

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MÉDECINE

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'État de Sage-Femme

## **HÉMOPHILIE ET GROSSESSE :**

*DE LA CONCEPTION À LA PRISE EN CHARGE NÉONATALE.*

Étude rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes  
entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2009 et revue de la littérature.

Mémoire présenté et soutenu par

**Marie LINCY**

née le 2 mai 1986

Directeur de mémoire : Docteur Marianne SIGAUD

PROMOTION 2005-2010

---

# SOMMAIRE

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                            | <b>1</b>  |
| <b>PARTIE 1 : Généralités .....</b>                  | <b>2</b>  |
| 1. HEMOSTASE .....                                   | 2         |
| 1.1. Hémostase primaire .....                        | 2         |
| 1.1.1. Le temps vasculaire .....                     | 2         |
| 1.1.2. Le temps plaquettaire .....                   | 2         |
| 1.2. Coagulation .....                               | 3         |
| 1.2.1. Les facteurs de coagulation .....             | 3         |
| 1.2.2. La cascade enzymatique de la coagulation..... | 4         |
| 1.2.3. Régulation de la coagulation .....            | 5         |
| 1.3. Fibrinolyse .....                               | 5         |
| 1.3.1. Les activateurs de la fibrinolyse.....        | 5         |
| 1.3.2. Le processus de fibrinolyse .....             | 5         |
| 1.3.3. Les inhibiteurs de la fibrinolyse .....       | 6         |
| 2. HEMOPHILIE.....                                   | 6         |
| 2.1. Définition .....                                | 6         |
| 2.2. Historique.....                                 | 6         |
| 2.3. Epidémiologie .....                             | 7         |
| 2.4. Diagnostic de l'hémophilie.....                 | 7         |
| 2.5. Sévérité de l'hémophilie .....                  | 7         |
| 2.6. Génétique .....                                 | 7         |
| 2.6.1. Hémophilie A .....                            | 8         |
| 2.6.2. Hémophilie B .....                            | 9         |
| 2.7. Manifestations cliniques .....                  | 10        |
| 2.7.1. Les hémarthroses.....                         | 10        |
| 2.7.2. Les hématomes musculaires.....                | 10        |
| 2.7.3. Manifestations hémorragiques diverses .....   | 10        |
| 2.8. Traitements .....                               | 11        |
| 2.8.1. L'éducation.....                              | 11        |
| 2.8.2. La prophylaxie.....                           | 11        |
| 2.8.3. Le traitement curatif .....                   | 11        |
| 2.8.4. L'EXACYL®.....                                | 12        |
| 2.8.5. Les complications des traitements.....        | 12        |
| 2.8.6. La carte d'hémophile.....                     | 13        |
| <b>PARTIE 2 : ETUDE .....</b>                        | <b>14</b> |
| 1. METHODOLOGIE .....                                | 14        |
| 2. RESULTATS.....                                    | 14        |
| 2.1. Population incluse dans l'étude .....           | 14        |
| 2.2. Etude descriptive des CH.....                   | 15        |
| 2.2.1. Etude descriptive des patientes.....          | 15        |

|   |    |
|---|----|
| 2.2.2. Etude descriptive des grossesses .....   | 19 |
| 2.3. Etude comparative des CHA et CHB .....   | 30 |
| 2.3.1. Etude comparative des patientes CHA et CHB .....   | 30 |
| 2.3.2. Etude comparative des grossesses des CHA et des CHB .....  | 31 |
| 2.4. Etude comparative des CH en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale....                            | 35 |
| 2.4.1. Etude comparative des patientes en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale.....                  | 35 |
| 2.4.2. Etude comparative des grossesses en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale.....                 | 35 |
| 2.5. Etude comparative des CH en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse. 37                          |    |
| 2.5.1. Etude comparative des patientes en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse.....                | 37 |
| 2.5.2. Etude comparative des grossesses des CH en fonction de leur taux de facteur en dehors de la grossesse..... | 38 |
| 2.6. Etude comparative des CH en fonction de leur taux de facteur à l'accouchement.. 41                           |    |
| 2.6.1. Etude comparative des patientes en fonction de leur taux de facteur à l'accouchement.....                  | 41 |
| 2.6.2. Etude comparative des grossesses des CH en fonction du taux de facteur le jour de l'accouchement.....      | 42 |
| 2.7. Description de l'hémophilie de la patiente hémophile et de sa grossesse .....                                | 43 |
| 2.7.1. Description de l'hémophilie de la patiente.....  | 43 |
| 2.7.2. Description de ses grossesses et de leur prise en charge .....   | 44 |

## **Partie 3 : DISCUSSION..... 47**

|   |    |
|---|----|
| 1. LES CONDUCTRICES D'HEMOPHILIE.....   | 47 |
| 1.1. La grossesse et sa prise en charge chez les CH .....                             | 47 |
| 1.1.1. La prise en charge préconceptionnelle par les hématologues.....                | 47 |
| 1.1.2. Les consultations au centre des hémophiles pendant la grossesse .....          | 47 |
| 1.1.3. Physiologie du FVIII.....  | 47 |
| 1.1.4. Traitement hémostatique pendant la grossesse.....                              | 48 |
| 1.1.5. DAN .....  | 49 |
| 1.2. L'accouchement .....   | 50 |
| 1.2.1. L'analgésie pendant l'accouchement .....                                       | 50 |
| 1.2.2. Le risque hémorragique à l'accouchement.....                                   | 51 |
| 1.3. La période néonatale et sa prise en charge chez les nouveau-nés hémophiles ..... | 52 |
| 1.3.1. Surveillance fœtale invasive pendant le travail .....                          | 52 |
| 1.3.2. Le mode d'accouchement.....  | 52 |
| 1.3.3. Le diagnostic postnatal.....   | 53 |
| 1.3.4. Les inhibiteurs anti-facteurs .....  | 54 |
| 1.3.5. Le traitement in-utero .....   | 54 |
| 1.3.6. Les prématurés hémophiles et leur prise en charge.....                         | 55 |
| 2. LES HEMOPHILES .....   | 55 |
| 2.1. Hémophiles B .....   | 55 |
| 2.1.1. L'hémophilie .....   | 55 |
| 2.1.2. Les grossesses.....  | 55 |
| 2.2. Hémophile A.....   | 56 |

## **CONCLUSION..... 57**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **ANNEXES**

---

## INTRODUCTION

---

L'hémophilie est une maladie hémorragique résultant d'un déficit en facteur anti-hémophilique. Il existe deux types d'hémophilie en fonction du facteur déficitaire : l'hémophilie A (facteur VIII) et l'hémophilie B (facteur IX).

Cette pathologie est une maladie génétique rare, récessive liée au gonosome X et qui touche principalement les hommes. Cependant, quelques cas de femmes hémophiles sont décrits dans le monde, mais leur nombre reste incertain.

Certaines femmes transmettent la maladie : elles sont dites conductrices d'hémophilie. Le taux de facteur de ces dernières peut être abaissé : elles peuvent alors également présenter des signes cliniques.

L'hémophilie se manifeste par des troubles hémorragiques, qui dépendent de la sévérité du déficit. Ils peuvent être minimes, telles que des gingivorragies au brossage des dents, ou sévères, telle qu'une hémorragie cérébrale après un traumatisme.

**Le statut d'hémophile ou de conductrice d'hémophilie modifie-t-il la physiologie de la grossesse, de l'accouchement et de la période néonatale ? Quelles sont les conséquences de cette pathologie sur la prise en charge ?**

Pour la bonne compréhension, il convenait d'abord d'apporter des précisions sur la physiologie de la coagulation et sur l'hémophilie. Ensuite, nous avons étudié les cas de trente-quatre patientes conductrices d'hémophilie et d'une hémophile, ayant accouché au CHU de Nantes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2009. Enfin, nous avons cherché à mettre en avant les modalités de prise en charge de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum chez les conductrices d'hémophilie et chez les femmes hémophiles ainsi que de la période néonatale.

Bien que les compétences de la sage-femme concernent le suivi des grossesses physiologiques, elle peut être amenée à rencontrer des patientes avec des antécédents tels que l'hémophilie soit au cours de la grossesse ou bien lors de l'accouchement ou encore du post-partum. Ainsi, la sage-femme a sa place dans le suivi périnatal de ces patientes.

---

# PARTIE 1 : Généralités

---

## 1. HEMOSTASE

L'hémostase est un phénomène physiologique déclenché par une lésion vasculaire qui permet de limiter les pertes sanguines au niveau de cette brèche. Elle se compose de trois étapes intriquées et interdépendantes les unes des autres : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. Chaque étape est activée par la précédente, et elles se chevauchent.

