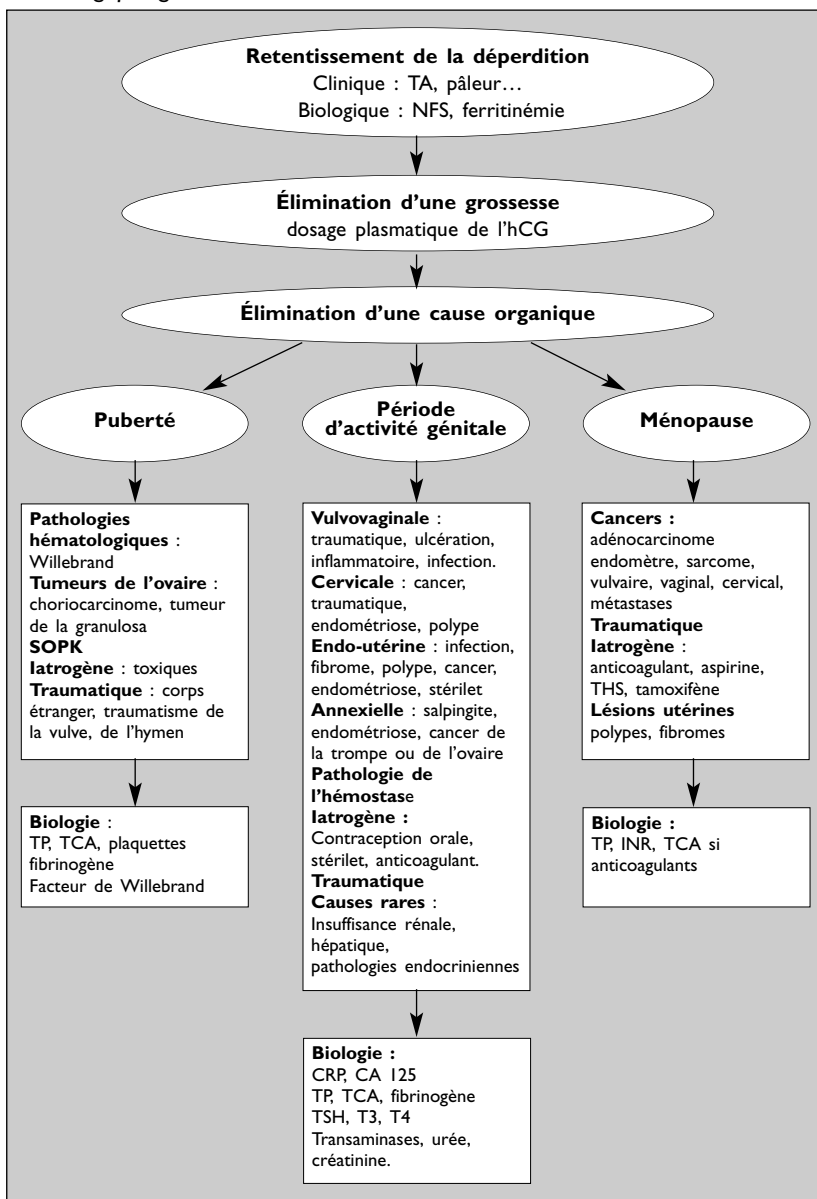
a. *Positionnement du problème*

Deux études prospectives pratiquées chez des patientes présentant des troubles hémorragiques fonctionnels ont montré qu'une anomalie de l'hémostase était respectivement retrouvée dans 20 et 17 % des cas (13, 21).

Dans l'étude de Kadir et al. (21), les maladies héréditaires sont prédominantes et la principale reste la maladie de von Willebrand pour 13 % des patientes.

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

Schéma 2. Conduite à tenir pratique et synthétique devant un trouble hémorragique génital



Dans ces anomalies de l'hémostase, les hémorragies débutent dès les ménarches. Les patientes ont significativement plus d'ecchymoses, décrivent des saignements après extraction dentaire, ou en post-opératoire. Elles représentent une cause prédominante des hémorragies de l'adolescente.

L'ACOG en décembre 2001, a défini les recommandations suivantes concernant les anomalies de l'hémostase dans les hémorragies génitales (1) :

- Les adolescentes ayant des ménorragies abondantes doivent bénéficier d'une recherche systématique d'une anomalie de l'hémostase dont la maladie de Willebrand, ceci avant même de proposer un traitement hormonal comme la contraception orale. En effet, la prescription d'une contraception orale peut masquer ce diagnostic. Une adolescente sur trois qui souffre de ménorragies sévères est porteuse de la maladie de Willebrand (8).

- Les adultes qui présentent des ménorragies sans autre cause retrouvée doivent bénéficier également d'une recherche de la maladie de Willebrand ou d'un autre trouble de l'hémostase. Il n'est pas rare de ne trouver des formes peu sévères qu'à l'âge adulte. Les études réalisées chez les femmes ayant des ménorragies montrent que 13 à 20 % de ces patientes ont des critères cliniques et anamnestiques motivant une recherche biologique du facteur de Willebrand ou d'une anomalie des facteurs de la coagulation (21).

