



F I L L E S L E S F E M M E S M E S

**ÉT MALADIES HÉMORRAGIQUES
CONSTITUTIONNELLES RARES**



COMMISSION
FEMMES

Association française
des hémophiles



Sommaire

Edito	4
Préface	5
Mot du président	6
Introduction et organisation des soins	7
1- Qu'est-ce qu'une maladie hémorragique constitutionnelle rare ?	8
2- Organisation des soins pour les personnes avec une MHCRare en France	10
3- Errance et impasse diagnostique	12
4- La commission femmes de l'AFH	14
5- Intérêts et objectifs de l'inclusion des femmes dans FranceCoag	16
6- Importance de l'éducation thérapeutique	20
Les MHCRares : Diagnostic et symptômes chez les femmes	22
7- Reconnaître les règles abondantes	23
8- L'Hémophilie	26
9- La maladie de Willebrand	30
10- Les pathologies plaquettaires	34
11- Les déficits rares	36
12- Particularités du diagnostic biologique chez la femme atteinte de MHC	38
Femmes et MHCRare, une attention à chaque âge	40
13- Avant la puberté	41
14- Préparer et vivre la puberté	43
15- Des premières règles à l'âge adulte	45
16- Préménopause et ménopause	47
Désir d'enfant	50
17- Conseil génétique	51
18- Diagnostic préimplantatoire et diagnostic prénatal	53
19- Prise de décision partagée, impact psychologique	57
20- Aide médicale à la procréation	59
21- Grossesse et accouchement	
Conclusion	63
Lexique	64

La Commission Femmes de l'AFH adresse ses remerciements à tous les contributeurs de cette brochure, sans lesquels celle-ci n'aurait pu voir le jour : les professionnels de santé ayant collaboré à sa réalisation, et aussi toutes les personnes qui ont relu et aidé à sa création par leurs précieux conseils.

Edito

La Commission Femmes de l'AFH travaille depuis 2005 pour offrir aux femmes un espace de parole, d'échange et d'information.

Cette brochure a les objectifs suivants :

- sensibiliser et informer les femmes et la communauté des personnes atteintes ou concernées par une Maladie Hémostatique Constitutionnelle Rare (MHCRare) ;
- améliorer le diagnostic et la prise en charge des femmes durant toutes les étapes de leur vie ;
- répondre aux besoins que nous avons identifiés lors de rencontres avec ces femmes, leurs proches, et les soignants.

Informations pour aider la lecture

Pour faciliter la compréhension, la Commission Femmes de l'AFH a fait un choix éditorial - L'AFH utilisait la dénomination Maladie Hémostatique Rare (MHR), les professionnels de santé Maladie Hémostatique Constitutionnelle - tout au long de la brochure, vous lirez la dénomination suivante Maladie Hémostatique Constitutionnelle Rare (MHCRare).

Les mots suivis d'un astérisque (*) sont expliqués dans le lexique p...

Vous trouverez, en cours de lecture, des acronymes, suivis de **. En voici l'explication :

- **AFH** ● Association Française des Hémophiles et autres troubles de la coagulation : association de patients créée en 1955 qui accompagne, soutient et porte la voix des personnes concernées par une maladie hémostatique rare et leurs proches.
- **CRC-MHC** ● Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles
- **CRMR** ● Centre de Référence Maladie Rare
- **CRH** ● Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits en facteurs de la coagulation
- **CRMW** ● Centre de Référence de la Maladie de Willebrand
- **CRPP** ● Centre de Références de Pathologies Plaquet-taires (familiales)
- **HAS** ● Haute Autorité de Santé
- **MHCRare** ● Maladie Hémostatique Constitutionnelle Rare
- **MHEMO** ● filière Maladies HEMORragiques constitutionnelles. Une filière de santé maladies rares a pour vocation d'animer les échanges, de coordonner les missions et les projets entre les acteurs impliqués dans la prise en charge des patients atteints de maladies rares présentant des caractéristiques communes <https://mhemo.fr/>
- **PNDS** ● Protocole National de Diagnostic et de Soins
- **PPR** ● Patients, Parents Ressource ayant suivi une formation diplômante de 40 heures (proposée entre autres par l'AFH), qui permet d'animer des ateliers d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP).
- **SAU** ● saignements utérins anormaux
- **The3P** ● C'est le groupe de travail interdisciplinaire de la filière MHEMO, qui se réunit pour produire des recommandations sur les programmes et autres actions éducatives. Il est dit « interdisciplinaire » car comme son acronyme l'indique, The 3 P (Therapeutic Education Patients Parents Professionals) est composé de professionnels de santé, de parents et de patient(e)s. <https://mhemo.fr/education-therapeutique-du-patient/le-groupe-de-travail-etp-de-la-filiere-the3p/>

Préambule

Les MHCRare** sont souvent méconnues, non seulement des professionnels de santé non spécialistes mais aussi des familles concernées. L'insuffisance d'information en est la principale cause et induit d'importants retards au diagnostic et à une prise en charge adaptée. En raison des saignements gynécologiques lors des règles ou des accouchements, les femmes touchées par une MHCRare sont particulièrement exposées à des complications lorsque le diagnostic n'a pas encore été posé. Même si l'organisation des soins en filières et centres de maladies rares permet d'offrir un haut niveau d'expertise, encore faut-il avoir pu accéder aux centres de référence et de compétence. Ce n'est pas aisé quand on ignore de quoi l'on souffre et même parfois que les épisodes hémorragiques présentés ne sont pas normaux. Le développement d'actions permettant d'élever les connaissances sur les MHCRare est donc particulièrement important. Cette brochure est à destination de toute personne souhaitant s'informer sur les MHCRare concernant les filles, les adolescentes et les femmes.

À cette fin, la collaboration entre un mouvement associatif et des professionnels spécialisés est un atout majeur. Je peux témoigner de la chance sans cesse renouvelée de travailler côte à côte avec les membres de la Commission Femmes de l'AFH. La qualité d'écoute et le respect mutuel furent les garants d'échanges fructueux. Ils ont rendu possibles le récit non seulement des récits individuels des personnes concernées évoquant des parcours parfois chaotiques, mais aussi celui de stratégies d'adaptation améliorant le quotidien. La mise en commun des récits d'une part au sein d'une expertise associative et d'autre part de l'expérience des professionnels de santé favorise le développement d'actions multiples pour toute une communauté, aux niveaux tant national qu'international. À destination des familles ont pu voir le jour des programmes de sensibilisation ou d'éducation thérapeutique, des créations d'outils pédagogiques, des recueils de témoignages, des lignes d'écoute, des webinaires, et des journées d'informations. Pour les professionnels de santé spécialistes, ces échanges ont contribué à améliorer les parcours et les principes de soins.

Je remercie chaleureusement les membres de la Commission femmes de l'AFH, dont l'engagement enthousiaste et la capacité à piloter les projets sont si productifs. Je remercie les nombreux professionnels qui ont accepté de participer largement à cette brochure, témoignant de leur prise de conscience des enjeux et des besoins pour les femmes avec MHCRare. Il reste encore bien du travail à accomplir et je ne doute pas que ces collaborations se poursuivront, pour toujours mieux soigner et mieux accompagner.



Dr Roseline D'OIRON
Centre de référence de l'hémophilie, Centre de ressources et de compétences des maladies hémostatiques constitutionnelles (CRH, CRC-MHC), Hôpital Bicêtre, APHP. Université Paris-Saclay Le Kremlin-Bicêtre



Mot

du président

Que de chemins parcourus depuis l'engagement de l'AFH et la mobilisation de la Commission Femmes au début des années 2000 ! Cette brochure informe sur la prise en charge, le suivi, l'accompagnement et le soutien que demande chaque femme concernée par une maladie hémorragique constitutionnelle rare, tout au long de sa vie.

Il est très clair que certaines pathologies comme la maladie de Willebrand, les pathologies plaquettaires ou les autres troubles très rares de la coagulation concernent autant les hommes que les femmes. Cependant, en ce qui concerne l'hémophilie, il était acquis que l'homme exprimait la pathologie et que la femme la transmettait. C'est une idée fausse. N'oublions pas qu'un homme hémophile transmet obligatoirement sa pathologie à son enfant, si c'est une fille.

Pour certaines d'entre elles (environ 1 conductrice sur 3), un taux de facteur 8 ou 9 inférieur à 40% demandera une prise en charge identique à celle d'un homme diagnostiqué avec le même taux de facteur.

Et n'oublions pas de porter une attention particulière à ce symptôme : les règles. Est-ce normal pour une jeune fille ou une femme de devoir cesser ses activités scolaires ou professionnelles à cause de règles abondantes et longues engendrant une fatigue accrue, voire une anémie ? N'avons-nous vraiment aucune alternative ?

Cette brochure est un outil d'éducation, d'information et de dialogue autant pour les patientes et leur famille que pour les professionnels de santé qu'elles peuvent rencontrer tout au long de leur vie.

L'un des enjeux de la Commission est de permettre aux filles et aux femmes d'ouvrir le dialogue avec leurs proches. Le sujet reste parfois tabou, il faut se sentir en confiance pour oser parler des difficultés du quotidien.

L'AFH remercie tous les professionnels de santé impliqués dans la production de cette brochure, ainsi que ceux qui sont au quotidien à l'écoute des patientes.

Enfin, celle-ci n'aurait jamais vu le jour sans l'engagement fidèle des membres de la Commission Femmes qui ont su, au fil des années, s'adapter et évoluer pour répondre aux attentes des femmes concernées par une maladie hémorragique constitutionnelle rare.



Nicolas GIRAUD
Président de l'AFH

CHAPITRE # 1

INTRODUCTION ET ORGANISATION DES SOINS

Qu'est-ce qu'une Maladie Hémorragique Constitutionnelle Rare (MHCRare) ?

Dr Roseline d'Oiron, Centre de référence de l'hémophilie, Centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles (CRH, CRC-MHC), Hôpital Bicêtre, APHP. Université Paris-Saclay Le Kremlin-Bicêtre

La coagulation

En cas de blessure, de choc ou d'intervention chirurgicale, la brèche dans un vaisseau va causer un saignement. L'arrêt du saignement, aussi appelé coagulation, nécessite la formation d'un caillot venant colmater la brèche. Plusieurs constituants naturels interagissent en plusieurs étapes et contribuent à ce phénomène : les plaquettes sanguines, les facteurs de coagulation, et les vaisseaux. Après une première étape dite d'hémostase primaire* et impliquant le vaisseau, le facteur von Willebrand (VWF), le fibrinogène* et les plaquettes, l'étape de coagulation plasmatique intervient grâce aux autres facteurs de la coagulation pour consolider le caillot. Une fois la brèche réparée, une étape de dissolution du caillot, ou fibrinolyse, intervient et restaure l'intégrité du vaisseau.

Les Maladies Hémorragiques Constitutionnelles Rares (MHCRare)

Chacun de ces constituants ou protéines impliqués dans le processus de la coagulation peut être altéré, générant une tendance hémorragique accrue. Il peut s'agir soit d'une absence ou d'une diminution, soit d'une anomalie de fonctionnement malgré la présence en quantité ou nombre normaux. À la différence des pathologies acquises au cours de la vie, souvent en lien avec d'autres maladies, les MHCRare sont d'origine génétique et présentes dès la naissance. Elles sont le plus souvent des maladies rares ou très rares.

On regroupe ainsi l'ensemble des MHCRare en différentes entités : les maladies de Willebrand, les hémophilies (déficits en Facteurs VIII ou IX), les déficits rares de la coagulation, les thrombopénies (avec un nombre de plaquettes diminué) ou thrombopathies (anomalies de fonctionnement des plaquettes) familiales. Sont également associées aux MHCRare d'autres maladies hémorragiques très rares touchant la fibrinolyse ou des maladies avec d'autres manifestations impliquant les vaisseaux ou le tissu conjonctif. Enfin, une anomalie biologique n'est pas toujours retrouvée en présence d'une maladie familiale hémorragique, et pourra faire l'objet d'explorations complémentaires ou de recherches ultérieures à la faveur de l'avancée de la science.

Les MHCRare peuvent être de sévérités variables. Les moins sévères d'entre elles s'expriment ainsi uniquement en cas de traumatisme ou de chirurgie, ou même sont découvertes de façon fortuite sur un prélèvement sanguin. D'autres, souvent plus sévères, pourront entraîner en plus des saignements spontanés et se manifester plus précocement dans la vie. Le caractère génétique des MHCRare conduit à rechercher d'autres personnes apparentées au sein des familles, ce qui peut conduire à des diagnostics lors de l'enquête familiale.

Filles ou femmes avec MHCRare

Les filles et les femmes sont aussi concernées que les garçons et les hommes par les MHCRare. La proportion des différentes MHCRare est cependant différente, les maladies de Willebrand comptant pour une grande majorité des personnes concernées. Elles sont particulièrement exposées à des événements hémorragiques lors des règles et des accouchements. Un retard au diagnostic est très souvent observé¹.

Ainsi les jeunes filles et les femmes avec MHCRare peuvent présenter des règles abondantes ou des saignements utérins anormaux (SUA), que ce soit en quantité, durée, fréquence ou impactant anormalement la vie quotidienne. Les SUA peuvent survenir chez une jeune fille déjà diagnostiquée avec une MHCRare connue, ou permettent de

révéler une MHCRare jusqu'alors non connue. L'errance diagnostique est fréquente, avec un délai pouvant atteindre plusieurs années entre les premiers symptômes et le diagnostic. La méconnaissance des MHCRare par les acteurs de première ligne et des professionnels non spécialistes ainsi que les difficultés pour les jeunes filles et les familles à reconnaître un SUA contribuent grandement à ce retard. L'impact sur la qualité de vie, sur la santé est très sous-évalué et souvent la mise en place d'une prise en charge adaptée est retardée. Les hémorragies après accouchement ou hémorragies du post-partum* (HPP) sont également plus fréquemment observées chez les femmes avec une MHCRare que dans la population générale.

Les principes de soins des filles et femmes avec MHCRare

Selon l'âge, à chaque étape de la vie une prise en charge multidisciplinaire et individualisée est à mettre en place. Récemment, 10 principes de soins pour les femmes avec MHCRare ont été cocréés par des professionnels de santé européens de la société savante EAHAD (European Association for Haemophilia and Allied Disorders) et de patientes bénévoles de l'European Haemophilia Consortium (EHC)². Ces principes ont pour but de cibler les points essentiels de la prise en charge et les actions permettant d'aider à leur mise en place.

La mise en place de lieux et structures de prises en charge dédiés – notamment au

travers de consultations multidisciplinaires conjointes de gynécologie et d'hématologie – est l'un de ces principes favorisant une prise en charge concertée pour améliorer le parcours de soins et sécuriser, dans le suivi régulier, une adaptation des traitements au plus proche des besoins individuels.

Enfin, les connaissances scientifiques étant parcellaires, la collecte de données de santé en vie réelle dans le cadre de projets de recherche dédiés est un enjeu majeur pour documenter les conséquences d'une MHCRare sur la qualité de vie et l'état de santé des filles et des femmes concernées ●

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Noone D et al. «Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: Results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium.» *Haemophilia* 2019;25:468-74
- 2- van Galen K et al «for EAHAD women with bleeding disorders working group. European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders.» *Haemophilia* 2021;27:837-847

Organisation des soins pour les personnes avec une MHCRare en France

Stéphanie Ringenbach, Cheffe de projet de la Filière MHEMO, Hospices civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Hôpital Louis-Pradel, Unité d'Hémostase clinique BRON

Les Plans nationaux maladies rares

Une maladie est dite « rare » lorsqu'elle atteint 1 personne sur 2 000, soit plus de 3 millions de personnes en France et environ 25 millions en Europe, constituant un enjeu majeur de santé publique. Environ 8 000 maladies rares ont été identifiées. Dans 8 cas sur 10, elles sont d'origine génétique.

Dans ce domaine, la France est pionnière. Elle a été le premier pays européen à avoir instauré un Plan national maladies rares et une organisation des structures permettant à la fois une coordination des soins et une prise en charge au plus proche du domicile des personnes concernées, en parallèle d'un soutien aux missions d'expertise, de recherche et de formation. Ainsi depuis 2004, 3 plans nationaux successifs ont permis la création de centres de références maladies rares, de centres de compétences maladies rares, et de centres de ressources et de compétences, puis de 23 filières de santé maladies rares.

Les priorités du 3^e plan, actuellement en vigueur, portent notamment sur ; la réduction de l'errance et de l'impasse diagnostiques ; un parcours de soins plus lisible et adapté aux personnes concernées et à leur entourage ; l'accompagnement de certaines étapes clés (comme l'annonce du diagnostic, la transition adolescent-adulte, les situations d'urgence), la promotion et le développement de la recherche et l'innovation, en particulier grâce à la création d'entrepôts de données de santé nationaux et internationaux, le lien avec les réseaux européens de référence pour les maladies rares et enfin la promotion de la communication, de la formation et de l'information.

