

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA I  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
Département de Médecine**

**Place du système intra utérin au levonorgestrel  
dans le traitement des ménométrorragies  
fonctionnelles de la femme de plus de 40 ans**

**THESE**

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences  
Médicales**

**Par**

**Fadila MANSEUR**

**Maitre assistante en gynécologie obstétrique  
C.H.U. BLIDA**

**Le 16 Avril 2019**

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA I  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
Département de Médecine**

**Place du système intra utérin au levonorgestrel  
dans le traitement des ménométrorragies  
fonctionnelles de la femme de plus de 40 ans**

**THESE**

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences  
Médicales en Gynécologie-Obstétrique**

**Par**

**Fadila MANSEUR**

**Maitre assistante en Gynécologie Obstétrique  
C.H.U. BLIDA**

Pr .HADJAR Kaci  
Pr .ADJALI Mohamed  
Pr .BELARBI Boumedienne  
Pr .OUKID Mohammed Said  
Pr .DJABRI Yacine

Président  
Examinateur  
Examinateur  
Directeur  
Examinateur

université Alger  
université Alger  
université Tlemcen  
université Blida  
université Annaba

Le 16 Avril 2019

## Remerciements

A mon directeur de thèse et maître, monsieur le professeur M.S, OUKID, pour avoir accepté de diriger ce travail,

Je vous remercie affectueusement pour votre disponibilité, vos précieux conseils et pour avoir réuni toutes les conditions pour que ce travail aboutisse, qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le professeur K. HADJAR qui nous a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et à qui nous exprimons notre profonde gratitude et notre profond respect.

A Messieurs les professeurs M.ADJALI, Y.DJABRI, B, BÉLARBI qui ont accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Je remercie tout particulièrement,

Le docteur A.BOUAMRA et le docteur A, EL KEBOUB du service d'épidémiologie du CHU Blida pour leur collaboration pour l'analyse statistique des données.

Mes collègues et amis du service du CHU Blida.

A tous mes aînés qui m'ont précédé dans le service de gynécologie obstétrique.

A tout le personnel paramédical du service de gynécologie obstétrique du CHU Blida

## **DEDICACES**

A la mémoire de ma mère,

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, tu nous as quitté alors que je venais de terminer mon internat, je t'ai fais la promesse d'aller au bout de tes profonds souhaits. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.

A mon père, qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles. Tu m'as appris à être patiente dans la vie. Que dieu tout puissant te procure santé et longue vie.

A mes frères et sœurs qui m'ont soutenu et qui ont été très patients pour me permettre de réaliser ce travail.

A mes belles sœurs et mes chères nièces et neveux.

## Table des matières

<b>Listing des figures .....</b>	<b>Viii</b>
<b>Listing des tableaux .....</b>	<b>.iX</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>X</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>Xi</b>
<b>Chapitre I : Introduction</b>	
<b>1.1. Problématique et justification du projet.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2. Objectifs de l'étude.....</b>	<b>14</b>
<b>Chapitre II : Rappels</b>	
<b>2.1. Définition.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.1. Ménorragies, Ménométrorragies.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.2. Péri-ménopause.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2. Epidémiologie.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. Physiopathologie.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4. Diagnostic.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5. Traitement.....</b>	<b>30</b>
<b>2.5.1. Traitements non hormonaux .....</b>	<b>30</b>
<b>2.5.2 .Traitements hormonaux .....</b>	<b>32</b>
<b>2.5.2.1. Contraceptifs oraux combinés.....</b>	<b>33</b>
<b>2.5.2.2. Progestatifs oraux .....</b>	<b>34</b>
<b>2.5.2.3. Progestatif injectable .....</b>	<b>34</b>
<b>2.5.2.4. Danazol .....</b>	<b>35</b>
<b>2.5.2.5. Agonistes de la gonadotrophine .....</b>	<b>35</b>
<b>2.5.2.6. Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone : (SPRM) .....</b>	<b>36</b>
<b>2.5.2.7. Système intra-utérin à libération de lévonorgestrel (SIU-LNG).....</b>	<b>36</b>
<b>Chapitre III : Matériel et méthodes</b>	
<b>3.1. Méthodologie .....</b>	<b>47</b>
<b>3.2. Moyens humain et matériels .....</b>	<b>49</b>
<b>Chapitre IV : Résultats.....</b>	<b>59</b>
<b>Chapitre V : Discussion.....</b>	<b>85</b>
<b>Chapitre VI : Commentaires et recommandations .....</b>	<b>96</b>
<b>Chapitre VII : Conclusion.....</b>	<b>101</b>

## LISTING DES FIGURES

- Figure 1 : La coupe menstruelle (Mooncup\*)
- Figure 2 : Pictogramme de Higham et Janson.
- Figure 3 : Formule moléculaire du Lévonorgestrel
- Figure 4 : SIU libérant du Lévonorgestrel.
- Figure 5 : Table gynécologique avec éclairage
- Figure 6 : Boite de mise en place.
- Figure 7 : SIU-LNG
- Figure 8 : Emballage du SIU-LNG
- Figure 9 : Chargement du SIU-LNG
- Figure 10 ; Mise en place du spéculum et désinfection du vagin
- Figure 11 : Préhension du col et hystérometrie
- Figure 12 : Position de la bague
- Figure 13 : Bague de l'inserteur à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col
- Figure 14 : Déploiement des ailes
- Figure 15: SIU en position fundique.
- Figure 16: Libération du SIU du tube d'insertion.
- Figure 17 : Retrait de l'inserteur et section des fils
- Figure 18 : Suivi détaillé de l'étude
- Figure 19: tranche d'age
- Figure 20: Parité
- Figure 21 : Provenance.
- Figure 22 : Profession
- Figure 23 : Poids (IMC)
- Figure 24: Cicatrice utérine
- Figure 25 : Antécédents médicaux
- Figure 26 : Antécédents familiaux.
- Figure 27 : Répartition des patientes selon la sévérité du saignement
- Figure 28 : Pâleur cutanéomuqueuse.
- Figure 29 : Dysménorrhée.
- Figure 30 : Taux d'hémoglobine
- Figure 31 : Épaisseur de l'endomètre
- Figure 32 : Hystérometrie.
- Figure 33 : Répartition de femmes selon le score de Higham sur 24 mois
- Figure 34 : Réduction du score de PSM
- Figure 35: Évolution du score selon IMC
- Figure 36 : Score de PSM selon l'age
- Figure 37: Aménorrhée en fonction de l'age
- Figure 38 : Évolution des taux moyen d'hémoglobine
- Figure 39 :Taux d'hémoglobine en fonction du score de PSM
- Figure 40 : Évolution de la dysménorrhée.

## LISTING DES FIGURES (SUITE)

Figure 41 : Réduction de l'épaisseur de l'endomètre.

Figure 42 : Évolution du poids.

Figure 43: Évolution du poids selon l'IMC initial

Figure 44 : Évolution de bilan biologique.

Figure 45 : Évolution des spotting

Figure 46 : Évolution de la mastodynie

Figure 47 : Évolution des douleurs

Figure 48 : Évolution des effets secondaires

Figure 49 : Comparaison des résultats de l'évolution des PSM dans notre étude et l'étude canadienne.

## LISTING DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Classification PALM-COEIN.
- Tableau 2 : Effets hormonaux sur l'animal des progestatifs les plus utilisés.
- Tableau 3 : Traitements médicaux et chirurgicaux des ménorragies
- Tableau 4 : Examens complémentaires réalisés
- Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques des patientes d'étude
- Tableau 6 : Répartition des patientes en fonction de l'âge
- Tableau 7 : Répartition selon la gestité
- Tableau 8 : Répartition selon la parité
- Tableau 9 : Répartition selon la provenance
- Tableau 10 : Répartition des patientes selon leur statut marital
- Tableau 11 : Répartition des patientes selon la profession
- Tableau 12 : Répartition en fonction de l'IMC
- Tableau 13 : Répartition selon les antécédents gynéco-obstétricaux
- Tableau 14 : Répartition selon les antécédents médicaux
- Tableau 15 : Répartition selon les antécédents familiaux de néoplasie gynécologique
- Tableau 16 : Répartition selon les pertes sanguine menstruelles PSM
- Tableau 17 : Répartition selon la présence de pâleur cutanéomuqueuse :
- Tableau 18 : Répartition selon l'existence des dysménorrhées
- Tableau 19 : Répartition selon la tension artérielle (TA)
- Tableau 20 : Répartition selon le taux d'hémoglobine
- Tableau 21 : Les bilans biologiques
- Tableau 22 : Données de l'échographie trans-vaginale
- Tableau 23 : Épaisseur de l'endomètre à l'échographie
- Tableau 24 : Biopsie de l'endomètre
- Tableau 25 : Résultats histologiques de la biopsie
- Tableau 26 : Résultat de la mammographie
- Tableau 27 : Résultats de l'hystérométrie
- Tableau 28 : les incidents à la pose
- Tableau 29 : Évaluation après une semaine de pose
- Tableau 30, Répartition des patientes selon le score des pertes sanguines menstruelles (PSM) :
- Tableau 31 : PSM dans le sous groupe de femmes à  $IMC \geq 25$  et de poids Normal
- Tableau 32 : Aménorrhée selon l'IMC
- Tableau 33: Évolution de PSM en fonction de l'âge
- Tableau 34 : Aménorrhée à 24 mois selon l'âge
- Tableau 35 : Évolution des taux moyen d'hémoglobine
- Tableau 36: Évolution du taux d'hémoglobine en fonction du PSM
- Tableau 37 : Évolution de l'épaisseur de l'endomètre
- Tableau 38 : Évolution du poids chez les femmes en surpoids et obèses ( $IMC \geq 25$ ) et celles de poids normal
- Tableau 39: Évolution de la TA



## LISTING DES TABLEAUX (SUITE)

Tableau 40: Évolution des paramètres biologiques

Tableau 41 : Évolution des spotting

Tableau 42 : Évolution de la mastodynie

Tableau 43: Évolution des douleurs pelviennes et Dyspareunie

Tableau 44 : Les effets secondaires

Tableau 45 : Étude statistique des différences des moyennes de PSM.

Tableau 46: Comparaison des résultats des effets du SIU dans l'amélioration des dysménorrhées

Tableau 47 : Comparaison des taux d'hémoglobine.

Tableau 48 : Comparaison de l'évolution du taux d'hémoglobine en fonction du PSM

Le tableau 49 : Comparaison entre les l'absence des effets systémique du SIU-LNG dans notre série et la série finlandaise.

Tableau 50 : Comparaison des résultats des spotting

Tableau 51 : Effets secondaires de notre série comparés a la série française

Tableau 52 : Comparaison des résultats de traitement par SIU-LNG de notre étude avec la littérature

## ABREVIATION

ABRT	Avortement
ACR	American College of radiology
AF	Anti fibrinolytique
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AE	Ablation de l'endomètre
AMPR	Acétate de Médroxy Progestérone-Retard
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATCD	Antécédent
CHC	Contraceptif Hormonaux Combinés
COC	Contraception Orale Combinée
DIU	Dispositif Intra Utérin
DO	Densité Optique
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
EE	Etenyl Eostradiol
FDA	(Food and Drug Administration) administration des aliments et des médicaments
FSH	Hormone Folliculostimulante.
FNS	Formule Numération Sanguine .
HNPC	Cancer Colique Hériditaire Sans Polypose
Hb	Hémoglobine
IUE	Incontinence Urinaire d'Effort
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique.
MMAS	Menorrhagia Multi-Attribute Scale
Mm hg	Millimetre mercure
TP	Taux de Prothrombine
TCA	Taux de coagulation activé
MCV	Maladie Cardio-Vasculaire
NET	Noréthistérone
SUA	Saignements Utérins Anormaux
SOPK	Syndrome des Ovaires Poly-kystique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PSM	Pertes Sanguine Menstruelles
QALY	Quality-adjusted life-year (année de vie ajustée en fonction de la qualité)
CNGOF	Collège National des Gynécologue et Obstétricien Français
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
SIU-LNG	Système Intra-utérin au Levonorgestrel
CNGOC	Collège National des Gynécologue et Obstétricien Canadien.
GnRH	Gonadotrophin realeasing hormone (Hormone de liberation des gonadotrophines hypophysaires.
THS	Hormone thyroidostimulante

## Résumé

La ménorragie est un phénomène courant de la santé qui touche près de 1/3 des femmes à un moment de leur vie reproductive, elle est source de détresse et de plainte chez les femmes du monde entier.

Sa prise en charge repose sur plusieurs moyens thérapeutiques, depuis la chirurgie, certes efficace mais invasive aux traitements médicaux moins efficaces, entre les deux se place le SIU-LNG qui s'est révélé plus efficace que les traitements médicaux et mieux toléré que la chirurgie.

Nous avons mené une étude prospective depuis Décembre 2014 jusqu'à juin 2016 sur 82 cas pour évaluer l'efficacité et la tolérance du SIU-LNG dans le traitement des ménométrorragies fonctionnelles de la femme en péri-ménopause âgées de 40 ans et plus.

Au terme de notre étude, il apparait que le SIU-LNG réduit significativement le flux menstruel de ses femmes avec une bonne tolérance et effets secondaires minimes du faite de faible passage systémique du Lévonorgestrel dans le sang.

Le SIU-LNG procure un confort et un bien être satisfaisant aux utilisatrices il a permis d'éviter une hystérectomie chez ces femmes ménorragiques, c'est une thérapeutique non invasive bien tolérée avec peu d'effet secondaire et de complication, c'est un produit validé dans la prise en charge des ménorragies fonctionnelles grâce aux nombreuses études faites de part le monde. Cependant l'évaluation de son impact a long terme, au delà de 5 ans, reste à vérifier.

## Summary

Menorrhagia is a common health phenomenon that affects about one-third of women at some point in their reproductive lives, causing distress and complaint among women around the world.

Its management is based on several therapeutic means, from surgery, certainly effective but invasive to less effective medical treatments, between the two is the SIU-LNG which has proven more effective than medical treatments and better tolerated than surgery

We conducted a prospective study from December 2014 to June 2016 on 82 cases to evaluate the efficacy and safety of the LNG-IUS in the treatment of functional menometrorrhagia in peri-menopausal women aged 40 years and older.

At the end of our study, it appears that the LNG-IUS significantly reduces the menstrual flow of its women with good tolerance and minimal side effects due to low systemic passage of Levonorgestrel in the blood.

The LNG-IUS provides satisfactory comfort and well-being to users It has prevented a hysterectomy in these menorrhagic women, it is a non-invasive therapy well tolerated with little side effect and complication

it is a validated product in the management of functional menorrhagia thanks to the numerous studies made around the world. However, the assessment of its long-term impact, beyond 5 years, remains to be verified.

## ملخص

إن الطمث هو ظاهرة صحية شائعة تصيب حوالي ثلث النساء في مرحلة ما من حياتهن الإنجابية، مما يتسبب في الضيق والشكوى بين النساء في جميع أنحاء العالم.

تعتمد إدارته على العديد من الوسائل العلاجية، بدءًا من الجراحة، وهي بالتأكيد حلول علاجية أقل فاعلية، SIU-LNG الذي اثبت فعاليتها أكثر من العلاجات الطبية وتحملها بشكل أفضل من الجراحة.

أجرينا دراسة استطلاعية من ديسمبر 2014 إلى يونيو 2016 على 82 حالة لتقييم فعالية وسلامة LNG-IUS في علاج الالتهاب الطمثي الوظيفي للنساء في فترة شبه انقطاع الطمث الذين تتراوح أعمارهم بين 40 سنة وما فوق.

في نهاية دراستنا، يبدو أن LNG-IUS يقلل بشكل كبير من تدفق الطمث من النساء وأقل آثار جانبية بسبب انخفاض مرور الجهازين من Levonorgestrel في الدم.

يوفر راحة ورفاهية مرضية للمستخدمين الذي يجعل من الممكن تجنب استئصال الرحم لدى هؤلاء النساء من الطمث، وهو علاج موسع جيدا لتحمل مع أثر جانبي ضئيل المضاعفات، إنه منتج معتمد في إدارة الطمث الوظيفي بفضل الدراسات العديدة التي أجريت في جميع أنحاء العالم. ومع ذلك، فإن تقييم تأثيره على المدى الطويل، بعد 5 سنوات، لا يزال يتعين التحقق منه.

# **CHAPITRE I : INTRODUCTION**

## **Introduction**

Les saignements menstruels abondants ou saignement utérin anormal (SUA) auparavant appelés « ménorragie » et « méno-métrorragie » sont un phénomène courant de la santé qui touche près de 1/3 des femmes à un moment de leur vie reproductive, elle est source de détresse et de plainte chez les femmes du monde entier. [1, 2]

La prise en charge thérapeutique passe avant tout par la recherche d'une étiologie, les SUA peuvent être secondaires à des lésions anatomiques « structurelles » ou non anatomiques « fonctionnelles » ou bien sans causes évidentes « idiopathiques ».

Les saignements utérins fonctionnels, d'une fréquence de 10 à 15% à l'approche de la quarantaine, surviennent sans que des lésions organiques ne soient objectivées. [3]

L'hystérectomie est l'option thérapeutique préférée pour les SUA en raison de son efficacité immédiate et définitive sur le saignement. Cependant, la morbidité et les coûts associés à l'hystérectomie ne peuvent être ignorés. [4,5]

Des moyens thérapeutiques moins invasifs, tel que l'ablation de l'endomètre (AE) ou l'endométréctomie et le système intra utérin au levonorgestrel (SIU-LNG) gagnent en popularité.

Les données de la littérature rapportent que SIU-LNG est particulièrement moins chère et plus efficace que les techniques d'AE de 1<sup>ère</sup> génération. [6], aussi efficace que l'AE de 2<sup>ème</sup> génération et plus efficace et surtout mieux toléré que les moyens médicaux habituels. [7]

Au cours de ses dix dernières années, la plupart des sociétés savantes (NICE, SOGC, AGOC, CNGOF) recommandent l'utilisation du SIU-LNG comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les saignements utérins fonctionnels.

## **1.1. Problématique et justification du projet**

Les « ménorragies » et /ou les « ménométrorragies » renommées par la FIGO « saignement utérin anormal » (SUA) ou plus précisément « saignement utérin abondant » sont une pathologie fréquente de la femme au delà de 40 ans, Sa prévalence est estimée à 25%, elles sont secondaires à des pathologies organiques, iatrogènes ou à des désordres fonctionnels [200]

Les hémorragies fonctionnelles, sont un diagnostic d'exclusion d'une fréquence de 10 à 15% des ménométrorragies à l'approche de la quarantaine. En effet l'amélioration des techniques de diagnostic a réduit le nombre de ménométrorragies imputées à une origine fonctionnelle, en augmentant celles dues à des lésions organiques de petite taille méconnues auparavant [201, 202].

Si le traitement des saignements utérins d'origine organique est bien établi et d'ordre chirurgical, la prise en charge thérapeutique des saignements fonctionnels, par contre, est polymorphe. Plusieurs classes thérapeutiques sont proposées.

Entre traitement médical (COC, progestatifs, AINS, anti fibrinolytiques) avec efficacité variant d'un produit à un autre [203]; L'hystérectomie qui a été considérée pendant longtemps comme le traitement de référence des ménométrorragies, même d'origine fonctionnelle mais avec une morbidité non négligeable.[186] ; et les techniques conservatrices (curetage, endométréctomie de 1<sup>ere</sup> ou de 2<sup>nd</sup> génération) avec une efficacité et un taux de récurrence variable d'une technique à une autre et des taux de complications de 4 à 7 % pour l'endométréctomie [195].

Le SIU-LNG est venu enrichir l'arsenal thérapeutique des ménométrorragies fonctionnelles avec une efficacité allant de 71 à 96%.La réduction significative des ménorragies, l'augmentation du taux d'hémoglobine et du taux sérique de ferritine a des grandes implications sur la santé des femmes en particulier dans les pays en développement.[166,203]

Plusieurs essais comparatifs ont confirmés la supériorité du SIU-LNG sur le traitement chirurgical, qu'il soit radical ou conservateur, de point de vue cout et innocuité, et sa supériorité sur le traitement médical de point de vue efficacité, cout et innocuité avec meilleure tolérance et meilleure observance. [204].

Le taux d'hystérectomie pour échec du traitement est significativement plus bas avec le S.I.U-LNG qu'avec le traitement médical classique [205]

En conséquence Le SIU-LNG est recommandé par plusieurs sociétés savantes de part le monde entier dans cette indication chez les femmes de différents âges (en dehors de l'adolescente). Il s'est imposé comme une alternative intéressante à l'hystérectomie dans le traitement des ménométrorragies fonctionnelles.

Mais il se trouve que la plus part de ses essais ont été menés dans des pays occidentaux (Europe du nord , Canada États Unis ) hormis une étude faite en Égypte en 2011 et une en

Inde en 2016, et elles ont portées sur des populations de femmes dont la tranche d'âge est souvent très large, et le statut pré-ménopausique non pris en compte.

C'est pour cela que nous sommes posés les questions suivantes :

- Qu'en est-il de son efficacité et de son innocuité chez la femme de plus de 40 ans en péri-ménopause ?
- Quelle est sa place et ses résultats dans notre population algérienne,

Nous nous proposons de répondre à ces questions par la réalisation d'une étude prospective au niveau du CHU Blida.

## **1.2. Objectifs de l'étude**

### **1.2.1. Objectif principal :**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité du SIU-LNG sur les ménométrorragies fonctionnelles chez la femme de plus de 40 ans.

### **2.2. Objectifs secondaires :**

- Evaluer l'acceptabilité du SIU-LNG chez ces patientes.
- Evaluer ses accidents, incidents et ses effets secondaires.

## **CHAPITRE II : RAPPELS**



## 2.1. Définitions

### 2.1.1. Ménorragies, Ménométrorragies :

La ménorragie est définie comme étant une perte de sang total de 80ml ou plus par menstruation.[8] ce seuil de 80ml est retenu par les auteurs à partir des travaux de HALLBERG en 1964 confirmé par JENESSEN en 1997 qui avaient constaté que le risque d'anémie ,définie par un taux d'hémoglobine (Hb) < 12 gr/ml , augmente avec l'importance des pertes sanguines.

Ce risque est de 67 % quand la perte menstruelle est > 80 ml, contre 24% quand la perte menstruelle est ≤ 80ml.

Les métrorragies sont des saignements survenant dans l'intervalle des cycles en dehors de toute menstruation. [9]

Les ménométrorragies ne sont que la conjonction des deux traduisant des saignements prolongés dans le cycle. [9]

La littérature internationale est très confuse dans l'utilisation de la terminologie des menstruations anormales; Autant il est facile de définir les métrorragies autant il a toujours été difficile de distinguer les ménorragies des règles normaux. [10]. En effet le terme « menorrhagia » est utilisé de manière universelle pour décrire des menstruations prolongées ou excessives en terme de flux [11] Pour la plupart des auteurs, il s'agit d'un symptôme, mais pour certains notamment aux états unis d'Amérique, il peut être utilisé comme diagnostic. [10]

Devant ces disparités lexicales, l'incohérence et l'ambiguïté concernant les définitions réelles de la normalité et du saignement utérin anormal. [12] la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) a mis en place un groupe de travail sur les troubles menstruels. Des révisions de la terminologie ont été publiées pour la première fois en 2007, suivies des mises à jour de 2011 et 2018.

La FIGO définit d'abord les saignements utérins anormaux (SUA) "Abnormal Uterine Bleeding" (AUB) puis donne l'acronyme PALM-COEIN pour les étiologies courantes.

[13]. (voire chapitre " diagnostic étiologique")

Le groupe de travail sur les troubles menstruels de la FIGO a proposé d'abandonner certains termes relatifs aux perturbations menstruelles, qui sont controversés, confus et mal définis, et préconise d'utiliser le terme de "High Menstrual Bleeding" (HMB) pour désigner le saignement menstruel abondant. Un grand nombre de ces termes qui incluent des mots anglais avec des racines latines et grecques, "menorrhagia», "metrorrhagia", "polyménorrhée" ne sont plus recommandés même s'ils restent fréquents dans de nombreuses publications scientifiques [14]

### 2.1.2. Péri-ménopause :

- **Définition et épidémiologie de la péri-ménopause :**

La péri ménopause, période de durée variable qui précède la ménopause physiologique, correspond à la baisse progressive mais inéluctable de la fonction exocrine ovarienne (les ovulations sont de plus en plus rares), alors que la fonction endocrine persiste mais de manière incomplète et dissociée. [15]

Pour l'OMS, elle « débute lorsque apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques qui annoncent la survenue de la ménopause ; elle se termine une année, au moins, après les dernières règles ».

En se basant sur la survenue des premiers troubles du cycle, l'âge médian de survenue de la péri-ménopause se situe à 45,5 ans. Seules 5 % des femmes entreraient en péri-ménopause avant 39 ans et 5 % après 51 ans [16]. La durée moyenne de la péri-ménopause serait de 4 à 5 ans avec des écarts très importants, caractérisée par des divers degrés de changements somatiques et psychologiques reflétant l'évolution du cycle ovarien. [17]

- **Physiopathologie et symptomatologie de la péri ménopause**

L'irrégularité du cycle menstruel marque le début de la transition ménopausique chez la plupart des femmes. Habituellement, vers le milieu de la quarantaine, la durée du cycle peut d'abord se raccourcir puis s'allonger progressivement à l'approche de la ménopause avérée [17,18]

Cette irrégularité semble correspondre aux variations des taux d'œstrogènes, qui sont principalement la conséquence de la diminution du nombre de follicules ovariens [19]

La péri ménopause se décompose en deux phases symptomatiques de durée variable.

- a. Cycles menstruels d'abord réguliers, puis raccourcis avec syndrome d'hyperestrogénie prédominant :

Ce premier stade de la péri ménopause correspond, sur le plan physiopathologique, à une altération des phénomènes de recrutement et de dominance folliculaires secondaire à la diminution qualitative et quantitative du stock folliculaire ovarien [20]. Du fait de la diminution de ce stock et d'une moindre capacité des cellules de la granulosa à répondre à la FSH, la production d'inhibine B par les cellules de la granulosa va diminuer progressivement, avec une nette décroissance à partir de 40 ans [21]. Il s'en suit une augmentation de la libération de FSH et notamment une élévation de son pic inter cyclique [22-24].

Ce phénomène aboutit à deux conséquences:

- la première est une maturation folliculaire accélérée et exagérée (phénomène de maturation multi folliculaire dénommé « syndrome d'hyperstimulation endogène» provoquant progressivement un raccourcissement du cycle menstruel aux dépens de la phase folliculaire [25,26]
- la seconde est une élévation de l'estradiolémie en phases pré ovulatoire et lutéale, liée avant tout au phénomène de maturation multi folliculaire, mais également à une

augmentation de l'activité catalytique de l'aromatase, dans les cellules de la granulosa, sous l'effet des taux croissants de FSH [27]

Cette hyperestrogénie va favoriser l'apparition, voire aggraver, les pathologies gynécologiques estrogéno-dépendantes [28] :

- L'hyperplasie endométriale simple, sans atypies cellulaires, responsable de méno-métrorragies. Cette étiologie fonctionnelle reste la cause la plus fréquente de saignements génitaux, mais, même dans ce contexte hormonal, il s'agit d'un diagnostic d'élimination),
- L'adénomyose et l'endométriome ;
- les fibromyomes utérins ;
- les mastopathies bénignes,
- Syndrome prémenstruel (SPM) : mastodynies, pesanteur pelvienne, prise de poids par rétention hydro sodée , troubles neurovégétatifs divers (troubles du transit, nausées, asthénie, malaises...), et troubles du comportement avec prédominance des symptômes anxieux (angoisse, irritabilité et agressivité). [20, 24, 28].

De plus, les ovulations deviennent de moins bonne qualité, et le corps jaune qui en résulte est incapable de sécréter suffisamment de progestérone. En effet, il a été retrouvé une baisse modérée mais significative et progressive des taux des catabolites urinaires de la progestérone (prégnandiol) au cours de la péri ménopause [29] Réalisant une insuffisance lutéale relative [30]

#### **b. Irrégularités menstruelles :**

Au fur et à mesure du vieillissement ovarien, à l'approche du seuil critique du nombre de follicules, ceux-ci deviennent de plus en plus résistants aux gonadotrophines [31]. Cette résistance varie d'un follicule à un autre ; alors que certains n'ont plus la capacité de répondre à la FSH, d'autres ont conservé une « fenêtre » de sensibilité à la FSH [32]. Ainsi, la longueur des cycles va devenir variable selon qu'il y a ou non maturation folliculaire terminale [33].

La variation du cycle menstruel est résumée par L'étude, intitulée SEATTLE MIDLIFE WOMEN'S HEALTH STUDY en trois étapes distinctes de la transition vers la ménopause : [31]

- Le début de la transition : les cycles menstruels sont réguliers mais on remarque des changements de la durée ou de la quantité des pertes menstruelles.
- Le milieu de la transition : début de l'irrégularité du cycle menstruel, mais sans absence des menstruations
- La fin de la transition : absence occasionnelle de pertes sanguines, avec des règles pouvant s'espacer de deux mois ou plus.

Plusieurs types de changements sont constatés, comme par exemple, une progression régulière d'une étape à l'autre, une absence d'étapes et une alternance d'une étape à l'autre [34].

Les saignements utérins anormaux (SUA) sont un problème gynécologique courant dans ce groupe d'âge. Le schéma de saignement dans la fréquence, la durée et l'ampleur diffère de celui observé pendant un cycle menstruel normal ou après la ménopause [35,36]. Il comprend à la fois des saignements utérins anormaux fonctionnels et des saignements de causes structurelles ou organiques.

## **2.2 .Épidémiologie :**

Les travaux de HALLBERG de 1966 confirmés par JENSSEN en 1997 [37,38] définissent les ménorragies par une perte de plus de 80 ml par menstruation, engendrant une prévalence de 11.4 % à 13.2 % dans la population et augmente avec l'âge ; seul l'âge est retrouvé comme facteur de risque ce qui donne une incidence de, 4,7 % chez les 19-25 ans ; 8,3% chez les 26-30 ans; 15,2% chez les 31-35 ans 24,5% chez les 36-40 ans et 25% chez les plus de 41 ans [38]. La détermination de la prévalence exacte est rendue difficile par le fait que le diagnostic peut être subjectif et / ou objectif selon les auteurs, d'une part, et d'autre part, par le fait que beaucoup de femmes ne consultent pas pour ce symptôme [39], mais elle reste un motif de plainte prédominant et représente 10-20% des consultations en gynécologie [40,41].

Chez un tiers de ces femmes seulement, une pathologie sous-jacente est retrouvée comme étant à l'origine du SUA. [42]

Les saignements menstruels excessifs épuisent les réserves en fer et diminuent le taux circulant en fer disponible, au fil du temps, conduisant à une carence, et finalement à une anémie ferriprive [43,44].

Les saignements menstruels excessifs interfèrent nettement avec les activités quotidiennes et nuisent à la qualité de vie des femmes, elles entraînent un absentéisme important au travail et créent un lourd fardeau en termes de coût financier pour les femmes et les ressources des soins de santé pour la société [39, 45-48].

Certaines différences socioculturelles ont été retrouvées chez ces plaignantes, en effet se sont les patientes à bas niveau socio-économique, en chômage, et en détresse psychologique qui consultent le plus. [49,50]

## **2.3. Physiopathologie :**

En l'absence de pathologie organique endométriale ou myométriale, de facteur iatrogène (pilule, DIU, tamoxifène...) ou général (coagulopathie, ...) on peut distinguer 3 types de mécanismes physiopathologiques.

### **1- Une stimulation hormonale inadéquate :**

Est le mécanisme le plus fréquemment retrouvé. La stimulation oestrogénique excessive associée à une stimulation progestative insuffisante est responsable d'une augmentation des concentrations en récepteurs à l'œstradiol dont il a été montré qu'elle était corrélée positivement à une augmentation du volume menstruel.

## **2- Une réponse endométriale anormale :**

Est un mécanisme théorique difficile à prouver et à traiter.

## **3- Une anomalie d'autres facteurs locaux :**

Comme les systèmes enzymatiques, les prostaglandines, ou divers facteurs de la coagulation et/ou une augmentation de l'activité fibrinolytique [47] Les hémorragies fonctionnelles peuvent être ovulatoires ou anovulatoires.

### **a. Anovulatoire :**

Les méno-métrorragies sont liées à un dysfonctionnement endométrial secondaire à une stimulation oestrogénique non compensée [51]

Chez les patientes présentant des cycles anovulatoires, les mécanismes en cause sont d'origine systémique et les saignements sont habituellement irréguliers (non prévisibles). L'anovulation est à l'origine d'une hyper œstrogénie qui va favoriser le développement d'une hyperplasie endométriale[52]. Les causes de cette anovulation sont variables et nombreuses, le syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK) étant probablement l'entité le plus fréquemment à l'origine de ces anomalies [53]. Mais aussi la période de la peri-ménopause.