- L'hystérectomie pour ménorragie importante ne doit pas être proposée sans une recherche d'une anomalie de l'hémostase. En effet, les patientes porteuses de la maladie de Willebrand ont depuis de nombreuses années des troubles des règles les conduisant à choisir une intervention radicale par hystérectomie. Le risque d'hémorragie est alors important en cours d'intervention et en post-opératoire.

b. Les affections de l'hémostase primaire

i. La maladie de Willebrand ou thrombopathie congénitale

C'est la principale étiologie à évoquer et à rechercher.

C'est la deuxième cause des troubles hémorragiques de l'adolescente après les troubles fonctionnels anovulatoires (5, 31). Cette affection touche 6 à 13 % des femmes consultant pour ménorragies et 20 % des ménorragies de l'adolescente (8, 21) Les caractéristiques de ces saignements ne sont pas différentes des autres causes (10). Le premier cas décrit par Erik von Willebrand en 1977 concernait une jeune fille de 13 ans décédée suite à des ménorragies incontrôlables.

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

La maladie de Willebrand rend compte d'environ 36 % des anomalies congénitales de la fonction plaquettaire. C'est une maladie héréditaire responsable d'un déficit qualitatif ou quantitatif du facteur de Willebrand, transmis sur le mode autosomique (le plus souvent dominant, rarement récessif), et retentissant sur le fonctionnement de l'hémostase primaire. C'est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase et elle est présente dans 0,1 à 0,8 % de la population générale (21). À l'état physiologique, le facteur de von Willebrand (FvW) intervient dans l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée par l'intermédiaire d'une glycoprotéine Ib et le transport du facteur VIII.

Cette maladie est hétérogène et présente trois types :

Le type III est la forme la plus sévère et est diagnostiqué habituellement dès l'enfance. Même s'il se complique de ménorragies, il ne représente pas un élément du diagnostic différentiel des hémorragies fonctionnelles utérines. Le type I (70 % des cas) est un déficit quantitatif. Le type II est un déficit qualitatif. Ces deux derniers types sont des formes peu sévères entraînant des troubles hémorragiques peu ou pas importants. L'expression clinique de la maladie est variable et les tests de laboratoire sont fluctuants.

Sur le plan biologique, on retrouve les résultats suivants (37) :

- Le temps de céphaline activée (TCA) est allongé ;
- Le temps de saignement (TS) est allongé avec un taux de plaquettes normal ;
- Le dosage de l'activité du cofacteur de la ristocétine est le meilleur test (33). Il est diminué. Les variations physiologiques peuvent fausser les résultats et il faut parfois recommencer le test en cas de forte suspicion clinique et anamnésique. La sensibilité du dosage est augmentée quand celui-ci est pratiqué en première partie du cycle (phase folliculaire), et en dehors de la prise de progestatifs. Le taux peut varier dans certaines situations : stress, syndrome inflammatoire, grossesse (34, 41) ;
- Le dosage de l'activité antigénique (vWFag) et de la concentration plasmatique du facteur VIII (VIIIc) sont en général abaissés.

ii. Les autres thrombopathies

Elles sont beaucoup plus rares.

• **Les thrombopathies congénitales**

Parmi les thrombopathies congénitales, le syndrome de Bernard et Soulier est lié à un déficit en glycoprotéines de surface GpIb-IX. L'allongement du temps de saignement est associé à une thrombopénie et un défaut d'agrégation par la ristocétine.

La thrombasthénie de Glanzmann est liée à un déficit quantitatif ou qualitatif de GpIIb/IIIa à la surface de la plaquette dont l'importance (< 50 %) s'associe à un risque hémorragique plus marqué (29).

Ces deux maladies entraînent des troubles sévères de l'hémostase mais sont de diagnostic facile, découvertes suite à de nombreux autres symptômes et ceci dans la majorité des cas, dès l'enfance.

- **Les thrombopénies congénitales**

Elles sont exceptionnelles. Parmi elles, la maladie de May-Hegglin, la plus fréquente, s'associe à un risque hémorragique variable selon les sujets.

- **Les thrombopénies acquises**

Lorsque la thrombopénie résulte d'un hypersplénisme, des troubles de l'hémostase associés (hyperfibrinolyse, CIVD, déficit de synthèse des facteurs de coagulation synthétisés par le foie) doivent être recherchés.

Au cours du purpura thrombotique thrombocytopénique et du syndrome hémolytique et urémique, la thrombopénie s'associe à une anémie hémolytique et à une schizocytose. L'hyperagrégation plaquettaire au niveau endothélial serait responsable de thrombi artériolo-capillaires. Ces syndromes peuvent être idiopathiques ou secondaires (infection, cancer, grossesse : HELLP syndrome, connectivites).

Le purpura thrombocytopénique idiopathique auto-immun s'accompagne d'une thrombopénie liée à la production d'anticorps, le plus souvent des immunoglobulines IgG qui se lient à la membrane plaquettaire, provoquant sa diminution par le système réticulo-endothélial. L'intensité de la thrombopénie est très variable, mais sa tolérance persiste même pour des chiffres plaquettaires très bas, probablement du fait de la chronicité de cette thrombopénie.