### 1.1. Hémostase primaire (*annexe 1*)

La paroi du vaisseau est composée de différentes couches cellulaires, dont l'endothélium, antithrombogène, et le sous-endothélium, hautement thrombogène. Lors de la lésion vasculaire, la rupture de la continuité de l'endothélium active l'hémostase primaire par mise en contact du sous-endothélium et des plaquettes.

Cette étape se divise en deux temps : vasculaire et plaquettaire.

#### 1.1.1. Le temps vasculaire

La première réaction de l'organisme est une vasoconstriction, immédiate et éphémère. Elle est tout d'abord réflexe puis elle est renforcée, au moment de l'activation plaquettaire, par la libération de neuromédiateurs vasoconstricteurs, sécrétés par les plaquettes ou les cellules endothéliales, tels la sérotonine.

#### 1.1.2. Le temps plaquettaire

La phase ultime du temps plaquettaire est la formation d'un clou plaquettaire suffisant pour arrêter les saignements des capillaires. Cette étape se déroule en trois temps :

##### - L'adhésion plaquettaire

Ce processus est un processus passif qui a lieu presque au même moment que le temps vasculaire. Les plaquettes adhèrent aux fibres du collagène du sous-endothélium :

- soit directement,
- soit par l'intermédiaire du facteur Von Willebrand (*FVW*) grâce à un récepteur membranaire : la GP1b.

##### - L'activation plaquettaire

L'activation des cellules plaquettares, processus actif nécessitant de l'Adénosine Tri Phosphate (*ATP*) et du calcium, est caractérisée par trois phénomènes principaux : leur changement de forme, leur activation métabolique et un phénomène de « flip flop »

membranaire.

- Changement de forme

Les plaquettes, discoïdes à l'état de repos, deviennent sphériques et des pseudopodes se développent permettant ainsi une meilleure adhésion aux autres plaquettes. Cette déformabilité de leur membrane rend possible leur agrégation, étape suivante du temps plaquettaire.

- Activation métabolique

Les phospholipides membranaires synthétisent de l'acide arachidonique métabolisé en thromboxane A2. Cela entraîne la libération du contenu des granules plaquettaires.

Les granules contiennent :

- des substances proagrégantes : Adénosine Di Phosphate (*ADP*), fibrinogène, sérotonine.

- des substances procoagulantes : facteur V (*FV*), FVW, fibrinogène.

- des substances vasomotrices : sérotonine, thromboxane A2.

Ces libérations contribuent à l'amplification du processus d'hémostase primaire et à la mise en place de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation.

- Phénomène de « flip flop »

Ce processus permet aux structures internes de la membrane de se positionner vers l'extérieur. Ainsi les phospholipides chargés négativement (la phosphatidylsérine et le facteur tissulaire) sont extériorisés. Les facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants peuvent s'y fixer permettant le processus enzymatique de la cascade de la coagulation.

- L'agrégation plaquettaire

Le fibrinogène va permettre l'agrégation des plaquettes en formant des ponts, grâce aux liaisons entre les glycoprotéines IIb-IIIa. Cette étape ne peut se faire sans calcium et sans énergie.

L'amas formé, le clou plaquettaire, est instable et perméable. Il sera consolidé pendant la coagulation.

## 1.2. Coagulation (*annexe 2*)

Cette étape peut avoir lieu grâce à une cascade d'activations enzymatiques : un proenzyme est activé par protéolyse et ce facteur activé active à son tour un autre proenzyme intervenant à un stade ultérieur. Elle permet finalement la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

### 1.2.1. Les facteurs de coagulation

Les facteurs de coagulation sont synthétisés par les cellules hépatocytaires. Ils circulent dans le plasma sanguin. Ils sont au nombre de 12 et sont identifiés à l'aide d'un chiffre romain.

Ils se classent en quatre catégories :

- Les précurseurs enzymatiques

Les précurseurs enzymatiques sont les facteurs vitamine K-dépendants : les facteurs II

(prothrombine, *FII*), VII (proconvertine, *FVII*), IX (facteur anti-hémophilique B, *FIX*) et X (facteur Stuart, *FX*) et les facteurs contacts XI (*FXI*), XII (*FXII*). Ils circulent dans le plasma sous forme inactive, les proenzymes. Ils participent à la cascade enzymatique en activant les autres facteurs par hydrolyse.

Les facteurs contacts ne jouent pas un rôle prépondérant dans la coagulation, mais dans la fibrinolyse et dans l'inflammation.

- Les cofacteurs

Les FV et VIII (facteur anti-hémophilique A, *FVIII*) potentialisent les réactions entre les enzymes et leur substrat. Le FVIII est transporté par le FVW dans le plasma sanguin.

- Le fibrinogène, facteur I (*FI*)

Il joue le rôle de substrat final de la cascade de la coagulation.

### 1.2.2. La cascade enzymatique de la coagulation

- Le complexe [Facteur Tissulaire (*FT*) - FVII activé (*FVIIa*)]

L'élément déclenchant de la cascade enzymatique est la formation du complexe [FT - FVII]. Le FT est un récepteur membranaire des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes. Il ne s'exprime que lors de brèches vasculaires et il présente une très haute affinité pour le FVII. La formation de ce complexe entraîne l'activation de ce facteur.

A partir de là, deux voies d'activation sont possibles : celle du FX et celle du FIX.

- Voie d'activation du FX

Cette voie permet la formation du complexe PROTHROMBINASE, composé de FX activé (*FXa*), de FV activé (*FVa*), de phospholipides plaquettaires et de calcium. Ce complexe active la prothrombine en thrombine (FII activé, *FIIa*), c'est la thrombinoformation.

De plus le FXa augmente l'activité du complexe [FT - FVII], et ainsi amplifie sa propre production.

- Voie d'activation du FIX

Le complexe [FT - FVIIa] active, plus lentement, le FIX. Ce dernier va former le complexe TENASE en association avec le FVIII activé (*FVIIIa*), les phospholipides plaquettaires et le calcium. La TENASE amplifie la production de PROTHROMBINASE en activant le FX.

Le FIX est également activé par le FXI, lui-même activé par la thrombine. Cette boucle de rétrocontrôle positive permet à nouveau une augmentation de la production de thrombine passant par l'augmentation de la TENASE.

De plus, la thrombine active les FV et FVIII. Ce rétrocontrôle positif permet l'entretien de la formation des complexes PROTHROMBINASE et TENASE, et donc le maintien de la production de la thrombine.

- La fibrinoformation

La fibrine est formée à partir du fibrinogène grâce à son hydrolyse par la thrombine. Cette étape est l'ultime étape de la formation du caillot. Ce réseau de fibrine est stabilisé par le facteur XIII, lui-même activé par la thrombine en présence de calcium.

### 1.2.3. Régulation de la coagulation

Une régulation de la coagulation est nécessaire afin de limiter son extension. Il existe quatre systèmes pour la réguler.

- L'antithrombine

Elle neutralise tous les facteurs de coagulation à distance du caillot de fibrine, sauf les cofacteurs V et VIII. Son affinité est plus importante pour le FIIa.

- Le système protéine C - protéine S

La protéine C est activée par la thrombine, et la protéine S est son cofacteur. Ce complexe est vitamine K dépendant. Il neutralise les FVa et FVIIIa, réduisant ainsi la vitesse de production de la thrombine.

- L'autorégulation de la fibrine

La fibrine inactive la thrombine en la rendant inaccessible à ses activateurs.

- Le TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

Son rôle est d'empêcher le complexe [FT – FVIIa] d'activer les facteurs FX et FIX. Il permet un contrôle de la coagulation en inhibant la formation des complexes PROTHROMBINASE et TENASE.

### 1.3. Fibrinolyse (*annexe 3*)

La fibrinolyse est l'ultime temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation définitive du caillot ainsi que son extension en détruisant les polymères de fibrine, après cicatrisation de la brèche vasculaire. Elle permet la restitution d'un vaisseau intègre et perméable.

La fibrinolyse fait intervenir le plasminogène et la plasmine, forme active de ce dernier.

#### 1.3.1. Les activateurs de la fibrinolyse

Les activateurs principaux du plasminogène sont le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène), d'origine endothéliale et la pro-urokinase, u-PA (activateur urinaire du plasminogène) d'origine rénale.

#### 1.3.2. Le processus de fibrinolyse

La fixation du plasminogène sur le complexe [fibrine - t-PA] permet sa transformation en plasmine.

La plasmine dégrade le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables. Leur taux, quantifiable dans le plasma, est le reflet de l'activité de la plasmine et donc de la coagulation.