### **b. Ovulatoire :**

Dans ce cas le saignement fonctionnel est habituellement régulier et il existe une anomalie de l'hémostase endométriale locale pouvant être liée à un dysfonctionnement des différents systèmes biologiques impliqués dans la régulation du saignement menstruel.

Il a été montré en particulier que le ratio PG-F2 alpha/PG-E2 était abaissé et le niveau des PG-12 élevé chez les femmes présentant des ménorragies [54.55], il existe également un phénomène d'augmentation de la fibrinolyse locale.

La réponse endométriale peut être perturbée au niveau des systèmes enzymatiques, des agents fibrinolytiques ou des facteurs de croissances.

Les hémorragies fonctionnelles ovulatoires sont redéfinies par le terme « idiopathiques »

## **2.4. Diagnostic**

### **2.4.1 Diagnostic positif :**

Le diagnostic positif du saignement menstruel abondant fonctionnel est difficile, 3 points sont à soulever :

#### **- 1<sup>er</sup> point : Estimation de la quantité du saignement menstruel :**

Bien qu'elle est scientifiquement définie comme la perte de plus de 80 ml de sang par cycle, elle est rarement mesurée en pratique clinique et reste subjective car l'appréciation de volume par les femmes est difficile [56]

Chez 35% à 60% des femmes qui se plaignent de saignement abondant ont en réalité des pertes de moins de 80 ml, inversement de nombreuses femmes ayant une perte de sang élevée objectivement démontrée ne le signalent pas. [43]

- **Mesure objective de la perte du sang menstruelle :**

Les méthodes existantes pour mesurer la perte du sang menstruelle, peuvent être divisées en trois groupes.

- Mesure de poids : le poids des vêtements hygiéniques est déterminé avant et après utilisation. Cette méthode est abandonnée puisque l'on sait que le pourcentage de contribution du sang aux pertes menstruelles totales varie grandement d'un individu à l'autre.[57,58]

- Méthodes radio-isotopiques: les cellules marquées par les isotopes  $^{59}\text{Fe}$  et  $^{51}\text{Cr}$  dans les vêtements hygiéniques usés sont détectées et comparées au sang veineux. Ces méthodes sont laborieuses, invasives et leur précision n'a pas été décrite.

- Méthodes spectrophotométriques : les densités optiques (DO) d'un composant des globules rouges sont évaluées dans des extraits d'usage sanitaire souillés et comparées à la DO des échantillons de sang veineux. Plusieurs méthodes ont été décrites dont la méthode d'hématine alcaline qui est la plus utilisée. [59,60]

La méthode de l'hématine alcaline a été décrite pour la première fois en 1942 en tant que méthode de détermination des concentrations d'hémoglobine par Clegg et King Cette méthode, qui était utilisée pour décrire la perte de sang menstruelle en 1964 par Hallberg et Nilsson utilise des serviettes menstruelles ou des tampons qui sont collectés pendant les règles, puis trempés dans de l'hydroxyde de sodium à 5% cela convertit l'hémoglobine en hématine alcaline, ce qui entraîne des changements caractéristiques dans la couleur de la solution.[61,62] En parallèle un échantillon veineux du sang de la femme est incubé, la perte de sang totale peut ensuite être calculée par spectrométrie.

Des études de diagnostic sur la fiabilité de cette méthode ont montrées des taux de récupération de sang de 95–105% des quantités de sang total. Cette méthode repose sur l'absorption de toutes les pertes de sang menstruelle sur des électrodes. Toute perte de sang superficielle au moment de la menstruation ne sera pas enregistrée. [63-66]

Cette méthode a été initialement développée à être utilisée sur des produits d'hygiène féminine à base de coton. Les serviettes contenant des polymères super absorbants (ultra-minces), qui sont plus efficaces pour limiter les pertes menstruelles, libèrent de l'hémoglobine de manière non fiable, l'incubation pendant une nuit de ces serviettes et tampons dans de l'hydroxyde de sodium avant analyse c'est avérée nécessaire pour extraire toute l'hémoglobine. [67]

La technique de l'hématine alcaline est considérée comme le gold standard dans l'évaluation de la perte du sang menstruelle, cependant elle reste coûteuse et laborieuse et ne convient pas pour une utilisation clinique de routine. [8]

Une autre méthode de collecte du flux sanguin menstruel est la coupe menstruelle ou Gynaeseal. C'est un dispositif en latex, sous forme de diaphragme placé au fond du vagin pour collecter le sang menstruel. (Figure 1)

L'évaluation de la coupe menstruelle a révélé qu'une proportion importante des femmes trouve son utilisation inacceptable. Des études ont également montrée que la collecte de sang menstruel par cette technique était inexacte en raison d'une fuite de sang, ce qui peut également poser problème lorsque les patientes changent un article d'hygiène. [68,69] Mais il n'y a pas encore d'études publiées pour évaluer cette méthode chez les femmes menorrhagiques.



**Figure 1 : La coupe menstruelle (Mooncup)**

- **Mesure subjective de la perte de sang menstruelle :**

Afin d'améliorer l'exactitude de la quantité des pertes de sang, des techniques d'évaluation visuelle ont été développées. Ces méthodes utilisent des images illustrant différentes quantités de pertes de sang menstruelles afin de faciliter à la femme son auto-évaluation. Le tableau d'évaluation des pertes de sang illustrées "The pictorial blood loss assessment chart" (PBAC) est une évaluation semi-quantitative consistant à comparer les taches observées sur des articles d'hygiène normalisés à des diagrammes donnés. [70]

C'est une méthode plus pratique pour évaluer la perte de sang menstruelle car elle prend en compte le nombre d'articles d'hygiène utilisés et de degrés de la coloration, qui sont à leur tour convertis en score. Cette technique est maintenant plus largement utilisée que la méthode de l'hématine alcaline, bien que la corrélation entre la perte de sang mesurée réelle et le score de PBAC ait été remis en question. [71]

Une alternative au diagramme PBAC a été décrite en 2001, en utilisant un pictogramme menstruel [66]. Les auteurs visaient à prendre en compte les pertes de sang non menstruelles. Ce pictogramme utilise des images représentant des niveaux de coloration des différents types de produits (de jour ou de nuit) et de leur taille relative en tenant compte des différentes propriétés d'absorption de ces produits.

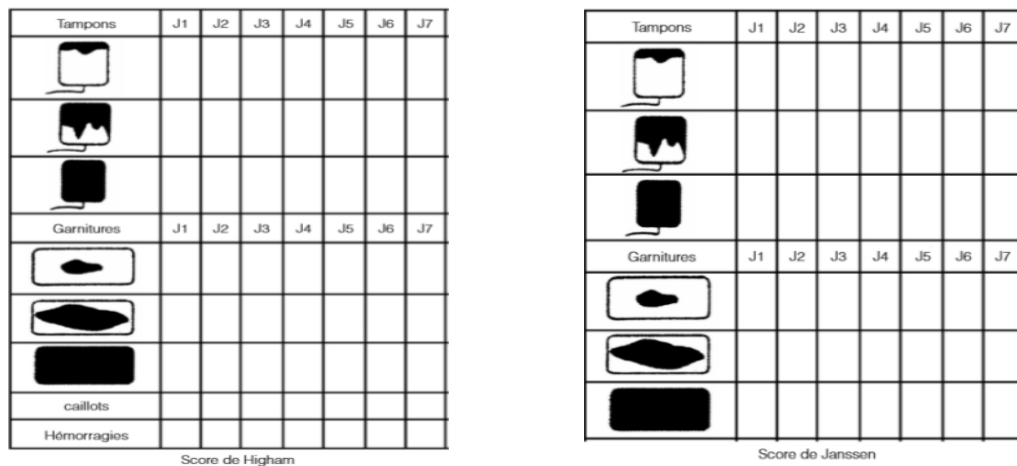
Cette méthode indirecte qui est similaire à la PBAC, nécessite en outre l'appréciation des femmes sur l'imbibition de la serviette ou du tampon et toute autre perte de sang. [67]

Higham et Janssen ont développé des pictogrammes menstruels afin de déterminer quelles patientes étaient ménorragiques avec une définition de perte sanguine menstruelle supérieure à 80 ml.[73-76] Ces méthodes semi-quantitatives sont basées sur le nombre de tampons ou de serviettes hygiéniques utilisées pendant les règles ainsi que sur leur imprégnation.

Pour le score de Higham, chaque change est noté de manière prospective sur le pictogramme ainsi que les caillots et les épisodes hémorragiques majeurs. A la fin des menstruations, il suffit d'additionner les points pour obtenir le score. Higham retrouve une sensibilité de 86% chez les patientes et leur médecin avec un score de 100 pour prédire une perte sanguine menstruelle de plus de 80 ml. Ce même score à 100 présente une spécificité de 89% lorsqu'il est rempli par les patientes et de 81% par le gynécologue. L'utilisation de ce pictogramme est donc reproductible.

Les valeurs diagnostiques d'un score de Higham supérieur à 100 pour une perte sanguine menstruelle supérieure à 80 ml étaient: 97%, pour la sensibilité, 75%, pour la spécificité, 62% pour la valeur prédictive positive et 60% pour la valeur prédictive négative.

Le pictogramme développé par Janssen est plus simple et ne prend pas en compte l'émission de caillots et les épisodes de débordement. Les tampons et serviettes sont, comme dans le score de Higham, représentés en peu, modérément ou fortement souillés. Les facteurs multiplicateurs permettant d'obtenir le score sont de 1 pour peu souillé, 5 pour moyennement souillé, de 10 pour très souillé quand il s'agit de tampons et de 20 quand il s'agit de serviettes hygiéniques. [74,76] (Figure 2)



**Figure 2 : Pictogramme de Higham et Janson.**

**- 2<sup>nd</sup> point : Estimation de la gravité des saignements menstruels abondants :**

Les estimations subjectives de la perte de sang menstruel ne correspondent pas bien aux mesures objectives et plus de la moitié des femmes se voient proposer une thérapeutique,



parfois lourde, pour un saignement qui réellement ne dépasse pas les 80 ml par cycle. En pratique clinique, les évaluations quantitatives ont prouvé leur impraticabilité. [71, 77,78]

Les professionnels de santé estiment que la quantification précise de la perte de sang menstruel est une mesure moins utile que l'impact sur la qualité de vie des femmes. Il s'avère donc nécessaire d'inclure d'autres paramètres pour évaluer la gravité du saignement.

L'impact du saignement est classiquement mesuré au moyen d'un certain nombre de paramètres d'évaluation de qualité de vie ; le questionnaire abrégé – 36 (SF-36) du profil sanitaire de Nottingham est généralement une mesure bien validée utilisée pour évaluer la qualité de vie liée à la santé et comprend des éléments sur la perception de la santé (santé générale, fonction physique, état physique, état émotionnel, état mental, état social, vitalité, douleur.....). [79] Mais certaines questions sont inappropriées pour ces femmes. L'échelle multi-attributs de la ménorragie "Menorrhagia Multi-Attribute Scale" (MMAS), basée sur un questionnaire sur la qualité de vie mis au point pour les femmes atteintes du HMB [80].

Cet outil diffère du questionnaire 36 (SF-36), car il s'intéresse spécifiquement aux problèmes de qualité de vie liés aux saignements menstruels abondants (HMB).

Après des entretiens avec des femmes présentant des (HMB) différents domaines ont été évalués en fonction de leur importance perçue. Ces domaines inclus; difficultés pratiques, vie sociale, santé psychologique, santé physique et bien-être, et travail / routine quotidienne et vie familiale / relations. Pour chacun de ces domaines, il est demandé aux femmes de cocher une réponse qui leur convient le mieux. À partir de leurs réponses, un score est calculé avec une échelle de 0 à 100.

Le MMAS a été validé par une étude dans le cadre de l'essai ECLIPSE [81].

### - 3ème point : Le diagnostic des saignements fonctionnels :

Est un diagnostic d'exclusion et mérite une stratégie suffisamment fiable et reproductible pour éliminer toutes les autres causes et permettre un traitement adapté.

Après avoir interrogé, examiné la patiente et éliminé une pathologie cervico-vaginale, il faut rechercher une étiologie endo-utérine à ces saignements.

#### 2.4.2. Diagnostic étiologique et différentiel :

Le terme de saignement utérin anormal (SUA) ou "Abnormal Uterine Bleeding" (AUB) adopté par la FIGO est un terme qui inclut plusieurs symptômes cliniques et exclue en même temps les saignements provenant du col de l'utérus ou du tractus génital inférieur.[81] Il y a donc trois causes majeures de saignements utérins anormaux : les causes organiques, iatrogènes, ou fonctionnelles.

Le système de classification des causes des saignements utérin anormaux mis en place, en février 2011 par la FIGO et nommé en fonction de l'acronyme PALM-COEIN, compte neuf catégories principales (Tableau 1).

La première partie, PALM, décrit les problèmes structurels ou «organiques». La deuxième partie, COEI, décrit des problèmes non structurels Le N signifie "non classifié par ailleurs".

Ce consensus de spécialistes internationaux issu du Menstruel Disorders Working Group de la FIGO a proposé ce système de classification standardisé des saignements utérins anormaux (SUA) en vue de faciliter une meilleure compréhension des subtilités de cette entité clinique [14].

Cette classification permet la caractérisation de plus d'une étiologie chez les mêmes patientes. Le coté PALM de la classification traite des causes structurelles qui pourraient être évaluées et diagnostiquées par imagerie et/ou biopsie. Le coté COEIN permet la prise en considération des troubles médicaux sous-jacents qui pourraient donner lieu aux saignements utérin anormaux.

Dans le système FIGO de 2018, le (SUA) secondaire aux anticoagulants a été transféré de la catégorie coagulopathie à la catégorie iatrogène.

Les SUA non classées par ailleurs contiennent des étiologies rares, comprenant des malformations artério-veineuses (MAV), une hyperplasie du myomètre et une endométrite chronique.[82]

**Tableau 1 : Classification PALM-COEIN.**

Causes structurelles	Causes non structurelles
- Polype.	- Coagulopathie.
- Adénomyose.	- Dysfonction Ovulatoire.
- Leiomyomes.	- Endométriale
- Malignité et Hyperplasie	(trouble de l'hémostase endométriale).
	- Iatrogène
	- Non classés (endométrites chronique, malformations artério-veineuses

Les femmes qui étaient auparavant considérées comme présentant une méno métrorragie fonctionnelles peuvent avoir, un trouble de l'ovulation et/ou un trouble endométrial primaire.

Les saignements utérins anormaux peuvent également être divisés en aiguë et chronique. SUA aigu est un saignement excessif qui nécessite une intervention immédiate pour éviter toute perte de sang supplémentaire. Un SUA aiguë peut survenir seule ou en superposition à une SUA chronique, ce qui correspond à des irrégularités des saignements menstruels au cours de la plupart des six mois précédents. [81]Après exclusion des lésions anatomiques (PALM [Polypes, Adénomyose, Léiomyome, tumeurs Malignes]) et des désordres non anatomiques (COEIN [Coagulopathie, dysfonctionnement Ovulatoire, Endométrial, Iatrogénique, Non classé]), Le diagnostic de (SUA) idiopathique peut être retenu le diagnostic de SUA fonctionnel peut être retenu après exclusion de cause iatrogène et de coagulopathie de la classe COEIN [82]

### **2.4.3. Démarche diagnostic :**

#### **2.4.3.1. L'interrogatoire :**

Il doit s'attacher à faire le diagnostic de ménorragie en s'aidant de pictogrammes mensuels (le pictogramme de Higham et Janssen, étant le plus utilisé Figure.3). Les pictogrammes permettent une évaluation objective simple et reproductible des pertes sanguines menstruelles et peuvent être utilisés dans le suivi des patientes et dans l'évaluation des traitements. Un score supérieur à 100 a une sensibilité de 86% pour prédire une perte sanguine menstruelle de plus de 80 ml [74] et indique donc la poursuite des explorations.

- La recherche des signes d'anémie peut aider au diagnostic : 66% des femmes ayant une perte sanguine menstruelle supérieure à 80 ml ont des signes d'anémie.[37]
- L'interrogatoire doit rechercher des signes pouvant orienter vers une anomalie de l'hémostase, en particulier la maladie de Willebrand de type 1. [9-11] ce qui permet d'identifier les patientes nécessitant une exploration de l'hémostase avec une sensibilité allant de 69 à 95%. L'association interrogatoire et pictogramme mensuel permettrait de dépister les patientes ayant un trouble de l'hémostase avec une sensibilité de 95%. [83]
- L'éventualité d'une grossesse, les antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie doivent être recherchés. En effet, l'insuffisance thyroïdienne est la pathologie hormonale la plus fréquente dans la population générale et peut être à l'origine de méno métorragies avec une prévalence de 13,2 % à 22 % Le mécanisme des ménorragies en cas d'hypothyroïdie serait lié à un trouble de coagulation.[84 - 86]

Au total :

L'interrogatoire aide au diagnostic de ménorragies grâce à l'utilisation de pictogramme mensuel, de la recherche des signes d'anémie, de signe de dysthyroïdie et de trouble de l'hémostase.

#### **2.4.3.2. Examen clinique :**

- La pertinence de l'examen clinique pour déterminer le volume utérin ou la présence de masse latéro utérine n'a pas été évaluée dans la littérature en outre l'examen clinique est peu performant pour l'évaluation de la pathologie endocavitaire. Ses informations sont également limitées chez les patientes obèses.
- Le toucher vaginal vessie vide et la mise en place d'un spéculum pour examiner la filière cervico-vaginale est un pré requis chez toute patiente consultant pour des méno métorragies. Cet examen clinique va permettre d'orienter la prise en charge en cas de lésion vaginale ou cervicale évidente.
- Un frottis cervico-vaginal sera réalisé, voire une colposcopie avec biopsie en fonction des résultats du frottis.

Au total :

Un examen clinique avec toucher vaginal, mise en place d'un spéculum et réalisation d'un frottis cervico-vaginal, doivent être réalisés de première intention.

L'absence de signe d'anémie, un pictogramme normal et un examen clinique normal autorisant à ne pas embrayer sur une exploration diagnostique.

#### **2.4.3.3. Examens biologiques :**

- En fonction de l'interrogatoire, la recherche d'une grossesse par un dosage d'HCG doit facilement être réalisée.
- Tout saignement chronique induit une perte de fer pouvant entraîner une anémie microcytaire arégénérative. Un taux bas d'hémoglobine serait prédictif de ménorragies avec une sensibilité de 43 %, une spécificité de 94 % d'après Janssen [74]. Il paraît donc licite de demander une numération globulaire à la recherche d'une anémie par carence martiale dans un but diagnostique et pour juger de la gravité des troubles.
- Le dosage de la ferritine est l'examen biologique le plus pertinent pour objectiver une carence en fer. Mais il n'a pas été démontré de bénéfice à traiter des patientes avec un taux bas de ferritine tant qu'il n'y a pas d'anémie. [87]
- La recherche d'anomalie de l'hémostase doit être ciblée et non pas systématique en cas de ménorragies sans cause organique retrouvée. Par contre une numération plaquettaire doit être associée à la numérotation globulaire afin d'éliminer une thrombopénie et en particulier le purpura thrombopénique idiopathique.
- Devant des ménorragies existant depuis l'adolescence et avec un interrogatoire pouvant faire évoquer une maladie de l'hémostase, il faut réaliser un TP et un TCA. Étant donné la prévalence élevée de la maladie de Willebrand chez les patientes avec ménorragies (en moyenne 10 %), en cas d'anémie et de signes évocateurs de troubles de l'hémostase primaire, une exploration spécifique de la maladie de Willbrand semble indiquée, d'autant que les ménorragies existent depuis l'adolescence [88]. Ces recherches doivent être réalisées dans des laboratoires spécifiques.
- Les études épidémiologiques n'ont retrouvé aucun lien entre le bilan hormonal et les ménorragies [89]. Un bilan hormonal n'a pas à être demandé dans le cadre de l'exploration des ménorragies.

Au total :

Une formule de numération sanguine (FNS) doit être effectuée chez toutes les femmes atteintes de ménorragie

Le dépistage des troubles de la coagulation (par exemple maladie de Von Willebrand) doit être envisagé chez les femmes présentant des saignements abondants depuis la ménarche et ayant des antécédents personnels ou familiaux suggérant un trouble de la coagulation

Une ferritinémie ne doit pas être effectuée systématiquement

Les bilans hormonaux ne doivent pas être effectués chez les femmes hémorragiques

Les tests thyroïdiens ne doivent être effectués qu'en présence d'autres signes et symptômes thyroïdiens [22]

#### **2.4.3.4. Examens radiologiques :**

Les moyens d'exploration para clinique de la cavité utérine ont pendant longtemps été limités à l'hystérosalpingographie et à l'histologie (biopsie d'endomètre à l'aveugle ou au curetage biopsique). Depuis quelques années le champ des investigations s'est élargi notamment avec le développement de l'échographie endovaginale de l'hystérosonographie, de l'hystérocopie et de l'IRM. [90]

##### **a. Place de l'échographie dans les troubles menstruels :**

Une revue de la littérature avec méta-analyse comparant les ultrasons, l'hystérosonographie et l'hystérocopie dans le diagnostic de pathologie endocavitaire, chez les femmes présentant des ménométrorragies en pré ménopause, a repris 19 études et a conclu que ces moyens ont des performances très variables en fonction des auteurs [82]

Pour l'échographie trans-vaginale dix études ont été identifiées qui rapportent, une sensibilité comprise entre 48 et 100% et une spécificité entre 12 et 100%.

Pour l'hystérosonographie onze études identifiées, et rapportent une sensibilité comprise entre 85 et 100% et une spécificité entre 50 et 100%.

Pour l'hystérocopie trois études rapportent, une sensibilité comprise entre 90 et 97% et une spécificité entre 62 et 93%.

Une autre méta-analyse incluant 683 femmes entreprise au Royaume-Uni a comparé l'imagerie à la biopsie de l'endomètre dans le diagnostic d'une pathologie endocavitaire dans une population de SUA. L'échographie et l'hystérocopie ont été examinés sur un même pied d'égalité. L'étude a révélé que l'échographie était performante dans 88% des cas, contre 77% pour l'hystérocopie.

L'étude a également révélé que les ultrasons identifiaient plus de fibromes utérins que l'hystérocopie (94 contre 39) mais moins de polypes (17 contre 37). La précision de l'échographie pour l'identification du cancer de l'endomètre a été calculée: la sensibilité était de 66,7%, la spécificité de 55,7%, la VPP de 6,9% et la VPN de 97%.

En termes d'acceptabilité, 11% des femmes ont trouvé l'échographie «désagréable» contre 27% pour l'hystérocopie et 29% pour la biopsie. L'étude a conclu que l'échographie présentait à la fois des avantages et des inconvénients par rapport à l'hystérocopie. [91]

##### **b. L'Hystérosonographie :**

Une revue de la littérature sur la performance de l'hystérosonographie dans l'exploration de la cavité utérine chez les femmes avec SUA et provenant de 16 études, a montré une sensibilité

de 95% et une spécificité de 88%. Les auteurs concluent que l'hystérosonographie est une méthode précise pour l'investigation de la pathologie utérine [92].

Par ailleurs les études comparant l'échographie à l'hystérosonographie sont très hétérogènes.

### **c. L' Hystérocopie :**

Une méta analyse comprenant 65 articles sur l'utilisation de l'hystérocopie dans les affections de l'endomètre a révélé que l'hystérocopie permettait de dépister le cancer de l'endomètre avec précision (sensibilité = 86,4%, spécificité = 99,2%), mais avec moins de précision pour la pathologie endométriale (sensibilité = 78%, spécificité = 95,8%). [92]

Une autre méta-analyse incluant 683 femmes présentant un saignement utérin anormal a comparé l'échographie à l' hystérocopie avec et sans biopsie. Cette étude a conclu que l'échographie était plus précise dans l'identification des fibromes utérins par rapport à l'hystérocopie (84 contre 39), bien que l'hystérocopie ait été meilleure pour identifier les polypes (13 contre 37). Et que l'hystérocopie avait une sensibilité de 20% (IC95% de 3,6% à 62,4%) et une spécificité de 98,8% (IC de 95% 96,5% à 99,6%), dans le diagnostic du cancer de l'endomètre. [93]

La place de l'IRM n'est qu'en deuxième intention, en cas d'échographie insuffisamment informative surtout dans les cas d'utérus polomyomateux ou d'adénomyose associée et suspectée à l'échographie. L'IRM permet une cartographie des fibromes et une bonne étude de la vascularisation de ceux-ci. Cet examen est recommandé avant une embolisation.

L'IRM de diffusion pourrait avoir un intérêt pour différencier des lésions endométriale malignes de lésions bénignes et pourrait être utile chez les patientes dont le cathétérisme cervical est impossible [94,95].

Au total :

L'échographie endovaginale est l'examen de première intention en cas de ménorragies. Elle permet d'éliminer une pathologie endocavitaire et d'indiquer un traitement médical de première intention.

L'hystérocopie et l'hystérosonographie ne viennent qu'en deuxième intention, en cas d'anomalie endocavitaire suspectée à l'échographie, ou en cas d'échec du traitement médical, après 3 à 6 mois

Il est difficile de hiérarchiser l'un ou l'autre de ces examens, leurs performances semblant comparables.

L'hystérocopie est à indiquer en première intention en cas de facteur de risque de cancer de l'endomètre (associée à une biopsie dirigée).

L'IRM n'est pas indiquée en première intention mais en cas d'échographie non informative, en cas d'utérus polomyomateux ou d'adénomyose suspectée :

#### **2.4.3.5. Biopsie d'endomètre :**

La biopsie de l'endomètre consiste à prélever un morceau d'endomètre et à le soumettre à une analyse histologique. Le but est de détecter l'état précancéreux de l'hyperplasie de l'endomètre avec atypie cytologique ou carcinome de l'endomètre.

La sélection des patientes devant bénéficier de cette biopsie n'est pas unanime dans la littérature elle est indiquée chez les patientes ayant des facteurs de risque de cancer de l'endomètre Bien que l'âge moyen des femmes qui présentent un cancer de l'endomètre soit de 61 ans, cinq à 30% des cas se manifestent chez des femmes pré ménopausées. [41]

Les femmes de moins de 50 ans présentent elles aussi bon nombre de facteurs de risque de cancer de l'endomètre que présentent les femmes plus âgées. [96]. Pour certains auteurs ces facteurs de risque incluent l'âge supérieur à 45 ans, les antécédents d'anovulation chronique, d'infertilité, de diabète, d'obésité (> 90 kg), d'antécédent familial de cancer de l'endomètre ou l'exposition prolongée aux œstrogènes ou au tamoxifène.

Selon la récente directive de la NICE il n'ya nécessité de biopsie de l'endomètre que dans des cas spécifiques. [46]

Pour la SOGC : le recours à la biopsie endométriale devrait être envisagé chez les femmes de plus de 40 ans qui présentent des saignements et chez les femmes dont les saignements ne répondent pas au traitement médical, ainsi que chez les jeunes femmes qui présentent des facteurs de risque de cancer de l'endomètre. [98]

Cette biopsie peut être réalisée à l'aveugle, sous contrôle hystéroscopique ou sous contrôle échographique.

La pipelle est la méthode la plus testée dans la littérature. Sa sensibilité varie entre 70 et 100% avec une spécificité de 100 % l'utilisation de biopsie écho guidée augmente l'identification des lésions par rapport à l'hystérocopie seule.

Deux études comparant la biopsie sous hystérocopie et la biopsie par hystérocopie ne montre pas d'avantage à la biopsie sous contrôle hystérocopique par rapport à l'hystérocopie associée à une biopsie [99,100]. L'association d'une biopsie à l'hystérocopie est intéressante en cas d'hyperplasie qui pouvait être ignorée par l'hystérocopie seule.

Une étude portant sur 276 patientes comparant, chez des patientes ménorragiques, la biopsie à la dilatation et curetage retrouve des résultats identiques pour la biopsie et la dilatation et curetage. [39] Une seconde étude incluant 269 femmes retrouve que le prélèvement pour l'analyse historique était suffisant pour 90,6 % des biopsies contre 68 % pour la dilatation et curetage de la cavité [101], en sachant que la dilatation et curetage était réalisé sous anesthésie générale.

La biopsie endométriale sous contrôle hystéroscopique est peu évaluée dans la littérature Néanmoins la biopsie d'endomètre peut permettre de faire le diagnostic d'hyperplasie Endométriale quand l'hystérocopie est considérée comme normale [102].

La dilatation-curetage ne figure plus parmi les interventions standard pour ce qui est de l'évaluation initiale de l'endomètre. Il s'agit d'une intervention menée à l'aveugle qui donne

lieu à des erreurs de prélèvement et à des risques de complications semblables à ceux de l'hystéroscopie.[91,92]

Au total :

Une biopsie d'endomètre doit être réalisée en cas de facteur de risque de cancer de l'endomètre et chez toute patiente après 40 ans.

Pour la NICE la biopsie de l'endomètre est indiquée chez les femmes de plus de 45 ans en cas de saignement inter-menstruels qu'elles aient ou non une pathologie utérine bénigne connue et quel que soit le résultat de l'échographie. Elle est au mieux réalisée à l'aide d'une pi-pelle.

La dilatation et curetage de la cavité sous anesthésie générale n'est pas recommandée à visée diagnostique.

## **2.5. Traitement**

Le traitement des saignements utérins abondants (méno métrorragies) doit être impérativement étiologique.

Une fois que le diagnostic de saignement fonctionnel est posé, Le traitement peut être médical comprenant les médicaments oraux et le LNG-IUS. Ou chirurgical incluant la chirurgie mini-invasive (EA) et l'hystérectomie.

Il est nécessaire de fournir des informations précises sur les options thérapeutiques, permettant à la femme de choisir le traitement le plus approprié pour elle en fonction de sa conviction personnelle, du désir de grossesse et de l'état de santé général; La satisfaction envers tout traitement et la poursuite de sa mise en œuvre seront influencées non seulement par l'efficacité du traitement en question, mais également par les objectifs de la patiente et sa tolérance envers les effets indésirables [103,104]

Le traitement médical devrait être envisagé comme option thérapeutique de première intention contre la ménorragie fonctionnelle. [105 ,106]

Un traitement spécifique d'une pathologie médicale sous-jacente qui pourrait affecter les saignements menstruels, comme l'hypo ou l'hyperthyroïdie, devrait être entamée avant l'ajout de l'un ou l'autre des agents médicaux décrits. [98]

### **2.5.1. Traitements non hormonaux :**

#### **2.5.1.1. Prise en charge non pharmacologique :**

Une explication minutieuse de la cause des saignements abondants est essentielle dans la prise en charge des hémorragies fonctionnelles. L'exclusion de la pathologie apaise souvent les peurs et parfois la nécessité de traitements pharmacologiques.

En l'absence de retentissement objectif il y'a une place pour l'abstention thérapeutique dès lors qu'il n'y a pas d'autre cause retrouvée (accord professionnel).

L'exercice régulier et le maintien d'un IMC en bonne santé devraient être recommandés à toutes les femmes présentant des ménorragies. Bien que les preuves de cause à effet soient



limitées, un IMC élevé augmentera le risque de dysfonctionnement ovulatoire et de perte menstruelle importante ou irrégulière [107,108] L'exercice et une alimentation saine contribueront également à limiter l'anémie ferriprive, et à améliorer la qualité de la vie.

Le traitement médical est souhaitable si les patientes souffrent d'une anémie et /ou d'une qualité de vie altérée.

### **2.5.1.2. Anti Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) :**

Les AINS atténuent la production totale de prostaglandines en inhibant la cyclo-oxygénase ce qui a pour effet d'infléchir l'équilibre entre les prostaglandines et les thromboxanes en vue de promouvoir la vasoconstriction utérine [109,110].

Le résultat d'une analyse Cochrane englobant 17 essais randomisés, montre que les AINS ont permis la réduction des saignements chez 33 à 55 % des patientes, par comparaison avec un placebo, sans différences significatives en matière d'effets indésirables

Les AINS ont également l'avantage d'atténuer la dysménorrhée chez 70 % des patientes [111, 112].

Bien que l'acide méfénamique et le naproxène soient les AINS qui ont fait l'objet des études les plus poussées, aussi il a été constaté l'efficacité de l'ibuprofène, du diclofénac, de l'indométacine administrés pendant les règles, ou débutés le jour précédant les règles et pendant trois à cinq jours suivants ou jusqu'à ce que les saignements se résorbent. Aucune différence significative en matière d'efficacité entre les divers types d'AINS n'ait été démontrées. Parmi les contre-indications au traitement par les AINS, on trouve l'hypersensibilité, la gastrite préexistante et la présence d'ulcères gastroduodénaux. Des effets indésirables tels que l'irritation gastro-intestinale sont peu significatifs et sont rarement à l'origine de l'abandon du traitement puisqu'il n'est que d'une durée de quelques jours par mois.

Bien qu'un essai clinique a été noté que le naproxène exposait les patientes à un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux, par comparaison avec l'acide méfénamique.