Les thrombopénies d'origine médicamenteuse sont le plus souvent de mécanisme immunitaire. C'est le cas des thrombopénies secondaires aux traitements par héparine non fractionnée (5 %) et de bas poids moléculaire (IgG spécifiques du facteur 4 plaquettaire), par quinidiniques (0,1 %) et par dérivés de sels d'or. Ces thrombopénies sont exceptionnellement associées à des hémorragies et, au contraire, induisent des thromboses artérielles ou veineuses fréquentes (18).

La thrombopénie peut être acquise par défaut de production (envahissement médullaire, toxicité médullaire d'agents cytotoxiques). Le risque hémorragique est alors proportionnel à l'intensité de la thrombopénie.

- **Les thrombopathies médicamenteuses**

Certains médicaments peuvent induire un syndrome hémorragique associé à une altération de la fonction plaquettaire sans altéra-

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

tion du nombre de plaquettes circulantes. L'utilisation d'aspirine et de ticlopidine sont les thérapeutiques les plus connues associées à un risque hémorragique.

• **L'atteinte qualitative des plaquettes**

Elle a un rôle de moindre importance. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquant la production de thromboxane est utilisée dans le traitement des désordres menstruels, ce qui implique un rôle annexe des plaquettes dans l'hémostase de l'endomètre.

c. Les atteintes de l'hémostase secondaire

i. Les déficit congénitaux

• **En facteurs de coagulation**

Ce sont des maladies génétiques autosomiques récessives responsables d'un déficit congénital isolé en un des facteurs de la coagulation : le facteur II, V, VII ou XII. Ces maladies déclenchent parfois des troubles hémorragiques. La majorité des patientes sont hétérozygotes et souffrent de troubles hémorragiques minimes à modérés à type d'épistaxis ou d'hématomes cutanés.

La première atteinte homozygote du déficit congénital en facteur V a été décrite dans la littérature par Paul Owren en 1947. Son incidence est extrêmement faible (1/1 000 000).

Bennet et al. ont décrit en 1989 le cas d'une jeune fille de 13 ans, porteuse d'un déficit homozygote du facteur V, ayant présenté des ménarches très hémorragiques avec une anémie sévère à 3,6 g/dl (3).

• **Les femmes conductrices d'hémophilie A et B**

L'hémophilie est une défaillance du système intrinsèque de la coagulation par absence ou anomalie du facteur VIII (anti-hémophilique A) ou du facteur IX (anti-hémophilique B), en raison de l'atteinte du gène codant pour la protéine. C'est une maladie héréditaire récessive liée à l'X où les garçons sont atteints et les filles conductrices. Les femmes conductrices d'hémophilie A ou B sont en général asymptomatiques. Elles peuvent néanmoins présenter des troubles hémorragiques dont des hémorragies génitales en cas de déficit modéré du facteur.

• **Le déficit en facteur XI**

Le déficit en facteur XI est une anomalie autosomique. La prévalence de ce déficit est de 1/100 000 alors que la fréquence monte à 4 % en cas de ménorragies (21).

La forme homozygote entraîne des taux de facteur XI très bas et la forme hétérozygote, des taux quasi-normaux ou très faiblement diminués. La corrélation entre la concentration du facteur XI et les symptômes hémorragiques est pauvre. Les saignements spontanés sont

rare et les syndromes hémorragiques surviennent en général après un traumatisme ou une chirurgie. Chez la femme, les ménorragies sont plus fréquentes. Le temps de saignement n'est pas un bon test diagnostique surtout en cas d'hétérozygotie et il faut doser le facteur XI pour affirmer le diagnostic (17). Les anomalies des facteurs de la coagulation sont souvent associées et un déficit en facteur XI est décrit en association avec des déficits en facteurs XII ou avec une maladie de Willebrand.

ii. L'hypovitaminose K et pathologies hépatiques

• L'hypovitaminose K

Elle peut être responsable de syndromes hémorragiques liés à la baisse du taux plasmatique des formes fonctionnelles des quatre facteurs vitamine K-dépendant : le facteur II (prothrombine), le facteur VII (proconvertine), le facteur X (facteur Stuart), le facteur IX (anti-hémophilique B).

En cas de carence en vitamine K, les facteurs vitamino-K dépendants sont fabriqués par les hépatocytes sous une forme non fonctionnelle.

Les principales étiologies sont :

- La malabsorption (maladie cœliaque, résections étendues de grêle, par rétention en cas d'ictère cholestatique ou par chélation des sels biliaires en cas de prise de cholestyramine ou de paraffine) ;
- La carence d'apport (alimentaire par malnutrition, alimentation parentérale prolongée ou par défaut de synthèse de la vitamine K par la flore intestinale détruite par une antibiothérapie).

Sur le plan biologique, le TP et le TCA sont allongés, associés à un taux normal de plaquettes, du fibrinogène et du temps de thrombine.