### 1.3.3. Les inhibiteurs de la fibrinolyse

Il existe les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène et ceux de la plasmine. Ce système de régulation permet la restriction de l'activité de fibrinolyse au thrombus.

- Les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène

Le PAI-1, produite par les cellules endothéliales, est l'inhibiteur du t-PA et de l'u-PA. Tandis que le PAI-2 est exclusivement celui de l'u-PA. Ce dernier est retrouvé principalement retrouvé chez la femme enceinte, puisqu'il est synthétisé en majorité par le placenta.

- Les inhibiteurs de la plasmine

L'alpha-2-anti plasmine est son principal inhibiteur, il est capable de neutraliser très rapidement la plasmine libre non fixée sur le caillot de fibrine.

Le second inhibiteur, l'alpha-2-macroglobuline, est d'action plus modeste.

- Le TAFI (thrombine activatable fibrinolysis inhibitor)

Il empêche la fixation du plasminogène à la fibrine, en modifiant son site de fixation.

## 2. HEMOPHILIE

### 2.1. Définition

L'hémophilie est une pathologie hémorragique constitutionnelle liée à un déficit en facteur de coagulation. Il existe deux types d'hémophilies en fonction du facteur déficitaire :

- L'hémophilie A : déficit en FVIII

- L'hémophilie B : déficit en FIX

### 2.2. Historique

L'hémophilie est une maladie retrouvée dans les livres d'histoire. Dès l'antiquité, les hébreux ont remarqué des décès lors des circoncisions. Elle est également connue sous le nom de la maladie des Rois : Victoria, reine d'Angleterre, transmet l'hémophilie à sa descendance, futurs rois et reines européens.

C'est en 1803 que la première description de cette pathologie a eu lieu dans la littérature médicale. L'auteur J. C. Otto évoquait alors la possibilité d'une transmission génétique.

En 1828, le terme « hémophilie » lui est donné par Hopff. Ses symptômes sont définis par Bulloch et Fildes en 1911. Entre les années 1947 et 1953, Pavlosky, Schulman, Smith, et Poole montrent l'existence de deux types d'hémophilies. A cette époque, la transmission héréditaire est démontrée par l'étude génétique des familles touchées.

### 2.3. Epidémiologie

400 000 hémophiles sont répertoriés dans le monde, et seulement 20 % ont accès à un traitement. En France il existe 6 000 hémophiles, dont la moitié sont atteints d'une forme sévère. L'incidence de la maladie est de 1 pour 10 000 naissances, soit 80 nouveau-nés par an en France. Dans un tiers des naissances, la maladie est due à une nouvelle mutation.

L'hémophilie A est cinq fois plus fréquente que l'hémophilie B.

### 2.4. Diagnostic de l'hémophilie

Les FVIII et FIX n'interviennent pas dans l'hémostase primaire : les tests d'exploration sont donc normaux.

La coagulation est explorée par le temps de Quick, ou taux de Prothrombine (TP), et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Le premier explore les facteurs II, V, VII et X tandis que le second explore les facteurs VIII, IX, XI et XII. Les deux tests explorent également la fibrinof ormation.

L'association d'un TP et d'un allongement du TCA indique donc la présence d'anomalie au niveau des facteurs VIII, IX, XI ou XII. Un TCA est prolongé lorsque son ratio est supérieur à 1,20.

Un TP allongé et un TCA normal indiquent des anomalies des facteurs II, V, VII et X.

Le dosage spécifique des facteurs permet de préciser la pathologie et sa sévérité.

### 2.5. Sévérité de l'hémophilie

La sévérité de la maladie est définie par son pourcentage en facteur déficitaire, dosé dans le sang.

- Hémophilie sévère : taux de facteur inférieur à 1 %

- Hémophilie modérée : entre 1 et 5 %

- Hémophilie mineure : supérieur à 5 %

Au-delà de 30 %, il existe peu de manifestations cliniques de la maladie dans la vie quotidienne.

Le taux des facteurs VIII et IX est normal au dessus de 50%.

### 2.6. Génétique

Les gènes codant pour les facteurs de coagulation sont situés sur le bras long du gonosome X. Ces deux pathologies sont donc des maladies récessives liées au sexe : seuls les individus de sexe masculin sont atteints et ont des signes cliniques.

Toutefois, certaines des femmes, porteuses de l'anomalie génétique, dites « conductrices d'hémophilie » (CH) présentent des troubles hémorragiques.

Les différentes causes responsables des manifestations cliniques chez les femmes sont :

- la lyonisation, inactivation embryologique du X porteur de l'allèle sain,

- le syndrome de Turner 45 X0, avec X porteur de l'allèle hémophile,

- une translocation X/chromosome.

Il existe très peu de femmes hémophiles répertoriées dans le monde. Leur nombre exact n'est pas connu. Pour être hémophile, une femme doit avoir les deux allèles mutés de ses deux gonosome X.

Les causes d'hémophilie chez une femme sont :

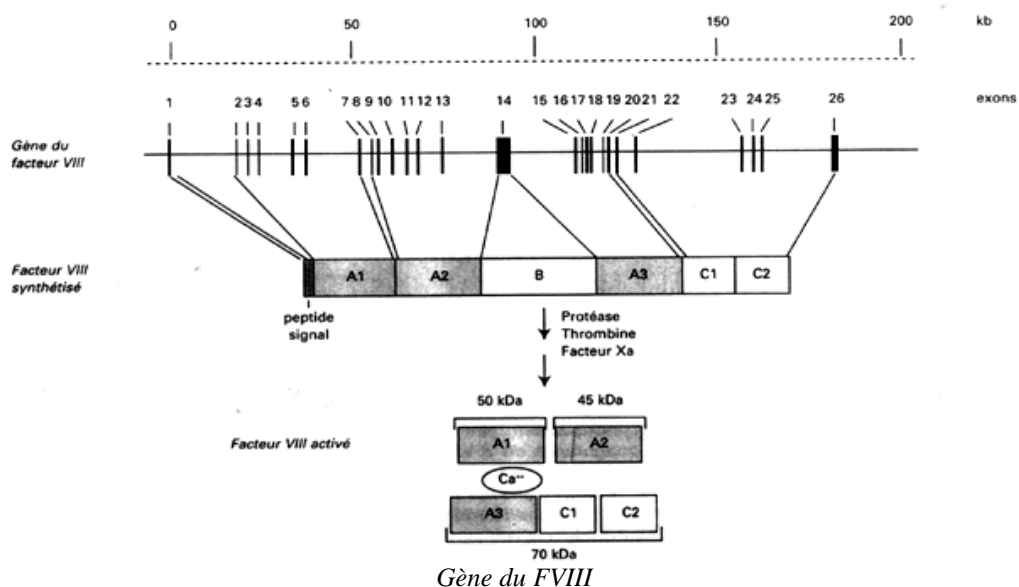
- père hémophile et mère conductrice d'hémophilie,
- père hémophile et mutation de novo sur le X maternel (mère non conductrice),
- mère conductrice d'hémophilie et mutation de novo sur le X paternel (père non hémophile).

Un hémophile a dans ses enfants des garçons obligatoirement indemnes de la maladie, et des filles forcément conductrices. Ces dernières ont un risque sur deux de donner naissance à un fils hémophile, et un risque sur deux d'avoir une fille conductrice.

Il existe des CH obligatoires et des CH potentielles de la maladie. Les CH obligatoires sont des femmes dont le père est hémophile ou des femmes qui ont au moins deux fils hémophiles. Les CH potentielles sont par exemple des femmes dont les frères sont hémophiles, ou qui ont un seul fils hémophile.

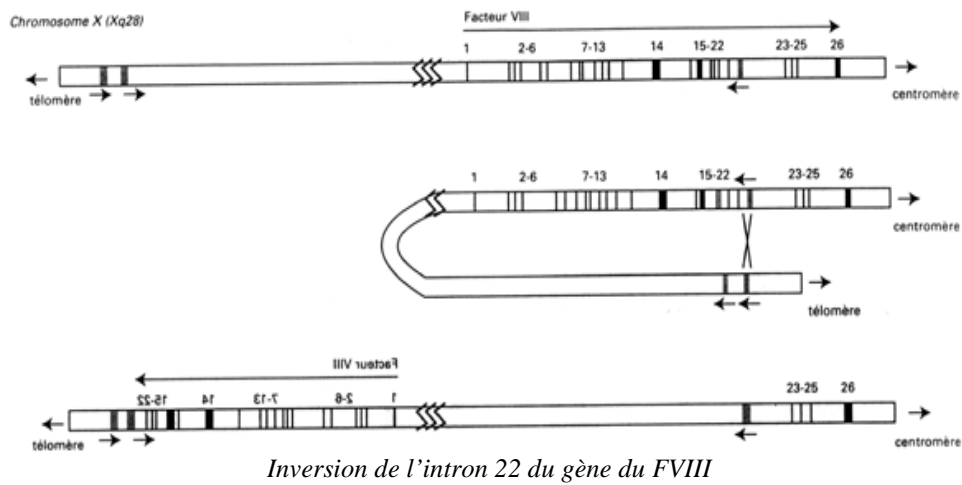
### 2.6.1. Hémophilie A

Le gène du FVIII, cloné par Gitschier et ses collaborateurs en 1984, est le gène F8 des locus q28 du gonosome X. Il est composé de 26 exons. Il se transcrit en un ARN messager codant pour une protéine de 2351 acides aminés divisés en 6 domaines : A3, C1 et C2 qui correspondent à la chaîne légère et A1, A2, et B, à la chaîne lourde de la forme circulante du FVIII.