Par ailleurs le même essai signal que les AINS étaient moins efficaces dans la réduction des pertes menstruelles, que l'acide tranexamique, les contraceptifs hormonaux combinés en comprimés, le danazol et le SIU-LNG. [113,114]

### **2.5.1.3. Les Anti fibrinolytique :**

Les activateurs du plasminogène sont un groupe d'enzymes qui causent la fibrinolyse (la dégradation des caillots sanguins). Il a été démontré que les femmes qui présentent des saignements menstruels abondants ont des taux endométriaux élevés d'activateurs du plasminogène, le tout s'accompagnant d'une activité fibrinolytique locale plus importante que chez les femmes ayant des pertes menstruelles normales. [113,115]

L'acide tranexamique est un agent anti fibrinolytique (ou inhibiteur des activateurs du plasminogène) qui, de façon réversible, se lie au plasminogène en vue d'atténuer la dégradation locale de la fibrine sans modifier les paramètres de la coagulation sanguine [116]

La posologie habituellement utilisée pour le traitement des ménorragies est de 1 g d'acide tranexamique (Exacyl®) (2 comprimés à 500 mg ou 1 ampoule buvable à 1 g) trois à quatre fois par jour, le traitement étant débuté le premier jour du saignement et pour une durée de 4 à 5 jours.

Une méta-analyse de deux essais randomisés comparant acide tranexamique versus placebo a montré une différence de – 93,9ml dans la réduction du flux menstruel en faveur du traitement par l'acide tranexamique [117,118].

Les données de la Cochrane Database publiées en 2000 sont superposables et confirment l'efficacité de cet anti fibrinolytique en le comparant aux autres traitements médicaux, l'acide tranexamique a donné lieu à une atténuation globale de la perte sanguine menstruelle se situant entre 40 et 59 %, par comparaison avec la valeur de départ. [119]

Un essai randomisé de Kriplanien en 2006 évaluant l'efficacité des AF dans le traitement des saignements abondants comparé à un traitement progestatif continu par acétate de médroxyprogestérone (MPA) pendant 3 cycles a également montré la supériorité du traitement AF. Ce traitement n'a qu'un effet sur le volume et non sur la durée des saignements d'après plusieurs études s'étant intéressées à ce paramètre [113, 117,118,].

Les résultats d'études coût/efficacité ont montré que lorsque les traitements hormonaux (et en particulier le SIU au levonorgestrel) ne sont pas envisageables ou souhaitables, l'acide tranexamique permet d'améliorer la qualité de vie des patientes à un coût moindre par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le traitement par AF n'a cependant aucune efficacité sur la dysménorrhée, n'est pas contraceptif, et ne régularise pas les cycles menstruels [118,120].

Concernant les effets secondaires observés, on note chez 12 % des patientes des nausées, vomissements, diarrhées, crampes musculaires et dyspepsies avec les AF mais leur fréquence n'est pas statistiquement différente de celle observée dans le groupe placebo dans toutes les études rapportées à ce jour, il n'y a pas d'augmentation significative du risque de thrombose veineuse profonde [118 , 121].

### **2.5.2 .Traitements hormonaux :**

En l'absence de grossesse, le corps jaune régresse et les niveaux de progestérone diminuent fortement. C'est cette réduction marquée des hormones ovariennes qui déclenche un afflux de médiateurs inflammatoires dans l'endomètre, ce qui conduit à une excrétion et à la menstruation. Le maintien de l'exposition à la progestérone limite l'inflammation de l'endomètre et prévient les menstruations. Il n'est donc pas surprenant que les traitements médicaux les plus efficaces disponibles pour le saignement utérin abondant soient les préparations hormonales. [122]

### 2.5.2.1. Contraceptifs oraux combinés :

La contraception orale combinée (COC) contient un œstrogène de synthèse (éthynylestradiol (EE) le plus souvent) et un progestatif (variable selon les spécialités). Ils agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien en bloquant l'ovulation créant un cycle artificiel et soumettant ainsi l'organisme à la seule action des hormones exogènes qu'elle contient, elle permet de corriger les anomalies induites par une anovulation chronique. La COC permet de contrôler la croissance endométriale au cours du cycle artificiel qu'elle induit, et influence donc le volume de la desquamation endométriale lors des menstruations.

Elle agirait également par le biais d'un blocage enzymatique [123].

Malgré l'utilisation à grande échelle de COC contenant de l'éthinylestradiol pour la prise en charge des saignements menstruels abondants dans le cadre de la pratique clinique, les données issues d'essais randomisés quant à leur efficacité se font toujours rares [124].

Un essai randomisé comparatif avec placebo qui a porté sur l'utilisation d'un COC triphasique par des femmes présentant des saignements menstruels irréguliers et abondants a signalé que 73,2 % des femmes du groupe « traitement » avaient connu une atténuation significative de la perte sanguine menstruelle, par comparaison avec 39,6 % des femmes du groupe « placebo » [125].

Le seul essai randomisé ayant porté sur la pilule monophasique utilisée pour contrer la ménorragie ovulatoire n'a porté que sur 45 femmes et a comparé, dans le cadre d'une étude croisée, un COC (contenant 30 µg d'éthinylestradiol) à du danazol, à de l'acide tranexamique et à du naproxène [126]. Le COC a donné lieu à une diminution des pertes menstruelles de 43 % (par comparaison avec la valeur de départ); une amélioration semblable a également été constatée au sein des autres groupes de traitement.

Bien que le timbre contraceptif et l'anneau vaginal n'aient pas fait l'objet d'études portant particulièrement sur la prise en charge des saignements anormaux, il a été démontré qu'ils entraînaient une réduction des pertes menstruelles chez les femmes aux règles normales en théorie, ils pourraient donc constituer des options de traitement additionnelles. [127,128]

Le timbre contraceptif, l'anneau vaginal et les COC utilisés selon un cycle prolongé ou de façon continue entraînent une diminution de la quantité de sang perdue par cycle et du nombre d'épisodes de saignement par année, par comparaison avec une utilisation de COC [129–131].

Un tel schéma posologique, grâce à la suppression ovarienne prolongée qu'il permet, s'avère particulièrement utile pour les femmes présentant une dysménorrhée et des douleurs pelviennes ; son utilisation devrait être envisagée pour les femmes qui, en plus des saignements anormaux, présentent une dysménorrhée.

Ces données concernent des COC comportant 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de levonorgestrel. Il n'y a pas de donnée disponible pour les associations à d'autres progestatifs et pour les minipilules à 20 ou 15 µg d'estrogène ou pour les patches et l'anneau vaginal contraceptifs en utilisation chez les patientes présentant des ménorragies. [131]

Les effets secondaires ainsi que les contre-indications de la contraception hormonale sont bien établis.

Les risques du COC sont principalement dus à sa teneur en œstrogènes et comprennent les risques thromboemboliques, d'accident vasculaire cérébral, de maladie cardiovasculaire ou de

cancer du sein. Par conséquent, il est contre-indiqué chez les femmes ayant un IMC supérieur à 35, les fumeurs de plus de 35 ans, les femmes hypertendues, maladie vasculaire, migraine avec aura, cancer du sein actuel ou récent ou antécédents familiaux de thromboembolie veineuse ou avec une mutation thrombogène connue [132] Outre la nécessité d'une prise quotidienne, les modifications initiales du profil de saignements sont à l'origine d'interruption du traitement [133].

#### **2.5.2.2. Progestatifs oraux :**

Les progestatifs cycliques, comme l'acétate de médroxyprogestérone ou la noréthistérone (NET), administrés pendant 12 à 14 jours chaque mois constituent un moyen reconnu d'assurer la prise en charge des saignements anovulatoires.

Ce schéma permet d'atteindre une régularité menstruelle chez près de 50 % des femmes présentant des cycles irréguliers [134], en plus de conférer l'avantage supplémentaire de protéger l'endomètre contre les effets des œstrogènes. Toutefois, les progestatifs administrés seuls pendant la phase lutéale ne constituent pas un moyen efficace pour la prise en charge des saignements menstruels réguliers abondants.

L'administration de noréthistérone dans la phase lutéale seule était sans bénéfice pour les femmes avec SUA et n'est pas recommandé dans cette situation [135]. Malgré une réduction significative du saignement avec la NET administrée du 5ème au 26ème jour du cycle, son utilisation à long terme est limitée en raison d'une incidence élevée d'effets secondaires (sensibilité mammaire, rétention hydrique, gain pondéral, céphalée et acné). Par conséquent, il n'est prescrit que comme mesure à court terme, par exemple, pour mettre fin à un saignement abondant ou pour des vacances ou un événement important de la vie.

Une méta-analyse Cochrane englobant sept essais randomisés conclue que l'utilisation cyclique de progestatifs administrés pendant la phase lutéale était considérablement moins efficace, pour la prise en charge de la « ménorragie », que les AINS, l'acide tranexamique ou le danazol [136].

#### **2.5.2.3. Progestatif injectable :**

Bien qu'il s'agisse d'un excellent moyen de contraception, l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) est souvent utilisé en pratique clinique pour la prise en charge des saignements menstruels abondants. L'AMPR supprime l'ovulation et la stéroïdogénèse ovarienne, atténuant ainsi la stimulation à médiation œstrogénique de l'endomètre et entraînant, en bout de ligne, une atrophie endométriale.

Dans le cadre des essais évaluant l'efficacité contraceptive de l'AMPR, plus de la moitié des femmes sont devenues aménorrhéiques après un an; toutefois, bon nombre d'entre elles ont signalé des spotting au cours des premiers mois. [98] En plus des irrégularités menstruelles, d'autres effets indésirables sont couramment signalés, dont la sensibilité mammaire, la nausée, le gain pondéral, les perturbations de l'humeur et une faible baisse de la densité minérale osseuse (réversible à la suite de l'arrêt du traitement).

Toutefois aucun essai sur les effets de l'AMPR sur les saignements utérins anormaux n'a été publié.

L'AMPR entraîne, certes, une aménorrhée ou une oligoménorrhée, mais des saignements irréguliers sont fréquents et l'ostéoporose est un effet secondaire néfaste [105]

#### **2.5.2.4. Danazol :**

Le danazol provoque une atrophie endométriale en inhibant la stéroïdogénèse ovarienne par l'intermédiaire de la suppression de l'axe hypophyso-ovarien ; [137] il permet de réduire les pertes menstruelles dans une proportion allant jusqu'à 80 % [138]. Les schémas posologiques habituellement prescrits vont de 100 à 400 mg/jour en doses fractionnées, la maîtrise des saignements nécessite des doses plus élevées. Avec des doses minimales de 100 à 200 mg/jour, 20 % seulement des femmes deviendront aménorrhéiques et la majorité des femmes deviendront oligoménorrhéiques [139].

Le danazol a plus d'effets indésirables que les autres traitements médicaux, dont particulièrement le gain pondéral, l'acné et les effets androgéniques.

#### **2.5.2.5. Agonistes de la gonadotrophine :**

Ce sont des peptides synthétiques administrés par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intra nasale et leur utilisation devrait être à court terme. Ces préparations à administration continue ont une demi-vie beaucoup plus longue que l'hormone naturelle de libération de gonadotrophine (GnRH) libérée de manière pulsatile par l'hypothalamus.

Cette présence prolongée de GnRH entraîne une faible production de FSH et d'hormone lutéinisante (LH) et les agonistes de la GnRH induisant ainsi un état hypo gonadique profond, autrement dit une ménopause médicale, l'atrophie endométriale et l'aménorrhée sont habituellement atteintes dans une période de trois à quatre semaines [140].

En plus de permettre une prise en charge efficace des saignements menstruels abondants, les agonistes de la GnRH offre un soulagement en ce qui concerne la dysménorrhée associée à l'adénomyose et à l'endométriose [140].

Des études ont démontré une excellente efficacité, avec un taux d'aménorrhée allant jusqu'à 90% avec l'utilisation d'un agoniste de la GnRH [141]. Cependant, ces composés sont associés à des effets secondaires très importants dus à une carence en œstrogènes qui limitent son utilisation; à savoir bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale, maux de tête et diminution de la libido.

La thérapie hormonale de substitution (THS) permet d'atténuer ces symptômes ménopausiques. Cela est nécessaire après 6 mois d'utilisation pour protéger la densité minérale osseuse.

L'utilisation à long terme d'agonistes de la GnRH en présence de saignements anormaux devrait être limitée dans les cas où l'utilisation d'autres traitements médicaux ou chirurgicaux est contre-indiquée.

Les patientes devraient être avisées de la possibilité d'une exacerbation temporaire des symptômes immédiatement après l'injection d'agonistes de la GNRH.

La GNRH-as n'est donc utilisée que pour le traitement à court terme en raison de ses effets secondaires.

#### **2.5.2.6. Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone : (SPRM) :**

Un nouveau groupe d'agents pharmacologiques intéressant est en développement et a le potentiel futur de fournir un traitement oral efficace pour le SUA. Ces modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM) confère un effet antagoniste partiel spécifique de la progestérone et agit sur les récepteurs de la progestérone dans l'endomètre et le tissu myométrial sous-jacent.

Ils ont l'avantage supplémentaire de maintenir des taux d'œstradiol, ce qui atténue les effets secondaires hypoestrogéniques. [142] À ce jour, il n'existe aucune publication sur l'utilité clinique de SPRM dans la prise en charge des saignements utérins abondants sans fibromes ou qui sont associés à d'autres pathologies telles que l'adénomyose. deux essais cliniques sont en cours pour évaluer les SPRM chez femmes présentant des SUA.

Cette recherche supplémentaire est nécessaire pour bien comprendre leur mécanisme d'action, leur sécurité et efficacité à long terme avant de recommander leur utilisation en tant que traitement médical à long terme pour les femmes avec HMB avec ou sans fibromes. [143,144]

#### **2.5.2.7. Système intra-utérin à libération de levonorgestrel (SIU-LNG) :**

Parmi les options de traitement médical des saignements utérins abondants "High Menstrual Bleeding" (HMB), le système intra-utérin au Levonorgestrel (SIU-LNG) (Mirena®, Bayer Oy, Turku, Finlande) est le plus efficace [105, 145, 146]. Il a été démontré qu'il réduirait le flux de 80 à 97% après trois mois et serait bien accepté par la plupart des femmes [147].

Le SIU-LNG était développé initialement pour la contraception, été approuvé par la FDA des États-Unis comme contraceptif dans les années 1980;

##### **○ Historique :**

Le premier dispositif intra-utérin libérant un gestagène commercialisé sous le nom de "Progestasert ®", été introduit dans les années 80. Le réservoir d'hormone (38 mg de progestérone) de ce DIU était petit, ce qui fait qu'il devait être changé chaque année. il a été remarqué une réduction dans le flux menstruel, cependant les grossesses ectopiques étaient plus fréquentes ce qui fait qu'il a été retiré du marché Européen en 2000.

Cette observation a favorisée le développement d'un DIU contenant du levonorgestrel (LNG). En augmentant la quantité de LNG à l'intérieur du réservoir, la durée d'action a pu être prolongée à 5 ans, et l'incidence des grossesses ectopiques a diminué.

Ce DIU a LNG a été introduit en Finlande en 1990, en Suède en 1992, en Angleterre en 1995, en Suisse en 1996, et en France en 1997.

L'efficacité du SIU-LNG dans la réduction des ménorragies a rapidement été remarquée et ce dernier a été homologué pour le traitement de la ménorragie en Finlande en 1995.

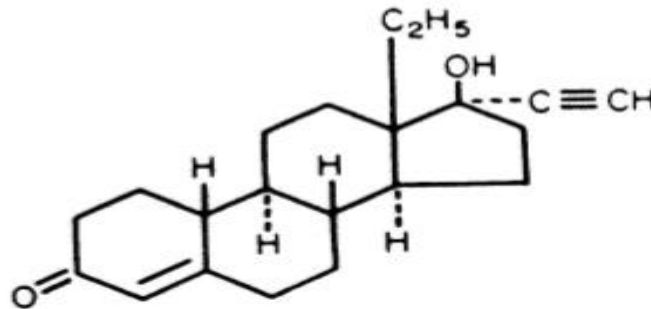
Il est autorisé dans 130 pays du monde pour la contraception et dans 120 pays pour le traitement de la ménorragie (selon les informations fournies par Bayer Oy, 2012).

Plus de 12 millions de femmes dans le monde utilisent le SIU-LNG, mais il est impossible de déterminer combien d'entre elles l'utilisent pour la contraception et combien pour le traitement de la ménorragie ou du traitement hormonal substitutif.

○ **Description du produit :**

Les SIU-LNG sont fabriqués à Turku, en Finlande, par Bayer Pharma. IL est disponible dans le commerce sous le nom de Mirena® est également commercialisé par Bayer Pharma.

Le levonorgestrel est un dérivé de la 19-nortestostérone, il constitue la forme biologiquement active du norgestrel (d-norgestrel) qui est un progestatif de synthèse de deuxième génération, il exerce de puissants effets progestatifs, mais il n'a pas d'activité oestrogénique significative. Sa formule moléculaire est :  $C_{21}H_{28}O_2$  (**Figure 4**)



**Figure 3: Formule moléculaire du Lévonorgestrel**

Le SIU-LNG consiste en un cadre en polyéthylène en forme de T de 32 mm de long avec un réservoir d'hormone contenant 52 mg de levonorgestrel sur la tige (Figure 5).

Le dispositif blanc en forme de T contient des pigments de sulfate de baryum qui le rendent visible à la radiographie et les fils en polyéthylène bruns qui servent au retrait du système contiennent des pigments d'oxyde de fer noir.

Le SIU-LNG est approuvé pour une utilisation jusqu'à 5 ans. Cependant, il existe des preuves d'efficacité au-delà de cette période [148, 149].

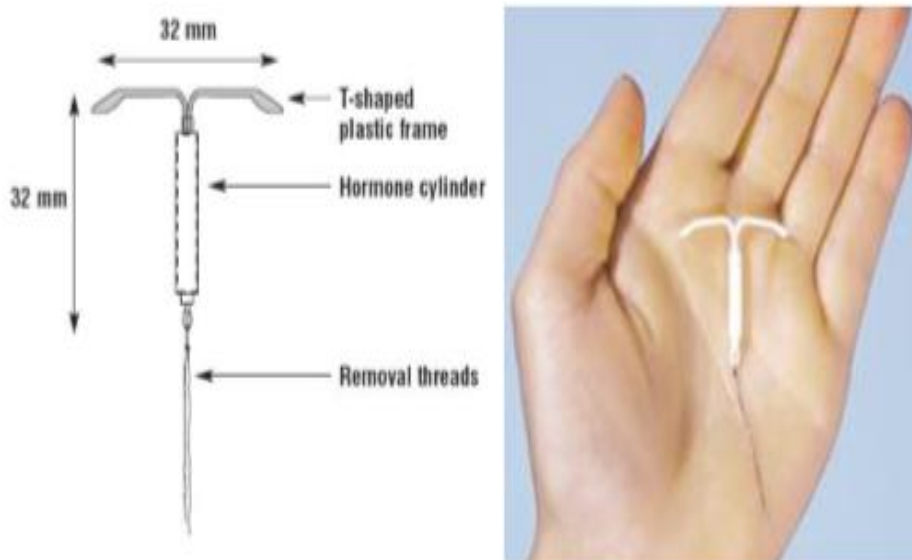
Au départ, 20 µg de lévonorgestrel / 24 heures sont libérés dans la cavité utérine, puis diminuent progressivement pour atteindre 11 µg après 5 ans d'utilisation [147].

La concentration de lévonorgestrel dans l'endomètre obtenue avec le SIU-LNG est supérieure à celle obtenue avec des doses orales quotidiennes beaucoup plus élevées de lévonorgestrel.

Le taux plasmatique systémique moyen de lévonorgestrel associé au SIU-LNG est inférieur à celui obtenu avec les doses thérapeutiques de progestatifs oraux ou parentaux et il diminue avec le temps :  $191 \pm 71$  pg / ml au cours de la première année d'utilisation,  $157 \pm 68$  pg / ml

la deuxième année d'utilisation,  $134 \pm 41$  pg / ml la troisième année d'utilisation et  $133 \pm 48$  pg / ml la septième année d'utilisation [149].

Jusqu'à 85% des cycles de LNG-IUS sont ovulatoires [150].



**Figure 4: SIU libérant du lévonorgestrel.**

○ **Mécanisme d'action :**

Le stérilet bioactif libère lentement le lévonorgestrel pour agir sur l'environnement endométrial local prévenant ainsi la prolifération.

En effet il délivre une dose quotidienne de  $20 \mu\text{g}$  au niveau de la cavité utérine. Ses effets locaux et hormonaux incluent l'inhibition de la prolifération endométriale, l'épaississement du mucus cervical, avec une suppression de l'ovulation chez seulement une minorité des femmes. Il agirait également par le biais d'une inhibition de la fibrinolyse locale [131].

Le SIU-LNG entraîne une décidualisation de l'endomètre et les modifications histomorphologiques sont comparables à celles observées lors de la phase sécrétoire d'un cycle spontané ou lors de la grossesse [151,152].

IL n'y a plus d'activité cyclique au niveau de l'endomètre avec amincissement progressif de ses couches fonctionnelles et une diminution de la densité des récepteurs hormonaux, entraînant une atrophie endométriale et une baisse de la densité vasculaire utérine moyenne [153].

La suppression de l'endomètre est associée à une réduction marquée du nombre de jours d'hémorragie et à une réduction de la ménorragie [154].

Dans l'étude de FU, l'épaisseur moyenne de l'endomètre était de 9 mm lors de la pose et de 3 mm au bout de 6 mois [155]. Ces changements deviennent évidents 1 mois après l'insertion



du SIU et la restitution intégrale de la morphologie de l'endomètre se produit en 1 à 3 mois après le retrait avec une récupération complète de la fertilité [156].

Après insertion du SIU-LNG, on observe une diminution de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE), à la progestérone (RP) et aux androgènes (RA), une surexpression des récepteurs à la prolactine et à l'IGFBP-1, une élévation de l'infiltrat leucocytaire et une augmentation de l'expression des médiateurs de l'inflammation avec une activité angiogénique aberrante [157].

En plus des 20 µg de lévonorgestrel directement libérés dans l'endomètre chaque jour ; des concentrations minimales de LNG sont absorbées dans la circulation générale (de 0,4 à 0,6 nmol/l), ce qui limite les effets indésirables hormonaux sur l'organisme. Il a été démontré que l'effet contraceptif et la maîtrise des saignements utérins durent jusqu'à cinq ans [158].

Le lévonorgestrel est un dérivé de la 19-nortestostérone, biologiquement nettement plus puissant que la progestérone naturelle. Les concentrations sériques des œstrogènes au cours du cycle menstruel ne sont pas influencées par le DIU LNG, même après 7 ans [159,160]. Il n'y a eu notamment aucune différence des concentrations sériques d'œstradiol entre les femmes qui avaient régulièrement leurs menstruations sous DIU LNG et celles qui étaient oligo- ou aménorrhéiques.

Il a été démontré que le SIU-LNG entraîne une baisse considérable des pertes menstruelles ; l'utilisation de ce dispositif a récemment été approuvée par plusieurs sociétés savantes (Santé Canada 2010, CNGOF 2008, La NICE 2007) pour la prise en charge de la ménorragie idiopathique [41,162]. On a également constaté que le SIU-LNG permettait une atténuation de la dysménorrhée et des douleurs pelviennes attribuables à l'endométriose [153, 163,164].

Une diminution de la perte sanguine menstruelle de 86 % à 3 mois et de 97 % à 12 mois a été démontrée dans le cadre d'une étude à une seule branche qui portait sur l'utilisation du SIU-LNG chez des femmes présentant une ménorragie ; de nombreuses autres études ont signalé des résultats semblables [165]. Il a été démontré que le taux d'hémoglobine et le taux sérique de ferritine augmentent à la suite de l'insertion du SIU-LNG chez des femmes dont l'anémie est imputable à des saignements menstruels abondants [166]. Entre 20 % et 80 % de femmes deviendront totalement aménorrhéiques à un an.

Le tableau 2 illustre les effets hormonaux du Levonorgestrel comparé aux autres progestatifs.

**Tableau 2 :** Effets hormonaux sur l'animal des progestatifs les plus utilisés.  
(Hormonal effects of the used progestagens on the animal.)

Progestatifs	A-E	EST	AND	A-A	GLU	A-M
Progestérone		+	-	-	(+)	+ +
Dihydroprogestérone		+	-	-	-	(+)
Acétate de chlormadinone		+	-	-	+	+ -
Acétate de cyprotérone		+	-	-	+ +	-
Acétate de médroxyprogestérone		+	-	(+)	-	+
Acétate de mégestrol		+	-	(+)	-	+
Médrogestone		+		-	-	- ?
-						
Promégestone		+	-	-	-	-
Acétate de nomégestrol		+	-	-	-	+ -
-						
Trimégestone		+	-	-	(+)	- +
Noresthistérone		+	+	+	-	- -
Levonorgestrel		+	-	+	-	- -
Norgestimate		+	-	+	-	- ?
?						
Etonogestrel (3-keto-désogestrel) <sup>3</sup>		+	-	+	-	- (+)
-						
Gestodene		+	-	+	-	(+) +
Diénogest		+	-	-	+	- -
Drospirénone		+	-	-	+	? +
Métabolites de la tibolone		+	+	++	-	- -

D'après wiegratz et kuhl, modifié et complété par H. Rozenbaum, encyclopédie médicochirurgicale 2008. A-E : activité anti-estrogénique :  
EST : activité estrogénique : AND : activité androgénique : A-A : activité anti-androgénique:  
GLU : activité glucocorticoïde : A-M : activité minéralcorticoïde;  
++ : très efficace ; + ; efficace ; (+) : peu efficace ; - sans effet.

La comparaison de l'effet du SIU-LNG par rapport a d'autres thérapeutique montre :

➤ **SIU-LNG versus Thérapie médicale :**

Plusieurs études comparant l'efficacité du SIU-LNG au traitement médical dans la prise en charge des ménorragies existent dans la littérature.

Une méta analyse effectuée sur MEDLINE, EMBASE, le registre central de la Cochrane et les essais contrôlés depuis 1948 jusqu'en avril 2014 a été publiée sur MEDICAL SCIENCE MONITOR en septembre 2014 ;et a enregistré huit essais contrôlés randomisé incluant 1170 femmes comparant le SIU-LNG avec traitement médical conventionnel (Acide Méfénamique , Acide Tranexamique , Noréthindrone, Médroxyprogestérone, injection d'Acétate, ou des pilules contraceptives orales combinée) chez les femmes souffrant de ménorragie .

Parmi les huit essais de cette méta analyse, trois ont était menées en Royaume-Unis en 1998, 2005, 2013 [167,168, 169] et le reste : Finlande en 1998[170], Turquie en 2008 [171] Canada en 2009 [172], États-Unis en 2010 [173], et Égypte en 2011 [174]. Au total il y avait 562 patientes dans le groupe SIU-LNG et 608 patientes dans le groupe de traitement médical conventionnel.

Différents traitements ont été utilisés dans ces études : deux études ont utilisées l'acide méfénamique[169,170] , deux études ont utilisées la Médroxyprogestérone , deux études ont utilisées des pilules contraceptives orales combinées [172,174] , et une étude a utilisé la noréthistérone[53] une étude randomisée multicentrique " éclipse " [167] a utilisée L'Acide méfénamique, Acide tranexamique, Noréthindrone, Médroxyprogestérone, injection d'Acétate, ou des pilules contraceptives orales combinée et des combinaisons de ses méthodes.

- La durée du suivie variait de trois mois a 12 ans
- Les critères de jugement analysés différent selon les études .Et comprenait :
  - Réduction des pertes menstruelles (mesurée par la méthode de l'hématine alcaline ou estimée par une évaluation du score menstruel (pictogramme)
  - Le taux d'abondant
  - L'échec de traitement (l'expulsion, le retrait, et la persistance de saignements)
  - La qualité de vie et rapport cout /efficacité.

Les huit études ont conclu a une diminution du sang menstruelle de 70,8% a 94% dans le groupe SIU-LNG et de 21,5% a 85% dans le groupe de traitement habituel; et un faible taux d'abandon (14,6% vs 28,9%) et moins d'échec de traitement (9,2% vs 31%) dans le groupe SIU-LNG Vs traitement médical ; en outre, la qualité de vie privilégie le SIU-LNG au traitement médical.

Cette méta-analyse conclue à des taux de satisfaction plus élevés avec l'utilisation de SIU-LNG par rapport au traitement médical habituel. Avec le SIU-LNG le taux d'abandon est plus bas ainsi que le taux d'échec ; l'analyse de la qualité de vie a privilégiée le SIU-LNG bien que cette méta-analyse soit trop peu puissante en raison des résultats variables selon des études et du nombre relativement faible d'études disponible.

#### ➤ **SIU-LNG versus Thérapie chirurgicale :**

Une méta-analyse faite à partir de tous les essais pertinents dont le but était de comparer l'efficacité relative de l'hystérectomie, des techniques d'AE de première et deuxième génération, et du SIU-LNG chez les femmes avec SUA retrouve neuf essais :

- Une étude a comparé l'hystérectomie avec le SIU-LNG [175]
- Huit études ont comparé SIU-LNG à AE, dont trois étaient de première génération [80, 104,105] et cinq de seconde génération [176].

Les taux d'insatisfaction vis-à-vis du SIU et de l'EA de deuxième génération étaient similaires 18,1% vs 22,5 % Les taux globaux d'insatisfaction étaient de 17,2% pour SIU et de 18,2% pour les AE de premières et deuxièmes générations.

L'hystérectomie offre un traitement définitif pour la ménorragie et garantit l'aménorrhée, mais elle est particulièrement invasive et comporte une morbidité importante

Une étude finlandaise montre que le traitement de la ménorragie par SIU-LNG ou par l'hystérectomie améliore la qualité de vie de manière significative et similaire. [177]

Le coût du traitement avec le SIU-LNG était 31% moins élevé que le coût d'une hystérectomie, ce qui fait du SIU-LNG une option de traitement plus rentable.

L'hystérectomie et le SIU-LNG ont tous deux réduit la douleur pelvienne, souvent associée à la ménorragie, mais le SIU-LNG semblait avoir un effet plus bénéfique sur le mal de dos. L'hystérectomie augmente le risque de la symptomatologie urinaire à long terme : infections et IUE. Cette étude suggère, en outre, que les femmes subissant une hystérectomie pourraient avoir un risque accru d'événements cardiovasculaires futurs.

- **Effets secondaires et incidents :**

Parmi les effets indésirables qui se manifestent le plus couramment à la suite de l'insertion d'un SIU-LNG, on trouve les saignements irréguliers et les "spotting". Les crampes et des effets indésirables hormonaux tels que la sensibilité mammaire, les perturbations de l'humeur et l'acné sont habituellement légers et se dissipent avec le temps : seulement une ou deux femmes sur 100 abandonnent le traitement à un an en raison de ces symptômes [178].

Bien que la présence de saignements irréguliers à la suite de l'insertion soit courante, ces saignements en viennent habituellement à se résorber. On a signalé que la fréquence des saignements irréguliers et prolongés (plus de huit jours) passait de 20 %, au cours du premier mois, à seulement 3 %, à trois mois. Ces irrégularités peuvent prendre jusqu'à six mois [179].

Le risque d'expulsion et de perforation dépend, en partie, de la compétence du fournisseur à l'insertion du dispositif. Le risque global de perforation au moment de l'insertion est inférieur à 1 sur 1 000. Bien que la probabilité d'une expulsion soit de 1 sur 20 sur cinq ans, elle est plus fréquente au cours des premières règles suivant l'insertion [171].

Sur le plan systémique le ratio HDL / cholestérol total est non modifié chez les femmes en âge de procréer [180]. Deux autres études n'ont révélé aucun effet sur les taux de lipides sériques [181]. L'utilisation de SIU-LNG n'était pas associée à des changements de pression artérielle ni à des taux élevés de CRP sérique [180], mais une association avec des taux élevés de glucose sérique chez les femmes ménorragiques a été observée [181].

### **2.5.3 .Traitement chirurgical :**

#### **2.5.3.1. L'Hystérectomie :**

L'hystérectomie offre une solution définitive aux femmes qui présentent des SUA; il a été démontré qu'elle comptait des taux élevés de satisfaction de la patiente. Lorsque la tenue d'une hystérectomie s'avère requise, la méthode la moins invasive devrait être offerte aux femmes, et ce, afin de minimiser la morbidité et le temps de récupération.

L'hystérectomie est l'une des interventions chirurgicales les plus courantes chez les femmes dans le monde [182]. Parmi les indications de l'hystérectomie, les fibromes sont les plus fréquents (33 à 55%), suivis des troubles hémorragique (ménorragie et saignements utérins anormaux) (12 à 31%) [183]. Pour la ménorragie, l'hystérectomie est le traitement standard en raison de son caractère définitif, avec des taux de satisfaction de plus de 95% jusqu'à trois ans après la chirurgie [184].

Cependant, le nombre d'hystérectomies liées à la ménorragie est difficile à déterminer car les mêmes femmes peuvent avoir à la fois des fibromes et une ménorragie.