La filière et les centres impliqués dans la prise en charge des MHCRare

Les symptômes exprimés et les parcours de soins similaires des personnes avec MHCRare ont conduit à regrouper l'organisation des soins en une seule filière de santé maladies rares, la filière MHEMO, abritant 3 CRMR** spécifiques : le CRH, ou centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation ; le CRMW, ou centre de référence de la maladie de Willebrand, et le CRPP, ou centre de référence des pathologies plaquettaires constitutionnelles. Les 3 centres coordonnateurs sont aidés dans leurs missions par au total 7 sites constitutifs, l'ensemble étant en lien avec 30 centres de ressources et de compétences des MHCRare (ou CRC-MHC**), des centres de traitements ou des consultations d'hémostase. (cf. figure 1)

La filière rassemble aussi des laboratoires d'hémostase spécialisée, des plateformes de génétique communes, des unités de recherche dédiées, des pharmacies hospitalières, ainsi que les associations des professionnels de santé impliquées dans les équipes pluridisciplinaires.

Figure 1 : Carte de la filière MHEMO



L'AFH**

L'Association française des hémophiles (AFH) est partie prenante de chaque instance de gouvernance de la filière, des CRMR et de FranceCoag, permettant ainsi de porter la voix de l'ensemble des personnes concernées par les MHCRare. Différentes commissions permettent de refléter les diverses MHCRare concernées.

FranceCoag

FranceCoag (FC) est un dispositif national reposant sur un réseau d'acteurs et participant à la constitution d'une base de données alimentée par les informations recueillies par les CRC-MHC après information des personnes concernées. Ce dispositif permet le dénombrement des personnes avec déficit héréditaire en protéine coagulante et sera prochainement étendu aux pathologies plaquettaires constitutionnelles. Les objectifs généraux de FC sont à la fois épidémiologiques, de veille sanitaire et de recherche.

De nombreuses informations et vidéos peuvent être consultées sur le site internet de la filière : <https://mhemmo.fr/>

Errance et impasse diagnostique

Pr Marie-Christine Alessi, Directrice du Centre régional des pathologies plaquettaires – Praticien hospitalier en hématologie biologique – CHU Timone à Marseille.

Le nouveau Plan National Maladies Rares (PNMR 3), intitulé « Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun » a pour ambition forte de lutter contre l'errance et l'impasse diagnostique.

L'errance diagnostique correspond à la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic ou une prise en charge est engagé. L'impasse diagnostique correspond à l'échec d'un diagnostic précis après la mise en œuvre de l'ensemble des explorations disponibles.

Dans le cadre des maladies hémorragiques, les patients en impasse diagnostique sont en majorité des patients souffrant de manifestations hémorragiques dont l'exploration biologique approfondie ne donne pas de réponse et pour lesquels la cause, notamment génétique, n'a pas été reconnue.

Être en impasse diagnostique a de lourdes conséquences. En compromettant la prise en charge de la personne atteinte et de sa famille, elle induit une perte de chance. En l'absence de

diagnostic, le traitement proposé peut s'avérer inadapté, il ne sera pas possible d'identifier les membres atteints au sein d'une même famille, ni d'accompagner un projet parental pour un couple dont le premier enfant est malade.

Les conséquences bénéfiques d'un diagnostic causal (permettant à la personne malade et à la famille de mieux appréhender son avenir) peuvent rejaillir sur d'autres familles qui ne se sentent plus isolées face à la maladie, et permettre à la communauté médicale et scientifique de consolider les connaissances de la maladie et potentiellement de faire émerger des pistes thérapeutiques.

Dans le but de faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladies rares, le Plan National Maladies Rares 2 (PNMR 2) a permis la mise en place de 23 filières de santé maladies rares (FSMR) pour mieux coordonner l'organisation des soins sur le territoire national, parmi lesquelles

la filière Maladies Hémorragiques constitutionnelles (MHEMO).

Le PNMR 3 ambitionne la création d'un observatoire dynamique des « sans diagnostic » sous le contrôle des filières et des centres de référence. La filière MHEMO a déterminé des critères pour définir l'impasse diagnostique et constituer un registre des personnes en impasse diagnostique à partir de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Ces dossiers pourront ainsi rapidement bénéficier de l'évolution des connaissances avec pour cible une réduction des pertes de chance en termes de diagnostic et de prise en charge.

Des réunions de concertation pluridisciplinaire rassemblant des experts des différentes pathologies concernées par la filière (hémophilie, maladie de Willebrand et pathologies plaquettaires) ont été mises en place pour déterminer les explorations complémentaires à mettre en œuvre et les familles éligibles au séquençage haut débit (qui permet d'identifier des variants génétiques responsables de la mutation) dans le cadre du projet France Médecine Génomique (FMG). Ce projet vise à faire évoluer à l'horizon 2025 la façon de diagnostiquer, prévenir et soigner les patients.

Aujourd'hui, deux laboratoires-FMG de séquençage génomique à très haut débit sont opérationnels : SeqOIA et AURAGEN. Ils couvrent l'ensemble des besoins du territoire national et effectueront chacun, à terme, 18 000 séquençages annuels. Ce projet très ambitieux va permettre de réduire l'impasse diagnostique en dépistant

des variations de nouveaux gènes ou des variations dans des régions non explorées par les méthodes classiques. Cette expérience devrait permettre d'ajouter ce type d'exploration dans le parcours de soin du patient. Le défi de ces méthodes est d'arriver à déterminer la ou les variations responsables de la maladie rare. La Fondation Maladies Rares et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) apportent leur soutien aux équipes de recherche pour mieux comprendre les causes génétiques et les mécanismes physiopathologiques des maladies rares. Les réseaux européens de référence (ERN) permettent aux professionnels de santé de mettre en commun leur expertise. Des projets menés par plusieurs ERN et financés par la Commission européenne visent à réduire l'impasse diagnostique en déterminant de nouvelles causes moléculaires aux maladies rares. Plusieurs autres projets internationaux sont menés dans ce domaine.

La filière MHEMO s'est totalement mobilisée en collaboration avec les acteurs du domaine et l'AFH afin de lutter contre les inégalités d'accès au diagnostic et aussi contre l'impasse diagnostique pour tendre vers l'objectif dicté par le PNMR 3. **En effet, il s'agit d'arriver à ce que « les seuls malades sans diagnostic précis, au plus tard un an après la première consultation d'un spécialiste, se limitent à ceux pour lesquels l'état de l'art scientifique et technique ne permet pas d'aboutir à un diagnostic précis »** •



La Commission Femmes de l'AFH

Créée en 2005, la Commission Femmes de l'AFH œuvre :

- contre : les idées reçues, le retard de diagnostic et le défaut de prise en charge.
- pour : une prise en charge spécifique des femmes atteintes de MHCRare (Maladies Hémorragiques Constitutionnelles Rares) et que le CRC-MHC** soit LE lieu dédié à cette prise en charge, une évolution des représentations collectives, l'amélioration de l'information et de la communication.

Son rôle

« *Je voulais qu'on m'écoute, qu'on entende mes inquiétudes, mes interrogations...* »

Phrase entendue lors d'un groupe d'échanges

La Commission Femmes de l'AFH permet aux filles et aux femmes atteintes ou concernées par les MHCRare d'être entendues et reconnues. Son rôle d'information et de partage des connaissances avec les professionnels de santé spécialisés adresse un message fort aux femmes et à la communauté des personnes atteintes de MHCRare. Grâce à ce travail d'écoute, de soutien, les femmes et les aidants peuvent aborder avec plus de sérénité les différentes étapes de la vie. Mieux informées, elles peuvent faire des choix éclairés sans décider dans l'urgence, génératrice de stress.

Actions de sensibilisation

Pour lutter contre les idées reçues, sensibiliser l'ensemble de la communauté des personnes atteintes ou concernées par les MHCRare mais aussi les professionnels de santé non spécialisés et le grand public, la Commission utilise divers moyens de communication (groupes d'échanges, informations thématiques, édition de brochures, publication d'articles...).

Elle participe :

- aux congrès médicaux de professionnels de santé non spécialisés : gynécologues, dentistes, pédiatres, généralistes...
- aux congrès de l'AFH, de l'EHC (Consortium Européen de l'Hémophilie) et de la FMH (Fédération Mondiale de l'Hémophilie)
- aux actions des Comités : JMH (Journée Mondiale de l'Hémophilie), Assemblées Générales, journées thématiques

Promouvoir la connaissance pour mieux faire face

« *Donner aux femmes touchées par une MHCRare un espace de réflexion, d'échanges et de recentrage sur leurs problématiques propres permet d'appréhender l'avenir sous un jour différent pour moi, un jour d'espérance !* »

Paroles entendues à la suite d'une information thématique

La Commission Femmes organise :

- des informations thématiques : désir d'enfant, diagnostic, prise en charge...
- des ateliers à thème : hémophilie : questions non résolues, prise en charge aux urgences, transmission...
- des groupes d'échanges pour les femmes et les aidants : annonce du diagnostic, culpabilité, vie quotidienne...
- des webinaires : « Femmes et MHCRare » (Les filles : Que dire ? Quand ? – Symptômes/Diagnostic – Traitements/Prise en charge – Vie quotidienne)
- des campagnes de sensibilisation le 8 mars, Journée Internationale des Droits des Femmes, #lesfemmessaignentaussi #diagnosticpourtoutes
<https://afh.asso.fr/wp-content/uploads/2021/11/3-Quizz-Femmes-2021.pdf>

Bien informées, les femmes sont mieux armées face aux différentes situations auxquelles elles peuvent être confrontées. Une connaissance exacte de la pathologie permet d'anticiper et d'aborder au mieux les diverses situations.

Apprendre et comprendre pour agir

Les membres de la Commission se forment pour répondre aux attentes et aux demandes des femmes et des aidants (écoute, information psychologique, formation parent/patient ressource).

Ces formations permettent à la Commission d'être force de proposition au niveau :

- **National**
La Commission est partie prenante du plan stratégique de l'AFH et participe à l'élaboration et à l'animation de sessions d'Éducation Thérapeutique du Patient.
- **Européen via l'EHC**
Organisation et participation à des présentations, des ateliers interactifs, des webinaires.
- **Mondial via la FMH**
Participation à des sessions multidisciplinaires.

Les membres de la Commission Femmes ont à cœur de travailler pour que toutes les filles et les femmes souffrant d'une maladie hémorragique constitutionnelle rare soient informées, reconnues, donc diagnostiquées au plus tôt et traitées de la manière la plus efficace possible •

Intérêts et objectifs de l'inclusion des femmes dans FranceCoag

Pr Hervé Chambost, Hémato-Pédiatre, CRC-MHC**, Service d'hématologie immunologie oncologie pédiatrique, Hôpital de la Timone - APHM - Marseille

Qu'est-ce que FranceCoag ?^{1,2}

FranceCoag est un dispositif national de surveillance des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles Rares (MHCRare) mis en place et soutenu par les pouvoirs publics depuis 2003. Ce dispositif, coordonné au sein de l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM) depuis 2017, implique de nombreux partenaires de la filière MHEMO** : les centres de traitement pour MHCRare (n = 34) ; l'AFH** ; les services du ministère en charge de la santé ; et les agences sanitaires nationales.

Grâce à ce dispositif, des informations variées sur les patients inclus, leur maladie, leurs traitements et leur état de santé sont collectées et stockées dans une base de données hautement sécurisée, appelée entrepôt de données de santé. FranceCoag, registre épidémiologique de MHEMO, représente un outil de recherche au service des patients porteurs de MHCRare. Le but est de mieux connaître les maladies, les effets des traitements, et aussi d'améliorer le suivi.

Quelles filles/femmes sont incluses ?

Si la fréquence des MHCRare peut différer selon le sexe en fonction des pathologies, les critères d'inclusion retenus dans FranceCoag sont les mêmes chez les filles et les garçons. Les critères pour chacun des déficits hémorragiques sont fixés sur des seuils biologiques (taux de facteur). Ainsi, les filles/femmes éligibles à une inclusion dans FranceCoag sont toutes celles qui présentent :

- une hémophilie A ou B sévère (FVIII \leq 1 %), une hémophilie A ou B modérée ($1 \leq$ FVIII \leq 5 %), ou une hémophilie A ou B mineure ($5 >$ FVIII $<$ 40 %)
- un autre déficit rare en facteurs de coagulation avec les seuils suivants :
 - fibrinogène $<$ 0,3 g/L pour l'afibrinogénémie, nommé également déficit en facteur I

- taux $<$ 10 % pour les déficits isolés en FII, FVII, FX et FXIII
- taux $<$ 20 % pour le déficit en FXI
- taux $<$ 30 % pour les déficits combinés en FV et FVIII $<$ 30 %
- taux $<$ 30 % pour les déficits combinés en facteurs Vitamine K dépendants
- une maladie de Willebrand selon des critères très précis
- déficits quantitatifs partiels les plus sévères (Type 1 avec Facteur Willebrand Antigène $<$ 30 % évolution du critère à $<$ 40 % prévue courant 2023 avec la nouvelle version (V3) de FranceCoag)
- toutes les formes de déficits qualitatifs (Type 2)
- tous déficits quantitatifs complets (Type 3)

Les filles/femmes conductrices d'hémophilie A ou B, qu'elles soient asymptomatiques ou symptomatiques, ne sont pas éligibles lorsque le taux de FVIII/IX atteint ou dépasse 40 %.

Les personnes porteuses d'une pathologie plaquettaire seront très prochainement éligibles à l'inclusion dans le cadre de la nouvelle version (V3) du projet (mise en œuvre prévue courant 2023).

Comment se déroule une inclusion ?

C'est à l'occasion d'une consultation courante à l'hôpital que le médecin habituel du patient propose l'inclusion dans FranceCoag en remettant un support écrit de l'information. En l'absence d'opposition, des données anonymisées du dossier médical sont collectées sous la responsabilité du médecin. Ces données sont protégées suivant les mesures de sécurité garantissant le maintien de la confidentialité exigée par la loi accordée avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Elles sont transmises informatiquement et conservées sous la responsabilité de l'APHM. Conformément à la législation relative à la protection des données personnelles et à la loi dite « Loi Informatique et Libertés », tout patient dispose à tout moment des droits

d'accès à ses données, de rectification, de limitation ou d'opposition à l'utilisation, et d'effacement de celles-ci.

Il est précisé que les données enregistrées par FranceCoag pourront être utilisées à des fins de recherches après avis du Conseil scientifique mixte MHEMO/FranceCoag et en accord avec la CNIL. La liste des projets de recherches programmés ou en cours, issus des données FranceCoag est disponible sur le site WebFC (www.francecoag.org), conformément aux dispositions réglementaires européennes (RGPD). Tout patient peut s'opposer à ce que les données le concernant soient utilisées pour un projet de recherche, ou pour la recherche en général.

Que va changer la V3 de FranceCoag ?

Les modifications principales de la V3 visent à enrichir les données enregistrées dans plusieurs dimensions :

- élargissement du périmètre permettant l'inclusion des personnes présentant une pathologie plaquettaire ;
- modification du set de données, en précisant des informations relatives aux traitements et à leurs effets, notamment pour les thérapeutiques innovantes ;
- intégration de données auto-rapportées par les patients, visant l'état de santé et la qualité de vie.

Que nous apprend déjà FranceCoag sur les filles/femmes atteintes de MHCRare ?

Au 31 décembre 2020, 12 843 patients dont 2 437 filles/femmes (19 %) avaient été inclus dans FranceCoag3. Le nombre de filles/femmes suivies dans FranceCoag (et vues au moins une fois dans les 3 ans avant décembre 2020) et la représentation en pourcentage de cette population féminine selon les pathologies sont les suivants :

Déficits	Hémophilie A			Hémophilie B			Maladie de Willebrand
	sévère	modérée	mineure	sévère	modérée	mineure	
Femmes, N (%)	8 (0,4)	5 (0,8)	225 (10,1)	3 (0,9)	4 (1,5)	92 (20,4)	1 071 (59,2)

Autres déficits rares	Afibrinogénémie	Déficit FV	Déficit FV & FVIII	Hémophilie B	Déficit FVII	Déficit FX	Déficit FXI	Déficit FXIII
Femmes, N (%)	15 (46.9)	13 (39.9)	9 (56.3)	56 (62.9)	7 (50.0)	67 (54.9)	10 (43.5)	1 071 (59,2)

En dehors de l'hémophilie, les MHCRare actuellement éligibles pour FranceCoag suivent les lois de l'hérédité autosomique, c'est-à-dire qu'elles sont liées à des gènes qui se transmettent et s'expriment sans différence liée au sexe : les filles/femmes sont aussi souvent malades que les garçons/hommes. Dans cette population, il ne semble pas exister de défaut d'inclusion lié au sexe féminin. Au contraire, une plus grande proportion de femmes suivies peut être le témoin d'un phénotype hémorragique plus marqué lié aux règles, et d'un diagnostic plus précoce, comme c'est le cas dans la maladie de Willebrand.