• Les pathologies hépatiques constitutionnelles ou acquises

Les troubles de l'hémostase chez le patient insuffisant hépatique sont multifactoriels. La thrombopénie est le plus souvent liée à une hyperdestruction au niveau splénique (hypersplénisme), peut résulter d'une CIVD, ou être de cause centrale (déficit en acide folique, effet toxique de l'éthanol sur les cellules souches). Elle peut être aggravée par une thrombopathie associée. Le rôle du foie dans la synthèse des facteurs de coagulation I, II, V, VII, IX, X, kininogène, prékallikréine et des protéines inhibitrices C, S, Antithrombine III, C1 estérase inhibiteur ainsi que dans l'épuration des PDF et des facteurs de coagulation activés explique la complexité des troubles de l'hémostase chez ces patients. En règle générale, les taux de facteur VIII sont élevés. Les taux de fibrinogène ne sont abaissés que très tardivement dans

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

l'évolution de l'insuffisance hépatique mais une dysfibrinogénémie, responsable d'un allongement du temps de thrombine, peut être observée. À un stade intermédiaire de la maladie, l'abaissement des autres facteurs de coagulation synthétisés par le foie est responsable d'un allongement plus marqué du TP. Le diagnostic différentiel avec une CIVD peut s'avérer particulièrement difficile lorsqu'elle est chronique et associée à un défaut de synthèse des facteurs de coagulation par le foie défaillant. L'association d'un allongement du TCA, de l'abaissement majeur du facteur V et de la présence de D-dimères à des taux élevés, sont des arguments en faveur d'une CIVD associée (6).

Les syndromes hémorragiques chez ces patientes sont fréquents du fait de l'altération de l'hémostase, mais aussi en raison d'une hypertension portale élevant la pression veineuse et induisant une circulation collatérale. Devant un syndrome hémorragique chez ce type de patiente, un bilan de coagulation comportant numération plaquettaire, TP, TCA, temps de thrombine, dosage du fibrinogène, des facteurs V, II, VII, IX et X et des D-dimères et la recherche de complexes solubles doit être effectué.

d. Le bilan biologique

De manière didactique, il est possible de synthétiser le bilan biologique en deux grandes étapes (25) (tableaux I et II) :

Tableau I. Les tests d'hémostase à réaliser en première intention (36)

| Tests explorant l'hémostase primaire | Tests explorant la coagulation |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Taux de plaquettes | Temps de quick ; TQ |
| Temps de saignement ; TS | Temps de thrombine ; TP ; INR |
| | Taux de fibrinogène |
| | Temps de céphaline activée ; TCA |

Le temps de saignement est le seul test de l'hémostase primaire in-vivo. En pratique, il est de moins en moins utilisé en raison de sa fiabilité jugée insuffisante par un nombre croissant de cliniciens.

Tableau II. Les tests d'hémostase à réaliser en deuxième intention

| Allongement du TQ ou baisse du TP | Allongement du TCA | Allongement du temps de saignement |
|---|---|--|
| <i>Exploration de la voie extrinsèque de la coagulation</i> | <i>Exploration de la voie intrinsèque de la coagulation</i> | <i>Exploration de l'hémostase primaire</i> |
| Facteur VII | Facteur II | Taux et qualité des plaquettes |
| Facteur X | Facteur X | Taux plasmatique du facteur de Willebrand |
| Facteur V | Facteur V | Taux plasmatique du fibrinogène |
| Facteur II | Facteur VIII | Qualité de la paroi vasculaire |
| Fibrinogène | Facteur IX | |
| | Facteur XI | |
| | Fibrinogène | |

3. Causes générales

Des pathologies générales peuvent contribuer à l'apparition d'hémorragies fonctionnelles en raison d'une modification du métabolisme des œstrogènes.

Dans ces situations, l'hyperœstrogénie engendrée par l'altération du métabolisme va être responsable d'une hyperplasie de l'endomètre, avec comme conséquence l'apparition d'hémorragies fonctionnelles.

a. Les pathologies endocriniennes

i. Les dysfonctions thyroïdiennes

L'hyperthyroïdie d'origine centrale et l'hypothyroïdie périphérique (42) s'accompagnent d'une augmentation de TSH, puis de prolactine. Ainsi, elles pourront s'accompagner de troubles de l'ovulation à type d'aménorrhée, d'oligoménorrhées ou des cycles réguliers, voire des ménorragies.

ii. Les polyendocrinopathies

Toutes les polyendocrinopathies auto-immunes peuvent déclencher des hémorragies génitales. Le dosage des anticorps spécifiques permet d'étayer le diagnostic. Parmi ces polyendocrinopathies, le syndrome de

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

Schmitt (polyendocrinopathie de type II) touchant l'adulte comprend une insuffisance surrénalienne primaire et une maladie thyroïdienne, souvent associées à un diabète insulino-dépendant. Le diagnostic repose sur le dosage des anticorps anti-surrénale et anti-thyroïde (38).

b. Les dysfonctionnements hépatiques

Ils induisent une production anormale d'œstrogènes. La cirrhose hépatique ou l'insuffisance hépato-cellulaire entraînent des troubles de la coagulation responsables d'hémorragie (cf. chapitre précédent).

c. L'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale chronique, on observe une diminution de la synthèse de l'érythropoïétine, une augmentation de l'hémolyse et une augmentation du temps de saignement (trouble de la fonction plaquettaire). Ces modifications provoquent une anémie chronique et une augmentation des hémorragies diverses, digestives ou génitales.