Dans l'étude FINHYST de 2006, la répartition des hystérectomies par voie d'approche était de 24% pour l'hystérectomie abdominale, 32% pour l'hystérectomie laparoscopique et 44% pour l'hystérectomie vaginale [185].

- **Avantages :**

L'hystérectomie est un traitement efficace contre la dysménorrhée, les douleurs pelviennes chroniques et les douleurs abdominales basses associées à l'endométriose et à l'adénomyose[186,187].

L'hystérectomie peut réduire le risque de cancer de l'ovaire et supprimer le risque de pathologie utérine. En outre, les femmes ménopausées hystérectomisées sont capables d'utiliser un traitement par œstrogène sans progestatif.

- **Effets indésirables et complications :**

L'hystérectomie, quelle que soit l'approche choisie, entraîne une incidence relativement élevée de complication, telles que transfusion sanguine, séquelles de cicatrisation, complications digestives, urinaires, et infectieuses.

L'hystérectomie nécessite une longue période de récupération postopératoire avec séjour à l'hôpital et jours de congé de maladie.

Une récente étude prospective de grande envergure réalisée en Finlande sur l'hystérectomie a montré des taux de complications majeures entre 2,6% et 4,3% et des taux de complications totaux compris entre 11,7% et 19,2%, sans différence significative entre les voies d'abord de l'hystérectomie [183].

L'hystérectomie altère la fonction ovarienne et peut entraîner une ménopause précoce. La ménopause précoce, à son tour, peut augmenter le risque de maladie cardio-vasculaires MCV [188-191].

Une récente étude de cohorte menée en Suède a révélé que l'hystérectomie chez les femmes âgées de 50 ans ou moins augmentait considérablement le risque de MCV plus tard dans la vie, et augmentait encore le risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral [192].

Certaines études ont montré une association entre l'hystérectomie et l'hypertension artérielle et un profil lipidique défavorable [193,194].

### **2.5.3.2. Ablation de l'endomètre :**

L'ablation de l'endomètre (AE) ou endomectomie constitue une option chirurgicale à effraction minimale pour la prise en charge des saignements menstruels abondants. Son utilisation peut être envisagée pour les femmes chez lesquelles le traitement médical a échoué, qui ne souhaitent plus avoir d'enfants ou qui pourraient ne pas être disposées à subir une chirurgie majeure. [98]

Deux méthodes d'ablation de l'endomètre peuvent être offertes à l'heure actuelle.

La première méthode consiste en une résection et/ou ablation de l'endomètre sous hystérocopie dite de « première génération ».

Dans le cadre d'une méta-analyse des essais de la Cochrane, Lethaby et coll. ont signalé que les méthodes hystérocopiques de 1<sup>ère</sup> génération sont très efficaces pour la maîtrise des saignements : 87 % à 97 % des cas. Les taux d'aménorrhée varient entre 23 à 60 % ; dans 6 à 20 % des cas l'hystérectomie c'est avérée nécessaire dans l'année ou les cinq ans qui suivent. [195].

Elle nécessite par contre une expérience certaine de l'opérateur et donc un apprentissage. Dans le cas contraire, les résultats peuvent être décevants et les complications graves dans des mains peu ou mal entraînées.

Les techniques non hystérocopique (ou de « deuxième génération ») comptent un certain nombre de modalités variables qui permettent une destruction de l'endomètre sans visualisation directe. Soit par

- La coagulation (Roller-ball),
- Le laser Nd YAG (8, 27, 36),
- La thermo coagulation de l'endomètre.

Comparativement à l'hystérectomie, l'AE a une durée d'intervention et un séjour à l'hôpital plus courts, une récupération plus rapide et moins de complications postopératoires [196].

Cependant, les effets de l'AE, de l'hystérectomie et du SIU-LNG sur la qualité de vie sont comparables [105, 197,198]. Comme l'endomètre a une capacité de régénération marquée, les femmes continueront probablement à avoir des saignements menstruels à un certain degré, et rien ne garantit que le saignement soit ramené à des niveaux acceptables avec le temps [105, 197,198].

Les femmes traitées par AE peuvent nécessiter un nouveau traitement si la ménorragie persiste [184, 196, [[199].

Parmi les risques liés aux techniques d'ablation de l'endomètre, on trouve la perforation utérine, l'infection, l'hémorragie et les lésions intestinales ou vésicales.

### **En résumé :**

Différentes options de traitement sont disponibles pour la prise en charge des saignements menstruels abondant d'origine fonctionnelle, mais les effets secondaires limitent souvent l'observance et l'efficacité de certaines d'entre elles.

L'hystérectomie est l'une des options de traitement préférées en raison de son caractère définitif et de son taux de satisfaction élevé. Cependant, les complications associées et les coûts substantiels ne peuvent être ignorés [188,198].

Des solutions moins invasives que l'hystérectomie, telles que SIU-LNG et EA, sont de plus en plus utilisées.

Les options de traitement médical disponibles sont soit hormonales incluant le SIU-LNG, le contraceptif oral combiné ou des progestatifs. Soit non hormonales et limitées à l'acide tranexamique ou à l'acide méfénamique et aux AF

L'évaluation de l'efficacité des interventions médicales repose traditionnellement sur des mesures de la morbidité et de la mortalité.

La morbidité est basée sur des modifications des symptômes et des tests biologiques. Les résultats les plus couramment utilisés, reflétant l'efficacité des traitements de la ménorragie, sont la réduction du saignement et l'augmentation de la concentration en hémoglobine dans le sang. Cependant, ces valeurs ne reflètent pas les souffrances subjectives, la ménorragie ayant un effet important sur la qualité de vie des femmes, y compris sur leur santé physique et psychologique.

Le terme " qualité de vie " inclut le fonctionnement physique, psychologique et social et la perception de l'état de santé, de la douleur et de la satisfaction globale.

L'analyse coût-efficacité est une forme d'analyse économique qui compare les coûts relatifs et les résultats de deux ou plusieurs actions thérapeutiques et devrait être prise en considération dans l'évaluation de la prise en charge d'une pathologie bénigne telle que les ménorragies fonctionnelles de la péri-ménopause.

Le tableau 3 résume les différentes thérapeutiques proposées dans le traitement des saignements utérins fonctionnels, leur avantage et inconvénients.

**Tableau 3 : Traitements médicaux et chirurgicaux des ménorragies**

Traitement	Mécanisme	Réduction des saignements menstruels	Résultats potentiels indésirables
Contraceptifs oraux combinés	Empêche la prolifération endometriale	jusqu'à 50%	Changements d'humeur, maux de tête, nausée Rétention hydrique de l'endomètre, sensibilité des seins, thrombose veineuse profonde et accident vasculaire cérébral (rare)
Progestatifs oraux <b>J15-j26</b> <b>J5-j26</b>	Empêchent la prolifération	<b>12-20%</b> <b>Jusqu'à 87%</b>	Prise de poids, ballonnements Pas de douleurs aux seins, maux de tête changements de l'humeur et acné
Progestatifs injectés / retardés	Prévient la prolifération de l'endomètre	Aménorrhée ou saignements irréguliers	Prise de poids, , *** saignements irréguliers syndrome prémenstruel, perte de densité minérale osseuse
Système intra-utérin libérant du lévonorgestrel	Empêche la prolifération de l'endomètre	70-95%	Saignements irréguliers pouvant durer plus de 6 mois, problèmes liés aux hormones (SIU-LNG) *, *** observés pendant 6 mois) tels que sensibilité des seins, acné ou maux de tête et kystes ovariens (généralement transitoires), perforation utérine au moment de insertion (rare)
Acide tranexamique	Effet antifibrinolytique	40-60%	Indigestion, diarrhée et maux de tête *
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Réduit la production de prostaglandines	33-55%	Indigestion, diarrhée, aggravation de l'asthme chez les personnes sensibles, (NSAIDs) *, *** ulcères peptiques de l'endomètre
Analogue d'hormone libérant des gonadotrophines	Arrête la production d'œstrogène et Aménorrhée	chez 89% des femmes	Symptômes de type ménopause (tels que bouffées de chaleur, transpiration accrue, sécheresse vaginale à la progestérone), ostéoporose
Ablation de l'endomètre (EA) ***, première génération (avec hystéroscopie) deuxième génération	Destruction de endomètre **** par de fluide de par micro-ondes ou avec fluide chauffé sans hystéroscopie	aménorrhée 13 à 64% à 95%	décharge vaginale, douleur ou de crampes même s'il n'y a plus de période augmentée de hémorragie), u infection perforation (rare), nécessité d'une intervention chirurgicale supplémentaire surcharge lors de l'hystéroscopie
Hystérectomie :	Ablation de l'utérus	Aménorrhée 100 %	Infection, hémorragie per opératoire, *** lésions d'autres organes abdominaux, tels que les intestins ou les voies urinaires, thrombose (rare), décès (très rare), symptômes des voies urinaires



## **CHAPITRE III : MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **3.1. Méthodologie**

#### **3.1.1. Lieu de l'étude :**

L'étude s'est déroulée au niveau de l'unité de consultation spécialisée du service de gynécologie-obstétrique Hassiba Ben Bouali du CHU Blida

#### **3. 1.2. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude cohorte transversale descriptive prospective, portant sur 82 femmes âgées de quarante ans et plus non ménopausée captées entre décembre 2014 et Juin 2016

#### **3.1.3. Calcul de la taille de l'échantillon :**

La taille de l'échantillon a été calculée partant d'une fréquence des saignements utérins fonctionnels estimée entre 10 et 15 % des saignements de la péri ménopause avec un risque d'erreur de première espèce  $\alpha = 0,05$  avec intervalle de confiance a 95%, sur une période de 18 mois, le nombre de sujet nécessaire est estimé à 62.

Cet effectif a été majoré de 13% soit 10 sujets afin de prendre en compte un nombre de perdus de vue qui doit rester au-dessous de 10 %.

#### **3.1.4. Durée de l'étude :**

La durée totale de l'étude a été de 4 ans et demi de Décembre 2014 à Juin 2018 avec 2 étapes

- Une 1ere période de recrutement des patientes étalée sur 18 mois jusqu'à juin 2016.
- Une période de suivi de 24 mois jusqu'au 31 juin 2018.

#### **3.1.5. Population cible :**

##### **3. 1.5.1. Les critères d'inclusion**

Ont été incluses les femmes répondants aux critères suivants :

- Femmes âgées de 40 ans et plus,
- Non ménopausées et non désireuses de grossesse,
- Présentant des ménorragies ou des méno-métrorragies évoluant depuis plus de trois cycles avec un score de Higham  $\geq 100$  et compatibles avec le diagnostic de saignement fonctionnel selon le système de classification PALM-COEIN de la FIGO 2011.
- Absence d'anomalie a la mammographie.

### **3.1.5.2. Les critères d'exclusion**

Ont été exclues les patientes présentant un des critères suivants :

- Les saignements de la poste ménopause .
- Une profondeur utérine plus de 12 cm .
- Une pathologie contre indiquant la pose du stérilet :
  - Grossesse.
  - Maladie inflammatoire pelvienne.
  - Infection génitale basse dans les trois mois.
  - Avortement septique dans les six mois.

Et les patientes présentant une contre indiquant au Lévonorgestrel :

- Thrombose veineuse.
- Pathologie hépatique (hépatite virale active, cirrhose du foie),
- Coagulopathies.
- Cancer du sein.
- Iatrogène (Anti-coagulant ou anti agrégant plaquettaires)

### **3.1.6. Réalisation pratique de l'étude :**

Les patientes ont été informés des objectifs de l'étude, un consentement verbal et écrit été obtenu.

La mise en place du SIU-LNG a été réalisée par le candidat entraîné auparavant à la technique de mise en place.

La pose de SIU est réalisée entre le cinquième et le huitième jour de cycle.

Les patientes concernées par l'étude ont subi un examen clinique et une exploration comme suit :

- Un examen clinique : pour évaluer l'abondance du saignement établie selon le score de Higham (Annexe 1).
- Une échographie endovaginale au J4 de cycle : pour apprécier les caractéristiques de l'utérus :
  - La profondeur de la cavité
  - L'épaisseur de l'endomètre : une épaisseur de plus de 12 mm constituait une indication à la biopsie de l'endomètre, pour une épaisseur entre 10-12 cm la biopsie était proposée chez les femmes de plus de 45 ans ou en cas de présence de facteurs de risque de cancer de l'endomètre (IMC > 30, HTA, diabète).
  - Présence et dimensions d'éventuel fibrome
  - Présence et dimensions d'éventuels kystes ovariens.

- Une Hystérosonographie est plus ou moins associée si la cavité utérine est mal individualisée.
- Une Hystérocopie : associée a une biopsie de l'endomètre si images intra cavitaire suspectes
- Une formule numération sanguine : pour évaluation la sévérité de l'anémie par le taux d'hémoglobine
- Un bilan biologique : pour évaluation les taux de glycémie, triglycéride et cholestérol total
- Un frottis cervico-vaginal s'il n'était pas fait dans les 2 ans, pour éliminer une dysplasie du col.
- Une mammographie : pour éliminer un éventuel cancer du sein débutant (ACR4)
- Une fiche d'enquête et de suivi (annexe 2) a été utilisée : elle comporte 38 items regroupés selon les thématiques suivantes :
  - Antécédents pathologies
  - Antécédents obstétricaux
  - Examen clinique
  - Examens biologiques et radiologique
  - Effets bénéfiques
  - Les effets secondaires.

Nous avons jugé l'efficacité du SIU a la réduction du flux sanguin, l'augmentation du taux d'hémoglobine et à l'amélioration de la dysménorrhée.

Nous avons considéré comme échec au traitement toute expulsion survenue au-delà de 7 jours, avant 7 jours elle est considérée comme faute technique et justiciable de mise en place d'un autre SIU dans les 15 jours, le retrait pour un motif quelconque et la persistance ou reprises des saignements après 6 mois avec score de Higham  $\geq 100$ .

### **3.1.7. Le Suivi :**

Des visites périodiques ont été organisées à 3,6,12,18.et 24 mois suivant la pose du SIU-LNG. Le score de perte sanguine menstruelle ainsi que l'indice de satisfaction ont été noté à chaque visite.Les données cliniques ont été relevées a chaque visite pour évaluer la tolérance et les effets secondaires du produit.

Un bilan biologique et une échographie pelvienne a 6,12, 24 mois,

### **3.2. Moyens humain et matériels :**

- Humain : un gynécologue (le candidat) avec une infirmière.

-Matériel :

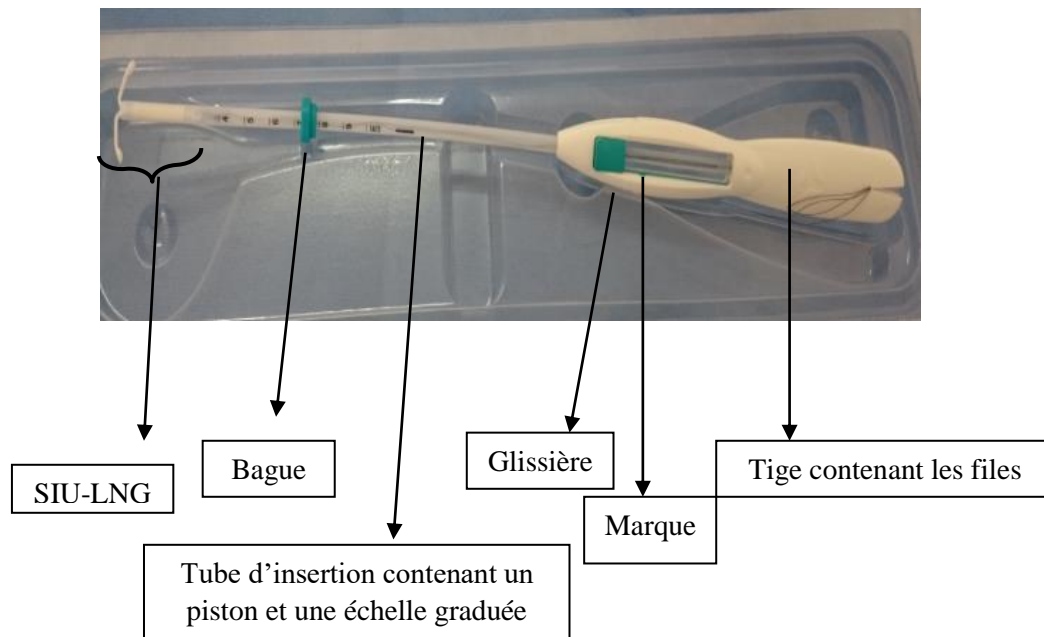
- Le système intra-utérin au levonorgestrel (SIU-LNG)
- La boîte de mise en place de stérilet.
- Un échographe
- le SIU-LNG sera fourni par le service (sauf imprévu)
- Le cout pour chaque patiente est estimé à 27000DA. (Sous réserve)



**Fig 5 : Table avec éclairage**



**Fig 6: Boîte de mise en place**



**Figure 7: SIU-LNG**

### 3.3. Technique de mise en place du SIU-LNG :

#### 3.3.1. Les étapes de mise en place :

##### Étape 1 : Ouverture de l'emballage stérile :

Ouvrir complètement l'emballage stérile. Par la suite, procéder de façon aseptique et porter des gants stériles.

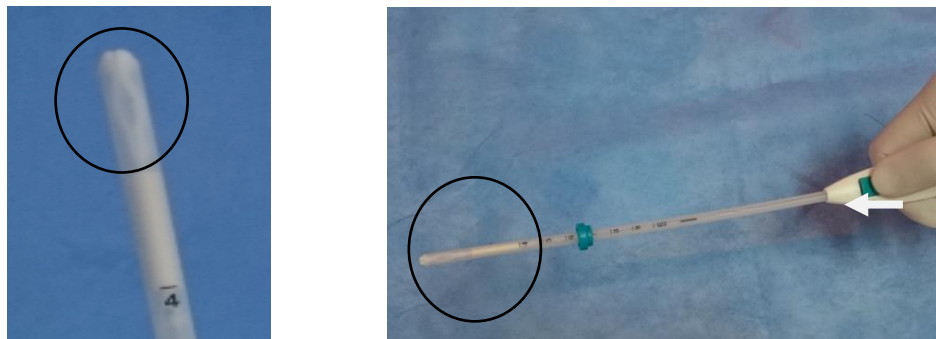


**Figure 8: Emballage du SIU-NLG**

##### Étape 2 : Chargement Du SIU-LNG dans le tube d'insertion :

Pour charger le SIU dans le tube d'insertion, pousser la glissière vers l'avant (dans le sens de la flèche) jusqu'au fond.

Ne pas ramener la glissière vers l'arrière afin de ne pas libérer SIU prématurément. Une fois SIU libéré, on ne peut le charger de nouveau.



**Figure 9: Chargement du SIU**

**Étape 3 : Préparation de la patiente :**



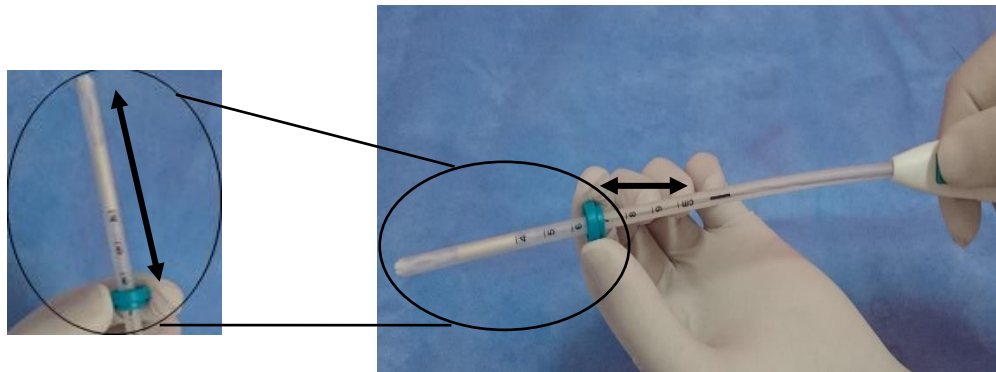
**Figure 10 : Mise en place du spéculum et désinfection du vagin**



**Figure 11 : Préhension du col et hystérométrie**

**Étape 4 :** Positionnement de la bague :

En tenant la glissière enfoncée, placer l'extrémité supérieure de la bague à la position qui correspond à la profondeur de la cavité utérine mesurée par l'hystéromètre.



**Figure 12 :** Position de la bague

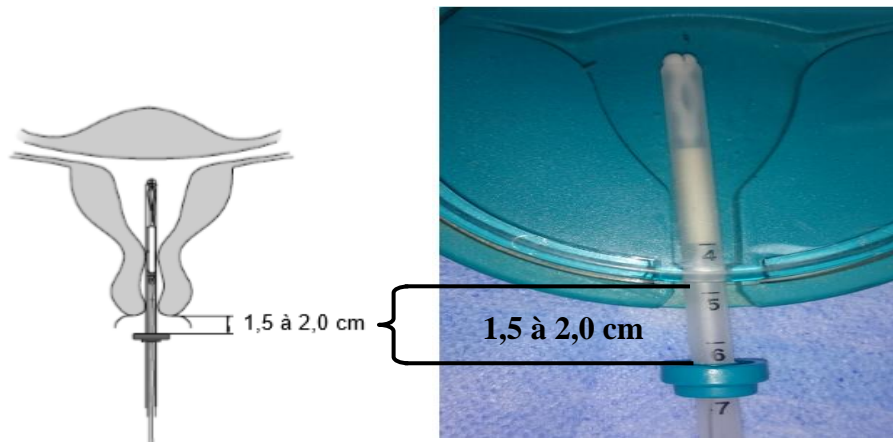


**Étape 5 : Insertion de SIU :**

En tenant la glissière enfoncée, insérer délicatement le dispositif d'insertion dans le canal cervical puis dans la cavité utérine jusqu'à ce que la bague soit à une distance d'environ 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus.

La bague ne doit pas atteindre le col de l'utérus. Elle doit être à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus pour que les ailes aient assez d'espace pour se déployer dans la cavité utérine.

Ne pas pousser trop fort sur le dispositif d'insertion.



**Figure13 : Bague de l'inserteur à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col**

**Étape 6 :**Déploiement des ailes :

En tenant fermement le dispositif d'insertion, ramener la glissière jusqu'à la marque pour déployer les ailes du SIU.

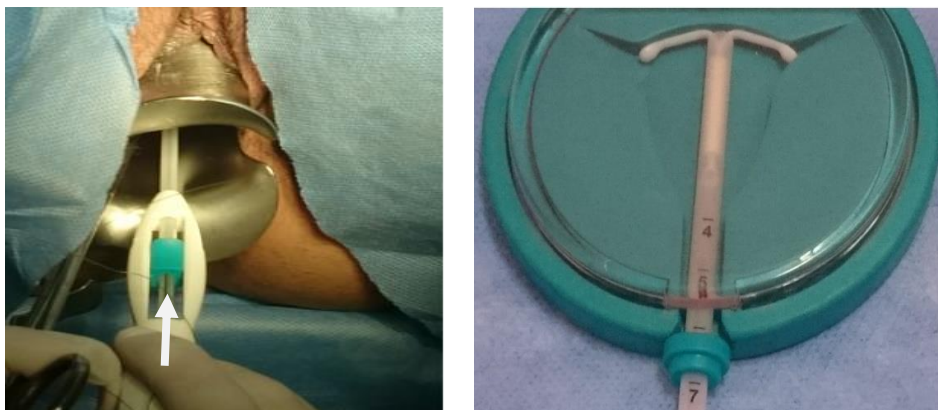
Attendre environ 10 secondes pour permettre le déploiement total des ailes.



**Figure 14 : Déploiement des ailes**

**Étape 7 :**Atteinte de la position fundique :

Pousser délicatement le dispositif d'insertion vers le fond de l'utérus jusqu'à ce que la bague touche le col de l'utérus ou qu'une résistance soit ressentie. Le SIU devrait maintenant être dans la position fundique voulue.



**Figure 15: SIU en position fundique.**

### **Étape 8 : Libération du SIU :**

En maintenant le dispositif d'insertion en place, ramener la glissière vers l'arrière jusqu'à ce qu'elle s'arrête pour libérer le SIU du tube d'insertion. Les fils sortiront automatiquement du dispositif d'insertion.



**Figure 16: Libération du SIU du tube d'insertion.**

### **Étape 10 : Retrait du dispositif d'insertion et section du fil :**

Retirer délicatement le dispositif d'insertion. Couper les fils perpendiculairement, par exemple avec des ciseaux incurvés stériles, pour qu'ils dépassent le col de l'utérus d'environ 2 ou 3 cm. Il ne faut pas couper les fils en biseau pour ne pas créer d'extrémités pointues.



**Figure 17 : Retrait de l'inserteur et section des fils**

### **3.4. Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20.

Le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5% l'intervalle de confiance à 95% a été calculé pour toutes les variables étudiées .

Nous avons utilisé le test du Khi-deux de McNemar pour évaluer les différences retrouvées entre les variables aux différents temps de suivi.

Le test de Student pour série appariée a été utilisé pour comparer les moyennes.

## **CHAPITRE IV : RÉSULTATS**

Nous avons recruté 92 patientes durant une période de 18 mois allant de Décembre 2014 à juin 2016.

#### **4.1.Mode de recrutement :**

Parmi les 92 femmes recrutées, 14 (15,4%) patientes ont été adressés des urgences ou hospitalisés dans le service pour anémie non tolérée suite a des ménorragies importantes, 76 (83,6%) femmes ont été adressées des structures de santé de proximité privées ou publiques.

#### **4.2.Diagnostic :**

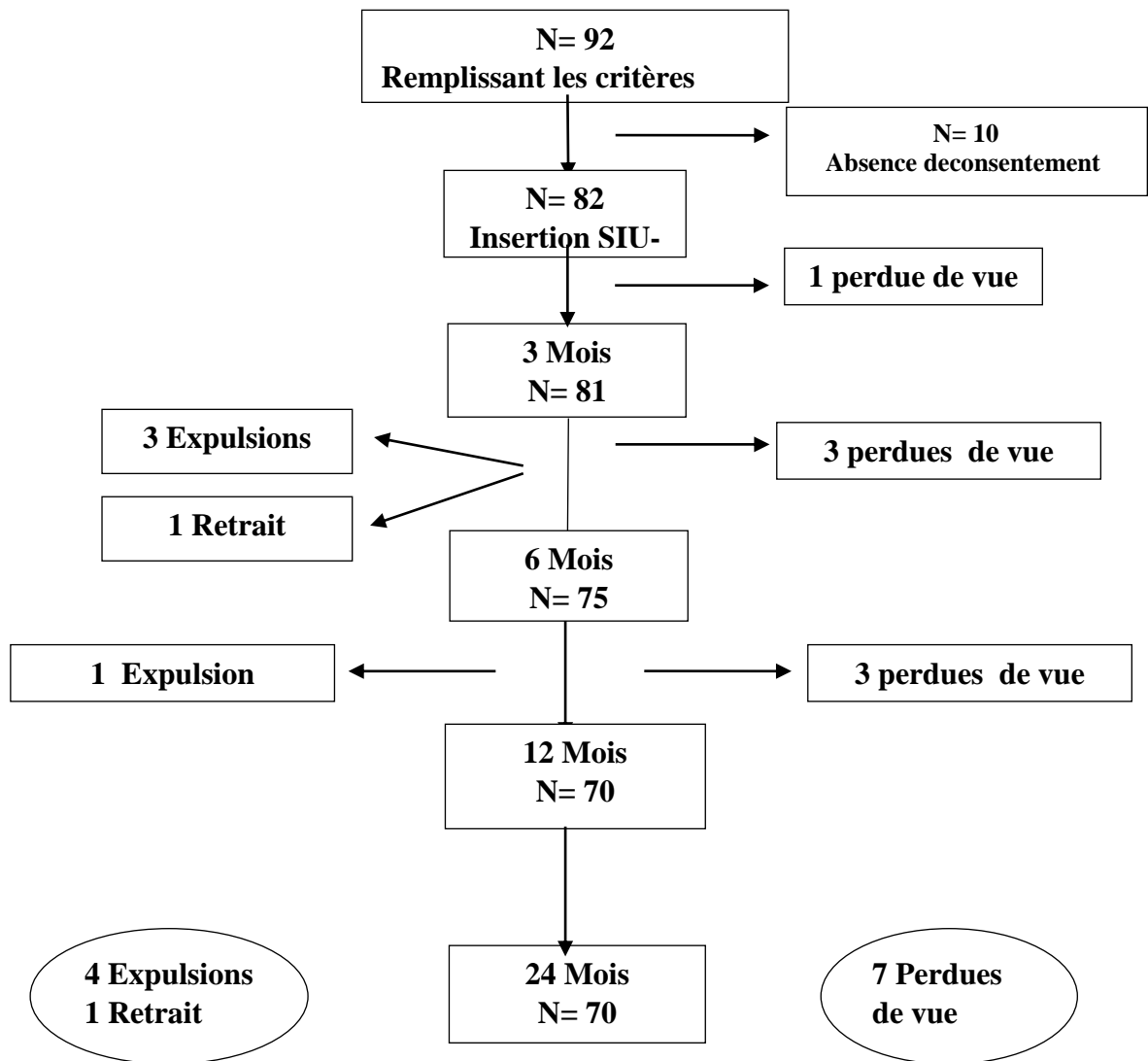
Toutes les femmes ont bénéficié d'une anamnèse, et d'un examen clinique, le reste des explorations est présenté dans le tableau 4

Tableau 4 : **Examens complémentaires réalisés**

Échographie transvaginale	92	100 %
Hystérosonographie	60	
Hystéroscopie	16	
Biopsie endomètre	48	
Frottis cervico-vaginal	56	

Dix femmes avaient refusé la mise en place du DIU.

Le SIU-LNG a été donc posé chez 82 patientes, on a eu 7 perdues de vue (8,3%) 4 expulsions et 1 retrait, le suivi détaillé de l'étude est résumé dans la figure 18



**Figure 18 : Suivi détaillé de l'étude**

### 4.3. Données générales sur les patientes : N=82

Les caractéristiques épidémiologiques des patientes sont décrites sur le tableau 5

Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques des patientes d'étude :

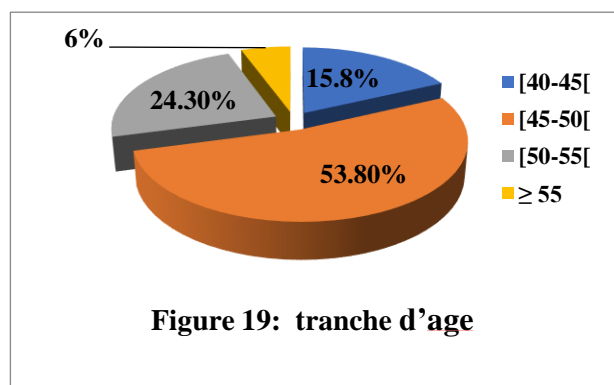
Caractéristiques générales	Nombre / %	Moyenne $\pm$ SD
<b>Total</b>	<b>82</b>	
Age (années)		47,71 $\pm$ 3,76
Gestité		3,9 $\pm$ 1,8
Parité		3,14 $\pm$ 1,8
IMC		28,22 $\pm$ 4,63
<b>Exposition au tabac</b>	<b>23</b>	
Active	1	
Passive	22	

La moyenne d'âge est de 47,71  $\pm$  3,76 avec des extrêmes allant de 40 à 60 ans et une médiane de 47 ans (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des patientes en fonction de l'âge :

	Moyenne $\pm$ SD <b>47,71 <math>\pm</math> 3,76</b>	[Min-Max] <b>[40 - 60]</b>
Tranche âge	Effectifs / 82	Pourcentage (%)
40 - 45	13	15.8%
45 - 50	44	53.8%
50 - 55	20	24.3%
$\geq 55$	05	06.1%

La tranche d'âge la plus concernée est celle comprise entre 45 et 50 ans avec 44 patientes (Figure 19)



50 patientes étaient des pauci gestes (Tableau 7), La gestité moyenne était de 3,9  $\pm$  1,8 avec des extrêmes allant de zéro geste jusqu'à 14 gestes et une médiane à 4.