Pour l'hémophilie, la situation est totalement différente, du fait d'un retard à la prise en compte de la problématique hémorragique chez les femmes dont le déficit en FVIII/IX est resté longtemps éclipsé par le caractère génétique de conductrice. Cette problématique hémorragique, finalement

prise en considération récemment, apparaît dans les données de FranceCoag sous deux aspects :

- courbe de progression très significative de la proportion de femmes parmi les patients hémophiles enregistrés³ ;
- retard au diagnostic significatif par rapport aux garçons porteurs d'un déficit de niveau comparable.

Les travaux sur le sujet ont fait l'objet de communications lors de congrès nationaux et internationaux^{4,5}.

Au cours des toutes prochaines années, la consolidation des résultats observés dans la population féminine porteuse de MHCRare grâce aux effectifs croissants des patientes participant à FranceCoag doit permettre la production et la diffusion de résultats très informatifs. À titre d'exemple de futur sujet d'étude, on a enregistré 496 accouchements dont 137 césariennes (27,6 %) chez 368 femmes suivies dans FranceCoag.

Conclusion

La courbe des inclusions de la population féminine dans FranceCoag, notamment pour l'hémophilie, suggère qu'il reste une marge de progression significative pour atteindre une meilleure exhaustivité de participation.

C'est l'affaire de toutes et tous, patientes comme soignants, dans l'objectif d'améliorer la connaissance ! ●

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Chambost H, Suzan F; pour le Réseau FranceCoag. « Épidémiologie des maladies hémorragiques constitutionnelles: apport de la cohorte nationale » [Epidemiology of hereditary bleeding disorders: input of FranceCoag Network]. Arch Pediatr. 2010;17:618-9.
- 2- Doncarli A, Demiguel V, Guseva Canu I, Goulet V, Bayart S, Calvez T, Castet S, Dalibard V, Demay Y, Frotscher B, Goude- mand J, Lambert T, Milien V, Oudot C, Sannié T, Chambost H; «FranceCoag Network. FranceCoag: a 22-year prospective follow-up of the national French cohort of patients with inherited bleeding disorders.» Eur J Epidemiol. 2019;34:521-532.

- 3- Rapport annuel 2020 FranceCoag : https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/rapports_annuels_publics/2020_Rapport_annuel_FC.pdf
- 4- Viprey M et al. «Treatment of girls and women with haemophilia A and haemophilia B: A retrospective study in the FranceCoag Cohort.» Haemophilia 2020, 26, S2, 21 (Abstract OR02; EAHAD 2020).
- 5- Viprey M et al. «Age at diagnosis is delayed in women/girls with haemophilia compared to men/boys: a FranceCoag report.» WFH virtual summit 2020.

Éducation thérapeutique du patient (ETP)

Dr Annie Borel Derlon, Médecin retraitée – Hématologue au CHU de Caen



L'ETP est un processus permanent, intégré aux soins et centré sur les patient(e)s. L'ETP fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patient(e)s.

Les programmes d'ETP comprennent des activités organisées et conçues pour aider les patientes à être informées de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la pathologie. Ces programmes doivent favoriser les échanges des patientes entre elles et avec leur équipe soignante pluridisciplinaire. Les ateliers sont construits et animés par des équipes formées à l'ETP, composées tout à la fois de soignants de profession différente (médecins, infirmières, pharmaciens, psychologues, kinésithérapeutes, enseignants en Activité physique adaptée...) mais également de patients parents ressources de l'AFH (PPR**).

Au sein de la filière MHEMO et en collaboration avec l'AFH, le groupe de travail The3P** élabore des recommandations visant à aider les équipes éducatives, pour les maladies hémorragiques, de l'ensemble du territoire français. Les thématiques suivantes sont proposées :**

- Comprendre sa maladie (décrire les mécanismes simples de la coagulation, expliquer les anomalies de la coagulation, et reconnaître le caractère héréditaire de sa maladie hémorragique)
- Adopter des comportements adaptés lors de la survenue de saignements : reconnaître ses propres signes, évaluer le saignement, différencier le saignement grave du saignement non grave, construire ses propres procédures, lister et utiliser « les petits moyens »
- Identifier l'urgence nécessitant d'appeler le Centre de Ressources et de Compétences (CRC) ou le centre de traitement (CT)
- Se faire reconnaître auprès de soignants non spécialistes de sa maladie hémorragique (urgentiste, généraliste, dentiste, gynécologue, etc.)
- Savoir quand et comment avoir recours à l'injection intraveineuse de concentrés de facteur de coagulation

- Apprendre les gestes indispensables de l'autoperfusion du facteur de coagulation, en particulier pour les types de maladies à haut risque hémorragique
- Gérer au mieux les règles (pour les jeunes filles et les femmes) : différencier un saignement gynécologique normal d'un saignement gynécologique pathologique ; quand contacter son gynécologue et sur quels arguments ; identifier les moyens thérapeutiques à sa disposition ; identifier les médicaments à visée antalgique, couramment utilisés dans les règles et qui aggravent les saignements ; et prévenir les retentissements des saignements sur la vie quotidienne et sexuelle
- Comprendre la nécessité d'un suivi spécifique avant, pendant et après la grossesse en cas de désir d'enfant
- Informer (expliquer, rassurer son interlocuteur, se faire comprendre et choisir les mots pour le dire)
- Diminuer son stress (argumenter par rapport à ses craintes / prendre conscience de ses ressources anti-stress / acquérir une technique d'apaisement / mettre en pratique une technique d'apaisement)
- Affirmer sa vie avec la maladie (exprimer ses besoins, maintenir une activité sociale, concevoir des projets, trouver des soutiens, se réapproprier son corps dans sa globalité, se trouver/découvrir le plaisir de l'activité physique, prendre conscience de son corps et évacuer tensions et stress)

Les femmes avec leurs problématiques spécifiques sont de plus en plus prises en compte dans les programmes d'ETP et toutes les autres actions éducatives que proposent à la fois chaque CRC ou CT mais également l'AFH. On voit donc la mise en œuvre à des stades plus ou moins avancés :

- d'ateliers éducatifs présentiels réservés aux femmes (intitulés par exemple « Questions de femmes ») dans différents programmes d'ETP déjà existants ou à venir à date de rédaction de cette brochure (maladie de Willebrand / pathologies plaquettaires dont Glanzmann / hémophilie mineure dont femmes conductrices à taux bas / conductrices potentielles et obligatoires d'hémophilie)
- d'e-learning avec séquences dédiées (MOOC pour les personnes concernées par l'hémophilie mineure dont les femmes conductrices d'hémophilie à taux bas – www.hemomoc.fr / e-learning Willebrand sur la plate-forme pédagogique en cours de construction, à date de rédaction, par le centre de référence de Caen avec une partie « Femmes et maladie de Willebrand »).

Pour participer à ces ateliers et/ou à ces séquences d'auto-formation en ligne, il faut demander à son équipe soignante et/ou à l'AFH •



CHAPITRE # 2

LES MHC RARES DIAGNOSTIC ET SYMPTÔMES CHEZ LES FEMMES

Reconnaître les règles abondantes



Dr Annie Harroche - Centre de ressources et de compétences, Maladies hémorragiques constitutionnelles - Hôpital universitaire Necker Enfants malades, Paris

Aspects diagnostiques et prise en charge précoce

Chez les jeunes filles porteuses d'une pathologie de l'hémostase*, les règles abondantes (ménorragies) s'ajoutent à l'expression clinique hémorragique.

Les ménorragies sont définies comme des règles de durée et d'abondance excessives : elles durent plus de 7 jours, les changes sont fréquents (moins de 4 heures entre 2 changes), le recours à plusieurs protections en même temps est parfois nécessaire, il existe des débordements nocturnes nécessitant des changes supplémentaires.

Il est difficile pour une jeune fille d'évaluer l'abondance de ses règles et d'identifier des règles anormales, en particulier si les femmes de sa famille présentent le même trouble de l'hémostase et des règles également abondantes. Ce symptôme est ainsi parfois banalisé.

Il est donc important, chez les jeunes filles porteuses d'une MHCRare**, d'anticiper les premières règles. Des consultations dédiées sont organisées avec l'hématologue et avec un gynécologue, dans la mesure du possible. Des explications et des informations sont données, ce qui leur permet d'avoir un repère et d'être vigilantes.

Il leur est prescrit de l'acide tranexamique*, ainsi qu'une numération à faire au 2^e jour des règles pour évaluer le taux d'hémoglobine et dépister une éventuelle anémie*. Est abordé avec elles le sujet de la prise d'un traitement hormonal et, si nécessaire, d'un traitement substitutif adapté à leur maladie hémorragique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter.

Enfin, en cas de règles abondantes, même s'il existe une anomalie de l'hémostase identifiée, il est important de rechercher une autre cause associée, organique (fibromes, polypes, endométriose) ou fonctionnelle (déséquilibre hormonal) à ces ménorragies.

L'évaluation des ménorragies

L'évaluation de l'abondance des règles est souvent difficile, elle est en partie subjective et dépend de l'âge, du milieu social, de l'activité physique, de l'état psychologique de la femme.

Néanmoins, la durée de plus de 7 jours, les changes pleins et fréquents, la présence de caillots ou de débordements sont des éléments objectifs orientant vers le diagnostic.

Le recours à un score spécifique aide à cette évaluation, il s'agit du score de Higham (voir schéma ci-dessous).

En pratique, il permet de quantifier l'abondance des ménorragies. Pour chaque jour des règles, la femme devra noter le nombre de changes (serviettes ou tampons) en fonction de leur imprégnation, selon un diagramme visuel.

Le score total correspond à la somme des scores de chaque change. Il permet d'établir un diagnostic de ménorragies, mais aussi de comparer les différents cycles en fonction des traitements reçus, permettant de les adapter au mieux.




Comment remplir ma fiche de score de Higham ?

Chaque tableau correspond à un épisode menstruel.

Je compte, par jour de règles, le nombre de serviettes ou de tampons utilisés me référant au schéma visuel pour juger de l'abondance des pertes.

À la fin de l'épisode menstruel,
j'additionne le nombre de changes utilisés par ligne que je multiplie par le nombre de points affectés à chaque niveau
Exemple :
2e ligne (abondance normale)
12 changes multiplié par 5 = 60 points

Je note chaque jour le nombre de changes utilisés dans la ligne
correspondant à l'abondance des pertes

Date :		Jours de règle								Total points
Serviette ou tampon	Nombre de pts/change	1er	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	
1 	1				4	3				7
2 	5		6	6						60
3 	20	5								100
Caillots		X								167
Débordement			X							

Je juge de l'abondance des pertes selon 3 niveaux
1 : pertes peu abondantes
2 : pertes normales
3 : pertes très abondantes

Je note par une croix les débordements
(linge tâché la nuit)

Je note par une croix la présence de caillots

Un score supérieur à 100 points
correspond à un saignement supérieur à 80 ml du sang (définition de la **ménorragie**).

Un score supérieur à 150 points
nécessite la prise en charge chirurgicale des **ménométrorragies**.

Téléchargez la fiche : https://bit.ly/score_higham

L'anémie

La complication la plus fréquente des ménorragies est l'anémie. Elle peut se constituer progressivement comme très rapidement si les règles sont d'emblée très abondantes.

Il est essentiel de la dépister et de la prendre en charge.

Sur le plan clinique, les premiers signes sont la pâleur cutanéomuqueuse*, l'essoufflement, les palpitations cardiaques, souvent la fatigue chronique, parfois des maux de tête, des acouphènes*, des vertiges voire des malaises.

Une anémie sévère peut être responsable d'une défaillance cardio-vasculaire, et ainsi nécessiter une prise en charge réanimatoire.

La tolérance clinique dépend ainsi de plusieurs éléments : le taux d'hémoglobine, c'est-à-dire le niveau de l'anémie, le degré de diminution de ce taux ; la vitesse de constitution de cette anémie ; et la présence de comorbidités ; notamment cardio-vasculaires.

Le dépistage de l'anémie est donc essentiel chez les femmes vivant avec une MHCRare. S'il s'agit d'une anémie par carence, le bilan biologique de dépistage va comporter une numération et un dosage de la ferritine*, reflet de la réserve en fer de l'organisme. Le traitement consiste alors en une supplémentation médicamenteuse.

En cas de mauvaise tolérance clinique, il est nécessaire de recourir à une transfusion de globules rouges.

La qualité de vie

La prise en charge des patientes est pluridisciplinaire, associant au mieux l'hématologue, le gynécologue, l'infirmière et si besoin un(e) psychologue. En effet, l'impact des ménorragies sur la qualité de vie est parfois important.

En cas d'anémie, la fatigue chronique a un impact sur la vie quotidienne personnelle et la vie professionnelle.

Les règles abondantes sont parfois une période douloureuse et éprouvante pour les jeunes femmes, pouvant induire un absentéisme scolaire ou professionnel. Elles peuvent engendrer un isolement social progressif, avec des conséquences psychologiques parfois importantes.

Elles ont aussi un impact sur la vie de couple et la vie sexuelle des jeunes femmes, elles sont souvent associées à une baisse de la libido.

La prise en charge médicale hématologique et gynécologique vise à éviter au mieux ces conséquences sur la qualité de vie, mais la prise en charge psychologique reste un élément à ne pas négliger •

BIBLIOGRAPHIE

1-Harroche A, et al. Ménométrorragies de l'adolescente et de la jeune femme ayant un trouble héréditaire de l'hémostase [Heavy menstrual bleeding in teenage girls and women with inherited bleeding disorders]. Rev Prat. 2019 Apr;69(4):417-422. French. PMID: 31626499.

L'hémophilie

Dr Anne Lienhart, Médecin biologiste – Service d'hémostase clinique– CRC-MHC de Lyon – Centre de référence de l'hémophilie – Hôpital Louis-Pradel – Lyon

L'hémophilie A, déficit en FVIII (Facteur 8) de la coagulation, est la plus fréquente et touche 1/10 000 naissances. (1) L'hémophilie B, déficit en FIX (Facteur 9) de la coagulation, est plus rare et touche 1/50 000 naissances. En France (site FranceCoag accédé en mai 2021 : <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/StatGlobale.action>), 6 512 hommes et 398 femmes sont hémophiles A, 1 493 hommes et 150 femmes sont hémophiles B.

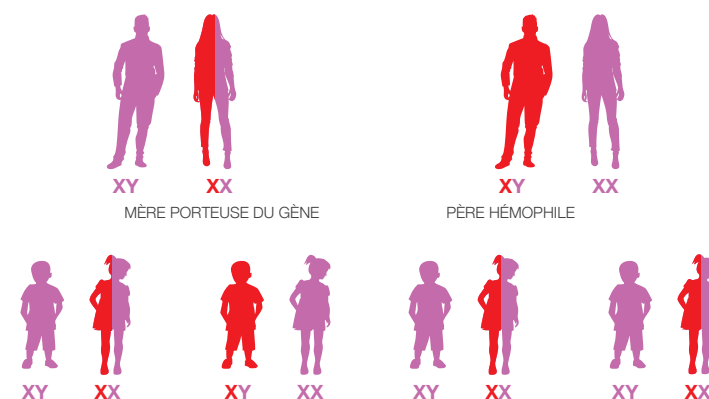
Le nombre de conductrices et de filles et femmes avec hémophilie est sous-évalué. Pour un 1 hémophile, on considère qu'il y a en moyenne 2,77 femmes apparentées conductrices potentielles. Parmi celles-ci, 1,56 sont réellement conductrices car porteuses de la mutation familiale dont un tiers environ présentent des taux de facteur inférieurs à 40% et sont donc atteintes d'hémophilie (le plus souvent mineure). Pour un homme avec hémophilie, il devrait donc y avoir 0,52 filles/femmes avec hémophilie. Le nombre de sujets masculins avec hémophilie en France étant de 8 106, on devrait trouver 4 215 filles/femmes avec hémophilie, ce qui est bien loin des 548 recensées dans FranceCoag.

Pour les 2 hémophilies, on distingue 3 sévérités de la maladie¹ :

- l'hémophilie sévère, pour un taux de FVIII ou IX inférieur à 1 %
- l'hémophilie modérée, pour un taux de FVIII ou IX entre 1 et 5 %
- l'hémophilie mineure, pour un taux de FVIII ou IX entre 5 et 40 %

Le syndrome hémorragique est inversement proportionnel au taux de facteur de coagulation.

L'anomalie génétique se situe sur les gènes du FVIII ou du FIX qui sont localisés sur le chromosome X¹.