d. Le syndrome des ovaires polykystiques

Les spanioménorrhées et les aménorrhées secondaires sont les symptômes les plus fréquents, mais des métrorragies fonctionnelles de privation sont retrouvées dans 20 % des cas.

e. Les tumeurs malignes

i. Le cancer de l'endomètre

Les causes du saignement sont multifactorielles : une croissance épithéliale excessive, une réduction de la vascularisation périphérique et une nécrose aboutissant à des lésions vasculaires avec friction et inflammation. La fréquence augmente avec l'âge. Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome associé à un terrain particulier (obésité, HTA, diabète, déséquilibre hormonal...).

ii. Le cancer du col utérin

Il est responsable d'anomalies microvasculaires et de variations du drainage veineux. Les saignements sont principalement post-coïtaux.

iii. Les tumeurs de la trompe

Rares, elles peuvent être responsables de saignements (35).

iv. Les tumeurs ovariennes

Elles peuvent donner des saignements du fait de métastases utérines ou de sécrétions hormonales.

f. Les infections

i. L'endométrite chronique

La cause histologique la plus fréquente de saignement utérin anormal durant la vie reproductive et la péri-ménopause est l'endométrite chronique, reconnaissable par la présence de lymphocytes dans le stroma évoquant une réponse antigénique à un agent exogène provoquant un afflux de leucocytes sous la surface de l'épithélium. Il en résulte des micro-érosions de l'endomètre lors du relargage d'enzymes protéolytiques, des lésions de la micro-vascularisation et une vasoconstriction altérée. L'endométrite est responsable de saignements génitaux, qu'il y ait ou non un facteur associé tel qu'un stérilet. Il s'agit de ménorragies, ménométrorragies, « *spottings* » ou saignements post-coïtaux. Elle est accompagnée de signes généraux et biologiques infectieux. Les germes en cause dans l'endométrite sont les germes banaux, *Chlamydiae trachomatis* dans le cadre d'une salpingite, le *neisseria gonorrhoeae* ou une mycobactérie dans le cadre d'une tuberculose génitale. La biopsie d'endomètre et l'hystérocopie éliminent les autres étiologies possibles et affinent le diagnostic en apportant une preuve histologique (12).

Dans leur étude sur 153 patientes souffrant d'endométrite ou d'infection génitale, Eckert et al. ont décrit 60 % de métrorragies, et notent une amélioration significative de ces saignements dans 50 % des cas après antibiothérapie adaptée. Le diagnostic de certitude est posé après analyse histologique de la biopsie endométriale. Ils confirment aussi que le frottis cervico-vaginal reste insuffisant pour affirmer la présence d'une infection chronique (moins de 50 % des inflammations détectées sur le frottis correspondent à une infection documentée)(11).

ii. Les salpingites

Elles peuvent être responsables de métrorragies, quel que soit le germe en cause.

iii. Les sepsis sévères

g. Les lésions bénignes intra-utérines

i. Les léiomyomes et les polypes

Bien que l'association ménométrorragies et fibromes soit classique, la physiopathologie n'est pas claire. La vascularisation de la muqueuse utérine en regard des myomes est invariablement altérée, due à une friction intra cavitaire et une compression atrophiante,

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

entraînant une fragilité capillaire comparable à une endométrite chronique responsable de troubles de l'hémostase focalisés.

Le large calibre des vaisseaux du pédicule du fibrome, en cas de lésion intra-cavitaire, peut provoquer des hémorragies importantes et durables par étirement ou érosion mécanique.

Ils peuvent entraîner des ménorragies, des ménométrorragies, des « *spottings* » ou des saignements post-coïtaux.

ii. L'hyperplasie endométriale

L'augmentation de taille rend l'endothélium plus fragile. Il se produit alors des fissures spontanées et des saignements, ainsi qu'une inflammation de l'endomètre.

iii. L'adénomyose

Le mécanisme de l'adénomyose est mal compris (probable rupture de la zone jonctionnelle). La vascularisation myométriale avoisinante est augmentée et la réponse de cet endomètre ectopique aux stéroïdes sexuels est anarchique (32). Son incidence varie en fonction de l'analyse pathologique de la pièce opératoire. Dans plus de 80 % des cas, elle est associée à des lésions fibromateuses et peut classiquement coexister avec des lésions néoplasiques (15).

iv. L'endométriose externe

Elle peut entraîner de manière rare des troubles hémorragiques (26).

v. Les traumatismes par corps étrangers

Tout corps étranger intra utérin (stérilet) ou intra vaginal peut provoquer des saignements : usage de tampons périodiques ; patientes victimes de violences sexuelles...

vi. Les pathologies vasculaires

La malformation artério-veineuse utérine est une pathologie rare (moins de 100 cas décrits). Il s'agit d'une malformation créant une sorte d'hémangiome caverneux en territoire sous-muqueux pouvant entraîner des métrorragies importantes (27, 28).

Le diagnostic doit être posé avant d'entreprendre des gestes chirurgicaux chez ces patientes (une simple dilatation ou un curetage peut conduire à des hémorragies massives).