Tableau 7 : Répartition selon la gestité :

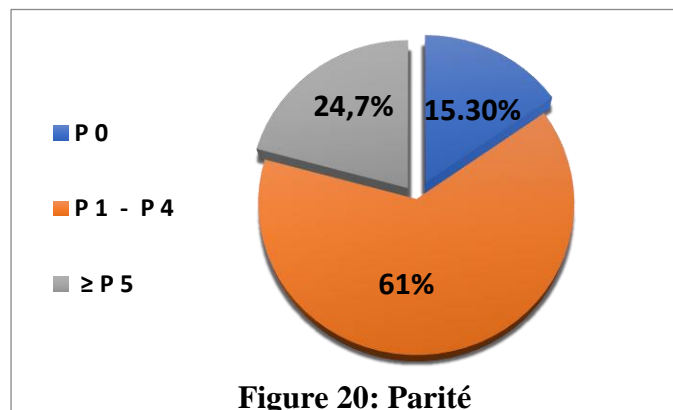
Gestité	Effectifs	Pourcentage (%)
G0	06	6,9 %
G1 - G4	50	60 %
≥ G5	28	34,1 %
Total	82	100 %

Douze patientes étaient des nullipares. (Tableau 8)

Tableau 8 : Répartition selon la parité :

Parité	Effectifs	Pourcentage (%)
P 0	12	15,3 %
P1 - P4	50	61 %
≥ P5	20	24,7 %
Total	82	100 %

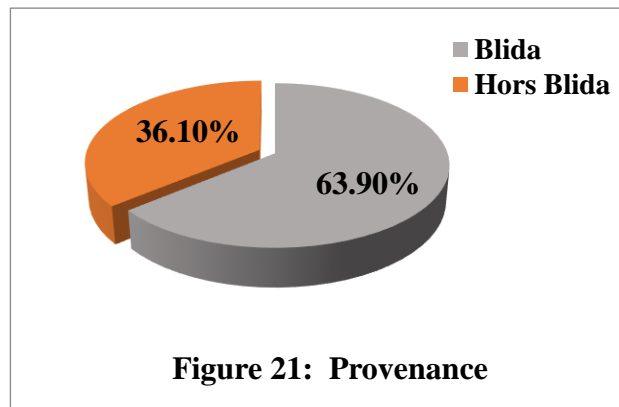
50 patientes étaient des pauci pares (Figure 20) avec des extrêmes allant de 0 jusqu'à 8.



53 des patientes proviennent de la ville de Blida soit 64%,(Tableau 9), 29 proviennent des autres villes limitrophes essentiellement d'Ain Defla, Méliana et Chlef (Figure 21)

Tableau 9 : Répartition selon la provenance :

Lieu de résidence	Effectifs	Pourcentage (%)
Blida	53	64.6%
Hors Blida	29	35.4%



61 patientes sont en couple, (Tableau 10) les autres sont soit veuves, séparées ou divorcées.

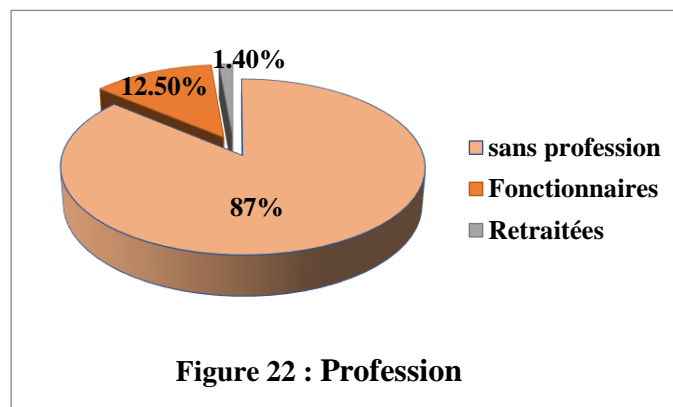
**Tableau 10 : Répartition des patientes selon leur statut marital :**

Statut marital	Effectifs	Pourcentage (%)
En Couple	61	75,0 %
Veuve / Divorcée	15	18,1 %
Non Précisé	06	6,9 %

**Tableau 11: Répartition selon la profession :N=82**

Profession	Effectifs	Pourcentage (%)
Sans profession	71	87,1 %
Fonctionnaire	10	12,5 %
Retraitée	1	1,4 %

77 patientes sont sans profession soit 87%. (Figure 22)

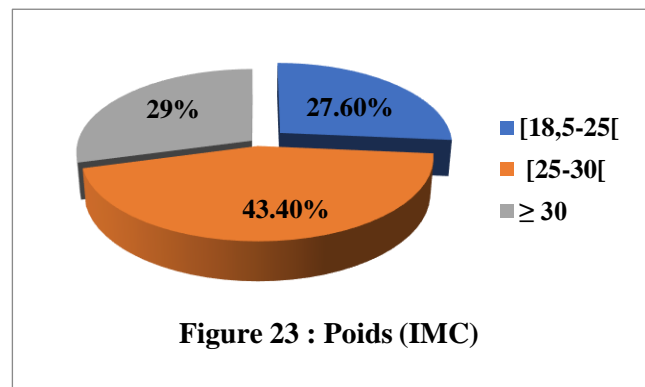


Seulement 23 patientes avaient un poids normal, 33 en surpoids et 22 obèses, chez 6 patientes le poids n'était pas relevé (Tableau 12)

Tableau 12 : Répartition en fonction de l'IMC : N=78

IMC	Effectifs	Pourcentage (%)
18.5 - 25	23	27,6 %
25 - 30	33	43,4 %
≥ 30	22	29 %
Totale	78	100 %

Un quart seulement des patientes avaient un poids normal (Figure 23)



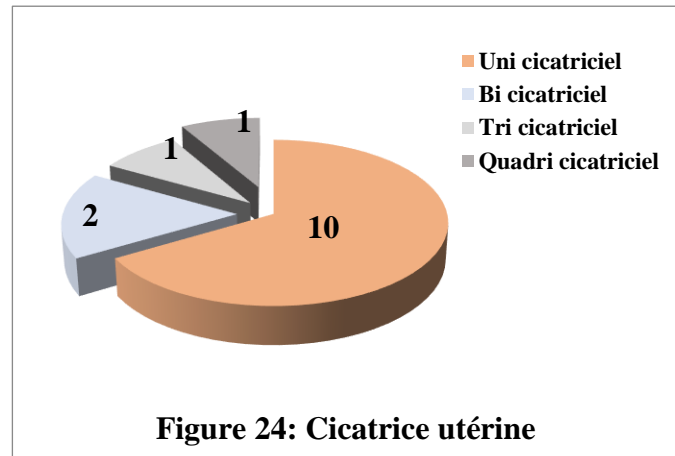
L'antécédent le plus fréquent est le curetage hémostatique chez 32 patientes. (Tableau 14)

Les transfusions ont intéressées les patientes avec anémie non tolérée et hémoglobine inférieure à 7 gr/ml.

Tableau 13 : Répartition selon les antécédents gynéco-obstétricaux :

ATCD	Nombre
Transfusion sanguine	06
Césariennes	14
Unicatriciel	10
Bicatriciel	02
Tricatriciel	01
Quadricatriciel	01
Polypectomie	01
Curetage hémostatique	32

Quatorze patientes étaient porteuses de cicatrice de césarienne (Figure 24), dont une tri-catriciel et une quadri-catricielle.

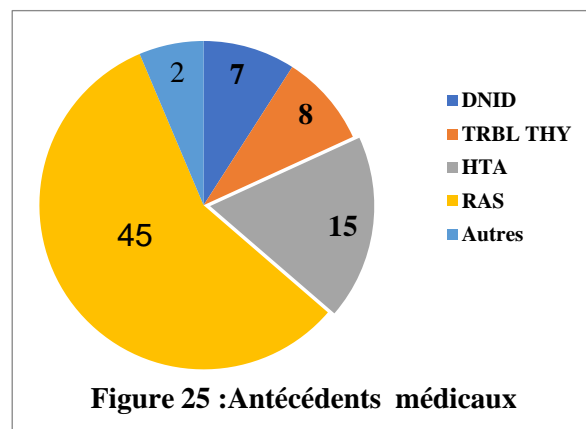


Parmi nos patientes 32 présentaient un antécédent médical (Tableau 14)

Tableau 14 : Répartition selon les antécédents médicaux : N=77

ATCD	Nombre
Absence d'ATCD	45
Présence d'ATCD	32
Diabète (DNID)	07
HTA	15
Hyperthyroïdie	08
Autres	1 Drépanocytose, 1 maladie de Behcet

La plus fréquente des pathologies étant l'HTA avec 15 patientes (Figure 25) suivie de DNID et d'hyperthyroïdie.

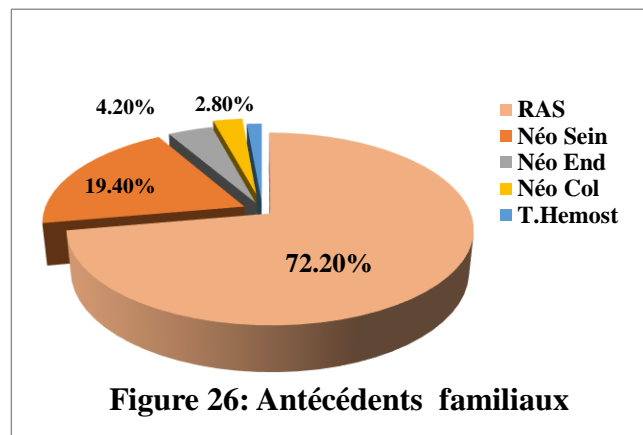


On n'avait pas retrouvé d'antécédent chez 55 patientes (Tableau 15)

**Tableau 15 : Répartition selon les antécédents familiaux de néoplasie gynécologique :**

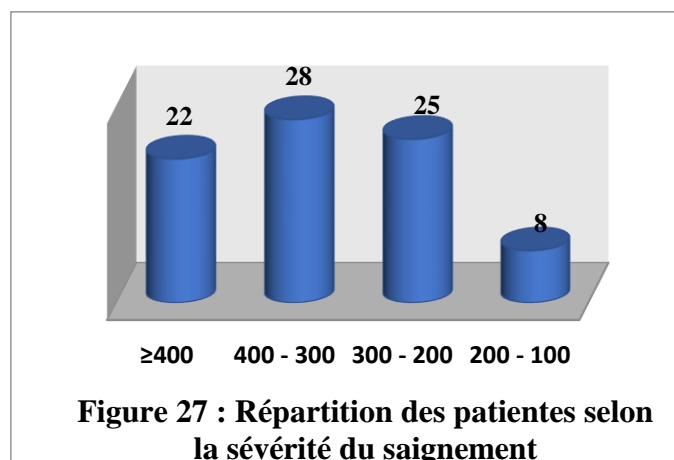
Antécédent Familial	Effectifs
RAS	52
Néo Sein	15
Néo endomètre	3
Néo col	2
T. hémotase	1

L'antécédent le plus retrouvé est le cancer du sein (Figure 26) il était présent chez 15 patientes, il s'agit d'une parenté de 2<sup>ème</sup> degrés dans tout les cas.



#### 4.4. Les données sémiologiques :

Un score de higham  $\geq 400$  était retrouvé chez 21 patientes reflétant des PSM très sévères, 49 patientes avaient des PSM sévères à modérées soit un score entre 200 et 400 et 7 avaient des PSM légères soit un score entre 100 et 200. (Figure 27)



La moyenne du score de Higham pour PSM est de  $318,47 \pm 109,10$  avec des extrêmes allant de 100 à 600. Illustré dans le tableau 16

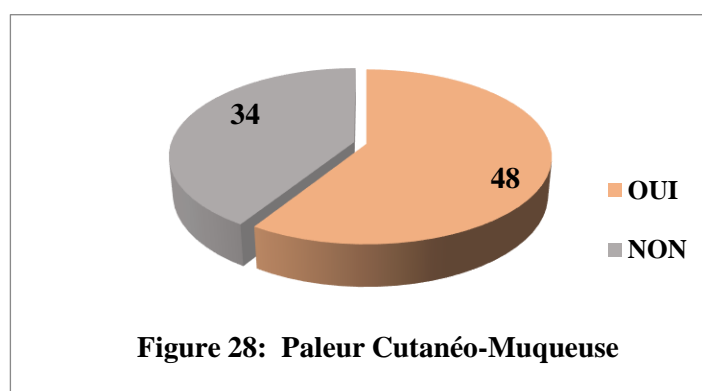
Tableau 16 : Répartition selon les pertessanguine menstruelles PSM

	Moyenne $\pm$ SD <b>318,47<math>\pm</math>109,10</b>	[Min-Max] <b>[100-600]</b>
<b>S Higham de départ</b>		<b>Effectifs</b>
$\geq 400$		22
300-400		28
200-300	25	
100-200	07	

Une pâleur cutanéomuqueuse à l'examen de l'inclusion était retrouvée chez 46 patientes (Tableau 17, Figure 28)

Tableau 17 : Répartition selon la présence de pâleur cutanéomuqueuse : N=78

Pâleur C.M	Effectifs
Non	34
Oui	48
Total	78

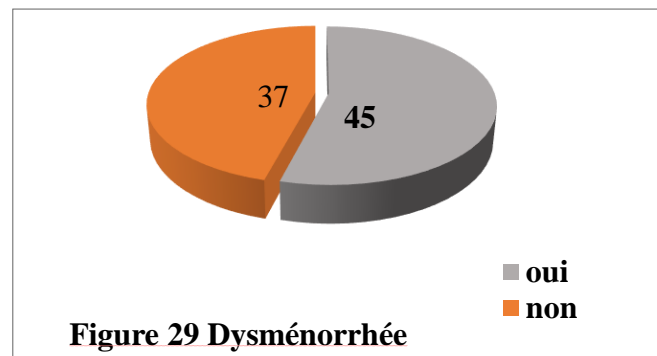


La dysménorrhée était présente chez 44 patientes lors de l'examen de l'inclusion (Tableau 18)

Tableau 18 : Répartition selon l'existence des dysménorrhées : N=82

Dysménorrhée	Effectifs	Pourcentage (%)
Non	37	45,8 %
Oui	45	54,2 %
Total	80	100 %

Soit plus de la moitié de notre échantillon.(Figure 29).



La tension artérielle (TA) était normale chez 75 patientes.

La moyenne de la systolique était de  $12,00 \pm 1,19$  avec des extrêmes allant de 10 à 16. La moyenne de la diastolique était de  $7,54 \pm 0,69$  avec des extrêmes allant de 6 à 9, voire tableau 19

Tableau 19 : La tension artérielle (TA) :N=82

Paramètres	n (%)	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
<b>Systolique</b>		<b>12,00 <math>\pm</math> 1,19</b>	<b>[10,00 -16,00]</b>
- < 14mm hg	77 (94%)		
- $\geq$ 140 mm hg	05 (06%)		
<b>Diastolique</b>		<b>07,54 <math>\pm</math> 0,69</b>	<b>[06,00 - 09,00]</b>
- < 90 mm hg	75 (90,7%)		
- $\geq$ 90 mm hg	07 (09,3 %)		

#### 4.5.Données para-cliniques :

Une anémie ,définie par un taux d' hémoglobine (Hb) < 12 gr/dl , était présente chez 75 patientes (tableau 20 ) cette anémie était modérée avec une Hb entre 8-10 gr/dl chez 35 patientes , légère chez 27 patientes et sévère chez 13 femmes.(Figure 30)

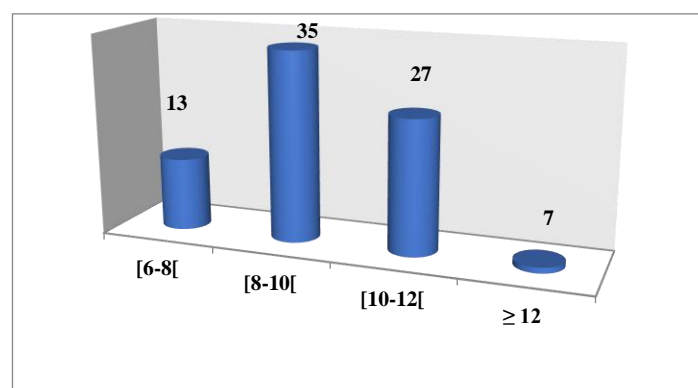


Figure 30 : Taux d'hémoglobine.

Le taux moyen d'hémoglobine était à  $9,8 \pm 1,5$  avec des extrêmes allant de 6 à 13 gr/dl comme il est décrit dans le tableau 20.

Tableau 20 : **Répartition selon le taux d'hémoglobine: N=82**

N	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
82	$9,84 \pm 1,55$	[6,00 -13,00]
Hb départ	Effectifs	Pourcentage (%)
6 - 8	13	18,1 %
8 - 10	35	47,2 %
10 - 12	27	33,3 %
$\geq 12$	7	1,4 %
Total	82	100 %

Le tableau 21 montre que le reste du bilan biologique, notamment les taux de la glycémie, triglycéride et du cholestérol étaient dans les normes du laboratoire.

Tableau 21 : **Les bilans biologiques :**

Paramètres	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
Glycémie	$0,91 \pm 0,9$	[0,75- 1,13]
Taux de triglycéride	$1,05 \pm 0,68$	[0,33 - 2]
Taux de cholestérol	$1,87 \pm 0,46$	[1 - 2,9]

L'échographie trans vaginale a permis la mise en évidence des fibromes utérins chez 10 patientes (Tableau 22) avec une taille moyenne de 44 mm, il s'agit de fibrome sous-séreux ou interstitiel de moins de 7 cm.

Elle a permis aussi de préciser les dimensions de l'utérus et de l'endomètre. (Tableau 22)

Tableau 22 : **Données de l'échographie trans-vaginale :**

Paramètres	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
Épaisseur Endométriale (mm)	$9,01 \pm 3,2$	[3 - 20]
Longueur utérine (mm)	$885,09 \pm 10,$	[67,00 – 110,00]
Largeur utérine (mm)	$57,59 \pm 8,5$	[40,00 – 76,00]
<b>Présence de Fibrome</b>	<b>(N=10) 13,8 %</b>	
Taille de fibrome (mm)	$440,60 \pm 11,5$	[17,00 – 54,00]

Une épaisseur de l'endomètre de plus de 8 mm était retrouvée chez 62 patientes 22 avaient une épaisseur plus de 12 mm (Figure 31) avec une moyenne de 9 et des extrêmes de 3 à 20 mm (tableau 23)



Tableau 23 : **Épaisseur de l'endomètre a l'échographie : N=76**

Épaisseur de l'endomètre (mm)	Effectifs
< 8	15
[8-12[	43
≥ 12	24
Total	76

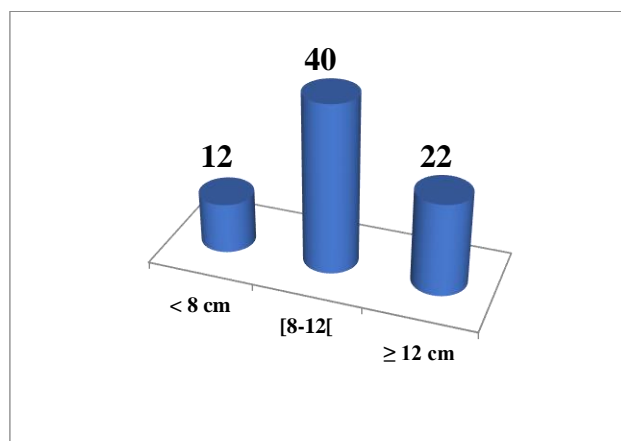


Figure 31 : **Épaisseur de l'endomètre**

Le tableau 24 montre que 44 patientes ont bénéficié d'une biopsie de l'endomètre et que seulement 12 étaient fait sous hystéroscopie.

Tableau 24 : **Biopsie de l'endomètre :**

Paramètres	Nombre
<b>Biopsie faite</b>	<b>48</b>
Sous Hystéroscopie	12
Curettage	32
Associée avec Polypectomie	10

L'étude histologique, résumée dans le tableau 25 montre que L'anomalie la plus fréquente est représentée par l'aspect de "l'endomètre en déséquilibre hormonal" avec 25 cas, 24 cas d'hyperplasie simple, aucun cas d'atypie n'est retrouvé.

Tableau 25 : **Résultats histologiques de la biopsie :**

Histologie	Effectifs
Déséquilibre H	25
Polype	12
Hyperplasie simple	24

Aucune patiente n'avait de lésion péjorative ni suspecte a la mammographie. (Tableau 26)

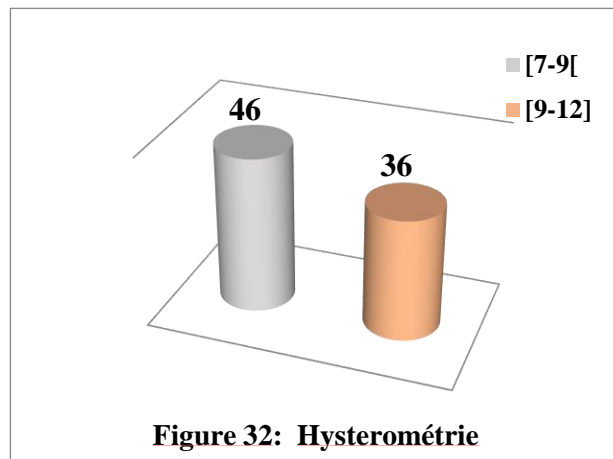
Tableau 26 : **Résultat de la mammographie :**

Mammographie	Effectifs	Pourcentage (%)
BRCR1	37	45,8 %
BRCR2	36	44,4 %
BRCR3	7	9,7 %
Total	80	100

La moyenne de la profondeur de la cavité utérine était de  $8,38 \pm 1,00$  cm et des extrêmes allant de 7 cm à 12 cm et répartie comme mentionnée dans le tableau 27 et figure 32

Tableau 27 : **Résultats de l'hystérométrie :**

Paramètres	N	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
Hystérométrie (cm)		$8,38 \pm 1,00$	[7 – 12]
[7-9[	46		
[9-12]	36		



Un échec à la pose est signalé chez une seule patiente la douleur était signalée chez 19 patientes (Tableau 28)

Tableau 28 : **Les incidents à la pose N=82**

Type d'incident	Nombre
Choc vagal	00
Douleur	19
Échec	01

## 4.6.Évaluation

### 4.6.1. Évaluation au 8eme jour de pose

Au 8ème jour de pose on n'a noté aucune expulsion. Chez 3 de nos patientes le fil n'était pas visible, et la douleur était notée chez 35 patientes (Tableau 29)

**Tableau 29 : Évaluation après une semaine de pose**

Paramètres évalués	Nombre
Douleur	
Oui	35
Non	47
Perception du fil au SPC	
Oui	70
Non	03
Expulsion	00

### 4.6.2. Évaluation des effets du SIU-LNG

#### 4.6.2.1.Évaluation de l'efficacité

Le score moyen de PSM a chuté de 318 a 123 au 3eme mois , puis il est passé a 69,62 a 6 mois , 55,67 a 12 mois ,et a atteint 38,63 a 24 mois (tableau 30)

Après 3 mois 26 patientes ont normalisées leur cycle, a 6 mois 9 patientes étaient déjà en aménorrhée et 15/81 patientes étaient toujours ménorragiques`.

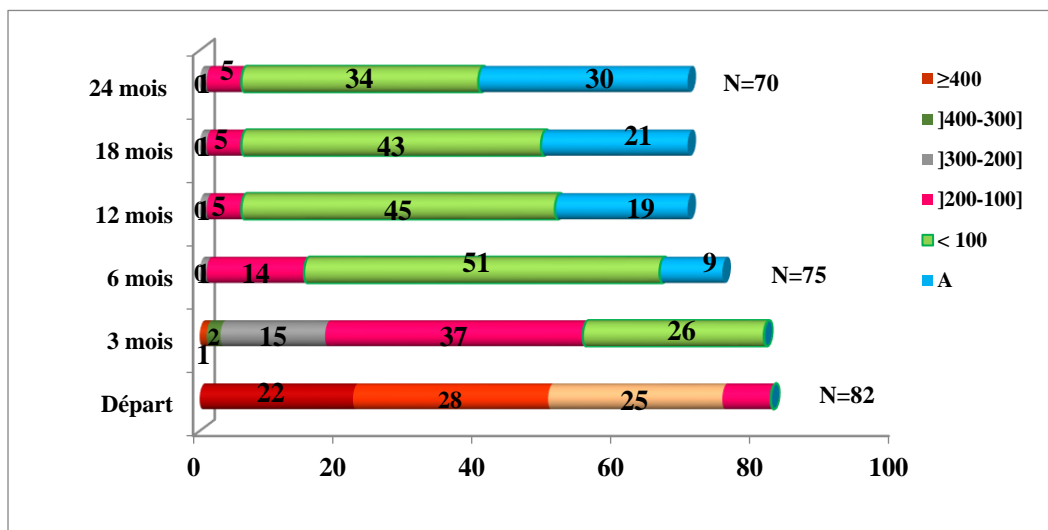
Après 12 mois il y'a eu reprise des ménorragies chez 6 patientes.

A 24 mois : 21 femmes étaient en aménorrhée, 42 avaient un taux de PSM < 100, et 6 étaient menorragiques (tableau 30) dont 2 avaient subies une hystérectomie et 4 retraits.

**Tableau 30: Répartition des patientes selon le score des pertes sanguines menstruelles (PSM) :**

Départ N=82	moyenne ± SD					[Min-Max]
	318,47 ± 109,10					[100-600]
Score PSM	≥ 400	]400-300]	] 300-200]	] 200-100]	< 100	
	22	28	25	7	0	
3 mois N =81	moyenne ± SD					[Min-Max]
	132,61 ± 77,75					[10 - 400]
Score PSM	≥ 400	]400-300]	] 300-200]	] 200-100]	< 100	A
	1	2	15	37	26	0
6 mois N = 75	moyenne ± SD					[Min-Max]
	69,62 ± 47,78					[0-200]
Score PSM	≥ 400	]400-300]	] 300-200]	] 200-100]	< 100	A
	0	0	1	14	51	9
12 mois N =70	moyenne ± SD					[Min-Max]
	55,67 ± 49,07					[0 - 200]
Score PSM	≥ 400	]400-300]	] 300-200]	] 200-100]	< 100	A
	0	0	1	5	45	19
18 mois N =70	moyenne ± SD					[Min-Max]
	47,80 ± 51,02					[0 - 200]
Score PSM	≥ 400	]400-300]	] 300-200]	] 200-100]	< 100	A
	0	0	1	5	43	21
24 mois N = 70	moyenne ± SD					[Min-Max]
	38,63 ± 66,60					[0 - 300]
Score PSM	≥ 400	]400-300]	] 300-200]	] 200-100]	< 100	A
	0	0	1	5	34	30

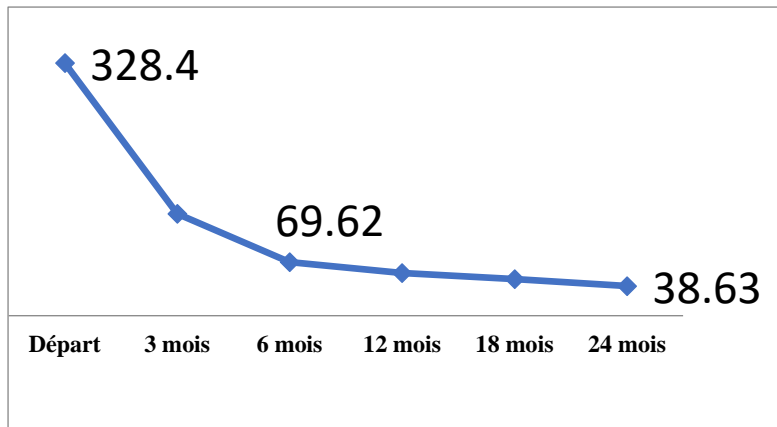
Cette évolution du score est schématisée sur la figure 33



**Figure 33 : Répartition de femmes selon le score de score de Higham sur 24 mois**

Cette réduction du flux menstruel est estimée à 58,5% à 3 mois, à 78% à 6 mois, 82,6% à un an et à 87,87% à 2 ans

Il y avait une nette diminution du score de PSM pendant les six premiers mois puis une relative stabilisation entre 12 et 24 mois. (Figure 34)



**Figure 34 : Réduction du score de PSM**

La moyenne de score de PSM chez les femmes obèses et en surpoids est passée de 335,8 à 134,3 à 3 mois (Vs 295 à 125), 77,4 à 6 mois (Vs 125,9) et a atteint 38,3 à 24 (Vs 31,8) chez les femmes de poids normal (Tableau 31),

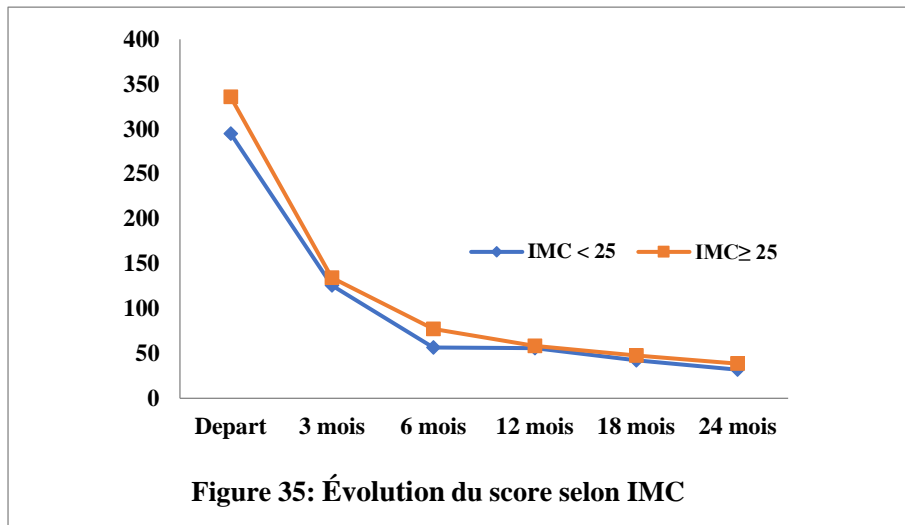
Six patientes ont repris un score  $\geq 100$  après 12 mois

**Tableau 31 : PSM dans le sous groupe de femmes à IMC  $\geq 25$  et de poids Normal**

	IMC $\geq 25$	IMC $< 25$
	Moyenne $\pm$ SD	Moyenne $\pm$ SD
Départ	335,80 $\pm$ 115,01	295,00 $\pm$ 91,11
3 mois	134,3 $\pm$ 77,90	125,9 $\pm$ 100,8
6 mois	77,44 $\pm$ 46,72	56,00 $\pm$ 52,95
12 mois	58,36 $\pm$ 47,40	56,67 $\pm$ 64,44
18 mois	47,80 $\pm$ 51,02	42,22 $\pm$ 65,31
24 mois	38,63 $\pm$ 51,02	31,88 $\pm$ 67,45

Cette réduction était de 60% à 3 mois de 77% à 6 mois et de 88% à 24 mois chez les femmes en surpoids et obèses, elle était respectivement de 58%, 81% et 89% chez les femmes de poids normal (figure 35)

Les six patientes qui ont gardé un score  $> 100$  avaient toutes un IMC  $\geq 25$ .



Dans la catégorie des femmes avec  $IMC \geq 25$ , l'aménorrhée est survenue chez 2/53 à 6 mois, chez 10/48 à 12 mois, 17/48 à 24 mois contre 7/22 à 6 mois, 9/22 à 12 mois et 13/22 à 24 mois dans la catégorie des femmes avec  $IMC < 25$  (Tableau 32)

**Tableau 32 : Aménorrhée selon l'IMC**

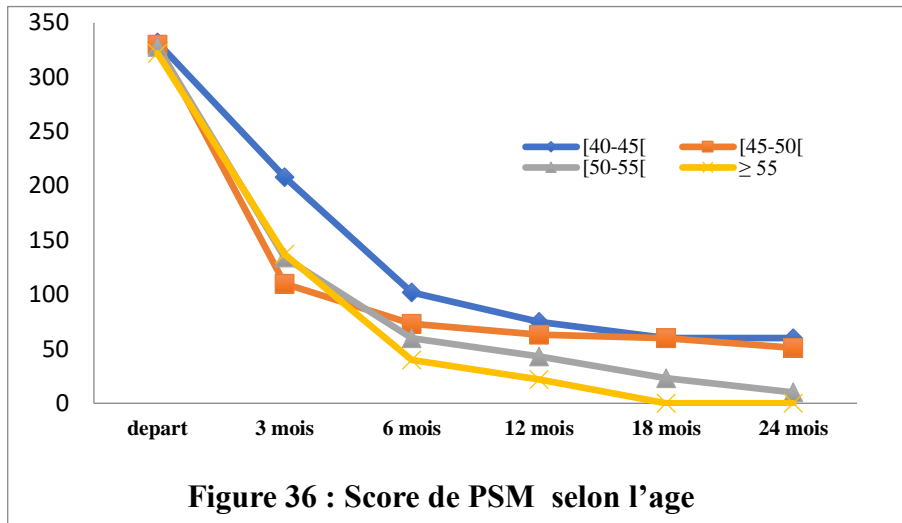
IMC (N=82)	6 mois N=75	12 mois N=70	18 mois N=70	24 mois N=70
$IMC \geq 25$ (N=55)	2/53	10/48	10/48	17/48
$IMC < 25$ (N=27)	7/22	9/22	11/22	13/22

Les taux moyens des PSM selon les tranches d'âge sont détaillés dans le tableau 33

**Tableau 33 : Évolution de PSM en fonction de l'âge**

	[40-45[ (18 %) Moy ± SD	[45-50[ (52,8%) Moy ± SD	[50-55[ (23,6%) Moy ± SD	≥ 55 ans(5,6%) Moy ± SD
3 mois	208 ± 180,90	110,66 ± 47,56	134,15 ± 73,40	137,50 ± 47,8
6 mois	102,44 ± 50,72	73,57 ± 36,49	60,59 ± 54,82	40,00 ± 46,0
12 mois	75,36 ± 63,02	63,69 ± 46,26	43,75 ± 40,14	22,5 ± 38,62
18 mois	60,86 ± 69,02	60,61 ± 50,8	23,75 ± 33,64	00
24 mois	62,63 ± 83,60	51,60 ± 77,01	10,71 ± 21,64	00

Le score de PSM était à chaque fois plus important chez les femmes de moins de 50 ans que chez celles de plus de 50 ans. (Figure 36)

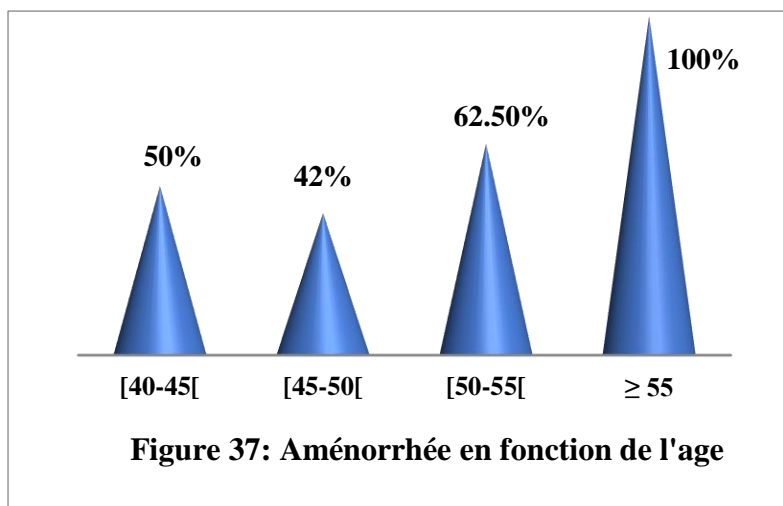


L'aménorrhée à 24 mois a concerné 14 /20 femmes âgées de 50 ans et plus et 16 /50 femmes âgées de moins de 50 ans. (Tableau 34)

Tableau 34 : Aménorrhée a 24 mois selon l'âge

Tranche Age	[40-45[	[45-50[	[50-55[	≥ 55 ans	
N=10	N=40	N=16	N= 4	T=70	
Aménorrhée	4/10	12/40	10/16	4/4	T=30

La figure 37 schématise la proportion de l'aménorrhée en fonction des tranches d'âge.