En résumé

Une femme porteuse du gène aura 25 % de possibilité d'avoir un fils hémophile ou une fille conductrice à chaque grossesse.

Un homme hémophile aura toutes ses filles conductrices et tous ses garçons sains.

Une conductrice obligatoire est une fille d'hémophile ; ou la mère de 2 hémophiles, ou d'un hémophile et d'une fille conductrice.

Dans 70 % des cas, l'hémophilie est connue dans la famille ; on parle d'hémophilie familiale².

Dans 30 % des cas, il s'agit d'un enfant hémophile dans une famille où il n'y a pas d'hémophilie connue ; on parle d'hémophilie sporadique².

Le diagnostic génétique peut être réalisé chez n'importe quel sujet susceptible d'être porteur d'une hémophilie¹ et à n'importe quel âge de la vie (pour les femmes, l'âge de 18 ans est requis). Le plus tôt paraît le mieux.

Le diagnostic hémorragique de l'hémophilie

La consultation médicale débute par un entretien ; le médecin recherche des symptômes hémorragiques : ecchymoses (bleus), saignements de nez (épistaxis), saignements dans les muscles (hématomes), dans les articulations (hémarthroses), saignements des gencives, abondances et durée des règles, saignements urinaires ou digestifs, saignements après une extraction dentaire, une blessure de la vie courante ou après une chirurgie ou un accouchement^{4,5,6,7,8,10,11}.

Le diagnostic biologique (bilan de coagulation et recherche des taux de facteurs) est réalisé chez tout sujet suspect d'hémophilie ou présentant une symptomatologie hémorragique.

Le résultat du taux de FVIII ou FIX fait le diagnostic. Le résultat est rendu en % ou en UI/dl.

Le taux de FVIII/FIX chez une conductrice d'hémophilie est plus bas que celui de femmes non conductrices (60 % contre 102 % en médiane) (4) pouvant varier de < 1% à la normalité complète. Cela s'explique par un phénomène d'inactivation d'un chromosome X par l'autre. Ce phénomène se produit in utero*. Si le chromosome X normal est plus actif que celui portant l'anomalie de l'hémophilie, le taux de FVIII/IX sera normal. Par contre, si le chromosome X portant l'anomalie de l'hémophilie a inactivé le chromosome sain partiellement ou totalement, le taux de FVIII/IX sera inférieur à 50%, voire sera celui des hommes hémophiles de la famille en cas d'inactivation totale.

Chez une femme, il est très important de faire ce diagnostic rapidement pour identifier un risque hémorragique personnel.

Types de saignements chez les conductrices symptomatiques^{4,5,6,7,8,10,11}

La symptomatologie hémorragique chez les femmes hémophiles est globalement identique à celle des hommes à sévérité comparable.

- **Pour les hémophiles sévères et modérées** : prédominance des hémarthroses et des hématomes, avec risque de complications articulaires avec le développement d'une arthropathie pluri-articulaire précoce en l'absence de traitement.
- **Pour les hémophiles mineures** : hématomes ou hémarthroses post-traumatiques (moins fréquemment que chez les hommes), saignements après extractions dentaires, blessures de la vie courante ou après un acte invasif ou une chirurgie. Les femmes hémophiles mineures peuvent présenter des hémorragies après l'accouchement.

Il est important de noter qu'environ 20 % des femmes conductrices avec un taux normal de facteur VIII/IX peuvent présenter une symptomatologie hémorragique comme les hémophiles mineures. Il n'y a actuellement pas d'explication à ce phénomène.

Évolution de la nomenclature

Les sous-comités de l'ISTH (Société internationale de thrombose et d'hémostase) ont décidé en mai 2021 d'une nouvelle nomenclature.

- Femmes avec hémophilie sévère (FVIII/IX <1%)
- Femmes avec hémophilie modérée (1>FVIII/IX<5%)
- Femmes avec hémophilie mineure (5>FVIII/IX<40%)
- Conductrices d'hémophilie symptomatiques avec un taux de Facteur VIII/IX > 40%
- Conductrices d'hémophilie asymptomatiques avec un taux de Facteur VIII/IX > 40%

Spécificités des traitements^{4,6, 12}

Les traitements spécifiques de l'hémophilie s'utilisent chez la femme de façon curative ou préventive. Une prophylaxie* par FVIII/IX peut être mise en place chez les patientes hémophiles sévères et modérées, pour éviter les accidents articulaires spontanés et empêcher la dégradation des articulations.

Les actes invasifs ou chirurgicaux et les accouchements sont traités de façon préventive par du facteur anti-hémophilique ou de la Desmopressine* chez les hémophiles A mineures. Les traumatismes sont traités à la demande par les mêmes médicaments.

Le traitement des métrorragies* est plus complexe : il peut comporter des traitements spécifiques de l'hémophilie (Facteur VIII/IX) ou de la Desmopressine, des antifibrinolytiques* (acide tranexamique*) et des traitements hormonaux ou locaux (pilule, stérilet). Il faut s'adapter à la réponse aux traitements de chaque patiente.

Si les pertes menstruelles abondantes entraînent une anémie* et/ou un déficit en fer, il faut le traiter de façon spécifique (voir p. 19 article « Reconnaître les règles abondantes »).

Différence entre hémophilies constitutionnelles et l'hémophilie acquise^{13 à 18}

Il ne faut pas confondre l'hémophilie constitutionnelle héréditaire (on est né avec) avec l'hémophilie acquise. Il s'agit de l'apparition d'un déficit en facteur VIII (le plus souvent) chez une femme n'ayant jamais eu de problème de coagulation. Il est dû à la production par l'organisme d'un auto-anticorps dirigé contre son propre FVIII et qui va le neutraliser.

C'est une maladie auto-immune qui peut apparaître chez la femme avant, pendant ou après la grossesse (10 % des cas) ou le plus souvent après 50 ans, la fréquence de la maladie (très rare) augmentant avec l'âge. Dans plus de la moitié des cas, on ne sait pas pourquoi cet anticorps se développe. Dans l'autre petite moitié, il peut

être retrouvé associé à une autre maladie auto-immune, à un cancer...

Les accidents hémorragiques sont différents avec le plus souvent de très grandes ecchymoses cutanées extensives (70 à 80 % des saignements), des hématomes, des hémorragies internes, des saignements urinaires ou digestifs, et exceptionnellement des hémarthroses.

Le traitement des accidents hémorragiques est le même que celui que l'on utilise pour les hémophiles constitutionnels avec anticorps.

Le traitement de l'hémophilie acquise est celui de la maladie ayant contribué à son développement, associé ou non à un traitement immunosuppresseur* •

BIBLIOGRAPHIE

- 1- PNDS hémophilie 2019 : HAS
- 2- Kasper C.K et Lin J.C. "Prevalence of sporadic and familial haemophilia". *Haemophilia* 2007 ; 13: 90-92
- 3- Kasper C.K et Lin J.C. "How many carriers are there". *Haemophilia* 2010 ; 16: 840-842
- 4- Plug I, Mauser-Bunschoten E.P, Bröcker-Vriends A. H. J. T, et al. «Bleeding in carriers of hemophilia». *Blood* 2006 ; 108 (1):52-56
- 5- James P.D, Mahlangu J, Bidlingmaier C et al. «Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study». *Haemophilia* 2016 ; 22:912-918
- 6- Di Michele M, Gibb C, Lefkowitz JM et al. «Severe and moderate haemophilia A and B in US females». *Haemophilia* 2014; 20: e126-e143
- 7- Raso S, Lambert C, Boban A et al. «Can we compare haemophilia carriers with clotting factor deficiency to male patients with mild haemophilia?» *Haemophilia* 2019 ; 26:117-121
- 8- Siboni S. M, Spreafico M, Calò L et al. «Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders.» *Haemophilia* 2009; 15: 1291-99.
- 9- Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, et al. «Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B». *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014 ; 25:471-5.
- 10- Hiroyama A.B, da Silva A.K.C, Rocha J.S et al. «Prevalence of symptoms in hemophilia carriers in comparison with the general population: a systematic review. *hematol transfus cell ther.*» 2019;4 1(4):349-355
- 11- Shahbazi S, Moghaddam-Banaem L, Ekhtesari F et al. «Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage». *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:603-7.18.
- 12- Chaudhury A, Sidonio R.Jr, Jain N et al. «Women and girls with haemophilia and bleeding tendencies: Outcomes related to menstruation, pregnancy, surgery and other bleeding episodes from a retrospective chart review». *Haemophilia* 2020;00:1-12
- 13- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A et al. «Management of bleeding in acquired hemophilia A (AHA): results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry». *Blood* 2012; 120: 39-46.
- 14- Collins P, Baudo F, Knoebl P et al. «Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)». *Blood* 2012;120: 47-55.
- 15- Tengborn L, Knoebl P, Marco P, Baudo F et al. «Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)».
- 16- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A et al. «Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry». *BJOG* ; 2012; 119: 1529-37.
- 17- Borg JY, Lévesque H, for the SACHA study group. «Epidemiology and one year outcomes in patients with acquired hemophilia in France». *JThromb Haemost* 2007;5 (Suppl1):O-M-062.
- 18- Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V et al. «Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry». *Haemophilia* (2013), 1-7

La Maladie de Willebrand

Pr Sophie Susen (Professeure en hématologie, coordinatrice du Centre de référence de la Maladie de Willebrand CRMW)

Dr Camille Paris (Médecin Biologiste, Praticien hospitalier du CRC-MHC de Lille)

La Maladie de Willebrand (MW) est une maladie hémorragique constitutionnelle caractérisée par un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur Willebrand (VWF : von Willebrand Facteur), c'est-à-dire un défaut de la concentration, de la structure ou de la fonction du VWF.

C'est une maladie hétérogène, cliniquement et biologiquement.

Le diagnostic repose sur la présence d'une histoire hémorragique personnelle et parfois familiale, associée à des anomalies biologiques.

Une classification des différentes formes de la maladie existe pour orienter le diagnostic, le traitement et le conseil génétique des patient(e)s (figure 1). Les anomalies biologiques isolées sont relativement fréquentes avec une prévalence (nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné) de près de 1 %. Par contre les formes symptomatiques sont rares, touchant probablement moins de 10 000 patient(e)s en France.

En quoi est-ce utile/important de différencier les types et sévérités ?

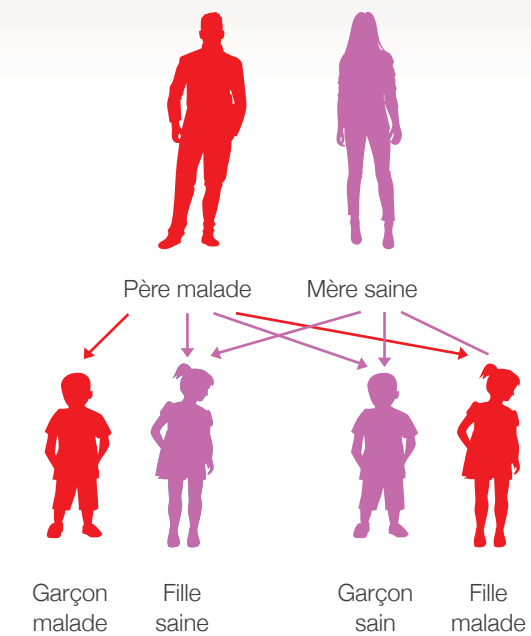
Un traitement est-il possible avant d'établir un diagnostic précis ?

Le but du typage est de faciliter la prise en charge thérapeutique du patient. En effet, selon le type de MW, le recours à certaines thérapeutiques comme la desmopressine (DDAVP) pourra s'avérer inefficace, voire contre-indiqué. De même, les traitements mis en œuvre pour un même type de saignement ou pour encadrer une procédure invasive ne seront pas identiques selon le type de MW et sa gravité.

Si le diagnostic de MW est posé dans une situation urgente (hémorragie sévère ne cédant pas aux soins locaux, ou procédure invasive urgente), le traitement reposera préférentiellement, selon les taux de facteur, sur les concentrés de VWF, dans l'attente de la connaissance du type précis de la maladie et de la réponse individuelle du patient à la DDAVP.

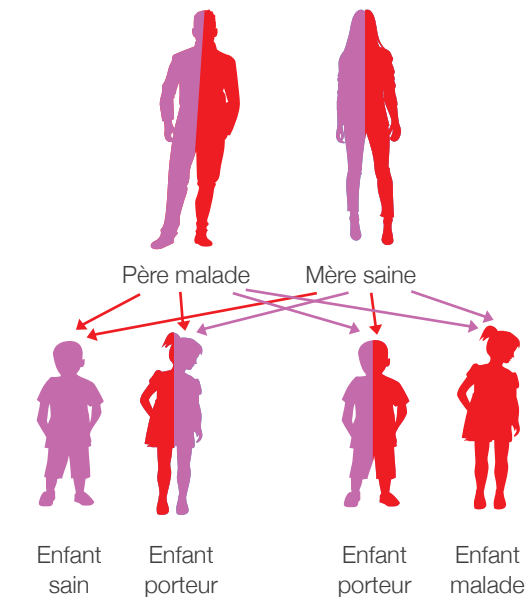
Transmission autosomique dominante

Cas de la MW type 1, type 2Bn 2M et majorité des 2A



Transmission autosomique récessive

Cas du type 3, de quelques types 2A et du tpe 2N



Pourquoi le diagnostic est-il souvent fait tardivement ?

Le diagnostic de MW repose avant tout sur la recherche d'antécédents hémorragiques personnels et/ou familiaux. Leur intensité peut avoir été modulée par d'autres événements : un syndrome inflammatoire peut majorer le taux de VWF et limiter le saignement ; à l'inverse, une prise médicamenteuse (anticoagulants et agents antiplaquetaires) peut aggraver les symptômes. Cette symptomatologie hémorragique peut également être présente chez les sujets sains (c'est le cas des saignements de nez) et être considérée à tort comme banale. C'est la fréquence et l'intensité des saignements qui doivent inspirer le diagnostic. Les règles abondantes, symptômes fréquents de la MW, sont souvent sous-rapportées.

De plus, les tests standards de coagulation peuvent être normaux, et le diagnostic retardé si des dosages de VWF et de facteur VIII ne sont pas réalisés. C'est la confrontation des données cliniques et biologiques qui permet de poser le diagnostic de MW, ainsi que l'établissement d'une carte d'urgence et de soins conforme au modèle ministériel. Ceci relève d'une consultation d'hémostase spécialisée dans un Centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles (CRC-MHC).

Particularités des symptômes hémorragiques dans la Maladie de Willebrand (ORL, digestifs, gynécologiques).

Les signes hémorragiques sont surtout cutanéomuqueux* : **ecchymoses** (bleus), **épistaxis** (saignements de nez), **gingivorragies** (saignements de gencives), **saignements prolongés des plaies mineures**, **ménométrorragies** (règles abondantes), le plus souvent de sévérité légère à modérée. Dans des cas plus sévères, on relèvera des hémarthroses et des hématomes profonds débutant souvent tôt dans l'enfance, et des hémorragies digestives, ou beaucoup plus rarement du système nerveux. Également, des complications hémorragiques péri ou post-opératoires ou du post-partum* peuvent conduire au diagnostic.

Certaines formes de MW peuvent être associées à une thrombopénie* et/ou à une thrombopathie*. La thrombopénie peut être absente à l'état basal et se révéler uniquement dans certaines situations de « stress » ou d'inflammation (comme la période néonatale, la fin de grossesse, ou en contexte chirurgical).

Les points clés de la prise en charge

Selon le type de déficit en VWF et d'événements cliniques, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MW est extrêmement variable : elle va de l'absence de traitement à des traitements complexes. Dans tous les cas, l'utilisation de médicaments complémentaires doit être discutée en fonction de la situation clinique : antifibrinolytiques* type acide tranexamique*, hémostatiques d'appoint : pommade cicatrisante HEC®, mèches résorbables, pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica, traitement des carences en fer (oral ou en injection veineuse), et d'autres traitements par voie générale pour la prise en charge des ménorragies (traitement hormonal) et des hémorragies digestives.

Le recours aux antalgiques nécessite de façon systématique la vérification de l'absence d'interférence avec l'hémostase*. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens* doit être très limitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique.

Lorsqu'il est décidé de mettre en œuvre un traitement spécifique visant à corriger le déficit en VWF et/ou en FVIII, il existe deux possibilités thérapeutiques : d'une part la DDAVP, et d'autre part le traitement substitutif par concentré de VWF +/- FVIII. Ils sont prescrits en collaboration avec le médecin prenant en charge le patient (anesthésiste-réanimateur ou autre) sous contrôle du médecin du CRC-MHC, qui propose un protocole thérapeutique pour assurer l'hémostase de façon transitoire en cas de geste invasif ou de symptomatologie hémorragique •

Pour en savoir plus sur la Maladie de Willebrand : crmw.fr

Les pathologies plaquettaires

Docteur Dominique Desprez, coordinateur du CRC-MHC de Strasbourg



L'hémostase primaire* correspond à la première étape de l'hémostase, phénomène physiologique servant à stopper un saignement. Elle consiste en une vasoconstriction* et en l'adhésion des plaquettes au vaisseau sanguin lésé et en l'agrégation des plaquettes entre elles.