L'échographie doppler sera le principal outil diagnostique (9) (potentiellement confirmé par l'IRM) et l'embolisation artérielle sélective a remplacé l'hystérectomie dans la prise en charge.

4. Les causes iatrogènes

Les traitements médicaux peuvent avoir des impacts variables sur l'axe gonadotrope et l'endomètre et ainsi déclencher des troubles hémorragiques génitaux.

Attention : les causes iatrogènes peuvent masquer une cause organique.

a. Les anticoagulants

Un surdosage peut être la cause du saignement, souvent sur une pathologie organique préexistante. Il ne faut pas oublier le risque de thrombopénie à l'héparine induite par un mécanisme immunologique (cf. supra).

b. Le dispositif intra-utérin

Il entraîne des métrorragies, mais surtout des ménorragies. Il n'est pas forcément déplacé mais déclenche des désordres métaboliques au niveau endométrial expliquant le saignement. Les stérilets contenant un progestatif ont tendance à diminuer le volume des règles.

c. La contraception orale

Les saignements sont imputables à la prise progestative continue, l'arrêt prématuré de la pilule, sa prise irrégulière, la teneur inadaptée en œstrogène ou l'équilibre œstroprogestatif inadapté.

- sous œstroprogestatifs : on constate principalement des « *spottings* » ;
- sous progestatifs : les métrorragies sont liées à une atrophie de l'endomètre entraînant une fragilité capillaire superficielle et des altérations de la membrane basale (20).

d. Le traitement hormonal substitutif

La prise irrégulière, l'arrêt prématuré et la teneur inadaptée en œstrogène sont responsables de l'apparition de métrorragies. Il entraîne parfois une hyperplasie endométriale qui disparaît à l'arrêt du traitement. Il peut révéler un fibrome ou une adénomyose préexistante.

e. Le tamoxifène

Le tamoxifène est utilisé dans la prophylaxie et le traitement du cancer du sein en raison de son activité anticœstrogénique. Il a un effet atrophique mais parfois il peut induire une stimulation œstrogénique de l'endomètre(4). Il peut contribuer à des saignements dont la quantité atteint rarement la définition des troubles fonctionnels hémorragiques.

f. Les psychotropes

En modifiant l'activité hépatique, les psychotropes entraînent une hyperœstrogénie relative, responsable de l'anovulation, d'une hyperplasie de l'endomètre et de l'hémorragie fonctionnelle.

g. Les corticoïdes

Ils provoquent une fragilité capillaire, surtout en cas de traitement prolongé ou à fortes doses.

5. Le mode de vie

Certains modes de vie déclenchent occasionnellement ou régulièrement des troubles hémorragiques fonctionnels comme :

- L'obésité (climat d'hyperœstrogénie) ;
- Le sport à haut niveau (préférentiellement oligoménorrhée ou aménorrhée) ;
- Le stress, la malnutrition, l'anorexie / boulimie...
- L'usage de substances toxiques : marijuana (THC), héroïne, tabagisme... (40).

E. CONDUITE À TENIR PRATIQUE

Lors de l'analyse de la littérature, nous n'avons relevé aucune étude qui ait proposé un bilan minimum à réaliser qui soit économiquement supportable et suffisamment large pour dépister toutes les étiologies. Les pathologies étant hétérogènes, seule la clinique pourra orienter le gynécologue.

Le bilan biologique minimum que nous proposons de réaliser face à des hémorragies fonctionnelles devrait comporter : numération sanguine, ferritinémie, dosage qualitatif de l'hCG plasmatique, bilan de coagulation : TP, TQ, TCA, fibrinogène.

Tous les autres examens seront à discuter selon l'anamnèse.

Nous avons synthétisé le bilan paraclinique général à réaliser, en deux grandes étapes selon la fréquence des étiologies, les plus fréquentes étant répertoriées dans le tableau III et les plus rares dans le tableau IV.

Tableau III. Étiologies les plus fréquentes des ménométrorragies

| PATHOLOGIES | TYPE DE METRORRAGIES | BILAN biologique (1^{re} intention) | BILAN biologique (2^e intention) et paraclinique |
|--|----------------------------------|--|--|
| GROSSESSE Intra-utérine Extra-utérine Avortement spontané Môle | Métrorragies | Dosage quantitatif hCG | Échographie abdomino-pelvienne |
| TROUBLES HÉMATOLOGIQUES Maladie de Willebrand | Ménorragies | TP, TCA, fibrinogène | Dosage quantitatif des facteurs de la coagulation Facteur de Willebrand |
| NÉOPLASIE Endomètre Col | Métrorragies post-coïtales | CA19.9, ACE | Biopsie endocol FCV Échographie pelvienne |
| INFECTION Endométrite chronique Salpingites | Ménorragies, « spotting » | NFS, CRP | Biopsie endomètre Bactériologie |
| LÉSIONS UTÉRINES Hyperplasie Polypes Fibromes | Ménométrorragies Métrorragies | | Échographie pelvienne |
| IATROGÈNE Contraception orale DIU Anticoagulants | Ménorragies variables | TP, INR, TCA | |

F. CONCLUSION

Le praticien qui gère au quotidien des patientes présentant un trouble hémorragique devra trouver le juste bilan à effectuer.