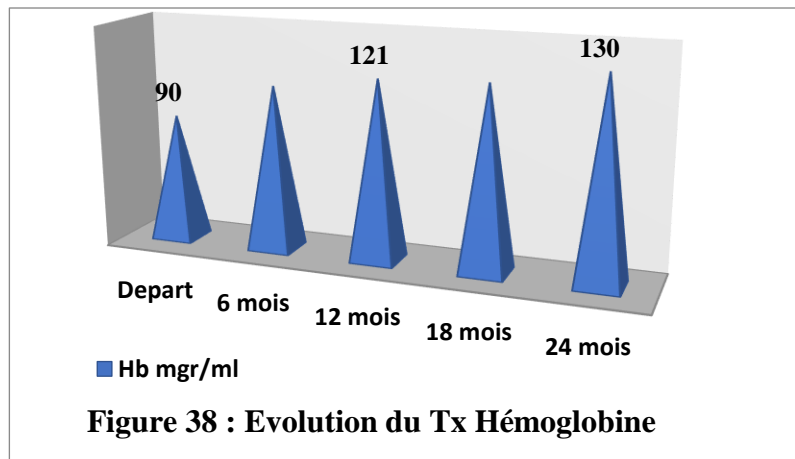
Le taux d'hémoglobine a été relevé chez 50/75 patientes a 6 mois, 3 patientes sont passées de 6 a 8 gr/dl , 18 patientes de 8 a 9,5 , 11 patientes de 10 a 11,5 , 17 de 11 a 13 et 1 patiente de 12 a 13,2 soit un gain moyen de 1,8 gr /dl.

A 12 mois les taux sont relevés chez 40/70 patientes, une patiente était à 8 gr/dl, 2 patientes étaient à 9 gr, 18 entre 10 -12 gr et 11 avaient plus de 12 gr/dl, 1 patiente à 15 gr/dl le gain moyen était passé à 2,54 gr/dl. A 24 mois le gain moyen avait atteint 3,3 gr/dl. Les taux moyens de d'hémoglobine ont été calculés et sont résumés dans le tableau 35

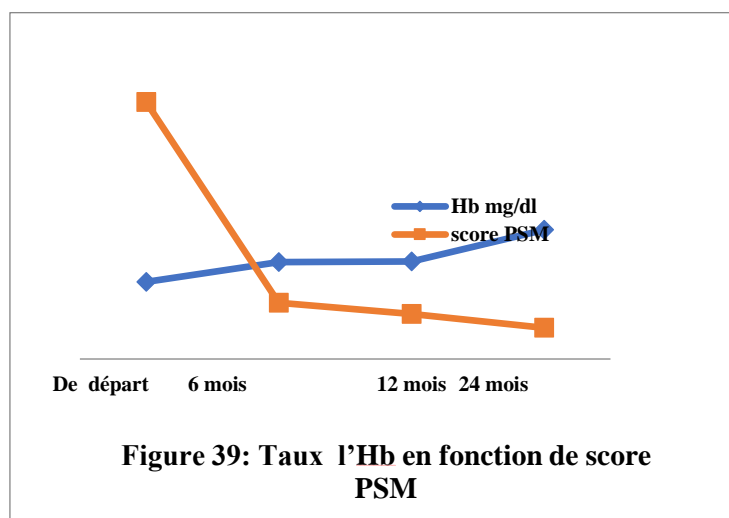
Tableau 35 : Évolution des taux moyen d'hémoglobine

	N	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
De départ	82	9,56 $\pm$ 1,5	[6 -13]
6 mois	50/75	11,13 $\pm$ 1,25	[7,5-13]
12 mois	40/70	12,10 $\pm$ 1,32	[8 -15]
24 mois	50/70	12,90 $\pm$ 1,40	[8 - 16]

Cette augmentation est schématisée sur la figure 38



Le taux d'hémoglobine s'améliore avec la diminution du score de PSM (Figure 39)



Le tableau 36 résume l'augmentation de taux de l'hémoglobine avec la réduction de score de PSM.



**Tableau 36 : Évolution du taux d'hémoglobine en fonction du PSM**

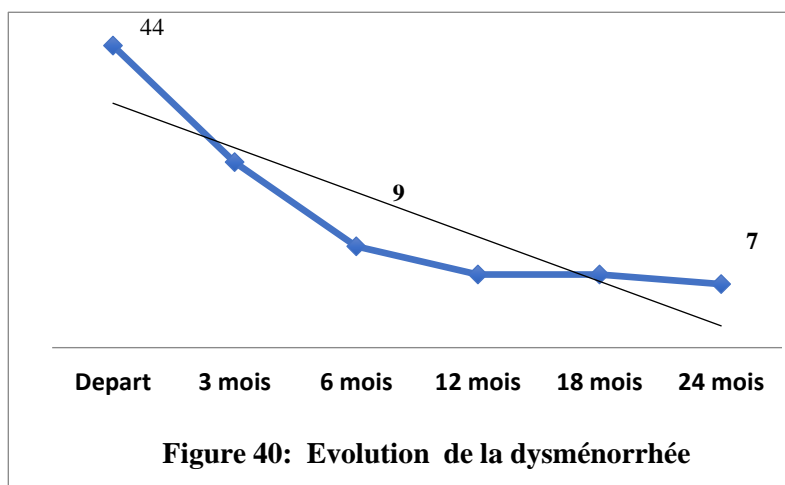
	Hémoglobine (g/dl) Moyenne ± SD	Score de (PSM) Moyenne ± SD
De départ	9,56 ± 1,5	318,4 ± 109,5
6 mois	11,13 ± 1,25	69,62 ± 47,78
12 mois	12,10 ± 1,32	55,67 ± 49,07
18 mois	12,35 ± 1,58	47,80 ± 51,02
24 mois	13,00 ± 1,40	38,63 ± 66,60

Après 3 mois la dysménorrhée était retrouvée chez 27 patientes , 13 patientes a 6 mois et 7 patientes a 24 mois (Tableau 37)

**Tableau 37 : Évolution de la dysménorrhée**

Départ	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
N=82	N=81	N=75	N=70	N=70	N=70
44	27	13	9	9	7

Cette régression des dysménorrhées est nettement significative. (Figure 40)

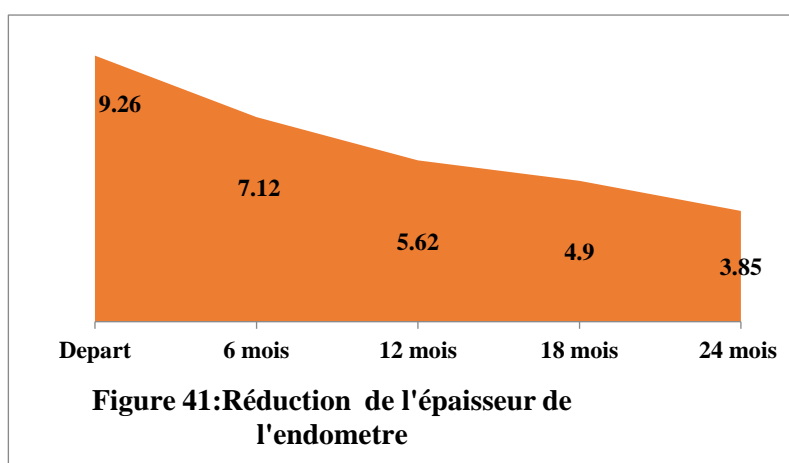


45 avaient un endomètre inférieur à 8 mm a 6 mois, et 57 à 24 mois (Tableau 37)

**Tableau 37 : Évolution de l'épaisseur de l'endomètre**

Départ N=82	moyenne ± SD 9,26 ± 3,36	[Min-Max] [3-20]
≥ 12mm 24	] 12-08] 43	< 8 mm 15
6 mois N=75	moyenne ± SD 7,16 ± 2,28	[Min-Max] [3-14]
≥ 12 2	]12-08] 20	< 8 mm 45
12 mois N=70	moyenne ± SD 5,62 ± 1,67	[Min-Max] [2-11]
≥ 12 0	]12-08] 7	< 8 mm 54
24 mois N=70	moyenne ± SD 3,85 ± 1,68	[Min-Max] [2-10]
≥ 12 0	]12-08] 4	< 8 mm 57

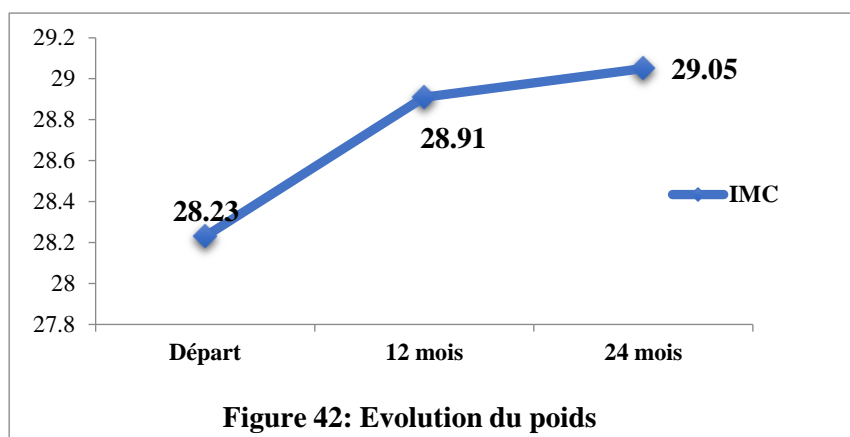
L'épaisseur de l'endomètre est passée de 9.26 ± 3,21mm à 5,62 ± 1,31 mm à 12 mois et a 3,85 à 24 mois soit une réduction de 58 % (Figure 41)



Par ailleurs on n'a pas retrouvé de kyste ovarien, ni de grossesse extra-utérine chez l'ensemble de nos patientes.

L'IMC était passé de 25 à 30 chez 10 patientes à 12 mois et chez 02 patientes à 24 mois.

La moyenne de L'IMC a augmenté chez 30 femme, la moyenne est passée de 28,22 a 29,05 a 24 mois.(Figure 42)

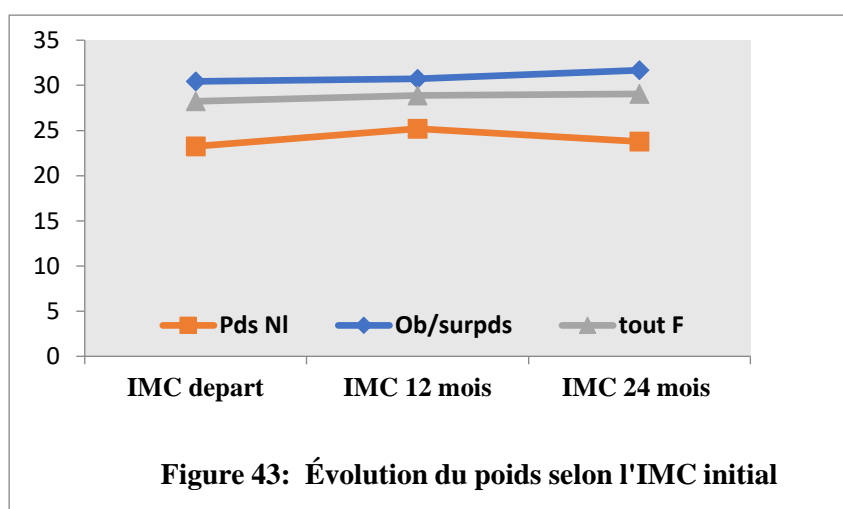


L'IMC chez les femmes de poids normal est passé de 23,25 à 25,20 soit un gain de 1,95 point, pour les femmes obèses, le gain est de 1,23 (Tableau 38)

**Tableau 38 : Évolution du poids chez les femmes en surpoids et obèses (IMC ≥ 25) et celles de poids normal**

Femmes obèse et en surpoidsnormal			Femmes de poids normal	
	Moyenne ± SD	[Min-Max]	Moyenne ± SD	[Min-Max]
<b>IMC</b>				
- Départ	30,44 ± 3,89	[26-41]	23,25 ± 1,7	[17,7-24,9]
- 12 mois	30,74 ± 4,03	[25,4-41]	25,20 ± 5,5	[20-29]
- 24 mois	31,67 ± 4,40	[25,7-41,7]	23,79 ± 2,28	[20-26,7]

La prise du poids se voit d'une façon égale dans les sous groupes de femmes indépendamment de l'IMC de départ. (Figure 43)

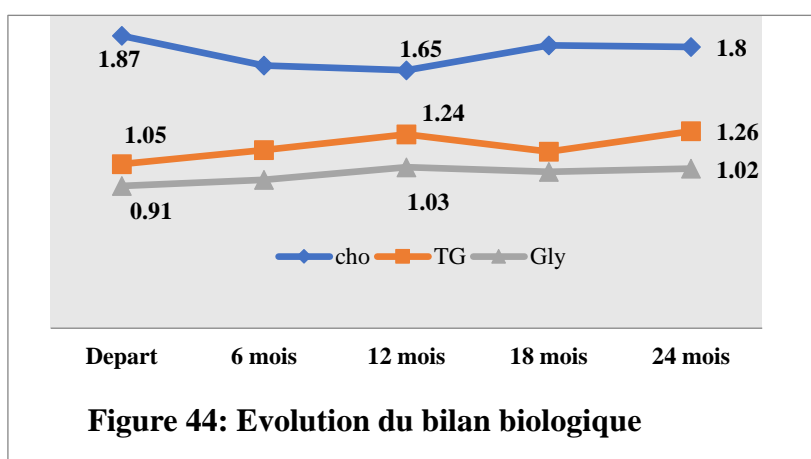


Il n'a pas été retrouvé d'augmentation des chiffres de la TA (Tableau 39)

**Tableau 39: Évolution de la TA**

Chiffre tensionnel	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
<b>6 mois</b>		
- TA (Systole)	12,37 $\pm$ 1,04	[10,00- 15,00]
- TA (Diastole)	07,56 $\pm$ 0,78	[06,00- 09,00]
<b>12 mois</b>		
- TA (Systole)	12,22 $\pm$ 1,33	[10,00- 15,00]
- TA (Diastole)	07,59 $\pm$ 0,79	[06,00- 09,00]
<b>18 mois</b>		
- TA (Systole)	12,32 $\pm$ 1,33	[10,00 -17,00]
- TA (Diastole)	07,42 $\pm$ 1,02	[05,00 - 09,00]
<b>24 mois</b>		
- TA (Systole)	12,55 $\pm$ 1,41	[10,00 -17,00]
- TA (Diastole)	07,57 $\pm$ 0,86	[06,00 - 09,00]

La glycémie, le taux de cholestérol total et le taux de triglycéride sont restés inchangés, (Figure 44)



les différences ne sont pas significatives entre les taux à l'inclusion et les taux à 12 et 24 mois.(Tableau 40)

**Tableau 40: Évolution des paramètres biologiques**

Paramètres	Moyenne $\pm$ SD	[Min-Max]
<b>6 mois</b>		
- Glycémie	0,91 $\pm$ 0,09	[0,7-1,13]
- Taux de triglycéride	1,05 $\pm$ 0,36	[0,3-2,0]
- Taux de cholestérol	1,87 $\pm$ 0,46	[1,0 -2,9]
<b>12 mois</b>		
- Glycémie	0,95 $\pm$ 0,17	[0,8 – 1,2]
- Taux de triglycéride	1,24 $\pm$ 0,57	[0,52-3,56]
- Taux de cholestérol	1,68 $\pm$ 0,61	[0,30 -2,70]
<b>18 mois</b>		
- Glycémie	1,03 $\pm$ 0,32	[0,76-2,30]
- Taux de triglycéride	1,13 $\pm$ 0,40	[0,72-1,52]
- Taux de cholestérol	1,65 $\pm$ 0,65	[0,10 -2,60]
<b>24 mois</b>		
- Glycémie	1,00 $\pm$ 0,32	[0,70- 1,54]
- Taux de triglycéride	1,26 $\pm$ 0,67	[0,39-3,56]
- Taux de cholestérol	1,81 $\pm$ 0,40	[1,00-2,91]

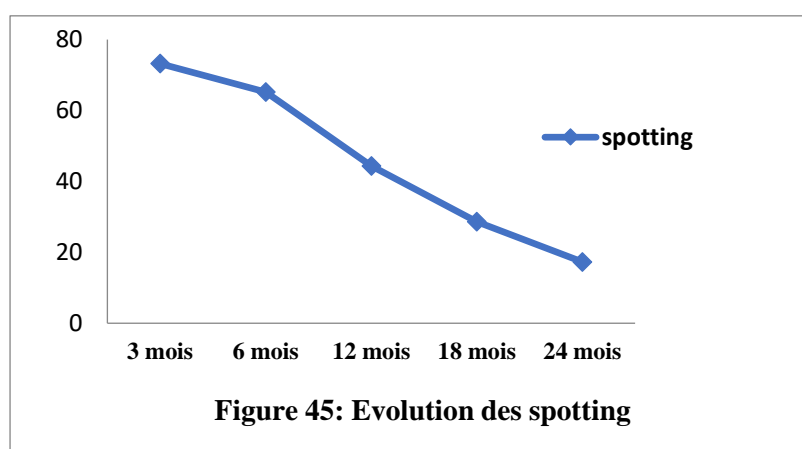
**4.6.1.1.. Évaluation des effets secondaires**

Les spotting est l'événement indésirable le plus retrouvé et qui s'estompent à fur et à mesure de l'évolution : chez 52 patientes à 3 mois , 43 à 6 mois et 27 a 12 mois et seulement 9 a 24 mois (Tableau 41 ).

**Tableau 41 : Évolution des spotting**

3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	p
52	43	27	16	9	0,001

Le taux de réduction est estimée a 17 % a 6 mois, 48% a 12 mois et 82% a 24 mois (Figure 29)

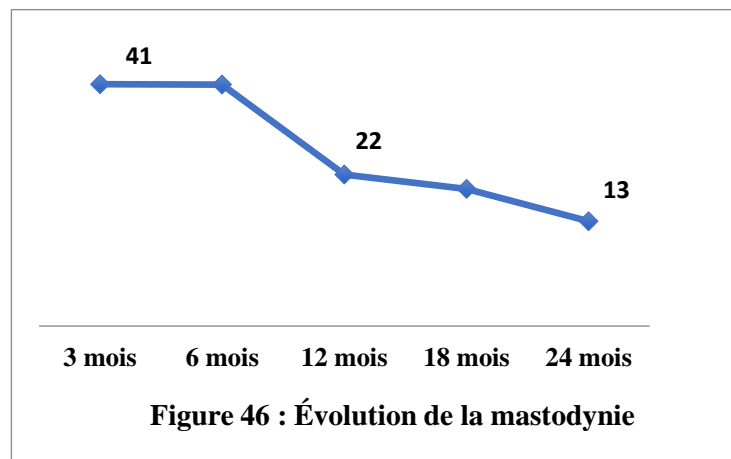
**Figure 45: Evolution des spotting**

La mastodynie est retrouvée chez 41 patientes à 3 mois, chez 38 patientes à 6 mois, 22 à 12 mois et chez 13 patientes à 24 mois (Tableau 42)

**Tableau 42 : Évolution de la mastodynie**

N=81	N=75	N=70	N=70	N=70	
3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	p
46	43	25	22	13	0,18

Cette réduction est estimée à 7% à 6 mois, 46% à 12 mois et 68% à 24 mois (Figure 43)



Les douleurs abdomino-pelviennes se voient plus souvent que la dyspareunie, (Figure 47)

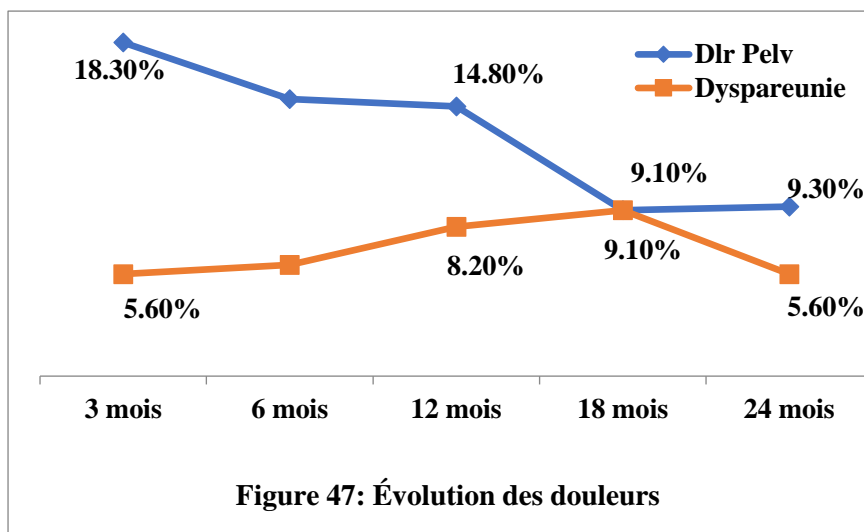


Tableau 43 résume le nombre des patientes se plaignant de douleurs et de dyspareunie sur 24 mois

**Tableau 43: Évolution des douleurs pelviennes et Dyspareunie**

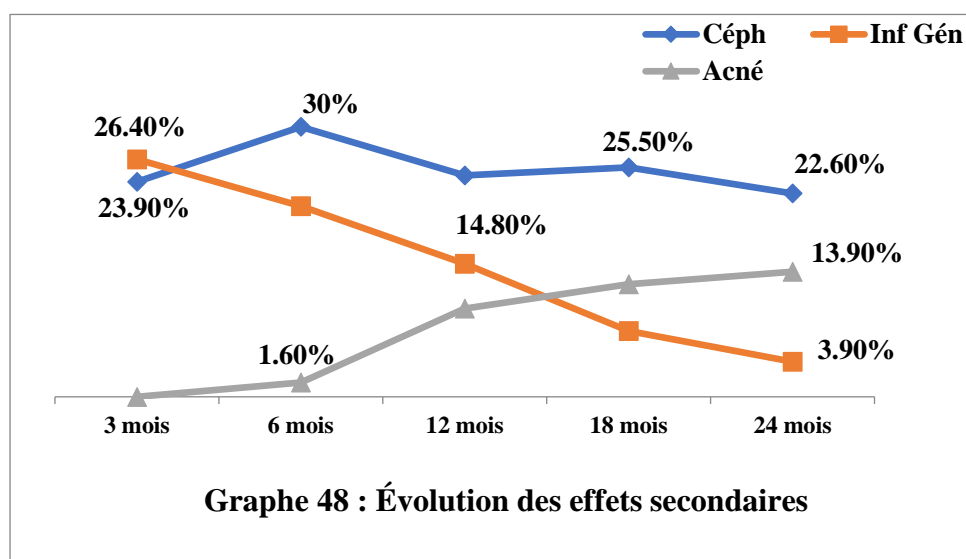
Douleurs pelviennes					
3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	p
N=81	N=75	N=70	N=70	N=70	
15	11	10	6	7	0,001
Dyspareunie					
3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	p
N=81	N=75	N=70	N=70	N=70	
5	5	6	6	4	0,09

Les céphalées les nausées, les infections génitales et l'acné étaient retrouvés selon les proportions relevées sur tableau 44

**Tableau 44 : Les effets secondaires**

	Céphalée /Migraine	Infection Génitale	Acné
3 mois N 81	18	21	0
6 mois N 75	24	15	2
12 mois N 70	17	10	7
18 mois N 70	14	4	9
24 mois N 70	12	2	10

La figure résume l'évolution de ces différents effets secondaires.



Dans notre série on n'a pas constaté de perforation, pas d'accident thromboemboliques ni de cas de grossesse extra-utérine. par contre on a eu 4 expulsions 2 a 3 mois, une a 6 mois et une a 9 mois.

Par ailleurs il n'y a pas de modification notée sur l'aspect de la mammographie à 2 ans comparée à celle du départ

#### **4.7. Suivi prolongé**

Un suivi prolongé jusqu'à 3 ans a été possible pour 37 patientes. Une patiente a eu recours à la chirurgie.

Le reste des patientes avaient des examens gynécologiques successifs normaux. Une expulsion spontanée du système intra-utérin a été notée chez une patiente à 18 mois.



## **CHAPITRE V : DISCUSSION**

Notre discussion portera successivement sur :

- La méthodologie.
- Les résultats

## **5.1. La Méthodologie**

### **5.1.1. Taille de l'échantillon :**

Notre étude a porté sur 70 femmes, plusieurs études publiées dans le monde notamment : celle de Yezbek en France, Endrikat au Canada, Shabaan en Égypte, Andrew M. en Türkiye ont toutes portées sur des échantillons de moins de 100 femmes.

Dans notre étude on a eu 7 perdues de vue soit 8,2 %, la littérature rapporte des résultats très divergents, Gupta dans une étude multicentrique sur 63 centres aux États-Unis portant sur 285 femmes (étude Eclipse) retrouve 5 % de perdu de vue, l'étude Finlandaise multicentrique sur 5 centres portant sur 119 rapporte 8%, Yazbeck dans son étude multicentrique en France rapporte 17 % de perdu de vue.

On a eu 5 échecs au traitement un retrait et 2 hystérectomies pour saignements persistant après 1 an, l'étude française de Yezbeck rapporte le même résultat avec 4 patientes sur 52 qui avaient recouru à la chirurgie.

### **5.1.2. Durée de l'étude**

Dans notre étude le suivi était sur 24 mois, on retrouve la même durée avec l'étude Eclipse.

## **5.2. Analyse des résultats :**

### **5.2.1. Niveau socio-économique :**

Dans notre étude 86% des patientes étaient des femmes au foyer, avec un bas niveau socio-économique estimé par le revenu de la patiente ou du mari, cette constatation rejoint les études publiées par Hurskainen et al en 2001, par la NICE en 2007 et par Frick et al en 2009, qui tous avaient retrouvés que les femmes ménopausées qui consultent le plus se sont celles qui ont un bas niveau socio-économique en chômage et sans activité en détresse psychologique [2, 17,19].

### **5.2.2. Le poids des patientes :**

Nous avons retrouvé dans notre échantillon 32,2% des femmes obèses ( $IMC \geq 30$ ) et 43 % sont en sur poids ( $30 \geq IMC \geq 25$ ), Bien que les preuves de cause à effet soient limitées, un IMC élevé augmenterait le risque de perte menstruelle importante ou irrégulière par aromatisation périphérique des œstrogènes [107 ; 108]

### **5.2.3. Les antécédents :**

L'antécédent le plus retrouvé est le curetage hémostatique, il a été pratiqué à visé thérapeutique avant que les patientes ne soient orientées à notre niveau ou elles se sont vu proposer un SIU-LNG, ce qui va de pair avec les données de la littérature qui estime que

l'efficacité thérapeutique du curetage hémostatique serait aux alentours de 50 % avec un taux de récurrence de 56 % à un an [207].

Le reste des antécédents est représenté par le DNID, HTA et hyperthyroïdies, ces pathologies ne constituent pas une contre indication connues à la mise en place de SIU-LNG, sachant que Le taux plasmatique systémique moyen de lévonorgestrel associé au SIU-LNG est inférieur à celui obtenu avec les doses thérapeutiques de progestatifs oraux ou parentaux et diminue avec le temps il n'est donc pas associé à des effets systémiques [149]. A rappeler qu'à l'inclusion toutes nos patientes étaient équilibrées.

#### **5.2.4. Démarche diagnostique:**

Dans notre étude nous sommes basé sur le pictogramme de Higham pour l'évaluation de volume des pertes sanguines, sachant que l'évaluation de la quantité des pertes menstruelles reste à ce jour basée sur les pictogrammes menstruels, et que le pictogramme de Jansen et Higham reste le plus utilisé dans le monde. [72,74 ,76]. L'évaluation par l'hématine alcaline est la méthode de référence mais n'est pas de pratique courante.

Un score  $\geq 100$  pour une perte menstruelle de 80 ml ou plus a une sensibilité de 95 % et une spécificité de 75 %. Est resté acceptable pour poser le diagnostic positif.

Le paramètre biologique basé sur le taux d'hémoglobine et le taux de ferritinémie, est proposé par les auteurs, dans notre étude la FNS été pratiquée, mais le taux de ferritinémie n'est pas disponible en routine.

Finalement, dans notre étude le diagnostic positif des saignements utérins abondants (SUA) était retenu par l'interrogatoire, le calcul du score de Higham et par la notion d'anémie par le taux d'hémoglobine. Le pictogramme de Janssen et Higham reste très utile en pratique clinique, et un taux d'hémoglobine  $< 10$  gr/dl dans l'évaluation de la sévérité et le retentissement reste pertinent.

##### **5.2.4. 1. L'échographie**

L'échographie trans-vaginale a permis l'évaluation détaillée des anomalies anatomique de l'utérus notamment la présence de fibromes et leurs dimension et de l'endomètre, comme ce qui est admis par différents auteurs [208].

Elle a contribué au diagnostic des polypes, de l'adénomyose, des léiomyomes, et de l'hypertrophie de l'endomètre par la mesure de son épaisseur.

Les épaissements endométriaux bénins, dont la séméiologie radiologique "classique" est bien connue est de diagnostic le plus souvent aisé. [209].

Les valeurs seuils maximales habituellement retenues pour parler de l'hypertrophie de l'endomètre sont : 8 mm en 1 ère partie du cycle et 12 mm à la 2 eme moitié visible sur les coupes sagittales ou transversale. [210].

Dans notre étude l'hypertrophie a été retrouvée chez 47 patientes (65 %) résultat attendu vu le terrain d'hyperestrogénie de la péri-ménopause, elle a été fortement corrélée à l'hyperplasie simple, et au déséquilibre hormonal confirmé à l'étude anatomopathologique.

Le reste de l'exploration échographique a relevé la présence des fibromes utérins sous séreux ou intra mural chez 10 patientes (13,8%) mais tous < 7 cm (selon nos critères d'inclusion). par ailleurs aucune pathologie annexielle n'a été retrouvée.

#### **5.2.4.2. Hystérosonographie :**

Réalisée en parallèle avec l'échographie a chaque fois qu'il y'a doute dans la régularité de la cavité utérine a permis de redresser le diagnostic a tout les coups. Elle nous a permis la mise en évidence des polypes chez 10 patientes, la supériorité de l'hystérosonographie sur l'écho trans vaginale dans le diagnostic des polypes est bien établie. [80] L'hystérosonographie peut être une alternative intéressante pour différencier l'hypertrophie, et les polypes intra cavitaire, [211].

En cas de doute de malignité notamment du cancer de l'endomètre, et vue les difficultés d'accessibilité a l'IRM on a préféré une hystéroscopie avec biopsie.

Finalement dans notre étude l'échographie couplée à l'hystérosonographie étaient suffisantes pour l'exploration,

Douze patientes seulement (16%) avaient bénéficié d'une hystéroscopie avec histologie finalement bénigne.