Les plaquettes sanguines, cellules clés de l'hémostase primaire, sont de petites cellules dépourvues de noyau qui circulent dans le sang avec les globules rouges et les globules blancs. Elles sont issues de la moelle osseuse. La numération plaquettaire (le nombre de plaquettes circulant dans le sang) est généralement comprise entre 150 000 et 400 000 plaquettes par mm³. La durée de vie des plaquettes est de l'ordre de 8 jours.

Une thrombopénie est définie par un chiffre de plaquettes < 150 000/mm³. La thrombopénie est une altération très fréquente, le plus souvent acquise, mais pouvant également être constitutionnelle (présente dès la naissance).

Les thrombopathies correspondent à des déficits qualitatifs des plaquettes. Ces thrombopathies ou anomalies fonctionnelles des plaquettes peuvent être constitutionnelles ou acquises. Elles peuvent être isolées ou associées à une thrombopénie ou à des atteintes hématologiques ou extra-hématologiques. Les thrombopathies peuvent concerner chaque étape de la physiologie plaquettaire (adhésion-agrégation-sécrétion-changement de forme...). À l'heure actuelle, une trentaine de pathologies fonctionnelles sont recensées (thrombasthénie de Glanzmann, maladie de Bernard Soulier, maladie du pool vide, syndrome des plaquettes grises, syndrome MYH9...).

Les pathologies héréditaires des plaquettes restent des maladies rares peu connues, avec une incidence probablement sous-estimée. Le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires (CRPP) estime que moins de 1/10 000 de la population française est concernée par une pathologie plaquettaire héréditaire.

Cliniquement, le syndrome hémorragique est essentiellement cutanéomuqueux* : saignement cutané avec des pétéchies (minuscules points rouges), ecchymoses noires et bleues (purpura), épistaxis (saignements de nez), gingivorragies (saignements des gencives), ménorragies (règles abondantes), saignements digestifs. Le saignement peut être spontané ou provoqué, et variable dans son expression et sa gravité.

Les formes les plus sévères de ces pathologies plaquettaires, associées à un syndrome hémorragique marqué, sont dans de nombreux cas diagnostiquées dans les premières années de vie et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Leur mode de transmission est le plus souvent autosomique récessif*. Les formes dont les manifestations hémorragiques sont moins marquées ne sont souvent découvertes qu'à l'âge adulte mais nécessitent d'être dépistées avant un acte vulnérant (blessure-opération-accouchement). Leur mode de transmission est dans la plupart des cas autosomique dominant*.

L'interrogatoire de la patiente est une étape importante pour orienter les investigations futures (antécédents hémorragiques personnels ou familiaux, importance du flux menstruel, existence de saignement inter-menstruel, autres maladies, prises médicamenteuses).

L'exploration biologique repose essentiellement sur l'étude de la quantité et de la qualité des plaquettes, puis sur l'étude en biologie moléculaire à la recherche de variants génétiques.

Les difficultés de diagnostic et de suivi nécessitent une étroite collaboration entre spécialistes. L'établissement d'un diagnostic nécessite en général deux à trois consultations. Un suivi régulier de ces patientes, souvent carencées en fer, voire anémiques*, est nécessaire. Il est essentiel de reconnaître les formes sévères ayant besoin d'une prévention du risque hémorragique en cas d'urgence ou de chirurgie programmée, basée sur la prescription de concentrés plaquettaires ou de facteur VII (Facteur 7) activé.

Parmi ces pathologies, **la maladie de Glanzmann** est la mieux décrite. Il s'agit de la thrombopathie la plus fréquente avec près de 250 patients suivis en France. La transmission est autosomique récessive, de ce fait elle se rencontre plus fréquemment dans les populations où l'endogamie est pratiquée (obligation, pour les membres d'un groupe social défini, de contracter un mariage à l'intérieur de ce groupe, ex. : communauté des gens du voyage). Elle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire : GPIIb/IIIa, impliqué dans l'agrégation des plaquettes. Le chiffre plaquettaire est normal. Il existe plusieurs types de thrombasthénie de Glanzmann : les types I, II et les variants. Les saignements débutent rapidement après la naissance, même si le diagnostic peut parfois être porté plus tardivement. Les manifestations hémorragiques spontanées les plus fréquentes sont le purpura, les épistaxis, les gingivorragies et les ménorragies. En raison de l'importance de ces dernières, la grande majorité de ces patientes sont sous traitement hormonal. Les ménarches (premières règles) et les grossesses (problématique des anticorps post transfusionnels) nécessitent un suivi médical rapproché.

Le syndrome de Bernard-Soulier est une pathologie hémorragique extrêmement rare (une centaine de cas seulement ont été rapportés). Elle associe un défaut quantitatif (thrombopénie) et qualitatif (thrombopathies) des plaquettes. La macrothrombopénie est souvent sévère. L'adhésion plaquettaire au sous-endothélium (couche de cellules qui tapisse l'intérieur des parois du cœur et des vaisseaux)

est défectueuse, en raison d'une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire GPIb.

Le mode de transmission du syndrome de Bernard-Soulier est autosomique récessif. Le syndrome de Bernard-Soulier affecte autant les hommes que les femmes. La ménorragie est un important problème de saignement chez ces patientes après la puberté.

Le point commun des patientes avec anomalies plaquettaires constitutionnelles est la nécessité d'un suivi régulier, en raison de la potentielle abondance des menstruations •

Les déficits rares en facteurs de la coagulation

Dr Valérie Roussel-Robert, hématologue, Centre de traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques, Hôpitaux universitaires Paris Centre – Cochin



La coagulation sanguine est une série de réactions en cascade où interagissent de nombreuses protéines, appelées facteurs numérotés au fur et à mesure de leur découverte. Après une blessure, la coagulation permet l'arrêt du saignement grâce à la fabrication d'un caillot au niveau du vaisseau endommagé, tout en évitant la formation d'une thrombose (caillot qui obstrue un vaisseau).

En dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand, il existe d'autres troubles de la coagulation congénitaux (héréditaires), dus à un manque ou à un dysfonctionnement d'un ou plusieurs de ces facteurs. Ce sont principalement les déficits isolés en fibrinogène*, en prothrombine* ou facteur II (FII), en FV, FVII, FX, FXI, FXIII ou combinés en FV et FVIII ou en FII, FV, FIX et FX (facteurs vitamine K dépendants). Ils sont rares, avec une fréquence qui varie de 1 cas pour 500 000 personnes (déficit en FVII) à 1 cas pour 2 000 000 de personnes (déficit en FII ou en FXIII).

La transmission de ces déficits est d'une part autosomique - c'est-à-dire que les filles et les garçons sont atteints -, et d'autre part, principalement récessive : les deux parents doivent être porteurs d'un gène défectueux pour que l'enfant en soit atteint. Elle est alors favorisée par les unions consanguines.

Certaines anomalies du fibrinogène et le déficit en FXI peuvent être de transmission dominante, un seul des deux parents est porteur du gène défectueux.

La survenue et l'intensité des manifestations hémorragiques varient selon les déficits et les personnes atteintes, allant de l'absence de saignement à des saignements spontanés sévères. Les taux de facteurs définissant les formes sévères (existence de saignements spontanés sévères) ou asymptomatiques (absence de risque hémorragique) sont différents d'un déficit à l'autre.

Le risque hémorragique dépend du taux de facteur mesuré dans la circulation pour les déficits quantitatifs totaux ou partiels en fibrinogène (afibrinogénémie ou hypofibrinogénémie), en FX, en FXIII ou combinés en FV et FVIII. Cette relation est plus faible pour les déficits en FV, en FVII ou pour les déficits fonctionnels en fibrinogène (dysfibrinogénémie). Elle est absente pour le déficit en FXI, certains patients avec des taux de facteur inférieurs à 1 % ne saignent pas.

Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes sont les saignements cutanéomuqueux comme les saignements de nez (épistaxis), les ecchymoses, les saignements buccaux (gingivorragies), les saignements du tube digestif (hémorragies gastro-intestinales), les saignements menstruels abondants (ménorragies), ainsi que les saignements dus à une blessure, une chirurgie (circoncision, chirurgie dentaire...) ou lors d'un accouchement. Des saignements musculaires (hématomes), articulaires (hémarthroses) ou à risque vital comme les saignements dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) sont rapportés principalement dans les déficits sévères en fibrinogène, en FXIII, en FX ou en FII et dans de très rares cas en FVII. Un saignement au cordon ombilical et un retard de cicatrisation sont souvent décrits dans les déficits en fibrinogène et en FXIII. Un risque augmenté de fausse couche et de décollement du placenta est rapporté dans les déficits sévères en FXIII, en fibrinogène et certains déficits en FX. Paradoxalement, un risque de thrombose* est décrit dans les déficits en fibrinogène.

Ces déficits peuvent être découverts sur un bilan de coagulation pratiqué avant une chirurgie, en raison de saignements ou lors d'une enquête familiale quand d'autres membres de la famille en sont porteurs. Une étude génétique peut être réalisée, notamment en cas de déficit sévère, suivie d'un conseil génétique avec une information sur les possibilités de diagnostic prénatal ou préimplantatoire dans certaines formes très sévères.

La prise en charge repose sur la détermination du risque hémorragique pour chaque patiente en fonction de son type de déficit et de ses propres signes cliniques. L'acide tranexamique* peut être utilisé seul ou associé à un traitement spécifique, selon les situations. Un traitement hormonal peut maîtriser les ménorragies*. Le traitement spécifique consiste en l'apport du facteur manquant en fonction de la disponibilité des

produits, du taux hémostatique requis et de leur demi-vie (temps pour qu'une quantité d'un facteur diminue de moitié). Un traitement prophylactique* peut être nécessaire chez certains patients atteints de déficits sévères. **Certaines femmes seront amenées à être traitées pendant leur grossesse.** En fonction de la variabilité des taux de facteurs pendant la grossesse (augmentation des taux de fibrinogène, FVII, FVIII et inconstamment du FX, diminution du FXIII et inconstamment du FXI), un contrôle au 3^e trimestre permet d'adapter la prise en charge et d'évaluer la possibilité d'une péridurale. L'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur injecté est rare. De rares cas de thrombose peuvent survenir lors de traitement substitutif (fibrinogène, FXI notamment). Une singularité : le déficit en FXII n'est associé à aucun risque hémorragique ou thrombotique •

BIBLIOGRAPHIE

- 1- PNDS Déficits rares en protéines de la coagulation HAS 2021
- 2- Chalopin M, Lopez I, Vincent I, Stieltjes N. Déficits constitutionnels rares en facteurs de la coagulation. Le moniteur HOSPITALIER, n°261, déc. 2013 : p 20-28.

Particularités du diagnostic biologique chez la femme enceinte atteinte de MHCRare

Dr Cécile Lavenu-Bombed, Laboratoire d'hématologie, secteur Hémostase - Centre de Ressources et de Compétences des Maladies hémorragiques constitutionnelles filière MHEMO, Hôpital Bicêtre - APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France

Le diagnostic de MHCRare fait appel à des techniques d'analyse très différentes. Certaines techniques sont réalisées de façon assez répandue, d'autres sont beaucoup plus spécialisées. Certaines analyses permettront le diagnostic d'orientation, d'autres peuvent être nécessaires pour affirmer ou affiner le diagnostic.**

Pour les déficits en facteurs et la maladie de Willebrand, ce sont des dosages fonctionnels réalisés sur plasma. Le diagnostic d'anomalie plaquettaire est simple, s'il s'agit d'un problème quantitatif : une thrombopénie sera facilement décelée sur l'hémogramme*, avec l'étude du volume plaquettaire moyen qui est très aidant ; mais dans certaines pathologies, il peut être nécessaire d'utiliser certaines technologies plutôt que d'autres pour avoir un compte plaquettaire exact (cas des macrothrombopénies). Par contre, aucun des tests dits de routine ne permet de déceler une anomalie qualitative (thrombopathie). C'est l'interrogatoire, le passé hémorragique de la patiente qui oriente le médecin et lui fait prescrire des analyses très spécialisées pour étudier le fonctionnement plaquettaire.

Il est donc important pour le diagnostic d'une MHCRare d'avoir recours à un laboratoire spécialisé qui sera attentif au respect des conditions pré-analytiques, proposera l'ensemble des dosages de première intention d'un syndrome hémorragique et pourra étendre les explorations en fonction des premiers résultats.

Cette première étape est d'autant plus importante que le diagnostic peut être difficile dans certaines situations du fait de modifications physiologiques ou liées à des situations particulières. Ceci concerne tout particulièrement le facteur Willebrand (VWF) et il est recommandé de faire plusieurs bilans avant d'exclure ou d'affirmer une maladie de Willebrand. On sait que chez les sujets de groupe O, les taux de VWF sont plus bas de 25% à 35% que chez les sujets non O. Il existe cependant une « zone grise » et la répétition des prélèvements peut aider à trancher. L'histoire clinique est toujours prépondérante dans la décision diagnostique. Certaines situations conduisent à une augmentation des taux de VWF (âge, sujets noirs, stress, effort physique) et situation gynécologique comme nous verrons ci-après. Certaines pathologies sont aussi associées à des taux augmentés : syndrome inflammatoire, diabète, atteinte rénale ou hépatique, néoplasies*.

Concernant la femme, les taux de VWF peuvent être (modérément) modifiés par les taux d'hormones oestroprogestatives : taux au plus bas lors de la phase lutéale*, et au plus haut au moment des règles. Ces taux sont peu augmentés sous œstroprogestatifs.

Pendant la grossesse, la plupart des taux des facteurs de coagulation ont physiologiquement également tendance à augmenter de façon variable (dont fibrinogène, FVIII), le facteur XI peut, lui, diminuer. Les taux de VWF augmentent surtout au 3^e trimestre jusqu'à être multipliés par 3. Ils diminuent, par contre, très rapidement en post-partum*, généralement dès la 1^{re} semaine. Le nombre de plaquettes diminue dans environ 10 % des cas, tout en restant fonctionnelles. Il existe une hyperagrégabilité plaquettaire* au 3^e trimestre, qui peut parfois corriger une thrombopathie modérée.

Le diagnostic d'un déficit en facteur au cours de la grossesse peut être difficile s'il est modéré. En pratique, la prise en charge se basera sur les taux dosés au 3^e trimestre, les taux minimums nécessaires pour l'hémostase* variant selon les facteurs. La suspicion d'un déficit permet de prendre des mesures de prévention pour l'enfant à naître selon son risque d'atteinte, comme cela est fait pour l'hémophilie A ou B lorsque la maladie est connue dans la famille. Un bilan perturbé (par exemple, taux de facteur VIII anormal ou moins élevé qu'attendu) sera une alarme dans les cas non connus. Ces anomalies seront contrôlées à distance de l'accouchement pour poser un diagnostic précis •



CHAPITRE # 3

FEMMES ET MHC RARES UNE ATTENTION À CHAQUE ÂGE

Avant la puberté



Dr Ségolène Claeysens, pédiatre – Centre régional de l'hémophilie – CHU de Toulouse

Les signes hémorragiques de la petite enfance sont communs aux genres masculin et féminin, ils sont l'expression de la sévérité de la MHC Rare** : ecchymoses, hématomes superficiels consécutifs à des traumatismes parfois non identifiés. À l'occasion de traumatismes francs, des hématomes profonds peuvent se constituer progressivement et leurs symptômes : douleurs et impotence fonctionnelle apparaîtront plusieurs jours après le traumatisme. Un avis médical est vivement recommandé. Les plaies de la sphère ORL (oreilles, nez et gorge) peuvent saigner plusieurs jours durant avec des phases d'interruption, cela peut conduire à une perte sanguine significative, préoccupante aboutissant à une anémie*, voire à une hospitalisation pour perte d'appétit, fatigue, palpitations cardiaques et anémie aiguë. Face à un saignement de la sphère ORL, les moyens locaux (compression, application de froid, usage d'antifibrinolytiques*...) doivent être mis en place scrupuleusement, la lésion causale doit être recherchée (plaie d'un frein de lèvres, morsure de langue, mouchage vigoureux...) et soignée jusqu'à cicatrisation complète. La chute des dents de lait se déroule habituellement sans saignement. Par contre, les extractions dentaires et/ou interventions chirurgicales doivent être réalisées par un chirurgien-dentiste expérimenté en lien avec le médecin du CRC-MHC** de la patiente.