Une grande majorité des hémophiles A sévère est due à une inversion de l'intron 22 : il existe en effet une séquence homologue entre ce dernier et une région télomérique du gène. Au cours de la méiose, cette séquence est à l'origine d'un appariement pathologique intra chromosomique. La protéine codée est tronquée et ne correspond

qu'aux exons 1 à 22. Cette inversion est responsable de la moitié des hémophiles A sévères.



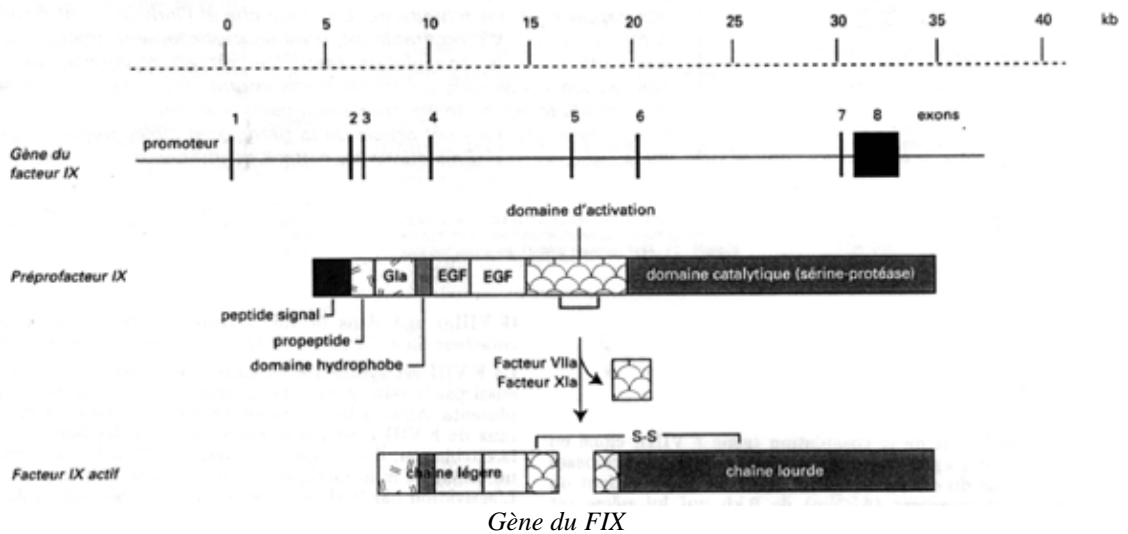
Il existe d'autres inversions, comme par exemple celle de l'intron 1.

Les délétions sont responsables de moins de 5 % des hémophilies A. Il en existe une grande variété : plus de 80 grandes délétions, 40 petites et 10 micro-délétions.

174 mutations ponctuelles sont également répertoriées : les non sens, responsables de formes sévères, et les faux sens, de formes modérées.

### 2.6.2. Hémophilie B

Le gène responsable du FIX est le gène F9 des locus q27, composé de 8 exons. L'ARN messager transcrit code pour une protéine de 415 acides aminés. Il a été cloné en 1982 par Choo et ses collaborateurs.



Une cinquantaine de délétions ont été décrites. Les délétions majeures représentent 2 %

des anomalies génétiques, et elles sont responsables des formes sévères de la maladie.

Il existe plus de 2100 mutations répertoriées pour ce gène. 20% des hémophilies B sont dues à des mutations non sens, 70% à des mutations faux sens.

## 2.7. Manifestations cliniques

L'hémophilie se caractérise par des saignements abondants et prolongés.

Les manifestations cliniques sont nombreuses et leur survenue dépend de la sévérité de l'hémophilie et donc du taux de facteur.

- Les hémophilies sévères : les accidents hémorragiques sont nombreux et de survenue spontanée ou provoquée.
- Les hémophilies modérées : ils sont moins nombreux et nécessitent d'être provoqués, mais ils sont tout de même préoccupants.
- Les hémophilies mineures : ils sont beaucoup moins graves et moins nombreux.

### 2.7.1. Les hémarthroses

Les hémarthroses, saignements articulaires, sont la manifestation la plus fréquente de l'hémophilie. Elles surviennent spontanément ou après un traumatisme minime. Les articulations les plus touchées sont les grosses articulations et les articulations portantes : celles des genoux, des coudes, des chevilles et des épaules. Elles se traduisent par une douleur vive, un gonflement articulaire, une augmentation de la chaleur locale et une réduction des mouvements due à l'épanchement intra-articulaire.

Les hémarthroses récidivent souvent et sont responsables, à long terme, d'arthropathie chronique qui s'exprime par une limitation et une déformation de l'articulation. C'est une complication très invalidante qui peut être réduite par le traitement précoce des hémarthroses. Cela ne peut être possible que si les premiers signes révélateurs sont reconnus par l'hémophile: son éducation est donc très importante.

### 2.7.2. Les hématomes musculaires

Ils surviennent après un choc, et leur signe révélateur est la douleur. Les saignements des muscles à grande gaine (fessiers, cuisses, abdominaux superficiels, psoas-iliaque) peuvent entraîner des hémorragies et des anémies. Si la gaine musculaire est petite (face antérieure de l'avant bras, main, mollet) ils peuvent provoquer des syndromes de Volkmann (compressions vasculo-nerveuses). La compression du nerf crural lors d'un hématome du muscle psoas est à redouter.

### 2.7.3. Manifestations hémorragiques diverses

D'autres hémorragies sont susceptibles de se produire :

- hématomes sous cutanés
- hémorragies intestinales, notamment chez les nourrissons.
- hémorragies cérébrales

Chez les CH avec un déficit en facteur, certains signes cliniques mineurs peuvent se manifester tels que les ménorragies ou les métrorragies.

La période à redouter chez les femmes hémophiles est la puberté avec les menstruations, et le risque hémorragique important à chaque cycle.

## 2.8. Traitements

### 2.8.1. L'éducation

L'éducation du patient et de son entourage est fondamentale.

L'hémophile et sa famille doivent connaître la maladie, ses risques et ses traitements. Ils doivent être sensibilisés aux signes précoces des manifestations hémorragiques pour permettre une reconnaissance rapide et un traitement immédiat.

Au quotidien, il est important de limiter les expositions au danger : pas de sports brutaux, maison sécurisée... De même l'hémophile doit toujours avoir chez lui ou sur lui de quoi se soigner : pansements, poches de glace, médicaments contre la douleur, traitements contre les saignements...

L'enfant doit suivre une scolarité normale, mais les institutions doivent être informées de la maladie de leur élève par le biais du médecin scolaire. Une trousse à pharmacie avec le nécessaire pour le traitement doit être mise à disposition à l'école.

Les vaccins ne doivent pas être réalisés par voie intramusculaire, mais par des injections sous-cutanées, à la face externe du muscle deltoïde. Le calendrier vaccinal est le même chez un enfant hémophile. Les vaccinations contre les hépatites, A et B, sont recommandées afin d'éviter tout risque de contamination au cours des traitements anti-hémophiliques dérivés du sang humain.

Les médicaments anticoagulants, tel l'acide acétylsalicylique, sont interdits. L'information du médecin traitant est fondamentale afin d'éviter toutes prescriptions dangereuses.

Une bonne hygiène dentaire est nécessaire pour limiter les soins dentaires invasifs.

Le patient hémophile et ses médecins tiennent à jour un carnet : « le carnet de l'hémophile » permettant le suivi des accidents hémorragiques et leurs traitements.

### 2.8.2. La prophylaxie

Le but du traitement prophylactique est de prévenir les hémorragies chez les formes sévères, et donc de retarder la survenue d'arthropathie chronique.

Il consiste à administrer par voie intra vasculaire des concentrés de facteurs à intervalles réguliers, sans attendre qu'un accident hémorragique ne se produise.