#### **5.2.4.3. Explorations histologique**

La biopsie de l'endomètre n'était pas systématique dans notre série, il n'y a pas d'accord consensuel dans la littérature pour l'étude histologique de l'endomètre en cas des ménorragies.

Pour la SOGC la biopsie est indiquée chez les femmes a partie de 40 ans si saignement rebelle aux traitements médicale (pas en 1 ère intention), ou en cas de présence de facteur de risque de cancer de l'endomètre (Obésité :  $IMC \geq 30$ , SOPK, Nulliparité , Diabète, HNPCC) [70]. Pour la NICE, que si nécessaire, et toujours à partir de 45 ans [32].

Dans notre étude ont a eu recours a la biopsie chez 44 patientes (61 %), âge  $\geq 45$  ans, ou ayant des facteurs de risque associés chez qui ont avaient retrouvé une hypertrophie de l'endomètre

L'étude histologique était en faveur de bénignité pour toutes les patientes et bien corrélée a l'aspect homogène de l'endomètre hypertrophié a l'échographie.

L'Histologie de col (FCV) par contre était systématique, pour éliminer l'origine organique possible des saignements.

Toutes les études s'accordent a pratiquer un frottis avant de poser le diagnostic de saignement fonctionnel.

Toutes nos patientes avaient un frottis normal ou avec pathologie bénigne.

### 5.2.5. Effet du SIU-LNG sur le flux menstruel :

Dans notre série la réduction du flux menstruel est estimée à 58,5% à 3 mois, à 78% à 6 mois à 82,6% à un an et à 87,87% à 2 ans et 30 patientes soit 52,4% en aménorrhée.

L'analyse statistique comparant les scores de PSM de départ, à 6 mois, à 12 mois et à 24 mois retrouve une différence significative ( $p < 0,0001$ ) Tableau 45

**Tableau 45 : Étude statistique des différences des moyennes de PSM**

PSM	Moyenne $\pm$ SD	P
Départ / 6 mois	254,56 $\pm$ 103,47	0,0001
Départ / 12 mois	273,70 $\pm$ 107,28	0,00000
Départ / 24 mois	289,19 $\pm$ 112,90	0,0000

Nos résultats sont sensiblement supérieurs à ceux retrouvés par C.Yazbeck dans une étude multicentrique sur 10 centres en France incluant 52 patientes âgées de 18 ans et plus candidates à une hystérectomie et qui se sont vu placé un SIU-LNG, et rapporte une réduction de 60% chez 85% des patientes à 6 mois et 84% à 24 mois. [212]

La revue de la littérature effectuée par Stewart à partir de 5 essais randomisés et 5 études cas-témoins, montre également une réduction du flux allant de 71% à 96%. [203].

Lithaby, dans une étude en une seule branche, rapporte des résultats semblables aux nôtres avec une diminution de la perte sanguine menstruelle de 86% à 3 mois, et de 97% à 12 mois. De nombreuses autres études ont signalé des résultats semblables notamment l'étude canadienne multicentrique menée dans 9 centres et comparant l'effet du SIU-LNG à celui de la contraception hormonale combinée [172].

La comparaison des résultats de l'évolution de PSM dans notre étude et l'étude canadienne est résumée dans la figure 49

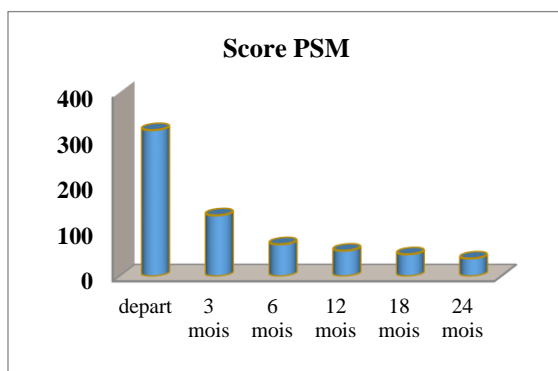
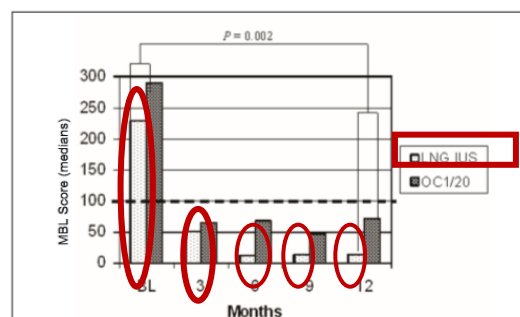


Figure 2. Median MBL scores at baseline and after 3, 6, 9, and 12 months. Primary endpoint: change in MBL score from baseline to 12 months. FAS population.



**Fig49a: Score de PSM : notre étude Fig 49b : Score de PSM : étude canadienne**

L'aménorrhée est retrouvée chez 16 patientes soit 26,2 % à 1 an alors que Lithaby rapporte une proportion de 20 %, ce taux augmente jusqu'à 52 % dans notre étude, Le taux d'aménorrhée rapporté dans la littérature varie de 20 jusqu'à 80 % à 1 an et cela vue la grande variété des âges des différentes études.

L'analyse en sous groupe entre les femmes en surpoids et obèses ( $IMC \geq 25$ ) et les femmes de poids normal ne montre pas de différence significative dans le gain en réduction du score de PSM a 24 mois (88,6 % Vs 89 %).

Dans notre étude les femmes avec  $IMC < 25$  ont améliorées leurs cycles plus rapidement que les femmes avec  $IMC \geq 25$

L'aménorrhée est obtenue précocement chez les femmes de poids normal (40% Vs 4,3% a 6 mois) et plus fréquemment (100 % Vs 37% a 24 mois), notre résultat est proche de celui rapporté par une étude transversale européenne qui a constatée que les femmes avec un  $IMC < 25$  étaient plus souvent en aménorrhée que celles qui ont un  $IMC > 25$ . Les femmes avec un  $IMC$  élevé mettent plus longtemps pour atteindre l'aménorrhée. [214]

En dehors de difficulté technique a l'insertion que nous n'avons pas rencontrée dans notre étude. La littérature rapporte que le SIU-LNG semble plus adapté aux femmes avec  $IMC \geq 25$  comparée à d'autres thérapeutiques, notamment les traitements hormonaux qui, associés a l'obésité et le terrain pré ménopausique, constituent un sur risque métaboliques et cardio-vasculaires. [215,216].

Dans l'analyse en sous groupe selon les tranches d'âge, la réduction du flux était d'autant plus importante et plus rapide que l'âge de la patiente se rapproche de celui de la ménopause qui est en moyenne de 51 ans dans la population méditerranéenne, on n'a pas pu comparé ce paramètre dans la littérature, mais il est important, a notre sens, de l'individualisé pour pouvoir proposer cette thérapeutique aux femmes proches de la ménopause pour améliorer leur confort et leur bien être, et éviter une hystérectomie pour une situation transitoire.

#### **5.2.6. Effet du SIU-LNG sur la dysménorrhée :**

Dans notre série la dysménorrhée était présente chez 44 patientes soit 54,2 % a la pose, elle n'est retrouvée que chez 7 patientes soit 11,4 % a 24 mois cette réduction est statistiquement très significative. Dans une étude Autrichienne menée par E.Baldaszi sur 165 femmes porteuses de SIU-LNG observées sur 36 mois rapporte que la dysménorrhée n'est retrouvée que chez 29% des patientes versus 60% à 3 mois [163]

Dans l'étude Française multicentrique de Yazbeck la dysménorrhée a 12 mois était a 12,5% Vs 56,8 % a la pose lequel résultat similaire a notre série. [212] (Tableau46)

Tableau 46: Comparaison des résultats des effets du SIU dans l'amélioration des dysménorrhées

	Dysménorrhées			
	3 mois	12mois	24 mois	36 mois
Notre série	39/71 ( <b>54,2%</b> )	8/61 ( <b>13,1%</b> )	7/61 ( <b>11,4%</b> )	
E.Baldaszi	<b>60 %</b>			<b>29 %</b>
Yazbeck	25/44 ( <b>56,8%</b> )	5/32 ( <b>15,6%</b> )		

### 5.2.7. Effet de SIU-LNG sur l'hémoglobine

Le gain en hémoglobine était de 1,8 gr/dl à 6 mois, et de 0,65 gr/dl au delà de 6 mois.

Le résultat de notre série est similaire à celui retrouvé dans une étude canadienne multicentrique menée dans 9 centres comparant l'efficacité du SIU-LNG au contraceptives oraux et concluant à une augmentation du taux moyen d'Hb de 12 au départ à 13,4 à 12 mois [172]. Les mêmes résultats sont rapportés dans l'étude multicentrique française [212] (Tableau 47)

Tableau 47: Comparaison des taux d'hémoglobine (gr/dl)

	Taux moyen d'hémoglobine (gr/dl)		
	Au départ	12mois	24 mois
Notre série	9,56	12,1	13,00
Yazbeck (France)	12,1	14,00	
Endrikat J(Canada)	12,00	13,5	

La réduction du flux menstruelle à elle seule a considérablement amélioré le taux d'hémoglobine, comme c'est démontré aussi bien dans la série française que dans la notre (Tableau 48)

Tableau 48: Comparaison de l'évolution du taux d'hémoglobine en fonction du PSM

	Taux moyen d'hémoglobine /Taux moyen de PSM			
	Départ	12 mois	24 mois	p
	<b>Notre série</b>			
TxHb (gr/dl)	9,56	12,10	13,00	0,002
Score de PSM	318,4	55,67	38,63	0,000
	<b>Série Française</b>			
TxHb (gr/dl)	12,1	14,00		
Score de PSM	333,30	50,9		

### 5.2.8. Effet du SIU-LNG sur l'endomètre.

Dans notre série la moyenne de l'épaisseur de l'endomètre lors de la pose était de 9mm, elle est passée à 6 mm a 6 mois, 3mm a 24 mois, ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans l'étude de FU ou l'épaisseur de l'endomètre est passée de 9 mm lors de la pose a 3 mm 6 mois après [160] Sous LNG l'hypertrophie n'est retrouvée que chez 17 patientes /65 (26%) et chez 9 patientes /61 (15%) a 12 et 24 mois.

Ordo et al en 2014 rapporte la normalisation de l'hyperplasie simple dans 100 % des cas 6 mois après la pose du SIU-LNG [217], dans notre étude nous n'avons pas jugé utile de faire des biopsies de l'endomètre a 24 mois.

### 5.2.9. Effet de SIU-LNG sur la tension artérielle

L'analyse statistique des chiffres tensionnel de notre série , montre une différence significative a 6 mois ( IC a 95% , p = 0,002 ) , mais pas de différence notée a 12 mois et 24 mois (IC 95% , p= 0,220) ceci est expliquée par le passage de LNG qui , après des fluctuations immédiates , se stabilise aux alentours de 200 a 100 pcg /ml laquelle dose est sans effets systémiques.[218]

### 5. 2.10. Impact de SIU-LNG sur les autres effets systémiques

Il n'a pas été retrouvé de modification dans les taux de triglycéride, et du cholestérol dans notre série, les différences entre les taux de départ et après 1 an et 2 ans ne sont pas significatives (IC 95%, p = 0,71)

Nos résultats sont proches de ceux retrouvés par " the Social insurance institution of Finland" dans un suivi sur 10 ans des femmes sous **SIU-LNG**

Le tableau résume la comparaison entre l'absence des effets systémiques du SIU-LNG dans notre série et la série finlandaise (Tableau 49)

**Tableau 49:La comparaison entre l'absence des effets systémiques du SIU-LNG dans notre série et la série finlandaise**

Série finlandaise		Notre série			
		N (%)	N=82		P
			Moyenne		
Hypertension	Baseline	22 (18.9%)	Départ	12,65	0,22
	5years	28 (37.8%)	12 mois	13,1	
	10years	30 (42.2%)	24 mois	12,26	
Diabètes	Baseline	6 (5.1%)	Départ	0,91	0,08
	5years	6 (7.9%)	12 mois	0,95	
	10years	6 (8.4%)	24 mois	1,00	
Hypercholestérolémie	Baseline	1 (0.9%)	Départ	1,87	0,70
	5years	5 (6.8%)	12 mois	1,68	
	10years	15 (21.1%)	24 mois	1,81	



### 5.2.11. Effets secondaires du SIU-LNG

- SIU-LNG et Spotting

Dans notre série, les spotting étaient retrouvés chez 73,2 % à 3 mois, 44,3 % à 1 an, et 17 % seulement des patientes ont gardé des saignements irréguliers à 2 ans

La littérature rapporte que les spotting passent de 60 %, au cours du premier mois, à seulement 3 %, à trois mois chez les porteuses de SIU-LNG à visée contraceptive, comme c'est le cas de l'étude de Dubuisson [179] par contre chez les femmes ménorragiques ils peuvent se prolonger au delà de 6 mois [219]. Environ une femme sur cinq (20%) présentera des Spotting persistants au delà de 1 an [220]. Ce qui rejoint nos résultats. (Tableau 50)

Tableau 50 : Comparaison des résultats des spotting

	Spotting		
	3mois	12mois	24 mois
Notre série	52/72 (73,2%)	27/61 (44,3%)	9/61 (17,3%)
Dubuisson (France)	102/133 (76,7%)	8/133 (6%)	

- SIU- LNG et Mastodynie

La mastodynie est la tension mammaire secondaire aux effets hormonaux, qui souvent s'estompe avec le temps.

Dans notre série nous avons noté une réduction dans l'intensité et la fréquence des mastodynies.

Alors que la littérature rapporte que les mastodynies sont plus fréquentes sous SIU-LNG comparativement à tous les autres traitements médicaux [221]. Cela est expliqué par le faible effet anti-oestrogénique du Levonorgestrel (voir figure 8 : effets hormonaux du Levonorgestrel)

- SIU-LNG et Prise de poids

Parmi les effets possibles rapportés par la littérature est la prise de poids qui peut se voir avec les progestatifs tel que le Levonorgestrel.

Dans notre série la prise de poids était fortement significative ( $p < 0,0001$ ) 2 ans après la pose qui n'est pas retrouvée par Yazbeck dans son essai multicentrique.

Le SIU au LNG a été comparé dans plusieurs études au DIU au cuivre et les gains pondéraux semblent identiques [222], laissant présager que la prise de poids observée sous cette progestative correspond à la prise de poids naturelle des femmes l'utilisant.

- SIU-LNG et Douleurs pelviennes

Les douleurs abdomino-pelviennes ont vues une réduction statistiquement significative ( $p = 0,001$ ) 14 % à 12 mois 9% à 2 ans le même résultat est constaté par Dubuisson qui retrouve 20 % à 1 an

- **Autres conséquences d'une hyperoestrogénémie sous SIU au LNG**

Les effets de l'hyperestrogénie, en plus de la tension mammaire et des douleurs lombaires et abdominales, sont les suivants : œdèmes, céphalées, acné, séborrhée, troubles de l'humeur, insomnie, nausées qui n'ont pas été retrouvés de façon significative.

Par contre 10 de nos patientes soit 13,9% rapportent l'apparition d'acné et chute de cheveu chez une patiente. Dubuisson rapporte dans une étude multicentrique menée dans 19 centres français l'apparition de l'acné chez 8,9 % des patientes [179]

Les différents effets secondaires sont résumés dans le tableau 51

Tableau 51 : Effets secondaires de notre série comparés à la série française

	Notre série	Dubuisson (série française)
<b>Spotting</b>		
3mois	73,2%	76,7%
1an	44,3%	6%
2 ans	17%	
<b>Mastodynie</b>		
3 mois	42,3%	33,2%
<b>Douleurs Abdomino-pelviennes</b>		
3mois	18,3%	20,3%
<b>Céphalée</b>		
3mois	23,9%	24,5%
<b>Acné</b>		
1 an	9,8%	8,9%

### 5.2.12. SIU-LNG et Infections génitales

L'analyse statistique n'a pas retrouvée de différence dans l'apparition des infections génitales basses ni hautes, la littérature rapporte que le risque infectieux global lié au DIU est faible, il est de l'ordre de 6/ 1000 années femmes [223] le type de DIU utilisé ne semble pas en cause pour la survenue d'une infection génitale sauf pour l'actinomyose qui serait moins fréquente avec DIU au LNG. [224]

Dans notre série les quelques cas (26 %) constatés sont survenues les 3 premiers mois, cette constatation rejoint la littérature, la plupart des travaux menés sur les risques infectieux sur DIU rapportent une augmentation des risque dans le mois suivant l'insertion.

### **5.2.13. Autres effets**

#### **Kystes ovariens**

On n'a pas retrouvé dans notre série des kystes ovariens (> 5 cm) tout au long du suivi, hors que **(Brache et al. 2002, Inki et al. 2002)**. Rapportent une incidence de kystes ovariens de 10% à 20% des utilisatrices de SIU-LNG ; Les kystes sont généralement transitoires et se résolvent spontanément **(Brache et al. 2002, Inki et al. 2002)**., cela est probablement du à l'âge de nos patientes , plus de 50 % ont plus de 47 ans avec ovaire vieillissant,

#### **Accident thromboembolique et GEU**

On n'a pas noté d'accident grave au cours de la surveillance sur 2 ans notamment pas d'accidents thromboembolique ni de GEU.

#### **Densité mammaire**

On n'a constaté aucun changement dans les mammographies de contrôle a 2 ans, théoriquement le SIU au levonorgestrel et Les progestatifs peuvent avoir un rôle mitogène sur les cellules mammaires néanmoins des études de grande envergure sont nécessaires avant de conclure [224].

Nous n'avons pas retrouvé d'étude spécifiquement dédiée aux relations entre contraception et densité mammographique.

On a constaté 4 expulsion de DIU soit 5 % VS 2-3 % décrit dans le monde, nos 4 expulsions sont survenue entre le 1<sup>er</sup> et le 6eme cycle chez des femmes porteuse de fibrome interstitiels

Au cours d'un essai clinique de cinq ans, le taux cumulatif net d'expulsion du système a été d'entre 3,4 pour 100 femmes au cours de la première année et 4,9 pour 100 femmes au cours de la cinquième année. Les taux d'expulsion sont comparables à ceux des dispositifs intra-utérins au cuivre.[166]. Les taux d'expulsion semblent plus élevés chez les patientes atteintes de ménorragie que dans la population générale des utilisatrices de SLU-LNG **(Kaunitz et al. 2012)**.

#### **Perforation**

Aucune perforation n'a été signalée, le taux de perforation étant de 1 pour 1000 femmes dans la littérature, notre échantillon est très loin de ces chiffres.

Plusieurs études dans le monde se sont penchées sur l'efficacité de SIU-LNG dans le traitement des saignements utérins fonctionnels, que nous avons comparés à notre série dans le tableau 52

**Tableau 52 : Comparaison des résultats de traitement par SIU-LNG de notre étude avec la littérature**

Auteur	Étude	Nombre de patientes	Age année	Type de traitement	Durée, mois	Perdue de Vue	Critere efficacité
Gupta et al. 2013 Royaume uni	Multiple (63 centres)	285(SIU-LNG) 286(COC)	25-50	Ac méfé Acitranex, NET. MPA, COC	24	13(SIU-LNG) 16(COC)	Score qualité de vie MMAS
Endrikat et al. 2009 Canada	Multiple (9 centres)	20 (SIU-LNG) 19(COC)	≥ 30	COC	12	3 SIU 7 COC	Réduction des PSM
Shabaan et al. 2011 Egypte	Monocentrique	56 (SIU) 56 (COC)	20-50	COC	12	8 SIU 9 COC	Réduction des PSM
Andrew M. et al. 2010 Turkie	Multiple	82(SIU) 82(MPA)	≥ 18	MPA oral	6	9 (SIU) 10(MPA)	Réduction des PSM
Satu Heliövaara et al 2012 Finlande	Multiple (5 centres)	119(SIU) 117(hyster)	35-49	Hystérectomie	10 ans	10 (SIU) 11 (Hyster)	Cout/efficacité
C. Bhattacharya et al. 2011 Royaume uni	Multiple	2814 femmes	25-49	AE 1 <sup>er</sup> G AE 2 <sup>eme</sup> G Hysterectomie	10 ans		Tx insatisfaction
Yazbeck <sup>a,*</sup> et a 2006 France	Multiple (10 centres)	52	≥ 18		12	9	Tx de renoncement a la chir
Notre étude 2019 Algérie	Monocentrique	82	≥ 40	/	24	6	Réduction des PSM

**CHAPITRE VI :**  
**COMMENTAIRES ET RECOMMANDATIONS**

## **6.1. Commentaires**

### **6.1.1. Échantillonnage et type d'étude :**

Notre étude semble intéressante car elle a ciblé une tranche d'âge critique qui est la péri-ménopause caractérisée par un changement hormonal avec retentissement métabolique, somatique, voire psychologique,

Ses limites sont descriptive et mono centrique limitée à une population de femmes de la wilaya de Blida avec un échantillon faible dont les résultats sont difficilement extrapolables à d'autres régions d'Algérie pour lesquelles d'autres études doivent être réalisées.

Des études multicentriques et comparatives semblent nécessaires pour valider les résultats obtenus.

Le refus de SIU par les 10 patientes va de paire avec les idées reçues par les femmes algériennes vis-à-vis de DIU, à titre indicatif le DIU contraceptif n'est utilisé que par 3% de nos femmes, le débat reste toujours ouvert concernant cette réticence .

Les perdus de vue sont expliquées par l'éloignement (5/7 habitent hors W Blida) et l'omission de notre part de prendre les coordonnées de certaines d'entre elle.

L'analyse totale à 24 mois n'a été faite que sur 70 femmes ce qui peut être acceptable pour une taille d'échantillon estimée à 62.

### **6.1.2. Démarche diagnostic**

Dans notre service nous nous sommes limités à l'interrogatoire et l'évaluation par le pictogramme de Higham pour déterminer les femmes menorrhagiques , mais il s'avère nécessaire de développer des questionnaires adaptés pour évaluer l'impacte sur la qualité de vie .

Un taux d'hémoglobine seul semble suffisant pour asseoir le diagnostic il n'a pas été démontré de bénéfice à traiter des patientes avec un taux bas de ferritine tant qu'il n'y a pas d'anémie.

Dans notre service, on n'a pas pu réaliser toutes les biopsies sous hystérocopie vu les problèmes techniques et l'intensité de l'activité obstétricale qui occupe 80% de notre temps (14 000 accouchements/an) .

### **6.1.3. Choix de la thérapeutique**

L'âge moyen des patientes dans notre étude est de 47ans, la population algérienne de cet âge tend à devenir de plus en plus professionnellement active et demandeuse de traitement, même si les SUA fonctionnels sont une situation transitoire avant la ménopause physiologique.

Dans notre pays en absence des moyens matériels et de gynécologues formés pour l'endomectomie qui est un moyen aussi efficace , le SIU-LNG semble être plus accessible et plus séduisant pour la prise en charge des saignements fonctionnels des femmes de 40 ans et plus.

#### 6.1.4. Avantages et effets secondaires du SIU-LNG

##### ➤ Avantages

L'apprentissage de la technique d'insertion est très facile.

La réduction du flux menstruel est estimée 78 % à 6 mois, même si on a constaté la reprise de saignement chez 6 femmes, cela était tolérable par les patientes vu que le flux était moins abondant qu'avant la mise en place du SIU, 2 patientes seulement ont eu recours à l'hystérectomie,

Le gain en hémoglobine de 1,8 gr /dl après 6 mois nous a permis d'arrêter le traitement martial chez certaines patientes qui n'est pas sans conséquence sur le cout de la prise en charge.

SIU-LNG semble bien adapté aux femmes avec  $IMC \geq 25$  comparée à d'autres thérapeutiques, notamment les traitements hormonaux qui, associés à l'obésité et le terrain pré ménopausique, constituent un sur risque métaboliques et cardio-vasculaires, cet effet est rendu moindre avec le SIU-LNG vu le faible passage systémique de LNG.

Dans notre étude , la réduction du flux était d'autant plus importante et plus rapide que l'âge de la patiente se rapproche de celui de la ménopause qui est en moyenne de 51 ans dans la population méditerranéenne, on n'a pas pu comparé ce paramètre dans la littérature, mais il est important , a notre sens, de l'individualisé pour pouvoir proposer cette thérapeutique aux femmes proches de la ménopause pour améliorer leur confort et leur bien être ,et éviter une hystérectomie pour une situation transitoire.

L'amélioration de la dysménorrhée était très significative et été une source de satisfaction tres importante.

La réduction de la douleur abdomino-pelvienne et l'amélioration de la mastodynie, même si elles ne sont pas constaté par tout les auteurs est retrouvée dans notre étude, en effet les mécanismes de l'hyperestrogénie sous micro- progestatifs, à l' origine de ses symptômes sont incertains.

Le cout du SIU-LNG reste relativement accessible comparé à l'endométrectomie a l'hystérectomie et même au traitement médicamenteux utilisé sur une durée prolongée,

Le taux d'hystérectomie a considérablement baissé dans notre service après l'introduction de cette thérapeutique, de 100 hystérectomies par an (thèse de Pr M.S. Oukid ) en 2009 a 30 par an en 2018

### ➤ Effets secondaires

Dans notre série, et comme le rapporte la majorité des études, les spotting étaient l'effet secondaire le plus rapporté, mais ils n'étaient pas une source de retrait ni d'abandon

Dans notre série les cas d'infection génitale basse constatés sont survenues les 3 premiers mois, aucune infection haute n'a été relevée, le risque d'infection haute lié au DIU est faible, il est de l'ordre de 6/ 1000 et le type de DIU utilisé ne semble pas en cause

La prise de poids constatée dans notre étude ne peut pas être expliquée par le port du SIU-LNG à lui seule, la sédentarité et la prise de poids naturelle à cet âge ne doivent pas être ignorés.

L'élévation de la tension artérielle notée à 6 mois est expliquée par le 1<sup>er</sup> passage du LNG estimé à  $191 \pm 71$  pg / ml au cours de la première année d'utilisation,  $157 \pm 68$  pg / ml au-delà, laquelle dose est sans effets systémiques.

Quant à la question sur l'augmentation du risque de cancer du sein, On n'a constaté aucun changement dans les mammographies de contrôle à 2 ans

Nous n'avons pas retrouvé d'étude spécifiquement dédiée aux relations entre progestatif et densité mammographique. Les études actuelles s'accordent à dire qu'il n'y a pas d'augmentation de risque, cependant des études de grande envergure sont nécessaires avant de conclure.



## 6.2. Recommandations et perspectives d'avenir

Les ménorragies et les méno-métrorragies sont des termes confus et ambigus utilisés pour désigner des anomalies des menstruations et des pertes sanguines utérines, il est préférable d'utiliser la nouvelle nomenclature de la FIGO 2011 qui utilise le terme de "saignement utérin anormal" (SUA) qui inclut plusieurs symptômes cliniques en dehors des saignements provenant du col et tractus génital bas.

Les saignements utérins abondants "High Menstruel Bleeding" (HMB) dans la classification de la FIGO désignent les ménorragies et les méno-métrorragies.

Actuellement la FIGO a adopté un système de nomenclature basé sur l'acronyme PALM-COEIN pour déterminer les étiologies des saignements utérins abondants qu'il est indispensable d'appliquer pour bien orienter la thérapeutique.

La prise en charge des saignements utérins abondants d'origine fonctionnelle doit passer par une bonne évaluation clinique et para-clinique.

Il est d'abord impératif de reconnaître les limites entre la pathologie et les normes des saignements utérins, en usant des moyens simples comme les pictogrammes menstruels.

Il faut ensuite reconnaître les étiologies organiques (surtout malignes) aussi minimales qu'elles soient, en usant de l'acronyme PALM-COEIN de la FIGO.

Une fois que l'origine fonctionnelle de ses saignements abondants est retenue, le SIU-LNG devrait être recommandé en 1<sup>ère</sup> intention vu son efficacité sur la réduction du flux menstruel, sa tolérance et son innocuité.

L'hystérectomie ne devrait être préconisée qu'en cas d'échec, c'est-à-dire persistance de saignement avec retentissement fonctionnel, lequel échec est estimé entre 10 à 13 % seulement.

Au terme de ce modeste travail, il en ressort certaines perspectives qui sont :

- Dans un cadre limité :
  - Il serait souhaitable de tenir un registre national des hystérectomies faites pour ménorragies fonctionnelles pour déterminer le taux de ces hystérectomies parmi les autres indications.
  - Il serait aussi souhaitable de recenser sur registre les cas des ménorragies fonctionnelles afin de déterminer sa prévalence pour dégager une démarche diagnostic et thérapeutique précise.
  - Élargir l'échantillon pour valider nos résultats.

- Établir un questionnaire basé sur des critères du vécu quotidien pour apprécier le retentissement des ménorragies sur la qualité de vie, et les degrés d'amélioration par la thérapeutique.
  
  - Faire un suivi plus long sur 5 ans ou plus (jusqu'à la ménopause) pour détecter des éventuels effets secondaires tardifs, et le taux de continuité du traitement.
- Dans un cadre général :
    - Développer dans notre pays les moyens de diagnostic étiologique notamment l'hystéroskopie diagnostic Pour ne pas méconnaître des étiologies relevant du traitement chirurgical.
  
    - Faire des recommandations pour faire connaître cette thérapeutique ; et la privilégier en 1ere intention pour réduire le taux des hystérectomies.

## **CHAPITRE VII : CONCLUSION**

L'efficacité thérapeutique du SIU-LNG dans les ménorragies fonctionnelles a été mise en évidence depuis 1989 à travers plusieurs études cliniques montrant une réduction significative du flux menstruel allant de 74 à 97 % [38–41].

Notre étude réalisée sur 82 femmes non ménopausées âgées de 40 ans et plus, présentant des ménométrorragies fonctionnelles avait comme objectif principal de démontrer l'efficacité du SIU-LNG dans la réduction du flux menstruel.

Le présent travail confirme les résultats de ces différentes études en montrant une réduction significative des pertes sanguines menstruelles de 82,6% à un an et de 87,87 % à 2 ans chez 91% des femmes et par là une réduction importante des taux d'hystérectomie .

De plus l'efficacité du SIU-LNG dans la réduction des pertes sanguines menstruelles (PSM) s'est traduite par une amélioration de l'anémie et de l'inconfort causé par ses saignements abondants.

Elle a aussi permis de constater que les effets secondaires de SIU-LNG sont, surtout, ceux observés avec les micro-progestatifs mais de façon plus atténuée du faite de faible passage systémique de lévonorgestrel , ce passage est de l'ordre de 206pgr/ml les deux premières semaines , puis diminue pour atteindre entre 206 et 151pgr/ml après 6 mois , et enfin se stabilise entre 200 et 100 pgr/ml jusqu'à 7 ans .

Le SIU-LNG est, donc, un traitement médical a action progestative locale, non invasif ; efficace et adapté pour obtenir une réduction du flux menstruel chez les patientes souffrants de saignement fonctionnel abondant.

Le faible passage plasmatique du progestatif réduit ses effets généraux au minimum et le rend beaucoup plus tolérable que les autres traitements hormonaux.

Au vu de ce travail il s'avère donc que le SIU constitue une alternative thérapeutique de 1ere intention aux femmes de plus de 40 ans en péri-ménopause avec méno –métorragies fonctionnelles.

Nous avons rencontré près de 10 % de patientes qui ont refusé cette alternative pour les mêmes raisons que le DIU. C'est le problème de la population algérienne.

Une étude multicentrique à plus grande échelle serait, à notre sens nécessaire pour valider ses résultats

## Références bibliographiques

- [1] Rees M. Menorrhagia. *Britis Medical Journal* 1987; 294: 759-762.
- [2]. Shapley M, Jordan K, Croft PR. A epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners* 2004; 54: 359-363.
- [3]. Ph. herman (1), e. Lifrange (2), m. nisoLLe (3), f. KrideLKa (4), P. nervo (5), U. gasPard (6) *ActuAlités théRApeutiques en gynécologie : pathologies organiques Rev Med Liege* 2007; 62 : 5-6 : 414-422
- [4]. Fernandez H, Kobelt G, Gervaise A. Economic evaluation of three surgical interventions for menorrhagia. *Human Reproduction* 2003; 18: 583-587.
- [5]. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2004; 291: 1456-1463. (b)
- [6] S Bhattacharya, LJ Middleton, A Tsourapas, AJ Lee, R Champaneria, JP Daniels, T Roberts, NH Hilken, P Barton, R Gray, KS Khan, P Chien, P O'Donovan, KG Cooper *Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and costeffectiveness analysis Health Technology Assessment* 2011; Vol. 15: No. 19 ISSN 1366-5278 April 2011 10.3310/hta15190
- [7]. Etude eclipse A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial Janesh K Gupta, Jane P Daniels, Lee J Middleton, Helen M Pattison, Gail Prileszky, Tracy E Roberts, Sabina Sanghera, Pelham Barton, Richard Gray and Joe Kai on behalf of the ECLIPSE Collaborative Group *Health technology assessment volume 19 issue 88 october 2015 issn 1366-5278*
- [8]. Hallberg L, Nilsson L. Constancy of Individual Menstrual Blood Loss. *Acta ObstetGynecolScand* 1964;43:352-9.
- [9]. PEC ménométrorragies CNGOF 2008
- [10]. .C. Huchona,b, X. Fritelc *Epidemiology of menométrorragia Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, S307–S316
- [11] Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *FertilSteril* 2008
- [12]. Fraser IS. What do we mean by abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding? *Gynaecology Forum* 2007;12(2):3-5.
- [13]. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS., 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 Gynaecol Obstet.* 2018 Dec;143(3):393-408.