Certains déficits rares en protéines de la coagulation (F1, FV, FVII, FX, Willebrand sévères), certaines thrombopathies (thrombasthénie de Glanzmann) touchent aussi bien les garçons que les filles et peuvent induire une expression hémorragique sévère dès les premiers jours de vie : hémorragie à la chute du cordon ombilical, hématomes des joues à la succion, hématome suite à une ponction veineuse et, le plus grave, hémorragies intra-cérébrales. Ces déficits sont diagnostiqués précocement dans la vie et donnent lieu à une prise en charge au CRC-MHC, régulière pluriannuelle, dans laquelle l'ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) destinée aux parents et à l'enfant a pour objectif d'apprendre à vivre au quotidien avec la maladie.

Préparer la puberté

Cette étape transitionnelle au cours de laquelle l'enfant devient adolescent est marquée par la maturation de la fonction sécrétoire des gonades* et l'acquisition de la fonction de reproduction. Chez la fille, cela débute par le développement des seins puis l'évolution de la pilosité pubienne. L'apparition des premières règles constitue le repère de la maturation des ovaires, de l'utérus et de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. L'âge moyen des premières règles se situe vers 13 ans, 2 ans environ après le début de la puberté. Mais il existe de nombreuses variations individuelles. Aussi, pour anticiper le risque de règles anormalement abondantes compte tenu du trouble de l'hémostase*, il est recommandé qu'une consultation médicale vers 10-11 ans et/ou la participation à un atelier d'ETP** sur cette thématique soit effectuée en présence de la mère.

Un échange est fait au sujet des transformations du corps, des règles, de l'évaluation de leur abondance (score de Higham, voir schéma page 19 article « Reconnaître les règles abondantes »), du syndrome prémenstruel, des signes d'alerte devant lesquels l'enfant doit communiquer avec une personne ressource (mère, amie, grande sœur...).

Des ordonnances sont rédigées pour un hémogramme* et une ferritinémie*, un antifibrinolytique* sera prescrit.

Il est important de mettre en place une collaboration entre le gynécologue et l'hématologue.

Des échanges réguliers entre la mère et sa fille ne sont pas à négliger. (cf. article p. 37 « Préparer et vivre la puberté »)

Quelles précautions, quels aménagements, quelles explications pour l'accueil à la crèche, à l'école ? Mise en place d'un PAI (Projet d'Accueil Individualisé)

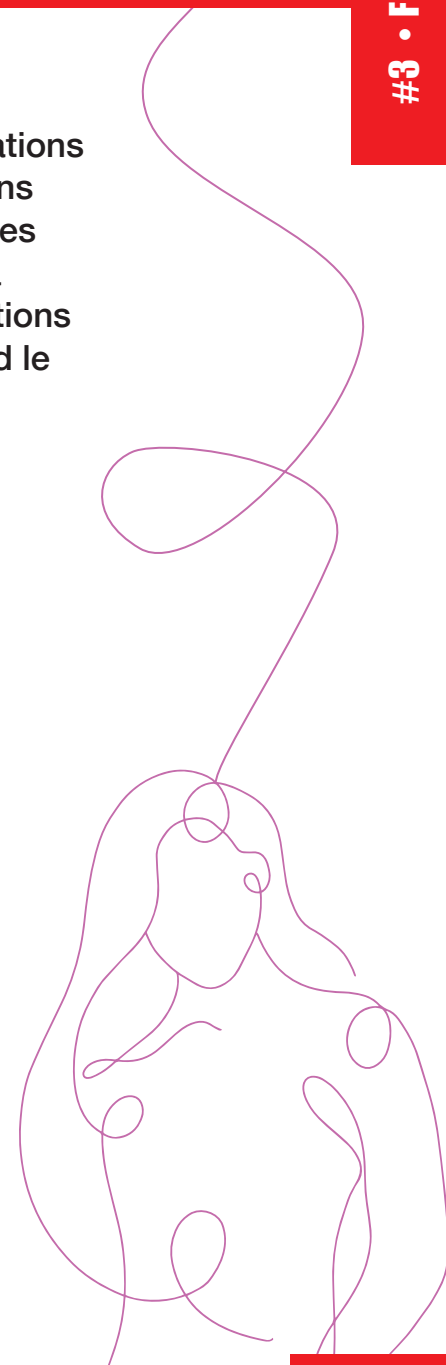
Une fois le diagnostic du trouble de l'hémostase* affirmé, les modalités thérapeutiques établies, l'action préventive en milieu familial, en crèche, en centre de loisirs, à l'école est définie avec l'enfant et ses parents en lien avec le médecin traitant, le médecin ou l'infirmière de PMI puis scolaire. La rédaction d'un PAI est une aide à l'intégration de l'enfant dans les structures collectives. Des restrictions pour des activités physiques telles que les sports de contact, ou encore le port de protection pour d'autres activités sont mentionnés si elles s'avèrent nécessaires. Les premiers soins et contacts à joindre en cas de saignements y sont indiqués ●

Préparer et vivre la puberté

Amandine Celli, Psychologue clinicienne, CRC-MHC au CHU de Nantes.

L'apparition de la puberté marque le passage de l'enfance à l'adolescence et en indique le début. En effet, les transformations du corps s'accompagnent et déclenchent des transformations psychiques. L'apparition des premières règles chez la fille, des premières éjaculations chez le garçon, indique l'arrivée de la puberté, c'est à cette période que la question des menstruations peut être abordée, aux alentours de l'âge de 9-10 ans, quand le corps et l'esprit se modifient.

Pour mieux aborder cette période et les changements du corps, il est préférable de parler auparavant avec son enfant de l'image du corps. Connaître son corps, l'observer, l'écouter, exprimer ses ressentis peut être bénéfique pour l'adolescente dans son développement psychocorporel. À la puberté, le sujet des menstruations peut être soulevé et le premier âge des menstruations dans la famille peut être un indicateur du moment où l'aborder. **Il est nécessaire, avant tout, d'évoquer le référentiel commun à toutes les femmes, c'est-à-dire ce que sont les menstruations, combien de changes par jour/nuit, puis parler de la spécificité liée à la pathologie. Dans cette période de vie intense qu'est la puberté, il est important de se détacher de sa propre histoire ou de celle de la famille, afin de ne pas transmettre le vécu négatif. Il est nécessaire de prendre du recul afin d'être le plus objectif possible et de mettre en confiance l'enfant/l'adolescente. Enfin, évitons de focaliser sur la pathologie car les saignements en lien avec la période de puberté ne doivent pas faire oublier l'ensemble de ce bouleversement physiologique et psychologique.**



Dans un deuxième temps de la puberté, aux alentours de 15 ans et selon la maturité psycho-affective de l'adolescente, la question de la transmission familiale/génétique peut être abordée. Pour initier la discussion autour de la transmission de la pathologie, il est bien de reprendre les mots entendus en consultation afin de savoir ce que l'adolescente a compris. Ce temps est primordial pour s'accorder avec l'adolescente et se mettre à son niveau de compréhension. Amorcer ce sujet permet à l'adolescente d'établir une réflexion, un cheminement de pensée et un positionnement sur ce sujet, mais aussi aux parents de se détacher de leurs craintes et de leurs projections.

Pour conclure, des points à bien garder en tête :

- À chaque âge se construit la compréhension de la maladie : l'apport des éléments d'information sur la transmission permet à l'adolescente d'intégrer que le moment venu, elle aura des questions essentielles à poser à ses parents ou à un médecin du centre.
- Dire la vérité, être juste dans ses propos, mettre de côté ses affects et sa propre expérience est nécessaire afin d'éviter d'induire le vécu de l'adolescente.
- En parler régulièrement dans cette période de transition de l'adolescence à l'âge adulte permet de faire évoluer la compréhension et la maîtrise de la pathologie •

Quelques conseils :

- Dire la vérité, ne pas cacher, éviter les secrets de famille et les tabous.
- Laisser place aux émotions, les accueillir et les recevoir.
- Écouter son enfant dès le plus jeune âge, même les petites histoires, permet d'établir une relation de confiance, qui amène l'enfant plus tard à raconter ses grandes histoires, ses questionnements et ses problèmes.
- L'histoire familiale a sa place et n'est pas l'histoire de l'enfant, chacun construit son histoire.
- Se mettre à la place de son enfant, de son adolescente, ne pas présupposer de sa pensée, ni de son opinion.
- Dissocier ses propres craintes, appréhensions et questionnements de ceux de son enfant.
- Accepter de passer le relais à un autre membre de la famille ou à un professionnel de santé.

Des premières règles à l'âge adulte

Dr Céline Falaise, pédiatre - Service d'Hématologie Immunologie Oncologie pédiatrique - Hôpital de la Timone - CHU de Marseille

Il est primordial d'anticiper la puberté (première consultation avec un gynécologue et/ou un hématologue), de réaliser une première évaluation de l'abondance des règles et de leur durée, et si besoin de mettre en place un suivi et une prise en charge adaptée.

Traitement des règles abondantes

- **Les antifibrinolytiques*** : Les acides tranexamiques* sont les premiers traitements à être proposés et permettent souvent à eux seuls de diminuer le flux des règles. Ils peuvent être pris dès le premier jour des règles. Le médecin et la patiente discuteront ensemble de la prescription précise du médicament.
- **Le traitement hormonal*** : Il peut être associé au traitement antifibrinolytique pour diminuer, réguler ou stopper les règles. Ils sont administrés en comprimés, dans un implant, ou associés à un dispositif intra-utérin (stérilet). La prescription hormonale tiendra compte de l'âge, de la vie génitale (puberté, désir de contraception, désir de grossesse, préménopause), des antécédents médicaux et des désirs de la jeune fille, de la femme, ainsi que les effets secondaires rencontrés (spotting*, prise de poids, nausée, maux de tête, humeur, libido...).
- **La supplémentation en fer** : La perte de sang entraîne une perte en fer. On incite les femmes à consommer en quantité suffisante des aliments riches en fer. Le fer d'origine animale (viande rouge) est mieux absorbé que le fer d'origine végétale (légumineuses). L'absorption du fer est favorisée par la prise d'aliments riches en vitamine C au cours du même repas. En cas de carence en fer, une supplémentation médicamenteuse par comprimé est souvent nécessaire. Le choix du médicament prescrit tiendra compte de la tolérance et des effets secondaires éventuels (ex. : troubles digestifs). En cas d'inefficacité, un apport de fer par voie intraveineuse peut être réalisé.

→ **Les antalgiques (antidouleurs) :** Les ménorragies* sont souvent associées à des douleurs. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* ont montré leur efficacité dans la prise en charge des règles abondantes et douloureuses. Cependant, chez les patientes avec maladies hémorragiques, les AINS majorent le risque de saignement gynécologique et extra-gynécologique, ils sont contre-indiqués ou prescrits avec prudence.

Les autres anti-douleurs seront prescrits selon leur efficacité : palier 1 : paracétamol, palier 2 : morphinique faible, puis palier 3 : morphinique fort.

→ **Les traitements spécifiques à la maladie hémorragique :** Dans les cas où le traitement hormonal est insuffisant, non approprié (ex. : désir de grossesse) ou contre-indiqué et que le traitement antifibrinolytique seul est insuffisant, un traitement spécifique de la maladie hémorragique est proposé.

Pour les femmes atteintes de maladie de Willebrand ou d'hémophilie, un traitement par desmopressine* si celle-ci a montré son efficacité ; ou bien par une perfusion de facteur (Facteur Willebrand et/ou Facteur VIII, Facteur IX) pourra être instauré ou intensifié au moment des règles. Pour les femmes atteintes de maladie de Glanzmann, le traitement spécifique sera du Facteur VII activé ou une transfusion plaquettaire, suivant la présentation et l'histoire clinique. Pour les femmes atteintes des autres maladies hémorragiques (déficits rares de la coagulation, thrombopathies ou thrombopénies) le recours au traitement spécifique est rare et le plus souvent ponctuel, il peut s'agir du Facteur VIIa, Facteur XIII, desmopressine, transfusions plaquettaires....

→ **Autres :** Les traitements gynécologiques invasifs comme la thermocoagulation*, ou l'ablation de l'utérus (hystérectomie) ne sont proposés que dans des situations particulières, en l'absence d'efficacité des traitements précédents.

Parcours et suivi

- La prise en charge de règles abondantes nécessite de consulter plusieurs médecins (médecins de l'hémostase, gynécologues et/ou endocrinologues) à plusieurs reprises. Les éléments de la consultation et d'éventuels examens complémentaires (prise de sang, imagerie) permettront de proposer un traitement, qui sera ensuite évalué et adapté.
- Les traitements évoluent en fonction du mode de vie (scolarité, vie professionnelle, activité sportive...) et de l'impact du traitement sur la qualité de vie (efficacité, contraintes).
- L'efficacité ou non du traitement sera jugée après plusieurs cycles. Il est donc conseillé aux femmes de répertorier leurs différents cycles (agenda, score de Higham voir p. 20).
- La carence en fer, très fréquente, sera recherchée régulièrement.
- Pour les jeunes filles déjà suivies pour une maladie hémorragique, la survenue de règles abondantes pourra être anticipée.
- En cas d'amélioration des signes, une désescalade du traitement pourra être envisagée, surtout si le traitement a été mis en place à la puberté et que la femme est atteinte d'une forme mineure de maladie hémorragique.

Dans tous les cas, une évaluation régulière de la situation est indispensable afin d'adapter au mieux la prise en charge.

S'ils sont toujours présents, ne pas oublier le traitement et la prise en charge des symptômes évoqués dans « Avant la puberté »

Préménopause et ménopause

Dr Fabienne Volot, Coordonnateur du CRC MHC de Dijon Bourgogne

La ménopause correspond à l'arrêt des règles vers l'âge de 50 ans. Les signes avant-coureurs sont le raccourcissement des cycles ou des règles irrégulières, plus abondantes.

La ménopause est évoquée fortement quand, avec l'absence de règles, sont présentes des bouffées de chaleur.

D'autres troubles peuvent se produire : génito-urinaires, douleurs lors des rapports sexuels et parfois une diminution du plaisir et du désir, douleurs articulaires, troubles du sommeil, fatigue, perte d'attention, tendance dépressive, troubles de l'humeur, variations de poids.

La ménopause n'est pas une maladie mais une étape dans la vie. Mis à part l'arrêt des règles, les autres signes ne sont pas constants, d'après les enquêtes, les bouffées de chaleur ne sont présentes que dans 50 % des cas, les troubles de l'humeur et les insomnies dans 30 %, et la diminution de la libido dans 20 %.

Bien entendu, pour une femme porteuse d'une maladie hémorragique constitutionnelle rare chez laquelle l'abondance des règles a souvent été au cours de sa vie un problème occasionnant fatigue et altération de la qualité de vie, elle appréciera de ne plus avoir de règles et 50 % des femmes ne se plaignent de rien.

Une femme ménopausée doit être suivie : annuellement, un entretien pour dépister des signes anormaux, poids, taille (en cas de perte de 2 cm, il sera pratiqué une densitométrie osseuse*) et un examen clinique gynécologique et mammaire, des frottis cervico-vaginaux tous les 3 ans jusqu'à 65 ans, une mammographie tous les 2 ans de 50 à 74 ans, un bilan biologique est conseillé tous les 3 ans pour dépister le diabète, une hyperlipidémie.

En cas de saignements ou douleurs abdominales, une échographie pelvienne sera réalisée pour contrôler l'utérus et les ovaires et bien sûr la patiente devra se rapprocher de son centre de traitement en cas de saignements ou de réalisation de gestes invasifs pour qu'un protocole puisse être établi.

Quelles sont les complications tardives liées à la ménopause ?

On retrouve l'ostéoporose, qui est observée chez une femme sur 4.

La ménopause est responsable du développement de l'athérosclérose, qui peut provoquer des obstructions (sténoses) dans les artères : infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) par exemple. Elle peut aussi entraîner d'autres perturbations secondaires comme l'augmentation du cholestérol, des triglycérides, ou encore le diabète.

Elle est peut-être responsable de la dégradation des capacités de mémorisation, performances verbales ou raisonnement abstrait. Cependant, il est difficile de faire la part entre ce qui est attribuable à la ménopause et au vieillissement.

Les traitements

Pendant la préménopause, en cas de règles trop abondantes, la patiente devra consulter son centre de traitement, la prise d'antifibrinolytiques*, voire desmopressine* (si bon répondeur) ou traitement substitutif dans les formes les plus sévères pourra être proposée, attention aux contre-indications de médicaments à base d'aspirine ou d'anti-inflammatoires qui majorent les saignements même s'ils soulagent les douleurs.

Il est très important de bien respecter des règles hygiéno-diététiques (activité physique, arrêt alcool/tabac, hygiène alimentaire, limiter café/sucre, apport en calcium/vitamine D).