L'anamnèse et la clinique vont orienter vers différentes étiologies. En pratique, le bilan biologique sera réduit à une numération

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – ÉTIOLOGIES ET BILAN BIOLOGIQUE

Tableau IV. Étiologies plus rares des ménométrorragies

| PATHOLOGIES | TYPE DE MÉTRORRAGIES | BILAN biologique (1^{re} intention) | BILAN biologique (2^e intention) et paraclinique |
|--|--|--|---|
| ENDOCRINOLOGIQUES Dysthyroïdies Polyendocrinopathies | | TSH, T3, T4 Anticorps spécifiques d'organes | Échographie thyroïdienne |
| HÉPATOPATHIE Insuffisance hépatocellulaire Cirrhose | | Transaminases, phosphatases alcalines, GGT, TP | Facteur V Échographie abdominale Biopsie hépatique |
| PATHOLOGIE RÉNALE Insuffisance rénale | | Urée, créatinine, ionogramme sanguin Gaz du sang | Clairance de la créatinine Biopsie rénale |
| SOPK | Spanioménorrhée | LH/FSH ; testostérone ; delta4AD ; SDHA | Échographie ovarienne |
| IATROGÈNE Toxiques cannabis, héroïne, tabac antidépresseurs | | Dosage de toxiques urinaires | Échographie pelvienne |
| HABITUDE DE VIE anorexie/boulimie stress obésité sportifs de haut niveau | Oligoménorrhée / aménorrhée ménométrorragies | FSH, LH, Œstradiol | Échographie pelvienne |

sanguine, une ferritinémie, un dosage plasmatique de l'hCG et une crase sanguine simple si l'on suspecte un trouble hématologique. Une échographie pelvienne et les prélèvements histologiques (via une hystérocopie) permettront de compléter le bilan paraclinique et d'orienter la prise en charge médicale ou chirurgicale.

Résumé

Les troubles hémorragiques du cycle menstruel représentent une des principales causes de consultation en gynécologie. Le rôle du praticien sera de déterminer la cause de ce symptôme, d'en évaluer le retentissement et de mettre en œuvre le traitement adapté, en réalisant un interrogatoire complet et un examen clinique approfondi. Le diagnostic d'hémorragie génitale fonctionnelle n'est posé qu'après élimination d'une cause organique. Les étiologies étant très diverses, la démarche clinique est fondamentale dans la hiérarchisation des examens complémentaires.

Chaque âge de la vie génitale de la femme est corrélé avec un risque différent d'hémorragies.

Chez les jeunes filles, il faut rechercher une cause hématologique avant tout, en gardant à l'esprit les complications possibles liées à une grossesse débutante, méconnue ou inavouable. Pour les femmes en âge de procréer, après avoir écarté une grossesse, les causes organiques utérines sont les plus fréquentes (fibromes, polypes, adénomyose ou pathologie annexielle). En périménopause, les troubles hormonaux égalent les pathologies organiques mais ne doivent rester qu'un diagnostic d'élimination. Enfin, en ménopause, il s'agit d'une cause maligne jusqu'à preuve du contraire. Les causes générales (endocriniennes, hépatiques, rénales, tumorales et infectieuses) ainsi que les causes iatrogènes (anticoagulants, contraceptifs oraux ou locaux, psychotropes et toxiques) sont retrouvées à tous les âges.

La physiopathologie du trouble fonctionnel reste mal connue. Les cycles sont majoritairement anovulatoires créant un climat d'hyperœstrogénie. Des mécanismes locaux induiraient une néoangiogenèse anarchique. Une rupture de l'équilibre enzymatique tissulaire/vasculaire provoquerait des anomalies des mécanismes hémostatiques aboutissant au saignement.

En pratique, le bilan biologique de première intention est réduit à une numération sanguine, une ferritinémie, un dosage de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) plasmatique et une crase sanguine simple si l'on suspecte un trouble hématologique. Les examens d'imagerie et l'histologie viendront compléter ce bilan, selon le contexte, pour adapter la prise en charge thérapeutique.