Il est initié après la survenue d'une ou de plusieurs hémarthroses ou hématomes musculaires. Il peut s'étendre sur des périodes plus ou moins longues, de la petite enfance jusqu'à l'adolescence.

### 2.8.3. Le traitement curatif

- La desmopressine ou 1-déamino-8-D-arginine vasopressine

La desmopressine est un traitement spécifique des hémophilies A mineures ou des CH avec un déficit en FVIII. Elle permet une libération rapide des FVIII et FVW dans le

plasma sanguin, entraînant une augmentation immédiate et transitoire de leur taux. Elle est administrée par voie intraveineuse (IV) (MINIRIN®) ou voie nasale (OCTIM®).

Un test thérapeutique (l'épreuve à la desmopressine) doit être réalisé chez chaque patient pour connaître sa réponse au traitement. Elle est en effet variable entre les individus. Par contre, elle est constante chez une même personne. Une épreuve à la desmopressine est positive si, soixante minutes après le début de l'injection, le taux de FVIII est supérieur à 50% et s'il a au moins triplé par rapport à sa valeur initiale.

La desmopressine est un analogue de l'hormone antidiurétique, elle s'accompagne donc d'une restriction hydrique. Ce traitement alternatif est contre indiqué par le Vidal chez les enfants de moins de deux ans et chez les femmes enceintes.

L'inconvénient de ce traitement est que lors d'une thérapeutique de plusieurs jours, la réponse diminue au cours du traitement : celle du deuxième jour est moins bonne que celle du premier jour. Il y a un épuisement après trois à quatre jours de traitement.

#### - Traitement substitutif

Le traitement substitutif compense de manière provisoire le déficit. Il consiste à administrer du facteur de coagulation par voie IV. Les produits actuellement disponibles sont soit d'origine plasmatique (concentrés de facteur), soit d'origine biotechnologique (concentrés de facteur recombinant). Il existe des produits différents en fonction des laboratoires.

Les doses administrées dépendent du poids du patient. Chaque hémophile peut répondre différemment au traitement, d'où la nécessité de doser le facteur, dix à trente minutes après l'injection.

La demi-vie, temps mis par les facteurs injectés pour diminuer de moitié dans le plasma, est différente entre les deux facteurs VIII et IX :

- 12 heures pour le FVIII
- 20 heures pour le FIX

#### 2.8.4. L'EXACYL®

L'EXACYL® (acide tranexamique) est un antifibrinolytique : il empêche la lyse du caillot. Il inhibe les activateurs du plasminogène bloquant ainsi la formation de plasmine. Ce médicament n'est efficace seul qu'en cas d'hémophilie mineure. Il est principalement utilisé en cas de saignements muqueux, tels que des épistaxis ou des ménorragies.

#### 2.8.5. Les complications des traitements

##### - Complications immunitaires : les inhibiteurs

Certains hémophiles, après un nombre variable d'injections de concentrés anti-hémophiliques, développent un anticorps dirigé contre le facteur injecté. Il l'inactive. Sa présence ne modifie pas la survenue des saignements. Mais elle rend le traitement substitutif inefficace, et oblige à changer de thérapeutique.

Le nouveau traitement mis en place dépend de la sévérité du développement de l'inhibiteur. Lorsqu'un hémophile en développe un, un bilan est réalisé pour le quantifier. Si le taux de l'inhibiteur est inférieur à 5 Unités Bethesda UB, il est dit faible répondeur. S'il est supérieur, il est dit fort répondeur.

Lorsque nous sommes en présence d'un inhibiteur faible répondeur, le traitement consiste à l'augmentation des doses de FVIII injecté.

Le traitement alternatif lorsque l'hémophile développe un inhibiteur fort répondeur est l'injection de FVIIa recombinant.

- Complications infectieuses

Jusqu'au début des années 1980, les hémophiles ont été particulièrement touchés par des contaminations virales (hépatites B et C, Virus de l'immunodéficience humaine, ...), leurs traitements étant tous, à ce moment là, des produits dérivés du sang humain non sécurisés.

#### 2.8.6. La carte d'hémophile

Une fois le diagnostic posé, le centre des hémophiles fournit au patient une carte indiquant :

- le type, A ou B.
- la sévérité
- le traitement, qui ne peut être modifié qu'avec l'accord d'un médecin du centre des hémophiles, sauf urgence vitale et produit habituel indisponible.
- la présence ou non d'inhibiteur
- la réponse à la desmopressine pour les hémophilies mineures.

L'hémophile doit toujours avoir cette carte sur lui, et la donner au personnel soignant lors de toute hospitalisation.



---

## PARTIE 2 : ETUDE

---

### 1. METHODOLOGIE

Pour comprendre la prise en charge de la grossesse, de l'accouchement, du post-partum et du nouveau-né chez les conductrices d'hémophilie A (*CHA*) et chez les conductrices d'hémophilie B (*CHB*), les dossiers d'obstétrique et d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire (*CHU*) de Nantes ont été étudiés de façon rétrospective sur les dix dernières années.

Les dossiers choisis sont ceux de toutes les patientes soit *CHA* ou *CHB*, soit hémophiles A ou hémophiles B, ayant accouché au *CHU* de Nantes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2009. Celles dont le trouble de la coagulation n'était pas clairement étiqueté par les hématologues ont été exclues de l'étude. Les accouchements antérieurs au 1<sup>er</sup> janvier 2000 n'ont pas été pris en compte.

L'identité des patientes a été recueillie grâce à la base de données du centre des hémophiles du *CHU* de Nantes complétée par une recherche personnelle dans les cahiers d'accouchement.

Les données ont été relevées dans les dossiers obstétricaux et dans les dossiers d'hématologie, grâce à une grille de recueil préalablement écrite (*annexe 4*). Elles ont été saisies dans le logiciel EPIDATA, puis analysées grâce au logiciel EPIDATA Analysis.

L'étude était une étude descriptive et comparative. Elle a décrit les grossesses des patientes *CH* et la grossesse d'une patiente hémophile. Elle a comparé les patientes en fonction du type d'hémophilie dont elles étaient porteuses, de la sévérité de ces hémophilies et en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse et lors de l'accouchement.

Les tests utilisés pour ces comparaisons ont été le test de Fisher et le test du  $\chi^2$ .

### 2. RESULTATS

#### 2.1. Population incluse dans l'étude

Au total, trente-cinq patientes ont été incluses dans l'étude. Certaines de ces patientes ont accouché plusieurs fois entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2009.

Le nombre maximum de grossesses étudiées pour une seule patiente était de quatre. Vingt et une femmes ont accouché une seule fois dans la période de l'étude, dix femmes deux fois, trois femmes trois fois et une femme quatre fois. Le nombre total de grossesses était de cinquante-quatre.

Trente-quatre patientes étaient *CH*, une patiente était hémophile.

Deux des grossesses étaient des grossesses gémellaires, toutes deux monochoriales biamniotiques.

Les cinquante-quatre grossesses représentent la naissance de cinquante-cinq enfants nés vivants. Une grossesse s'est terminée par une mort fœtale in-utéro (*MFIU*), diagnostiquée à 22 SA et 4j, à l'échographie du second trimestre. Elle datait de 4 jours.

La patiente, CHB, avait un taux de facteur abaissé à 49 % au moment de l'accouchement, identique à celui en dehors de la grossesse. Son ratio de TCA était normal à 1,09. Un protocole a été fourni par les hématologues : aucune conduite à tenir particulière n'était demandée. Le taux de facteur n'a pas permis à la patiente d'avoir une anesthésie péridurale (APD). Mais elle a bénéficié d'une anesthésie par pompe morphinique (ULTIVA®). La patiente a expulsé à 22 SA et 6 j un fœtus de 425g après avoir reçu un comprimé de myféquine (RU®) et quatre comprimés de myfépristone (CYTOTEC®). L'autopsie réalisée n'a retrouvée aucune cause pour la MFIU. Le fœtus, de sexe masculin, n'était pas hémophile.

## 2.2. Etude descriptive des CH

### 2.2.1. Etude descriptive des patientes

#### - Population des CH

Tableau 1 : description de la population de l'étude des CH

| Variables   | CH<br>n = 34                   |
|---|--------------------------------|
| CHA   | 28 (82,4%)                     |
| CHB   | 6 (17,6%)                      |
| Facteur anti-hémophilique de la patiente avant la grossesse<br>(n = 31) | 54,68 ± 29,03<br>(7,0 - 135,0) |
| Ratio du TCA avant la grossesse<br>(n = 29)                             | 1,23 ± 0,153<br>(1,0 - 1,59)   |
| Nombre de patientes en fonction de leur taux de facteur                 |                                |
| 1. Facteur < 50%  | 16 (47,1%)                     |
| 2. Facteur > 50%  | 15 (44,1%)                     |
| 3. Taux inconnu   | 3 (8,8%)                       |

#### - Type d'hémophilie

Vingt-huit patientes (82,4%) étaient CHA et six patientes (17,6%) CHB. Il y avait significativement plus de CHA que de CHB. ( $p < 0,05$ )

#### - Bilan hors grossesse

##### - Facteur anti-hémophilique

Le taux de facteur des patientes était en moyenne de 54,68%.