- [14]. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The flexible FIGO classification concept for underlying causes of abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011;29(5):391–399
- [15]. Harlow SD, Cain K, Crawford S, et al. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 3432-8.
- [16]. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 1981 ; 3 : 249-64.
- [17]. O' Connor K A, Holman D J, Wood J W. 2001. Menstrual cycle variability and the perimenopause. *Am J Hum Biol* 13: 465–478.
- [18]. Taffe J R, Dennerstein L. 2002. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause* 9: 32–40.
- [19]. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. 2004. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA* 292 : 2991 – 2996 .
- [20]. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998 ; 19 : 397-428.
- [21]. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002 ; 57 : 257-75.
- [22]. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 2742-5.
- [23]. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5746-50.
- [24]. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1495-501.
- [25]. Prior JC. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. *Endocrine* 2005 ; 26 : 297-300.
- [26]. Jamin C. La pré- ou périménopause. In : Blanc B, Jamin C, Sultan C, eds. *Traité de Gynécologie Médicale*. Paris : Springer-Verlag, 2004 : 283-9.
- [27]. Welt CK, Jimenez Y, Sluss PM, Smith PC, Hall JE. Control of estradiol secretion in reproductive ageing. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 2189-93.
- [28]. Geoffroy Robin Didier Dewailly Menopausal transition or perimenopause *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2008 ; 10 (6) : 387-98
- [29]. Santoro N, Crawford SL, Lasley WL, et al. Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 1711-21.
- [30]. Santoro N, Lasley B, McConnell D, et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2622-31.

- [31] . Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 2007 ; 13 : 559-65.
- [32] . Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008 ; 15 : 603-12.
- [33] . Fitzgerald CT, Seif MW, Killick SR, Elstein M. Age related changes in the female reproductive cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 ; 101 : 229-33.
- [34] . Mitchell ES, Woods NF, Mariella A. Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: toward a more precise definition. *Menopause* 2000;7:334-49.
- [35]. Albers J R, Hull S K, Wesley M A. 2004. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 69: 1915– 1926.
- [36]. Ely JW , Kennedy CM , Clark EC , Bowdler NC . 2006 . Abnormal Uterine Bleeding: A Management Algorithm. *J Am Board Fam Med* 19 : 590 – 602 .
- [37] . Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss - a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1966; 45: 320-3+51. (a)
- [38] . Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Menorrhagia-a search for epidemiological risk markers. *Maturitas* 1997;28(1)19-25.
- [39] . Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10: 183-194.
- [40] . Coulter A, Noone A, Goldacre M. General practitioners' referrals to specialist outpatient clinics. II. Locations of specialist outpatient clinics to which general practitioners refer patients. *British Medical Journal* 1989; 299: 306-308.
- [41]. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4) 2005; CD002126.
- [42]. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The flexible FIGO classification concept for underlying causes of abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011;29(5):391–399
- [43]. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut* 2012;61(6):933–52.
- [44]. Vannella L, Aloe Spiriti MA, Cozza G, Tardella L, Monarca B, Cuteri A, et al. Benefit of concomitant gastrointestinal and gynaecological evaluation in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(4):422–30.
- [45] . Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 273-277. (b)

- [46] . National Institute for Health and Clinical Excellence. CG44 Heavy Menstrual Bleeding: full guideline; NICE Guideline January 2007. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG44/Guidance/pdf/English> (accessed 1 February 2010).
- [47] . Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, Langenberg P, Stovall D, Munro MG, Dickersin K, STOPDUB Research Group. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Women's Health Issues* : Official Publication of the Jacobs Institute of Women's Health 2009; 19: 70-78.
- [48] . Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 683-687.
- [49] . Kuh D, Stirling S. Socioeconomic variation in admission for diseases of female genital system and breast in a national cohort aged 15-43. *British Medical Journal* 1995; 311: 840-843.
- [50] . Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108: 281-285. (a)
- [51] . Merviel P. La traduction clinique de la dysrégulation endothéliale. In : Trevoux R, Brun JL, Challier JC, et al. *L'endomètre, présent et avenir*. Montrouge : John Libbey, 2009.
- [52]. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996 Aug 29;335:640-9.
- [53] .Creatas G, Deligeoroglou E. Polycystic ovarian syndrome in adolescents. *CurrOpinObstetGynecol* 2007Oct;19:420-6.
- [54] . Nelson AL, Teal SB. Medical therapies for chronic menorrhagia. *ObstetGynecolSurv.* 2007Apr;62:272-81.
- [55] .Hofmann GE, Rao CV, De Leon FD, Toledo AA, Sanfilippo JS. Human endometrial prostaglandin E2 binding sites and their profiles during the menstrual cycle and in pathologic states. *Am J ObstetGynecol* 1985 Feb1;151:369-75.
- [56]. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss.*Obstet. Gynecol.* 85(6), 977-982 (1995).
- [57]. Pendergrass PB, Scott YN, Ream LJ. A rapid, non-invasive method for evaluation of total menstrual loss. *GynecolOhstet Invest* 1984; 17: 174-178.
- [58]. Fraser IS, McCarron G, Markham R, Resta T. Blood and total fluid content of menstrual discharge. *ObstetGynecol* 1985; 65: 194-198.
- [59]. Hoppe-Seyler G, Brodensen R. Ueber den Blutverlustbei der Menstruation. *2 Physiol Chem* 1904; 42: 545-553.
- [60]. Cheyne, GA, Shepherd MM. Comparison of chemical and atomic absorption method for estimating menstrual blood loss. *J Med Lab Technol* 1970; 27: 350-360.
- [61]. King EJ. Alkaline hæmatin method for hæmoglobin determination. *Br. Med. J.* 2(4521), 349 (1947).



- [62]. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 16, 244–248 (1964).
- [63]. Cheyne GA, Shepherd MM. Comparison of chemical and atomic absorption methods for estimating menstrual blood loss. *J. Med. Lab. Technol.* 27(3), 350–354 (1970).
- [64]. Shaw ST, Aaronson DE, Moyer DL. Quantitation of menstrual blood loss-further evaluation of the alkaline hematin method. *Contraception* 5(6), 497–513 (1972).
- [65]. Van Eijkeren MA, Scholten PC, Christiaens GC, Alsbach GP, Haspels AA. The alkaline hematin method for measuring menstrual blood loss-a modification and its clinical use in menorrhagia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 22(5–6), 345–351 (1986).
- [66]. Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ, O'Brien PM. Determination of total menstrual blood loss. *Fertil.Steril.*76(1), 125–131 (2001).
- [67]. Magnay JL, Schönicke G, Nevatte TM, O'Brien S, Junge W. Validation of a rapid alkaline hematin technique to measure menstrual blood loss on feminine towels containing superabsorbent polymers. *Fertil.Steril.*96(2), 394–398 (2011).
- [68]. Gleeson N, Devitt M, Buggy F, Bonnar J. Menstrual blood loss measurement with gynaeseal. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.*33(1), 79–80 (1993).
- [69]. Cheng M, Kung R, Hannah M, Wilansky D, Shime J. Menses cup evaluation study. *Fertil.Steril.*64(3), 661–663 (1995).
- [70]. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97(8), 734–739 (1990).
- [71]. Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *BJOG* 2000;107:320–2.
- [72]. Wyatt KM, Dimmock PW, Walker TJ, O'Brien PM. Determination of total menstrual blood loss. *FertilSteril*2001;76:125–31
- [73]. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J ObstetGynaecol*1990;97:734–9.
- [74]. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *ObstetGynecol* 1995;85(6):977-82.
- [75]. Higham JM, Page LM, Mohan S. How do we assess abnormal uterine bleeding? *Gynaecology Forum* 2007;12(2):8-10.
- [76]. Janssen CA. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol* 1996;70(1):21-2.
- [77]. Fraser IS, McCarron G, Markham R. A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume. *Am J ObstetGynecol*1984;149:788–93.
- [78]. Coulter A, Long A, Kelland J, O'Meara S, Sculpher M, Song F, et al. Managing menorrhagia. *Qual Health Care* 1995;4:218–26.

- [79]. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
- [80]. Shaw RW, Brickley MR, Evans L, Edwards MJ. Perceptions of women on the impact of menorrhagia on their health using multi-attribute utility assessment. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105(11), 1155–1159 (1998).
- [81]. Munro MG, Broder M, Critchley HOD, Matteson K, Haththotuwa R, Fraser IS: An international response to questions about terminologies, investigation, and management of abnormal uterine bleeding: use of an electronic audience response system. *Semin Reprod Med* 2011, **29:436-45**.
- [82]. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:493-504.
- [83]. Philipp C, Faiz A, Dowling N, Beckman M, Owens S, Avers C, et al. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):163.e1-8.
- [84]. Wilansky D, Greisma n B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(3):673-7.
- [85]. Krassas G, Pontikides N, Kaltsas T. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin endoc* 1994;40(5):641-4.
- [86]. Squizzato A, Romualdi E, Büller H, Gerdes V. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2415-20.
- [87]. Looker A, Dallman P, Carroll M, Gunter E, Johnson C. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277(12):973-6.
- [88]. Nichols W, Hultin M, James A, Manco-Johnson M, Montgomery R, Ortel T, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14(2):171-232.
- [89]. Eldred J, Thomas E. Pituitary and ovarian hormone levels in unexplained menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1994;84(5):775-8.
- [90]. A. Gervaise\* Hierarchy for diagnostic and etiological management in menometrorrhagia *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, S349–S35
- [91]. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess* 2004 Sep;8(34):iii-iv, 1-139.
- [92]. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002 Oct 2;288(13):1610-21.

- [93]. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, et al. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technology Assessment* 2001;8:(34)iii–iv,1–139.
- [94]. ShenSH,ChiouYY,WangJH,YenMS,LeeRC,LaiCR,etal.Dif- fusion-weighted single-shot echo-planar imaging with parallel techniqueinassessmentofendometrialcancer.*AJRAmJRoen- tgenol* 2008Feb;190(2):481-8.
- [95]. .TamaiK,KoyamaT,SagaT,UmeokaS,MikamiY,FujiiS,etal. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrialcancer. *J MagnReson Imaging* 2007Sep;26(3):682-7.
- [96]. , Farquhar C, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Barannayai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in pre- menopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J ObstetGynecol*1999;181:525-9.
- [97]. , LuK,DinhM,KohlmannW,WatsonP,GreenJ,SyngalS.Gyne- cologic cancer as a “sentinel cancer” for women with heredi- tarynonpolyposiscolorectalcancersyndrome.*ObstetGynecol*2005;105:569-74.
- [98]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* The official voice of reproductive health care in Canada Volume 35, Number 5 May • mai 2013
- [99]. MetzgerU,BernardJ,CamatteS,LelièvreL,RobinF,Lefrère- Belda M, et al. Sono- guided endometrial biopsy: comparison with hysteroscopy biopsy. Sono-guided endometrial biopsy using the Bernard catheter had no impact on assessment by sonography. *GynecolObstet Invest*2004;58(1):26-31.
- [100]. LeoneF,CarsanaL,LanzaniC,VagoG,FerrazziE.Sonohystero- graphic endometrial sampling and hysteroscopic endometrial biopsy:acomparativestudy.*ObstetGynecol*2007;29(4):443-8.
- [101]. Ben-BaruchG,SeidmanDS,SchiffE,MoranO,MenczerJ.Out- patient endometrial sampling with the Pipelle curette. *Gyne- col Obstet Invest*1994;37(4):260-2.
- [102]. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halpe- rin R, et al.can were lyon blind endometrial biopsy for selection of focal intra uterine pathology? *Am J ObstetGynecol*2008;Inpress.
- [103]. Vuorma S, Rissanen P, Aalto AM, Kujansuu E, Hurskainen R, J Teperi J. Factors predicting choice of treatment for menorrhagia in gynaecology outpatient clinics. *Social Science & Medicine* 2003; 56: 1653-1660.
- [104]. Wheeler TL 2nd, Murphy M, Rogers RG, Gala R, Washington B, Bradley L, Uhlig K.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Clinical practice guidelainefor abnormal uterine bleeding: hysterectomy versus alternetive therapy. *Journal of minimally Invasive Gynecology* 2012; 19: 81-88.
- [105]. .Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2) 2006; CD003855.
- [106]. Nelson AL. Levonorgestrel intrauterine system: a first-line medical treatment for heavy menstrual bleeding. *Womens Health (London England)* 2010; 6: 347-356.
- [107]. Rowland AS, Baird DD, Long S et al. Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology* 13(6), 668–674 (2002).

- [108]. Critchley HO, Duncan WC, Brito-Mutunayagam S, Reynolds RM. Obesity and menstrual disorders. In: Obesity: A Ticking Time Bomb for Fertility (Elsevier Insights), Mahmood TA, Arulkumaran S (Eds). Elsevier, Oxford, UK, 525–535 (2013).
- [109]. .. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. *BJOG* 1981;88: 434–42. 3
- [110]. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J ObstetGynecol*1993;169:1255–65.
- [111]. Lethaby A, Augwood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000400.
- [112]. 96. Elder MG. Prostaglandins and menstrual disorders. *BJOG* 1993;287:703–4.
- [113]. Bonnar J, Sheppard BL. Treatments of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996;313:579–82.
- [114]. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 2005;112:1121–5.
- [115]. Gleeson N, Devitt M, Sheppard BL. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *BJOG* 1993;100:76–81. 14
- [116]. Menzies SA, Hartley JA, Hitchcock ER. The effect of tranexamic acid on bleeding time and haemostasis. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1991;34:141–3.
- [117]..Callender ST, Warner GT, Cope E. Treatment ofmenorrhagia withtranexamicacid.Adouble-blindtrial.*BrMedJ*1970Oct 24;4:214-6.
- [118]. .Edlund M, Andersson K, Rybo G, Lindoff C, Astedt B, von Schoultz B. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with an ovelanti fibrinolytic drug (Kabi2161).*BrJObstetGynaecol*1995Nov;102:913-7.
- [119]. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000249.
- [120]. PrestonJT,CameronIT,AdamsEJ,SmithSK.Comparativestudy of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovu- latory menorrhagia. *Br J ObstetGynaecol*1995May;102:401-6.
- [121]. WellingtonK,Wagstaff AJ. Tranexamic acid: are view of its use in the management of menorrhagia.*Drugs*2003;63:1417-33.
- [122]. Jacqueline A Maybin<sup>1</sup> & Hilary OD Critchley\*,<sup>1</sup> IMRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh, Edinburgh, EH16 4TJ, UK
- [123]. Maia HJ, Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008 Mar;13:17-24.
- [124]. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000154.

- [125]. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrisen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *ObstetGynecol*2000;96:913–20.
- [126]. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obst etGynaecol*1991;31:66–70.
- [127]. Audet MC, Moreau M, Koltun WD. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347–54.
- [128]. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *AJOG* 2002;186:389–95.
- [129]. Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *ObstetGynecol*2005;105:1389–96.
- [130]. Miller L, Verhoeven CH, Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial. *ObstetGynecol*2005;106:473–82. 32
- [131]. O. Graesslin\*, E. Derniaux Medical treatment of idiopathic menorrhagia *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, S384–S397
- [132]. FSRH. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (2009). [www.fsrh.org](http://www.fsrh.org)
- [133]. Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with oralcontraceptiveuse:areviewoftheliterature. *Contraception* 2007Sep;76:182-9.
- [134]. Fraser IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens. *Aust N Z J ObstetGynaecol*1990;30:353–6.
- [135]. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* (1), CD001016 (2008).
- [136]. 120.Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001016.
- [137]. Chimbira TH, Anderson ABM, Naish C, Cope E, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. *BJOG* 1980;87:1152–8.
- [138]. McKenna D, Dockeray C, Mccann S. Iron deficiency in pre menopausal females. *Ir Med J*1989;82(2):69-70.
- [139]. Beaumont HH, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD001017.
- [140]. Colacurci N, De Placido G, Mollo A. Short term use of Goserelin depot in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp ObstetGynecol*1995;22:212–9.
- [141]. Takeuchi H, Kobori H, Kikuchi I, Sato Y, Mitsuhashi N. A prospective randomized study comparing endocrinological and clinical effects of two types of GnRH agonists in cases of uterine leiomyomas or endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 26(5), 325–331 (2000).

- [142]. Jacqueline A Maybin<sup>1</sup> & Hilary OD Critchley\*,<sup>1</sup> 1MRC Centre for Reproductive Health, University of Edinburgh, Edinburgh, EH16 4TJ, UK
- [143]. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 366(5), 409–420 (2012).
- [144]. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F et al. Ulipristalacetate versus leuprolideacetate for uterine fibroids. *N. Engl. J. Med.* 366(5), 421–432 (2012).
- [145]. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception* 2010; 82: 396-403.
- [146]. Kaunitz AM, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review. *Drugs* 2012; 22: 72: 193-215.
- [147]. Luukkainen, T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids* 2000; 65: 699-702.
- [148]. Faundes A, Alvarez F, Diaz J. A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Annals of medicine* 1993; 25: 149-153.
- [149]. Seeber B, Ziehr SC, Gschliesser A, Moser C, Mattle V, Seger C, Griesmacher A, Concin N, Concin H, Wildt L. Quantitative levonorgestrel plasma level measurements in patients with regular and prolonged use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2012; Mar 6. [Epub ahead of print].
- [150]. Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* 2000; 65: 693-697.
- [151]. Nilsson CG, Luukkainen T, Arko H. Endometrial morphology of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1978 Apr; 29: 397-401.
- [152]. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 235-41.
- [153]. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993–8.
- [154]. Pakarinen P, Luukkainen T. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. *Contraception* 2007; 75: S118-22.
- [155]. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997 Sep; 68: 426-9.
- [156]. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intra uterine device and Nova-T. *Contraception* 1992 Dec; 46: 575-84.
- [157]. 162. Critchley HO. Endometrial morphology and progestogens. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2005: 55-88.
- [158]. Mansour D. Modern management of abnormal uterine bleeding—the levonorgestrel intra-uterine system. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 1007–21.
- [159]. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Annals of Medicine* 1990; 22, 85-90.

- [160]. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51-66.
- [161]. p. madelenat m. koskas, groupe de réflexion sur la contraception progestative mise au point sur la contraception progestative la revue sage-femme (2009) 8,72—96
- [162]. Mirena [monographie de produit]. Toronto: Bayer; May 2010.
- [163]. Baldaszi E, Wimmer-Puchinger B, Loschke K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3 year follow-up study. *Contraception* 2003;67:87–91.
- [164]. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine system versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *FertilSteril*2003;80:305–9.
- [165]. Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progesterone-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005
- [166]. Xiao B, Wu SC, Ching J. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *FertilSteril*2003;79:963–9.
- [167]. Gupta J, Kai J, Middleton L et al: Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med*, 2013; 368: 128–37
- [168]. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA et al: Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J ObstetGynaecol*, 1998; 105: 592–98
- [169]. Reid PC, Virtanen-Kari S: Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG*, 2005; 112: 1121–25
- [170]. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J et al: Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ*, 1998; 316: 1122–26
- [171]. Ibraheim M, Ikomi A. An evaluation of troublesome inter-menstrual bleeding in menorrhagic users of the LNG-IUS. *J ObstetGynaecol*2005;25:384–5
- [172]. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E et al: A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J ObstetGynaecol Can*, 2009; 31: 340–47
- [173]. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I et al: Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *ObstetGynecol*, 2010; 116: 625–32
- [174]. Shaaban MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH: Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception*, 2011; 83: 48–54

- [175]. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:273–277.
- [176]. Tam WH, Yuen PM, Shan Ng DP, Leung PL, Lok IH, Rogers MS. Health status function after treatment with thermal balloon endometrial ablation and levonorgestrel intrauterine system for idiopathic menorrhagia: a randomized study. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2006; 62: 84-88.
- [177]. Satu Heliövaara-Peippo. Hysterectomy and levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia: a 10-year randomized comparative trial. Helsinki University Central Hospital, Haartmaninkatu 2, Helsinki on 15th June, 2012, at 12 noon.
- [178]. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337: Noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *ObstetGynecol* 2006;107:1479–82.
- [179]. Dubuisson JB, Mugnier E. Acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system after discontinuation of previous contraception: results from a French clinical study in women aged 35-45 years. *Contraception* 2002;66:121–8.
- [180]. Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, Franks S, Sovio U, Hartikainen AL, Ruokonen A. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 199: 529.e1-529.e10.
- [181]. Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, Haberal A. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study. *Contraception* 2006; 73: 528-531.
- [182]. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 229-234.
- [183]. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Makinen J, Seppala T, Sjoberg J, Tomas E, Harkki P. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Human Reproduction* 2011; 26: 1741-1751.
- [184]. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2) 2000; CD000329. (b)
- [185]. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Makinen J, Puistola U, Sjoberg J, Tomas E, Harkki P. FINHYST 2006 - national prospective 1-year survey of 5279 hysterectomies. *Human Reproduction* 2009; 10: 2515-2522.
- [186]. Learman LA, Summitt Jr RL, Varner RE, Richter HE, Lin F, Ireland CC, Kuppermann M. Hysterectomy versus expanded medical treatment for abnormal uterine bleeding: clinical outcomes in the medicine or surgery trial. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103: 824-833.
- [187]. Luciano DE, Luciano AA. Management of endometriosis-related pain: an update. *Women's Health (London, England)* 2011; 7: 585-590.
- [188]. Halmesmaki K, Hurskainen R, Tiitinen A, Teperi J, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Yliskoski M, Paavonen J. A randomized controlled trial of hysterectomy or



levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia-effect on FSH levels and menopausal symptoms. *Human Reproduction* 2004; 19: 378-382.

[189]. Halmesmäki K, Hurskainen RA, Cacciatore B, Tiitinen A, Paavonen JA. Effect of hysterectomy or LNG-IUS on serum inhibin B levels and ovarian blood flow. *Maturitas* 2007; 57: 279-285. (a)

[190]. Farquhar, CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112: 956-962.

[191]. Abu-Taha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Cerda-Nicolas JM, Issekutz AC, Jose PJ, Cortijo J, Marcillo EJ, Sanz MJ. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. *Journal of Immunology* 2009; 183: 1393-1402.

[192]. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *European Heart Journal* 2011; 32: 745-750.

[193]. Kharazmi E, Fallah M, Luoto R. Cardiovascular diseases attributable to hysterectomy: a populationbased study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007; 86: 1476-1483.

[194]. Zhang Y, Lee ET, Cowan LD, North KE, Wild RA, Howard BW. Hysterectomy prevalence and cardiovascular disease risk factors in American Indian women. *Maturitas* 2005; 52: 328-336..

[195]. 138. Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD001501.

[196]. Munro MG, Dickersin K, Clark MA, Langenberg P, Scherer RW, Frick KD. Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding Group (STOP-DUB) Research Group. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. *Menopause* 2011; 18: 445-452.

[197]. Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2011; 112: 171-178.

[198]. Matteson KA, Abed H, Wheeler 2nd TL, Sung VW, Rahn DD, Schaffer JI, Balk EM. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2012; 19: 13-28.

[199]. Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23: 1637-1648.

[200]. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Menorrhagia-a search for epidemiological risk Markers. *Maturitas* 1997; 28(1) 19-25.

- [201]. Chen BH, Giudice LC. Dysfunctional uterine bleeding. *West J Med* 1998;169(5):280-4.
- [202]. Herman Ph, Gaspard U. — Les ménométrorragies. *Rev Med Liège*, 1999, 54, 289-295.
- [203]. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet-Gynaecol* 2001 Jan; 108: 74-86.
- [204]. Barrington J.W., Arunkalaivanan A.S. And al comparaison between the levonorgestrel intrauterine system(LNG-SUI) and thermal balloon ablation in the treatment of ménorrhagia *European journal of obst-gynéco and reproductive biology* 108 (2003) 72-74
- [205]. Hurskainen R ,Managing drug-resistant essential menorrhagia without hysterectomy *clinical obstetrics and gynecology* Vol 20 N°5 ,pp681- 694 ,2006.
- [206]. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obst Gynecol* 2005;106 :813-7
- [207]. Wahl P, Garnier R, Quereux C. Causes d'échec des traitements conservateurs des ménométrorragies fonctionnelles avec hyperplasie de l'endomètre. *Gynécologie* 1985
- [208]. Vercellini P, Cortesi I, Oldandi S, Moschetta M, DeGiorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Hum Reprod* 1997;12:1768–71.
- [209]. Lisa Mezzetta, Alexandra Rubini, Camille Bourillon, Nicolas Carrabin ,Pathologies utérines : pas si élémentaire certitudes ,doutes et pièges diagnostiques , *Imagerie de la femme* (2017) 27, 62-79
- [210]. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia : management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 ; 152 (2) : 133 – 7
- [211]. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF, Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *fertil Steril* 2000 , 73(2) 406-11
- [212]. C. Yazbeck<sup>a,\*</sup>, S. Omnes<sup>a</sup>, M.-C. Vacher-Lavenu<sup>b</sup>, P. Madelenat<sup>a</sup> Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a French multicenter study *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 906–913
- [213]. Guttinger A, Critchley HO. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception* 75(Suppl. 6), S93–S98 (2007).
- [214]. Dinger JC, Cronin M, Mohner S, et al. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:263.
- [215] Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 2002;99: 820e7.

- [216] Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, et al. Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol* 2005;105:46e52.
- [217] Orbo A, Vereide A, Arnes M, Pettersen I, Straume B. 2014. Levonorgestrel impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *B JOG* 1 21: 4 77– 4 86.
- [218] C. Yazbeck\*, A. Thoury\*, P. Madelenat\* Levonorgestrel intrauterine device for the treatment of menometrorrhagia *La Lettre du Gynécologue* - n° 281 - avril 2003
- [219]. Mirena [product monograph]. Finland: Schering and Leiras Oy; 2002.revision 2014
- [220] . Abdel-Aleem H, D'arcangues C, Vogelsong K, Gulmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), CD003449 (2007).
- [221] Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *Br J Obstet Gynaecol* 2005 Aug;112:1121-
- [222] Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intra uterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716—21.
- [223] Grimes DA. Intrauterine device and upper genital tract infection. *Lancet* 2000;356 :1013-9.
- [224] . Lundström E, Söderqvist G, Svane G, Azavedo E, Olovsson M, Skoog L, von Schoultz E. Digitized assessment of mammographic breast density in patients who received low-dose intrauterine levonorgestrel in continuous combination with oral estradiol valerate: a pilots

## Annexe 1







### Fiche technique : SCORE DE HIGHAM.

Nom :

Prénom :

Age :

N d'inclusion :

Date :		Jour de règles								
Serviette ou Tampon		1 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>	Points
	1 point / linge									
										
	5 points / linge									
										
	20 points / linge									
										
<b>Caillots</b>										
<b>Débordement</b>										
									<b>Total points</b>	

## Annexe 2

### Fiche technique

Nom : Prénom : Age :  
Profession : Adresse : N de consentement :

#### Antécédent familiaux :

Trouble de l'hémostase : oui  non  - Néoplasie (néo) du sein : oui  non

Néo de d'endomètre : oui  non  - Néo de l'ovaire : oui  non

#### Antécédent personnelle :

-Prise de médicaments en cours : oui  non  -Tabagisme : non  passif  actif   
-Dysménorrhée : oui  non  - Cicatrice utérine : oui  non

#### Clinique : G ..... P.....

T.A : ..... Pds : ..... Taille : ..... IMC : ..... PCM : oui  non

TV : ..... SPC : ..... FCV : ..... Score de Higham : ...

Echo endo-vaginale : ..... Hystérocopie : .....

Biopsie de l'endomètre : ..... Mammographie : .....

#### Biologie : Glycémie : ..... Hb : ..... T.G : .....

➤ **J 0 : jour de la pose ; le :** ... / ... / ...

Hystérométrie : ..... Incidents : .....

➤ **J-8 : le** ... / ... / ...

Douleurs : oui  non  -SPC : ..... Expulsion : oui  non

➤ **J 30 (1<sup>er</sup> mois) :** Le ... / ... / ...

Douleurs abd /pelv : oui  non  - SPC : .....

➤ **3<sup>ème</sup> mois :** Le ... / ... / ... -Score de Higham :

-Douleursabd/pelv: oui  non  -Dysménorrhée : oui  non

-céphalée / Migraine : oui  non  -Spotting : oui  non  -Acné : oui  non

- Infection génitale : oui  non  -Dyspareunie : oui  non

-Accident thromboembolique : oui  non  -Mastodynie : oui  non

➤ **6ème mois** : Le ... / ... / .... -poids : TA : Score de higham :-

-Douleurs abd/pelv : oui  non  -Dysménorrhée : oui  non

-céphalée / Migraine : oui  non  -Spotting : oui  non  -Acné : oui  non

Infection génitale : oui  non  -Dyspareunie : oui  non

-Accident thromboembolique : oui  non  -G.E.U : oui  non

-mastodynie : oui  non  -Kyste ovarien : oui  non

- H.B : .....

➤ **12ème mois** : Le ... / ... / ... -poids : TA Score de higham :

-Douleursabd/pelv : oui  non  -Dysménorrhée : oui  non

-céphalée / Migraine : oui  non  -Spotting : oui  non

-Mastodynie : oui  non  -Acné : oui  non  -Dyspareunie : oui  non

- Infection génitale : oui  non  - Accident thromboembolique : oui  non

-G.E.U : oui  non  -Kyste ovarien : oui  non  -H.B : .....

-Autres :

➤ **18ème Mois** : Le ... / ... / .... -Poids -TA -Score de higham :

-Douleursabd/pelv : oui  non  -Dysménorrhée : oui  non

-céphalée / Migraine : oui  non  -Spotting : oui  non

-Acné : oui  non  - Infection génitale : oui  non  -Dyspareunie : oui  non

-Accident thromboembolique : oui  non  - Mastodynie : oui  non

-G.E.U : oui  non  -Kyste ovarien : oui  non  -H.B : .....

-Autres :

➤ **24ème mois** : Le .... / ... / .... -Poids -TA -Score de Higham

-Douleurs abd/pelv : oui  non  -Dysménorrhée : oui  non

-Céphalée / Migraine : oui  non  -Spotting : oui  non

-Acné : oui  non  - Infection génitale : oui  non  -Dyspareunie : oui  non

-Accident thromboembolique : oui  non  -G.E.U : oui  non

**H.B** : .....

Autres :

## Annexe 3

### Fiche de Consentement

**Service de Gynécologie-Obstétrique**

**CHU BLIDA**

**Blida le : .....**

**Nom : .....**

**Age : .....**

**Prénom : .....**

**N° de**

**Consentement : .....**

**Je certifie avoir été informé des avantages et des inconvénients du système intra utérin au levonorgestrel (SIU-LNG) qui m'est proposée dans le cadre de la prise en charge de ma maladie, ainsi que des autres méthodes alternatives.**

**Je déclare accepter la mise en place de ce système.**

**Signature de l'intéressée :**

**Nom et Prénom : Fadila MANSEUR**

**Titre : Place du système intra utérin au levonorgestrel dans le traitement des ménométrorragies fonctionnelles de la femme de plus de 40 ans**

**Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Gynécologie-Obstétrique.**

## **Résumé**

La ménorragie est un phénomène courant de la santé qui touche près de 1/3 des femmes à un moment de leur vie reproductive, elle est source de détresse et de plainte chez les femmes du monde entier.

Sa prise en charge repose sur plusieurs moyens thérapeutiques, depuis la chirurgie, certes efficace mais invasive aux traitements médicaux moins efficaces, entre les deux se place le SIU-LNG qui s'est révélé plus efficace que les traitements médicaux et mieux toléré que la chirurgie.

Nous avons mené une étude prospective depuis janvier 2015 jusqu'à juin 2016 sur 72 cas pour évaluer l'efficacité et la tolérance du SIU-LNG dans le traitement des ménométrorragies fonctionnelles de la femme en péri-ménopause âgées de 40 ans.

Au terme de notre étude, il apparaît que le SIU-LNG réduit significativement le flux menstruel de ses femmes avec une bonne tolérance et effets secondaires minimes du fait de faible passage systémique du Lévonorgestrel dans le sang.

Le SIU-LNG procure un confort et un bien être satisfaisant aux utilisatrices il a permis d'éviter une hystérectomie chez ces femmes ménorragiques.

Le SIU-LNG est une thérapeutique non invasive bien tolérée avec peu d'effet secondaire et de complication, c'est un produit validé dans la prise en charge des ménorragies fonctionnelles grâce aux nombreuses études faites de part le monde.

L'évaluation de son impact à long terme, au-delà de 5 ans, reste à vérifier.

**Mots clé :** Système intra utérin, Lévonorgestrel, Pertes sanguines menstruelles, Ménorragie –Ménométrorragie, score de Higham.

Directeur de thèse : *Mohammed Saïd OUKID* Université Blida I  
Soutenue le : 16 Avril 2019