Bibliographie

1. 2001. Committee Opinion: number 263, December 2001. Von Willebrand's disease in gynecologic practice. *Obstet Gynecol* 98: 1185-6.
2. Ballard L, DS Lyon, JL Jones. 2000. Inpatients with menometrorrhagia: etiologies, treatments, and outcomes. *South Med J* 93: 571-4.
3. Bennett K, ML Daley, C Pike. 1997. Factor V deficiency and menstruation: a gynecologic challenge. *Obstet Gynecol* 89: 839-40.
4. Bergeron C. 2002. [Effect of estrogens and antiestrogens on the endometrium]. *Gynecol Obstet Fertil* 30: 933-7.
5. Bevan JA, KW Maloney, CA Hillery, JC Gill, RR Montgomery, JP Scott. 2001. Bleeding disorders: A common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 138: 856-61.
6. Bick RL. 1992. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 1259-85.
7. Casey ML, PC MacDonald. 1996. The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: modulation by transforming growth factor-beta. *Hum Reprod* 11 Suppl 2: 62-82.
8. Claessens EA, CA Cowell. 1981. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 139: 277-80.
9. Clarke MJ, PJ Mitchell. 2003. Uterine arteriovenous malformation: a rare cause of uterine bleeding. Diagnosis and treatment. *Australas Radiol* 47: 302-5.
10. Dille A, C Drews, C Miller, C Lally, H Austin, D Ramaswamy, D Lurye, B Evatt. 2001. Von Willebrand disease, other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 97: 630-6.
11. Eckert LO, LA Koutsky, NB Kiviat, MR Krone, CE Stevens, DA Eschenbach. 1995. The inflammatory Papanicolaou smear: what does it mean? *Obstet Gynecol* 86: 360-6.
12. Eckert LO, SS Thwin, SL Hillier, NB Kiviat, DA Eschenbach. 2004. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. *Am J Obstet Gynecol* 190: 305-13.
13. Edlund MBM, von Schoultz B, Andersson O. 1996. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol* 53: 234-8.
14. Ellis MH, Y Beyth. 1999. Abnormal vaginal bleeding in adolescence as the presenting symptom of a bleeding diathesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 12: 127-31.
15. Ferenczy A. 1998. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4: 312-22.
16. Ferenczy A. 2003. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 45: 1-14.
17. Gailani D. 1994. Advances and dilemmas in factor XI. *Curr Opin Hematol* 1: 347-53.
18. Gruel Y. 2004. [Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Rev Med Interne* 25: 35-45.
19. Hague S, L Zhang, MK Oehler, S Manek, IZ MacKenzie, R Bicknell, MC Rees. 2000. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin Cancer Res* 6: 2808-14.
20. Hickey M, IS Fraser. 2000. Clinical implications of disturbances of uterine vascular morphology and function. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14: 937-51.
21. Kadir RA, DL Economides, CA Sabin, D Owens, CA Lee. 1998. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 351: 485-9.
22. Khabouze S, IE Erchidi, C Bouchikhi, A Chahtane, A Kharbach, A Chaoui. 2002. [Gestational trophoblastic diseases. Apropos of 105 cases]. *Gynecol Obstet Fertil* 30: 42-9.
23. Kooy J, NH Taylor, DL Healy, PA Rogers. 1996. Endothelial cell proliferation in the endometrium of women with menorrhagia and in women following endometrial ablation. *Hum Reprod* 11: 1067-72.
24. Livingstone M, IS Fraser. 2002. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update* 8: 60-7.
25. Lusher JM. 1996. Screening and diagnosis of coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 175: 778-83.
26. Madelenat P, C Sureau. 1985. Résultats de l'enquête d'épidémiologie descriptive en milieu hospitalier : 712 cas, p. 115-124. In Masson (ed.), *Actualités gynécologiques*, vol. 16e série, Paris.
27. Malhotra S, A Sehgal, R Nijhawan.

DARNAUD & COLL.

1995. Cavernous hemangioma of the uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 51: 159-60.
28. Manolitsas T, V Hurley, E Gilford. 1994. Uterine arteriovenous malformation--a rare cause of uterine haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 34: 197-9.
29. Markovitch O, M Ellis, M Holzinger, S Goldberger, Y Beyth. 1998. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 57: 225-7.
30. Mitra K, MK Chowdhury. 2003. Histological and histochemical study of endometrium in dysfunctional uterine haemorrhage. *J Indian Med Assoc* 101: 484-5.
31. Oral E, A Cagdas, A Gezer, S Kaleli, Y Aydin, F Ocer. 2002. Hematological abnormalities in adolescent menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* 266: 72-4.
32. Ota H, S Igarashi, T Tanaka. 1998. Morphometric evaluation of stromal vascularization in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reprod* 13: 715-9.
33. Philipp CS, A Dillely, CH Miller, B Evatt, A Baranwal, R Schwartz, G Bachmann, P Saidi. 2003. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J Thromb Haemost* 1: 477-84.
34. Phillips MD, A Santhouse. 1998. Von Willebrand disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci* 316: 77-86.
35. Piura B, A Rabinovich. 2000. Primary carcinoma of the fallopian tube: study of 11 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91: 169-75.
36. Rodgers RP, J Levin. 1990. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 16: 1-20.
37. Shankar M, CA Lee, CA Sabin, DL Economides, RA Kadir. 2004. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *Bjog* 111: 734-40.
38. Sharma JB, S Tiwari, N Gulati, S Sharma. 1990. Schmidt's syndrome: a rare cause of puberty menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet* 33: 373-5.
39. Shergill SK, HK Shergill, M Gupta, S Kaur. 2002. Clinicopathological study of hysterectomies. *J Indian Med Assoc* 100: 238-9, 246.
40. Stoffer S. 1968. A gynecologic study of drug addicts. *Am J Obstet Gynecol* 101: 779-783.
41. Werner EJ, TC Abshire, DS Giroux, EL Tucker, EH Broxson. 1992. Relative value of diagnostic studies for von Willebrand disease. *J Pediatr* 121: 34-8.
42. Wilansky DL, B Greisman. 1989. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 160: 673-7.