Sur les trente-cinq patientes de notre étude, le taux de facteur de trois patientes n'a pas été retrouvé : il s'agit de patientes dont le statut était inconnu avant leur grossesse et qui n'ont pas eu de consultation d'hématologie après leur accouchement. Elles sont toutes les trois CH obligatoires.

##### - Ratio du TCA

Les patientes avaient en moyenne un ratio du TCA augmenté à 1,23.

Cinq TCA ne sont pas connus en dehors de la grossesse. Ces cinq données manquantes sont soit des patientes qui n'ont pas eu de bilan hors grossesse, soit des patientes dont le bilan n'a pu être retrouvé.

- Suivi hématologique des CH

Tableau 2 : description du suivi hématologique des CH

| Variables   | CH<br>(n = 34)                 |
|---|--------------------------------|
| Patientes connues avant la première grossesse étudiée   | 28 (82,4%)                     |
| Carte de CH   | 19 (55,9%)                     |
| Suivi chez l'hématologue en dehors de la grossesse      |                                |
| 1. Patientes non connues, aucune consultation           | 6 (17,6%)                      |
| 2. Consultation au diagnostic, sans suivi               | 17 (50,0%)                     |
| 3. Suivi régulier, moins d'une fois par an              | 10 (29,4%)                     |
| 4. Suivi régulier, une fois par an                      | 1 (2,9%)                       |
| Signes cliniques  | 20 (58,82%)                    |
| 1. Hématomes  | 3 (8,8%)                       |
| 2. Hémarthroses   | 1 (2,9%)                       |
| 3. Epistaxis  | 8 (23,5%)                      |
| 4. Ménorragies  | 12 (35,3%)                     |
| 5. Métrorragies   | 8 (23,5%)                      |
| 6. Ecchymoses   | 9 (26,5%)                      |
| 7. Gingivorragies                                       | 7 (20,6%)                      |
| 8. Saignements  | 6 (17,6%)                      |
| Patientes ayant déjà reçu des traitements hémostatiques | 7 (20,6%)                      |
| Quels traitements ?                                     |                                |
| 1. EXACYL®  | 3 (37,5%)                      |
| 2. MINIRIN®   | 2 (25,0%)                      |
| 3. Plusieurs traitements                                | 2 (25,0%)                      |
| CHA ayant eu une épreuve à la desmopressine (nA = 28)   | 15 (53,5%)                     |
| Taux de facteur des 15 CHA ayant eu une épreuve         | 39,07 ± 11,22<br>(21,0 - 74,0) |
| Epreuve à la Desmopressine positive                     | 13 (86,7%)                     |

- Consultation

Une seule patiente consultait une fois par an. Cette patiente était CHA et son taux de FVIII était de 36%. Elle consultait annuellement à cause d'une autre pathologie de la coagulation. Cette patiente avait une thrombopathie constitutionnelle Aspirin Like.

Une seconde patiente avait une thrombopathie constitutionnelle Aspirin Like. Elle était CHA et son taux de FVIII était de 51%. Elle consultait régulièrement mais moins d'une fois par an.

- Traitements

Sept patientes ont déjà reçu un traitement en lien avec leur déficit en facteur anti-hémophilique.

- EXACYL®

Deux des patientes traitées par EXACYL® étaient CHA. Leur taux de FVIII était respectivement de 21% et de 36%. Elles ont reçu de l'EXACYL® à la suite de ménométrorragies pour la première et d'épistaxis et de ménorragies pour la seconde.

La troisième patiente était CHB et son taux de FIX était de 31%. Elle a été traitée par EXACYL® pour gingivorragies persistantes au brossage.

- MINIRIN®

Deux patientes ont été traitées par MINIRIN® au cours de leur grossesse précédente.

La première patiente en a reçu suite à une épisiotomie hémorragique lors de son premier

accouchement, qui n'est pas inclus dans l'étude. Son taux de FVIII était de 37% en dehors de la grossesse. Il était inconnu au moment de son accouchement. L'épisiotomie a également nécessité un méchage hémostatique. Aucune complication n'a eu lieu par la suite. Les mèches ont été retirées à 48 heures du post-partum.

La seconde patiente a reçu du MINRIN® dans le post-partum immédiat de son premier accouchement, qui ne fait pas partie de l'étude. Il s'agit de la seconde patiente qui avait une thrombopathie constitutionnelle Aspirin Like. Son taux de FVIII était inconnu au moment de son accouchement. Elle a souffert d'un thrombus vaginal sur une déchirure périnéale simple. Cette complication a nécessité le passage au bloc opératoire de la patiente, à deux reprises. Elle a reçu du MINRIN® mais elle n'a pas répondu au traitement. Elle n'avait pas eu d'épreuve à la desmopressine. La patiente a également reçu des plaquettes et elle a secondairement développé des anticorps anti-HLA.

Pour son deuxième accouchement, les hématologues ont demandé à ce que la patiente soit transfusée avec des concentrés plaquettaires phénotypés dès le début du travail. La patiente a donc été déclenchée afin que le centre de transfusion ait à disposition les concentrés.

#### - Plusieurs traitements

Deux patientes ont reçu plusieurs traitements.

La première a reçu une prophylaxie par BENEFIX® lors d'une intervention chirurgicale et a été traitée par EXACYL® pour des épistaxis répétées. Elle était CHB sévère et son taux de FIX était de 7%.

La seconde patiente est CHA et son taux de FVIII était de 42%. Elle a été traitée par EXACYL® suite à des métrorragies abondantes sous dispositif intra-utérin à base de microprogestatifs (MIRENA®). Elle a également été traitée par KOGENATE®, facteur VIII recombinant, pour une hémorragie de la délivrance (HD) lors de son premier accouchement, non incluse dans notre étude. Elle a fait cette hémorragie suite à la fabrication d'autoanticorps antiVIII, abaissant son taux de facteur à 16%. Cette hémophilie acquise s'est rajoutée à son hémophilie héréditaire. Les suites ont été simples, les anticorps n'ont pas été retrouvés.

#### - Famille des patientes

Tableau 3 : description des familles des CH

| Variables   | CH<br>n = 34                   |
|---|--------------------------------|
| Famille connue avant la première grossesse étudiée  | 30 (88,2%)                     |
| Facteur anti-hémophilique de la famille<br>(n = 30) | 10,16 ± 9,92<br>(< 1,0 - 32,0) |
| Sévérité de l'hémophilie de la famille (n = 30)     |                                |
| 1. Mineure  | 18 (52,9%)                     |
| 2. Modérée  | 9 (26,5%)                      |
| 3. Sévère   | 7 (20,6%)                      |
| Mutation identifiée                                 | 14 (41,2%)                     |

#### - Sévérité des hémophilies

Dix-huit patientes étaient conductrices d'une hémophilie mineure, neuf patientes d'une hémophilie modérée, et sept d'une hémophilie sévère.

#### - Etude génétique

Quatorze mutations ont été identifiées suite à des recherches génétiques. Il y avait deux inversions de l'intron 22, une inversion de l'intron 1, toutes les trois responsables d'une

hémophilie sévère, six mutations faux sens, trois mutations non sens.

Deux mutations n'ont pas été retrouvées dans les dossiers.

- Les antécédents obstétricaux

Tableau 4 : description des antécédents obstétricaux des CH

| Variables                                  | Conductrices<br>n = 34 |
|--|------------------------|
| Gestité à la première grossesse étudiée    |                        |
| 1. Nulligeste                              | 13 (38,2%)             |
| 2. Primigeste                              | 14 (41,2%)             |
| 3. Deuxième geste                          | 5 (14,7%)              |
| 4. Troisième geste                         | 2 (5,9%)               |
| Parité à la première grossesse étudiée     |                        |
| 1. Nullipare                               | 18 (52,9%)             |
| 2. Primipare                               | 10 (29,4%)             |
| 3. Deuxième pare                           | 4 (11,8%)              |
| 4. Troisième pare                          | 2 (5,9%)               |
| Fausse Couche Spontanée (FCS)              | 5 (14,7%)              |
| Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) | 3 (8,8%)               |
| Interruption Médicale de Grossesse (IMG)   | 1 (2,9%)               |

- FCS

Cinq patientes ont subi une FCS. Le terme moyen de ces FCS étaient de 8 SA et 2 j. Une FCS a nécessité un curetage à 13 SA.