La ménopause confirmée, le gynécologue décidera, au cas par cas, si le traitement hormonal est indiqué après avoir posé les bénéfices par rapport aux risques.

Les avantages des traitements hormonaux sont leur efficacité sur les symptômes de la ménopause.

Ces traitements hormonaux de la ménopause ont aussi des inconvénients comme une augmentation du risque de phlébites et d'embolies pulmonaires, des risques cardio-vasculaires, de cancer du sein, de l'utérus.

Attention : sous traitement hormonal, on peut voir réapparaître des saignements, des fibromes peuvent grossir, une endométriose* peut se réveiller, il est donc très important pour une femme porteuse de maladie hémorragique constitutionnelle rare de discuter de tout cela en amont avec son gynécologue et son hématologue.

Des traitements symptomatiques non hormonaux pourront être prescrits pour les bouffées de chaleur, à base d'herbes ou de plantes contenant des phytoœstrogènes* ; pour la sécheresse vaginale : des hydratants et lubrifiants pourront être utiles.

Il est fondamental que durant cette phase de pré-ménopause et ménopause, la femme garde des contacts réguliers et étroits avec son centre de traitement qui pourra l'aider et la soutenir. Il lui sera proposé une prise en charge multidisciplinaire associant médecin du CRC-MHC**, médecin traitant, gynécologue, rhumatologue, psychologue... pour l'accompagner au mieux et passer ce cap.

Le traitement des maladies ou complications liées au vieillissement : maladies cardio-vasculaires, cancers, troubles de l'appareil urinaire, maladies rénales, soins dentaires (extractions, pose d'implant...) devront faire l'objet d'une prise en charge concertée entre les professionnels de santé et le CRC-MHC où est suivie la patiente.

Le traitement et la prise en charge des symptômes, évoqués dans les étapes précédentes, restent les mêmes •

MESSAGES CLÉS

- Étape importante pour la femme, qui nécessite un accompagnement
- Suivi multidisciplinaire médecin CRC-MHC, gynécologue, psychologue
- Ne pas oublier que 50% des femmes ne se plaignent de rien !



CHAPITRE # 4

DÉSIR D'ENFANT

Le conseil génétique



Dr Benoît Guillet, CRC-MHC de Rennes et Inserm 1085, IRSET, Faculté de médecine de l'université Rennes 1

Le conseil génétique d'une MHCRare**, comme pour les autres maladies héréditaires, a 3 objectifs :

- 1) caractériser précisément la MHCRare par la génétique et son mode de transmission dans la famille,
- 2) assurer une enquête familiale à partir des éléments du 1^{er} objectif et
- 3) si indiqué, permettre le diagnostic précoce de la MHCRare par le diagnostic pré-implantatoire (DPI) ou le diagnostic prénatal (DPN).

Voir chapitre suivant

Le conseil génétique débute par la caractérisation biologique et clinique précise de la MHCRare du cas index (la personne atteinte), qui permettra de définir quelle analyse génétique réaliser. Cette analyse diagnostiquera ainsi l'anomalie génétique responsable de la MHCRare. Elle doit être réalisée avec l'accord de la personne concernée ou de ses représentants légaux, s'il s'agit d'un mineur, avec obligation, pour le médecin prescripteur, d'une information claire et d'un partage de consentement signé¹. **Chez une personne asymptomatique mineure ou majeure sous tutelle, le diagnostic génétique ne peut être réalisé que lorsque le bénéfique (pour lui ou sa famille) est évident et indispensable immédiatement, sinon il est recommandé de ne lui proposer qu'à sa majorité^{2,3}.** Le diagnostic génétique permet habituellement de bien définir le mode de transmission de la MHCRare qui peut être soit lié au chromosome X (ex. : hémophilie), soit autosomique récessif* (ex. : les déficits sévères en facteur autre que l'hémophilie), ou soit autosomique dominant* (ex. : la plupart des maladies de Willebrand). **Le résultat est présenté au cas index dans le cadre d'une consultation spécialisée avec un hématologue ou un généticien, qui doit fournir des informations sur les conséquences chez lui et ses apparentés. Ainsi, le cas index est informé de son risque de transmission vers ses enfants et les autres personnes de sa famille susceptibles d'être affectées par la MHCRare qui risqueraient de la transmettre. Le cas index ou ses représentants légaux s'il est mineur, a ensuite l'obligation légale d'information auprès des membres de sa famille afin d'éviter de leur porter préjudice⁴.**

Diagnostic prénatal et diagnostic pré-implantatoire

Dr Bénédicte Wibaut, Médecin biologiste – Service d'hémostase – CHU de Lille

Les activités de diagnostic prénatal et de diagnostic pré-implantatoire sont soumises à un cadre juridique strict et ne sont réalisées que dans des établissements agréés par l'Agence de Biomédecine, après validation de la demande par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Le CPDPN réunit des obstétriciens, généticiens, pédiatres, foeto-pathologistes, échographistes, conseillers en génétique et psychologues, chargés de délivrer des avis en matière de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic.

L'enquête familiale pourra alors être organisée en consultations hématologiques ou génétiques. Afin de recevoir toutes les informations utiles, les personnes venant pour enquête familiale peuvent la préparer en amont avec notamment un arbre généalogique.

Enfin, le conseil génétique permet de proposer le diagnostic précoce de la MHCRare par DPI (diagnostic in vitro, c'est-à-dire en dehors du corps, sur les cellules de l'embryon) ou le DPN (diagnostic in utero, donc quand l'embryon ou le fœtus est déjà implanté)¹. Leur indication est très réglementée en France et ne concerne que les pathologies considérées comme d'une particulière gravité. Ils nécessitent une validation préalable d'experts réunis en Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), qui prend en compte les choix de la femme enceinte •

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Arrêté du 27 mai 2013
- 2- Article R. 1131-5 du Code de la santé publique, version en vigueur depuis le 7 avril 2008
- 3- HAS règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales
- 4- Loi de Bioéthique n° 2002-303 du 4 mars 2002
- 5- Arrêté du 1^{er} juin 2015

Dans le contexte d'une maladie hémorragique familiale, une consultation avec un médecin du CRC-MHC** est indispensable en préalable de toute démarche de ce type, afin d'apporter au couple toutes les informations nécessaires sur la prise en charge de la maladie et les perspectives thérapeutiques, et lui permettre ainsi de prendre la décision la plus éclairée possible.

Les diagnostics prénatal et préimplantatoire ne peuvent être envisagés que si la/les anomalie(s) génétique(s) responsable(s) de la maladie a/ont déjà été identifiée(s).

Le Diagnostic Prénatal (DPN)

Le DPN s'effectue lorsque la grossesse a déjà débuté et consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie en étudiant l'ADN du fœtus.

L'indication d'un DPN prend en compte la sévérité de la maladie, le vécu de la maladie familiale, la possibilité de réaliser un diagnostic précoce et les souhaits du couple quant à la poursuite de la grossesse. Il est ainsi proposé aux couples avec antécédents familiaux de maladie hémorragique constitutionnelle sévère (hémophilie A/B sévère, maladie de Willebrand sévère en particulier de type 3, afibrinogénémie, déficit sévère en FV, en FXIII, etc.).

Dans le cas de l'hémophilie, dont la transmission est récessive* liée au chromosome sexuel X, la première étape du DPN est un diagnostic non invasif de sexe effectué à partir d'un prélèvement de sang maternel. En effet, l'ADN libre d'origine fœtale peut être détecté dans le sang maternel dès la dixième semaine d'aménorrhée. Le résultat, obtenu en moins d'une semaine, est donné par le généticien. Si le fœtus est de sexe féminin, les investigations ne sont pas poursuivies. S'il est de sexe masculin, un DPN est proposé au couple.

Le prélèvement pour un DPN se fait soit par biopsie du trophoblaste (futur placenta) entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée, soit par amniocentèse (ponction de liquide amniotique) à partir de 16 semaines d'aménorrhée. Il existe un risque faible mais non nul (<1%) de fausse couche liée au prélèvement.

Le résultat du DPN, obtenu en 2 à 4 semaines, est donné par le généticien lors d'une consultation. En cas de fœtus porteur des anomalies génétiques associées à une forme sévère de maladie hémorragique, le couple peut décider de poursuivre la grossesse ou demander une interruption médicale, demande qui sera soumise au CPDPN pour validation.

Le Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI)

Le DPI, alternative au DPN, est un test qui s'effectue en amont de toute grossesse. Il repose sur le tri d'embryons indemnes de la pathologie familiale recherchée.

Il consiste à dépister l'anomalie génétique sur l'œuf fécondé avant son implantation dans l'utérus maternel. Il est effectué à partir d'une ou deux cellules prélevée(s) sur un embryon âgé de 3 jours, issu d'une fécondation in vitro (c'est-à-dire en dehors du corps). Seuls les embryons indemnes de la maladie sont alors réimplantés dans l'utérus maternel. C'est un processus long et lourd puisqu'il nécessite de recourir à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) (stimulation ovarienne et gestes invasifs pour prélever les ovocytes*). Des dosages hormonaux et un bilan gynécologique sont effectués chez la femme et des examens du sperme chez l'homme, afin de déterminer si les méthodes d'AMP nécessaires au DPI peuvent être mises en œuvre. **Cette technique complexe, non dénuée d'échecs (taux de grossesses menées à terme après le recueil des ovocytes de l'ordre de 20%), a l'avantage d'éviter l'interruption médicale de grossesse au cas où l'embryon s'avèrerait atteint.** Le délai entre la demande et la première tentative de DPI est cependant long. Le DPI est une démarche souvent éprouvante, où chaque nouvelle étape est conditionnée par le passage « réussi » de la précédente et pour lequel le succès n'est pas garanti.

Seul le CPDPN peut autoriser le recours au DPI qui sera réalisé dans un des 5 centres seulement autorisés à ce jour en France (Montpellier, Nantes, Paris, Strasbourg, Grenoble).

En cas de gestes invasifs liés aux DPN et DPI

Pour les gestes invasifs liés au DPN/DPI (biopsie du trophoblaste, amniocentèse, ponction d'ovocytes) et à l'interruption médicale de grossesse, il est nécessaire de contrôler le taux de protéine de coagulation chez la femme présentant un déficit connu, afin de mettre en place un traitement hémostatique en cas de non-correction, pour couvrir le geste et limiter ainsi le risque hémorragique •

Grossesse : Prise de décision partagée et impact psychologique

Mme Camille Grapin, psychologue clinicienne – Centre régional de l'hémophilie – Hôpital universitaire Necker Paris

Le désir d'enfant est un long processus de maturation, qui débute assez tôt dans la vie affective ; conscient ou inconscient, il existe chez tout individu.

La grossesse est un temps de maturation nécessaire, elle implique le passage d'une unité indépendante vers ce qui constituera par la suite le duo mère-enfant et un changement de statut pour la femme qui devient mère. La possibilité de mettre au monde un enfant malade représente une crainte pour les futurs parents. Elle peut réactiver certains vécus douloureux en lien avec l'histoire familiale.

Le désir d'enfant chez la femme vivant avec une MHCRare**

Une femme vivant avec une MHCRare est avant tout une femme qui en porte le gène, elle peut présenter des symptômes hémorragiques plus ou moins invalidants et, dans ce cas, cela nécessite une prise en charge de sa propre maladie et des répercussions sur sa vie quotidienne.

Que la MHCRare soit connue dans la famille ou qu'elle soit spontanée, l'annonce du diagnostic est génératrice de stress et d'angoisse, auxquels peut s'ajouter un sentiment de culpabilité.

Quand la femme a connaissance de sa maladie hémorragique (histoire familiale) et que celle-ci a déjà pu être verbalisée les enjeux psychiques ne sont pas les mêmes et les questionnements sur le déroulement de la grossesse non plus. Lorsqu'une intégration de la maladie dans le cercle familial a pu se faire, on peut également rencontrer des patientes déjà préparées à la possibilité d'avoir un enfant malade, certaines refusent de passer par les dispositifs DPI (diagnostic pré-implantatoire) et DPN (diagnostic prénatal) de ce fait. Leur propre expérience, l'avancée des traitements et l'amélioration de la prise en charge, leur offrent davantage de perspectives. Cependant, certaines partagent une histoire douloureuse d'enfant et d'adolescente (phrases entendues : ne pas pouvoir mener une grossesse à terme, risques de complications, ne pas avoir d'enfant...) à laquelle s'ajoute la culpabilité associée au risque de transmettre la maladie à leur enfant.

Une prise en charge précoce et un suivi régulier sont essentiels et permettent de répondre aux questions sur le désir d'enfant et la réalisation de ce projet. Le couple est alors accompagné par le CRC-MHC, le compagnon est un soutien nécessaire, il peut avoir besoin de poser ses questions afin de se préparer au mieux.**

DPI/DPN et leurs impacts

Les femmes vivant avec une MHCRare ont différentes possibilités durant leur grossesse afin de maîtriser la transmission de la maladie.

Ces procédures doivent être discutées et expliquées à différents moments afin de répondre au mieux aux questions et de rassurer sur le déroulement de la grossesse.

Une grossesse qui sera davantage suivie, dans un contexte médicalisé, peut représenter une source non négligeable de stress. Certains futurs parents refusent de passer par ce genre de dispositif, qui les mettrait dans une position de toute-puissance vis-à-vis de l'enfant à venir. De nombreuses questions se posent, et il est important que les futurs parents aient le temps de partager, d'échanger.

Certains vécus familiaux court-circuitent également ce qui vient se jouer dans l'ici et maintenant. Les entretiens avec la psychologue peuvent permettre de retracer les limites entre le passé et le présent. Il est important pour les professionnels de santé de parler des avancées thérapeutiques, qui améliorent la vie des familles et des patients depuis ces dernières années.

Le compagnon doit faire partie du processus décisionnel à chaque étape. Il est important de prendre du temps afin d'arriver à un choix réfléchi et à un consentement mutuel concernant telle ou telle option. Dans ce contexte de surveillance accrue, il est également important de rester à l'écoute de ses ressentis et de pouvoir en parler avec un professionnel afin de différencier les inquiétudes pouvant émerger « naturellement » de celles qui relèvent directement de sa propre histoire.

L'accès au DPI et DPN peut perturber le rapport avec les enfants déjà nés.

La décision d'interrompre une grossesse, car l'enfant à naître était malade, peut être source de mal-être par la suite avec l'arrivée de nouveaux traitements : « Si les nouveaux traitements étaient arrivés plus tôt la grossesse aurait pu ne pas être interrompue. »

Il est possible de contacter directement la psychologue du CRC-MHC (ou de demander une prise en charge en libéral) afin de mettre en place une aide, un espace de parole dans le parcours de désir d'enfant

Chaque situation est particulière et demande du temps et de l'écoute de la part du praticien afin de répondre au mieux aux besoins de la patiente et à ceux de son partenaire.

Aide médicale à la procréation (AMP)

Dr Vanessa Gallot, Service de Médecine de la Reproduction et Préservation de la fertilité, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

L'aide médicale à la procréation (AMP) englobe toutes les thérapeutiques permettant à un couple d'aboutir à son projet parental.

Les patientes présentant une Maladie Hémorragique Constitutionnelle Rare (MHCRare) sont adressées le plus souvent par leur hématologue. Un staff multidisciplinaire (hématologues, anesthésistes, gynécologues obstétriciens, psychologues...) a, au préalable, discuté du dossier de la patiente et de la possibilité d'un accord de grossesse.

Les patientes présentant une MHCRare suffisamment sévère ont leur cycle bloqué de façon médicamenteuse afin d'éviter tout risque hémorragique important qui nécessiterait des transfusions. Dans le contexte de certaines thrombopathies sévères, ces transfusions peuvent entraîner l'apparition d'anticorps antiplaquettaires contre-indiquant alors une grossesse car les transfusions seraient inefficaces.

Une consultation pré-conceptionnelle en couple, avec un gynécologue obstétricien habitué à suivre des grossesses à risque (maternité avec réanimation adulte et plateau technique)

est indispensable afin de les informer concernant l'accord de grossesse ou non, les modalités et le lieu du suivi, les modalités d'accouchement (voie basse ou césarienne, programmation de l'accouchement, encadrement...) et les risques materno-fœtaux.

Une consultation psychologique doit être proposée au couple, afin de les accompagner au mieux dans ce suivi très médicalisé.

L'équipe d'anesthésie doit être informée régulièrement de l'évolution du dossier. Une consultation d'anesthésie précoce est faite. Une anesthésie générale est privilégiée (plutôt qu'une anesthésie locale), afin de minimiser le risque hémorragique au moment du prélèvement des ovocytes*.

Cette prise en charge multidisciplinaire (gynécologues, hématologues, anesthésistes, psychologue...) nécessite une interaction fréquente et rapide entre les différentes spécialités médicales.