Dans un cas, un protocole a été demandé aux hématologues. La patiente, CHA, avait un taux de FVIII à 32 %. La FCS a eu lieu à 10 SA et 2 j. Les hématologues ont demandé à ce que la patiente soit être traitée par MINIRIN®. La patiente n'a pas été hospitalisée.

Aucune complication n'a été répertoriée. Aucune patiente n'a été hospitalisée.

- IVG

Quatre femmes ont eu recours à l'IVG. Le terme moyen de l'IVG était de 8 SA et 5 j.

Deux patientes ont eu recours à la méthode médicamenteuse, les deux autres ont eu une aspiration sous anesthésie locale.

Un protocole a été donné par les hématologues. Il concernait l'IVG d'une patiente CHA ayant un taux de FVIII à 38 %. L'IVG a eu lieu par aspiration au terme de 11 SA et 1 j. La patiente a été traitée par MINIRIN® et a été hospitalisée 24 heures comme le demandait le protocole.

- IMG

Une patiente a fait la demande d'une IMG suite au diagnostic anténatal (DAN) par biopsie de trophoblaste de l'hémophilie de son enfant.

Cette patiente conductrice d'hémophilie A sévère avait déjà un fils hémophile avec inhibiteur de type fort. Son statut de CH a été diagnostiqué suite à la naissance de son premier enfant. Son taux de FVIII était à 66 %. Une recherche génétique avait été effectuée retrouvant une inversion dans l'intron 1 du gène.

L'interruption médicale de grossesse a eu lieu 17 SA et 5 j, 48 heures après la prise de RU® per os et l'introduction intravaginale de CYTOTEC®. L'expulsion n'étant pas complète : une aspiration, sous anesthésie générale, a été réalisée. Les hématologues n'ont demandé aucune prise en charge particulière.

- Autres antécédents

Six patientes avaient des antécédents médicaux.

L'une d'entre elles avait une hépatite C depuis 1979. La patiente a reçu une transfusion sanguine dans les suites opératoires d'une appendicite en 1979. Sa charge virale s'est négativée après traitement en 2001.

Une patiente avait une maladie de Rendu Osler provoquant entre autre des épistaxis. Cette patiente, CHA mineure, avait un taux de FVIII abaissé à 25% aggravant l'abondance des saignements.

## 2.2.2. Etude descriptive des grossesses

Le mot « cas » fera référence à une grossesse pendant le reste de l'étude.

- Grossesses incluses dans l'étude

Cinquante-trois des grossesses étaient des grossesses spontanées (98,1%). Une grossesse a été obtenue par stimulation ovarienne et insémination avec sperme de conjoint. La cause de l'infécondité n'a pas été retrouvée. Il s'agissait du 8<sup>ème</sup> cycle de stimulation de la patiente et de sa première insémination. La patiente était CHB modérée et son taux de FIX était de 31%. Elle a eu une consultation avec les hématologues avant l'insémination. Un protocole lui a été prescrit. La patiente a été mise sous BENEFIX® 3000 UI avant l'insémination. Elle a été hospitalisée 48 heures après pour métrorragies inexplicables de faible abondance. Son taux de FIX était supérieur à 50%, elle n'a donc reçu aucun traitement.

- Prise en charge préconceptionnelle

Il y a eu une consultation préconceptionnelle avec le médecin traitant ou le gynécologue pour quatorze des grossesses de l'étude. Il n'y en pas eu pour vingt-neuf des grossesses. Nous n'avons pas de données pour dix grossesses.

Aucune consultation préconceptionnelle n'a été faite par une sage-femme.

Il y a eu une consultation avec l'hématologue avant la grossesse pour neuf des grossesses de l'étude. Cette consultation a permis aux hématologues d'expliquer le risque de transmission de la maladie, la prise en charge de la grossesse et de l'accouchement ainsi que les possibilités de DAN.

- Description de la grossesse et de sa prise en charge

Tableau 5 : description des grossesses des CH et de leur prise en charge

| Variables  | Grossesses<br>(n = 53)           |
|--|----------------------------------|
| Age (années)   | 29,48 ± 4,79<br>(19,0 - 40,0)    |
| Suivi 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> trimestres |                                  |
| 1. Médecin traitant                                  | 18 (34%)                         |
| 2. Gynécologue de ville                              | 12 (22,6%)                       |
| 3. Gynécologue du CHU                                | 23 (43,4%)                       |
| Suivi 3 <sup>ème</sup> trimestre (%) (sans MFIU)     |                                  |
| 1. Gynécologue CHU                                   | 41 (77,4%)                       |
| 2. Sage-femme CHU                                    | 12 (22,6%)                       |
| Hématologue pendant grossesse. (%)                   | 25 (47,2)                        |
| Terme 1 <sup>ère</sup> consultation (SA)<br>(n = 25) | 26,68 ± 8,84<br>(6,14 - 37,71)   |
| Terme 2 <sup>ème</sup> consultation (SA) (n = 2)     | 35,14 ± 0,0                      |
| Protocole (%)  | 46 (86,8%)                       |
| Terme du protocole (SA)<br>(n = 46)                  | 27,99 ± 8,18<br>(6,14 - 38,14)   |
| Taux de facteur pendant la grossesse                 |                                  |
| - Au 1 <sup>er</sup> trimestre (n = 9)               | 68,67 ± 29,94<br>(34,0 - 136,0)  |
| Différence avec le début de la grossesse             | +19,11 ± 31,53<br>(-2,0 +97,0)   |
| p  | 0,10648                          |
| - Au 2 <sup>ème</sup> trimestre (n = 17)             | 74,56 ± 35,53<br>(11,0 - 143,0)  |
| <b>Différence avec le début de la grossesse</b>      | +18,81 ± 17,34<br>(-1,0 +53,0)   |
| <b>p</b>   | <b>0,00058</b>                   |
| - Au 3 <sup>ème</sup> trimestre (n = 49)             | 106,16 ± 62,49<br>(13,0 - 300,0) |
| <b>Différence avec le début de la grossesse</b>      | + 62,55 ± 54,50<br>(+6,0 +227,0) |
| <b>p</b>   | <b>0,00000</b>                   |
| Traitement anti-hémophilique pendant la grossesse    | 1 (1,9%)                         |
| Grossesse physiologique (%) (sans MFIU)              | 33 (62,2%)                       |
| DAN proposé  | 19 (35,8%)                       |
| raison de la proposition du DAN                      |                                  |
| - Hémophilie   | 14 (73,8%)                       |
| - Malformation fœtale                                | 2 (10,6%)                        |
| - Marqueurs sériques                                 | 1 (5,2%)                         |
| - Hémophilie et âge maternel                         | 1 (5,2%)                         |
| - Hémophilie et Rendu Osler                          | 1 (5,2%)                         |
| DAN souhaité   | 5 (9,4%)                         |
| DAN fait   | 5 (9,4%)                         |
| Terme du DAN   | 20,97 ± 9,03<br>(13,0 - 34,0)    |

- Consultations pendant la grossesse

Il y a eu au moins une consultation avec un hématologue dans 47,2% des grossesses. Dans deux cas, il y a eu deux consultations.

Dans l'un des deux cas, la patiente, CHA avec un taux de FVIII à 73%, n'était pas connue par le centre des hémophiles avant sa grossesse. Elle est venue consulter la première fois pour se faire connaître et la seconde fois pour que les hématologues puissent réaliser le protocole de l'accouchement.

Dans l'autre cas, la patiente était CHB et son taux de FIX était de 7%. Elle a consulté deux fois à la demande des hématologues en raison de son taux de facteur en dehors de la grossesse. Ils préféraient que la patiente soit vue plusieurs fois pour indiquer la bonne conduite à tenir de l'accouchement.

#### - Taux de facteur pendant la grossesse

Le taux de facteur a été mesuré neuf fois au premier trimestre de la grossesse, dix-sept fois au second et quarante-neuf fois au troisième. La différence du taux de facteur en dehors et pendant la grossesse a été calculée seulement pour les patientes qui ont eu leur taux de facteur mesuré pendant la grossesse. Le taux de facteur en dehors de la grossesse n'est donc pas le même que celui donné au chapitre « 2.2.1 Etude descriptive des patientes, population des CH » page 17. Il sera différent à chaque calcul, mais il sera précisé à chaque fois. Dans le reste de l'étude, la comparaison des taux de facteur pendant la grossesse ou le jour de l'accouchement au taux de facteur en dehors de la grossesse sera calculé seulement pour les patientes dont chaque taux du calcul est connu.