Un bilan complet de fertilité est réalisé, il permet d'évaluer les bénéfices/risques de cette prise en charge : bilan de réserve ovarienne (habituellement fait en début de cycle, exceptionnellement réalisé sous contraception), hystérocopie*, spermocytogramme*, spermoculture* et temps de migration survie.

Le bilan de réserve ovarienne évalue la faisabilité et le pronostic AMP.

L'hystérocopie décrit un éventuel trajet cervical particulier en vue du transfert embryonnaire, et elle vérifie l'intégrité de la cavité utérine.

Le spermocytogramme permet de déterminer les techniques biologiques de fécondation (par exemple : FIV (fécondation in vitro) classique ou ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, une technique de fécondation in vitro (FIV) dans laquelle le spermatozoïde est injecté dans l'ovocyte.)) ainsi que la nécessité d'une éventuelle consultation d'andrologie, afin d'améliorer le spermocytogramme et d'augmenter les chances de grossesse post AMP.

Une tentative de fécondation in vitro doit être réalisée, avec une stimulation ovarienne adaptée à la réserve ovarienne de la patiente, modérée (objectif 3 à 4 follicules*) afin de limiter le risque hémorragique lors de la ponction des ovocytes.

L'ensemble des intervenants devra être prévenu du démarrage de la procédure.

La stimulation ovarienne doit débuter après des règles encadrées, afin de limiter le risque hémorragique.

Cette stimulation se fait par injection sous-cutanée quotidienne pendant 12

jours en moyenne, la dose étant adaptée aux objectifs souhaités.

Une hospitalisation est organisée la veille de la ponction ovocytaire : bilan préopératoire, carte de groupe et RAI (recherche d'agglutinines* irrégulières) à jour, culots disponibles à la banque du sang, prescription du protocole encadrant le geste.

Cette hospitalisation durera 2 jours minimum, afin d'assurer une surveillance post-ponction ovocytaire de 24 à 48 heures. Le protocole de surveillance clinique et biologique ainsi que des traitements ou protocoles nécessaires sont prévus par l'hématologue et l'anesthésiste.

Un seul embryon est transféré afin de limiter les risques obstétricaux, essentiellement d'hémorragie de la délivrance à l'accouchement plus important en cas de grossesse gémellaire.

Les patientes présentant une MHCRare peuvent présenter une hématométrie (lame de sang dans la cavité utérine visible à l'échographie) néfaste pour l'implantation, nécessitant une congélation embryonnaire. Dans ce cas, le protocole est adapté (intensifié ou prolongé) par l'hématologue sur le cycle suivant.

La voie d'accouchement est le plus souvent une césarienne programmée afin d'optimiser l'hémostase maternelle au moment de l'accouchement et la disponibilité de l'ensemble des éléments (personnel, plateau technique, dérivés sanguins...) nécessaires.

Du fait des risques maternels, une seule grossesse est le plus souvent autorisée •

Grossesse et accouchement

Dr Brigitte Pan-Petesch, Médecin coordinateur, Unité d'hémostase CRC-MH Service Hématologie Clinique CHU Brest

Accompagner une femme porteuse d'une Maladie Hémorragique Constitutionnelle Rare (MHCRare) est très important, tant pour la patiente que pour l'ensemble des équipes médicales qui auront à suivre la grossesse. Cette prise en charge va rassurer la patiente et orienter les équipes soignantes.

La prise en charge est d'autant plus optimale que la patiente porteuse d'une MHCRare est suivie par un professionnel dans un Centre de Ressources et de Compétence de Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC), de la filière MHEMO (filiale de soins des Maladies Hémorragiques rares). Cette filière MHEMO a pour objectif, entre autres, de proposer à toutes les patientes porteuses d'une MHCRare d'avoir une consultation avant la grossesse, puis un suivi pendant et une prise en charge adaptée à son déficit, selon les recommandations en permanence actualisées.

La difficulté majeure est que ces femmes ne sont pas informées de l'existence, au sein des CHU, des CRC-MHC. Le rôle des professionnels de santé d'un CRC-MHC est d'orchestrer la prise en charge multidisciplinaire, et ainsi d'offrir une consultation adaptée et un espace d'écoute. La prise en charge est adaptée suivant le type de MHCRare et suivant la sévérité du déficit. La grossesse est aussi un moment très spécifique car les taux de facteurs peuvent évoluer ; il est important de revoir les femmes en fin de grossesse pour établir le futur protocole multidisciplinaire.

Toute prise en charge est alors personnalisée aux spécificités de la patiente :

- Les femmes hémophiles (déficit en facteur VIII ou IX inférieur à 40%), les femmes conductrices (avec un taux de facteur supérieur à 40%), symptomatiques* ou non.
- Les femmes porteuses d'une maladie de Willebrand
- Les femmes porteuses d'un déficit rare de la coagulation (XIII, XI, VII, X, V, II, fibrinogène)
- Les femmes atteintes d'une pathologie plaquettaire (maladie de Glanzmann, syndrome de Bernard-Soulier, syndrome MYH9...)

Quelles précautions sont à mettre en place pour l'accouchement ?

Les précautions pour l'accouchement sont toujours adaptées à la patiente, à son type de déficit et à sa sévérité, puis au risque de transmission de ce déficit.

Le suivi régulier de la grossesse doit être assuré par un gynéco-obstétricien (recommandations HAS**).

La naissance d'un enfant hémophile ou susceptible de l'être doit avoir lieu dans une maternité de niveau 2 ou 3, en relation avec un CRC-MHC disposant d'une unité de néonatalogie et/ou de soins intensifs de néonatalogie (recommandations HAS) et doit être planifiée.

Qu'est-ce qu'un protocole multidisciplinaire ?

Un protocole multidisciplinaire est un protocole écrit entre les différents professionnels, « acteurs » qui interviennent dans la prise en charge de la grossesse et du post-partum de la maman et celle du bébé à la naissance.

Ces professionnels sont : les gynécologues-obstétriciens, les anesthésistes, les pédiatres, les sages-femmes, le biologiste, le pharmacien et le médecin généraliste.

Ce protocole a pour objectif d'informer l'ensemble des professionnels amenés à prendre en charge l'accouchement.

Ce protocole, daté et signé par le médecin du CRC-MHC, donne les informations diagnostiques de la patiente, ses spécificités et la conduite à tenir pour un bon déroulement de l'accouchement et du post-partum. Bien entendu, il faut s'assurer que les différents acteurs aient le protocole et l'aient bien compris. Le protocole devra aussi comporter les numéros de téléphone du CRC-MHC.

Quels professionnels de santé ?

Les différents professionnels sont : le gynéco-obstétricien qui suit la grossesse, la sage-femme qui suit la patiente à la maternité, le médecin hématologue qui suit la patiente, le pédiatre qui accueille l'enfant à la naissance, l'anesthésiste qui gère l'anesthésie encadrant l'accouchement, le pharmacien qui gère les facteurs de coagulation nécessaires, qui peuvent être placés en amont en salle d'accouchement, et le biologiste responsable des dosages de facteurs encadrant l'accouchement et des dosages diagnostiques en cas de déficit sévère attendu.

Quelle prise en charge ?

Les nouveaux PNDS** (hémophilie, maladie de Willebrand, autres déficits en facteurs) ont statué sur les recommandations vis-à-vis du taux minimal de facteur à avoir pour autoriser une péridurale ou une rachianesthésie*.

Suivant les types de déficit, la grossesse peut améliorer les taux alors que dans certaines situations, ils ne sont pas suffisants pour l'accouchement, c'est pourquoi le facteur manquant est apporté juste avant l'accouchement puis quelques jours après. La substitution en facteur peut être nécessaire pour limiter les saignements en post-partum* immédiat – voire en post-partum retardé. La durée d'hospitalisation est fonction de la sévérité du déficit et de son risque hémorragique.

L'enfant porteur d'un diagnostic sévère est surveillé de façon très rapprochée par l'équipe de pédiatrie spécialisée, toujours en lien avec le médecin du CRC-MHC.

De plus en plus, il est proposé à la patiente porteuse d'une MHC Rare nécessitant une prise en charge spécifique pendant la grossesse de revenir en consultation dans les 3 mois suivant l'accouchement •



Conclusion

La méconnaissance des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles Rares chez les femmes et leur entourage pose encore aujourd'hui des problèmes de diagnostic et de traitement. Il est important de réduire ces carences.

La Commission Femmes de l'AFH souhaite que par notre brochure, élaborée en collaboration avec une vingtaine de professionnels de santé spécialisés, cette mission de sensibilisation et d'information soit remplie.

Grâce aux différentes thématiques abordées, l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des femmes atteintes de MHC Rare en est l'objectif principal.

C'est possible grâce à la lutte contre l'errance et l'impasse diagnostiques, la connaissance de l'organisation des soins sur le territoire, et l'inclusion des filles et des femmes dans le registre FranceCoag.

L'évolution de la prise en charge des femmes vivant avec une MHC Rare passe aussi par un accès plus systématique à l'ETP, la Commission Femmes est partie prenante de ces actions. La transmission des savoirs spécifiques aux filles et aux femmes est essentielle.

L'évaluation de l'abondance des règles, les symptômes d'une anémie constituent ces savoirs indispensables ainsi que la connaissance des différentes maladies hémorragiques, de leurs symptômes et de leur prise en charge.

Enfin, la connaissance de toutes les étapes de la vie des femmes et plus particulièrement la puberté, le désir d'enfant, la préménopause et la ménopause, tant du point de vue physiologique que psychologique, permet d'accéder à une meilleure prise en charge entraînant une qualité de vie améliorée •

Lexique

Acide tranexamique : Médicament antifibrinolytique qui empêche les caillots de « fondre ». Il bloque la dissolution du caillot sanguin.

Acouphènes : Sensations auditives qui ne sont pas causées par un bruit extérieur. Le son perçu est différent selon les personnes et peut ressembler à un bourdonnement, un sifflement, un grincement, un vrombissement...

Agglutinines : Anticorps, c'est-à-dire des molécules produites par le système immunitaire pour « repérer » des agents étrangers.

Agrégation plaquettaire : Constitue l'étape initiale de la coagulation sanguine lorsqu'un vaisseau est lésé. Les substances chimiques libérées par les plaquettes attirent d'autres plaquettes, qui viennent s'agréger sur la blessure pour former le clou plaquettaire.

Anémie/Anémique : Baisse des globules rouges dans le sang. Les personnes anémiques ressentent une fatigue, peuvent avoir un essoufflement au repos et à l'effort, des vertiges, des maux de tête, un rythme cardiaque accéléré, ou encore une pâleur du visage, des ongles et des lèvres, voire un épuisement physique, émotionnel ou psychologique.

Antifibrinolytique : Médicament qui empêche les caillots de « fondre ». Il bloque la dissolution du caillot sanguin.

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : Médicaments qui réduisent la douleur, la fièvre et

l'inflammation. Ils sont déconseillés aux personnes atteintes de MHC Rare.

Autosomique dominant : Il suffit qu'une anomalie touche un seul exemplaire du gène pour que la maladie soit présente. Cette anomalie se transmet par un des parents, le père ou la mère. Celui-ci est lui-même malade : il a l'anomalie génétique en un exemplaire sur un de ses chromosomes.

Autosomique récessif : Il faut qu'une anomalie touche les deux exemplaires du gène, chacun hérité d'un des parents, pour que la maladie soit présente. Chaque parent d'une personne atteinte de la maladie est lui-même porteur d'une anomalie génétique sur un de ses exemplaires du gène, le plus souvent sans être lui-même malade.

Conductrice : femme qui a hérité de la mutation responsable de l'hémophilie. Elle ne transmettra pas forcément l'hémophilie, mais ce risque existe à chaque grossesse.

Conductrice symptomatique : porteuse de la mutation responsable de l'hémophilie dans la famille et ayant des symptômes hémorragiques et/ou un taux de facteur abaissé.

Cutanéo-muqueux : En anatomie, terme relatif à la peau, et aux muqueuses, aux parties organiques en contact avec l'air.

Densitométrie osseuse : Mesure de la densité minérale osseuse, permet d'évaluer la solidité des os.

Desmopressine : Médicament de synthèse, qui permet d'augmenter les taux de facteur VIII et du facteur von Willebrand dans le but d'empêcher ou de maîtriser certains saignements.

Endométriose : Maladie gynécologique fréquente qui touche près de 10 % des femmes. Elle se caractérise par la présence, hors de la cavité utérine, de tissu semblable à celui de la muqueuse de l'utérus (appelée endomètre).

Ferritine : Protéine assurant le stockage du fer dans le foie, la rate et la moelle osseuse.

Ferritinémie : Taux sanguin de ferritine.

Fibrinogène ou « facteur I » : protéine contenue dans le plasma sanguin, qui intervient dans la coagulation.

Follicule : Follicule ovarien, cellule présente dans l'ovaire impliquée dans l'ovulation.

Gonades : Organes sexuels qui produisent les gamètes. - Gonade femelle (ovaire) ou mâle (testicule).

Hémogramme, aussi appelé numération de la formule sanguine complète : Analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : hématies (globules rouges), leucocytes (globules blancs), et thrombocytes (plaquettes).

Hémostase : Ensemble des phénomènes de coagulation.

Hémostase primaire : Ensemble des phénomènes qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par la formation d'un caillot essentiellement plaquettaire.

Hyperagrégabilité plaquettaire : consiste en une agrégation plaquettaire augmentée, donc anormale, parfois observé dans certaines formes de maladies touchant le facteur von Willebrand

Hystérocopie : Examen qui consiste à explorer l'intérieur de l'utérus à l'aide d'un endoscope : long tube fin parcouru par une succession de lentilles optiques (comme dans les jumelles) et, à l'extrémité, une mini-caméra. La cavité utérine est dilatée avec du sérum physiologique.

In utero : En biologie, phénomènes qui se déroulent dans l'utérus.

Ménorragies : Règles de durée et d'abondance excessives. Plusieurs critères peuvent permettre de les détecter tels qu'une durée de plus de 7 jours ou des changes fréquents (moins de 2 à 4 heures entre 2 changes, selon les définitions) Synonyme de saignements utérins anormaux (SUA).

Métrorragies : Saignements survenant en dehors des règles ou en l'absence de règles (avant la puberté ou après la ménopause).

Néoplasie : Développement anormal de cellules se mettant à proliférer, et qui donne lieu à la création d'une tumeur.

Ovocyte : Cellule reproductrice (ou gamète) de la femme.

Phase lutéale : Durée comprise entre l'ovulation et le 1er jour des règles. Elle dure de 12 à 14 jours.

Phytoœstrogènes : Composés végétaux dont la structure rappelle celle des hormones sexuelles féminines (œstradiol).

Post-partum, ou « retour de couches » : Période allant de l'accouchement jusqu'au retour des règles.

Prophylaxie : Ensemble des moyens destinés à prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation des maladies.

Prothrombine ou facteur II : Protéine de la coagulation sanguine.

Rachianesthésie et anesthésie péridurale : Anesthésies locales de la colonne vertébrale faisant appel à 2 techniques différentes (injection dans le liquide céphalo rachidien ou dans l'espace péridural) destinées à insensibiliser la partie inférieure du corps.

Spermoculture : Recherche de bactéries dans le sperme. Leur présence est anormale et peut être à l'origine d'une infertilité.

Spermocytogramme : Examen médical des spermatozoïdes au microscope, qui fournit une analyse qualitative avec l'étude de leur morphologie.

Spotting, de l'anglais (tâche) : saignements vaginaux de très faible abondance, survenant en dehors de la période des règles chez la femme en âge de procréer.

Thermocoagulation : Phénomène de coagulation sous l'effet de la chaleur.

Thrombose : Formation d'un caillot (thrombus) dans un vaisseau sanguin ou une cavité cardiaque.

Traitement hormonal de la ménopause : Hormones naturelles ou de synthèse pour remplacer celles que l'organisme ne produit plus lui-même. Elles visent la réduction des symptômes de la ménopause.

Traitement hormonal des ménorragies : Traitement ayant pour but de diminuer voire de stopper les règles abondantes (pilule, implant, stérilet).

Traitement immunosuppresseur : Se dit d'un médicament ou d'un traitement capable de diminuer ou de supprimer les réactions immunitaires de l'organisme.

Thrombopénie : Est définie par un chiffre de plaquettes < 150 000/mm³. La thrombopénie est une altération très fréquente, le plus souvent acquise mais pouvant être constitutionnelle (présente dès la naissance).

Thrombopathie : Correspond à des déficits qualitatifs des plaquettes. Ces thrombopathies (ou anomalies fonctionnelles des plaquettes) peuvent être acquises ou constitutionnelles.

Vasoconstriction : Mécanisme physiologique correspondant à la diminution du diamètre des vaisseaux sanguins.



COMMISSION
FEMMES

Association française
des hémophiles