Le taux de facteur augmente pendant la grossesse. Mais son augmentation n'est significative qu'à partir du deuxième trimestre : 55,75% contre 74,56%.

#### - Traitements anti-hémophiliques pendant la grossesse

Dans un cas, une patiente a été traitée par BENEFIX® pour une hémarthrose à 38 SA. Elle a reçu 4000 UI le premier jour et 3000 UI le jour suivant. Cette patiente était CHB sévère et son taux de FIX était de 7%.

#### - Déroulement des grossesses

Trente-quatre grossesses étaient des grossesses physiologiques. Il y a eu deux cas de métrorragies.

Dans l'un des cas, la patiente avait un placenta recouvrant. Elle était CHA modérée. Aucun taux de facteur n'a été retrouvé ni avant ni pendant la grossesse. Son premier épisode de saignement a eu lieu à 29 SA. Les saignements ne se sont pas répétés pendant son séjour en grossesse pathologique. Elle est restée hospitalisée deux semaines. Elle a été césarisée en urgence au deuxième épisode de saignement à 33 SA et 1 jour.

Dans l'autre cas, il s'agit de métrorragies inexplicables à 33 SA chez une CHA avec un taux de FVIII à 61% avant la grossesse. Elle est restée sous surveillance 48 heures. Elle n'a reçu aucun traitement. La grossesse s'est déroulée normalement par la suite.

#### - DAN

Cinq patientes ont eut recours au DAN pour l'une de leur grossesse dont trois pour hémophilie. Ces trois patientes étaient CH sévères. Mais l'hémophilie a été recherchée à chaque DAN.

Dans deux cas, il a été réalisé pour « hémophilie sévère ». Les patientes étaient CHA. Une d'elles souhaitait savoir si son fils était atteint mais ne souhaitait pas d'IMG. La seconde souhaitait une IMG si son fils était hémophile. Elles ont tout d'abord bénéficié d'une échographie pour déterminer le sexe fœtal respectivement à 13 SA et à 10 SA et 5 j. Les biopsies de trophoblaste ont été réalisées à 13 SA et 6 j et 11 SA. Les deux fœtus étaient indemnes de l'hémophilie.

Dans un troisième cas, la patiente a eu une biopsie de trophoblaste à 13 SA pour âge



maternel et hémophilie. Son fils n'était pas atteint par l'hémophilie. Son caryotype était normal.

Dans un autre cas, la patiente a eu une amniocentèse pour marqueurs sériques élevés. La patiente souhaitait que le DAN soit réalisé en fin de grossesse à cause du risque de FCS. Il a été pratiqué à 34 SA. Le caryotype était normal. L'enfant n'était pas porteur de l'hémophilie familiale.

Dans le dernier cas, la patiente a eu une amniocentèse pour malformation cardiaque, rétrognatisme et protusion de la langue à 26 SA et 3j. Le caryotype était normal. L'enfant est décédé à J12 d'une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire après avoir été opéré d'une coartation aortique. Il n'était pas hémophile.

- Description de l'accouchement et de sa prise en charge

Tableau 6 : description de l'accouchement des CH

| Variables  | Accouchements<br>(n = 53)        |
|--|----------------------------------|
| Terme (SA)<br>(sans MFIU)  | 39,22 ± 1,97<br>(31,29 - 41,43)  |
| Présentation (%) (sans MFIU)   |                                  |
| 1. céphalique  | 51 (98,1%)                       |
| 2. siège décomplété  | 1 (1,9%)                         |
| Bilan à l'entrée en salle de travail   |                                  |
| 1. Hémoglobine (g/dL)  | 12,16 ± 1,21<br>(9,50 - 15,00)   |
| 2. Plaquettes (G/l)  | 209,9 ± 601,2<br>(80,0 - 445,0)  |
| 3. Facteur (%)   | 115,67 ± 70,66<br>(13,0 - 300,0) |
| <b>Différence avec le taux de facteur en dehors de la grossesse</b>            | + 74,61 ± 62,12<br>(6,0 - 227,0) |
| <b>p</b>   | <b>0,00009</b>                   |
| 4. Ratio du TCA  | 1,11 ± 0,103<br>(0,940 - 1,50)   |
| Mise en travail (%) (sans MFIU)  |                                  |
| 1. Spontanée   | 33 (63,5%)                       |
| 2. Dirigée   | 5 (9,6%)                         |
| 3. Déclenchement   | 7 (13,5%)                        |
| 4. Maturation  | 2 (3,8%)                         |
| 5. Césarienne avant travail  | 5 (9,6%)                         |
| Anomalie du rythme cardiaque fœtale (ARCF)                                     | 11 (23,4%)                       |
| 1. APD souhaitée (%)   | 33 (68,8%)                       |
| 2. APD si souhaitée (n = 33)   | 16 (48,5%)                       |
| 3. APD (n = 53)  | 16 (30,19%)                      |
| 4. Hémophilie comme cause de refus (%)   | 14 (87,5%)                       |
| 5. Autorisée par les hématologues et refusée par les anesthésistes<br>(n = 14) | 8 (57,1%)                        |
| 6. Autre anesthésie si APD refusée et souhaitée                                |                                  |
| - Non  | 11 (64,7%)                       |
| - ULTIVA® (pompe morphinique)  | 6 (35,3%)                        |
| Mode d'accouchement  |                                  |
| 1. AVB Spontanée   | 42 (80,8%)                       |
| 2. Ventouse  | 3 (5,8%)                         |
| 3. Forceps   | 1 (1,9%)                         |
| 4. Césarienne  | 6 (11,5%)                        |
| Mode d'accouchement du deuxième jumeau (n = 2)                                 |                                  |
| Césarienne   | 1 (50,0%)                        |
| Version par manœuvre interne   | 1 (50,0%)                        |
| Périnée (%) (n = 48)   |                                  |
| 1. Périnée intact  | 16 (33,33%)                      |
| 2. Déchirure simple  | 19 (39,58%)                      |
| 3. Episiotomie   | 13 (27,08%)                      |
| Traitement anti-hémophilique pendant l'accouchement                            | 1 (1,8%)                         |
| Respect du protocole du traitement   | 41 (95,3%)                       |
| Durée des efforts expulsifs (n = 48)   | 18,78 ± 12,20<br>(8,0 - 45,0)    |

#### - Présentation fœtale

Une patiente a été césarisée à 39 SA pour présentation du siège décomplété. La Version par Manœuvre Externe (VME) avait échoué auparavant. La patiente était CHA mineure. Son taux de FVIII était de 31% en dehors de la grossesse et de 94% le jour de la césarienne. La patiente étant CH, la voie basse n'a pas été accordée. La patiente a eu une consultation avec un hématologue après la VME. Le protocole ne donnait aucune conduite à tenir particulière. Les hématologues demandaient juste à être informés en cas de saignements anormaux.

#### - Bilan lors de l'entrée en salle de naissance.

Le taux de facteur des CH n'est connu que pour dix-huit grossesses. Pour ces dix-huit grossesses, il est significativement plus élevé qu'en dehors de la grossesse : 115,67% contre 41,06%.

#### - Mise en travail

Dans notre étude, il y a eu cinq césariennes avant travail.

Trois ont été programmées. L'une d'elles a été réalisée pour antécédent de fistule rectovaginale lors du premier accouchement. Les deux autres césariennes concernent la patiente qui avait la maladie de Rendu Osler et la présentation du siège.

Deux césariennes ont été réalisées en urgence.

Une césarienne a été faite pour stéatose hépatique aigue gravidique (SHAG) à 40 SA et 3 j. La patiente était surveillée depuis 39 SA et 6 j pour une cholestase. A 40 SA et 3j, le bilan sanguin retrouvait une défibrination avec une coagulation intra-vasculaire disséminée et une insuffisance rénale aigue (IRA). La patiente a fait une HD avec une atonie utérine. Ces complications ont nécessité un traitement par NALADOR® et une transfusion de neuf culots globulaires, de dix plasmas frais congelés et d'un concentré plaquettaire. La patiente a été hospitalisée six jours en réanimation adulte puis huit jours en service de néphrologie pour son IRA. A la visite post-natale le bilan de coagulation et le bilan hépatique de la patiente étaient normaux. La patiente était CHA et son taux de FVIII n'était pas connu le jour de la césarienne. Il était de 130% en dehors de la grossesse.

La seconde césarienne réalisée en urgence concerne la patiente avec le placenta prævia.

La césarienne programmée pour présentation du siège a été réalisée sous rachianesthésie, les quatre autres césariennes sous anesthésie générale (AG).

L'hémophilie est la cause du refus d'une rachianesthésie chez une patiente dont le taux de facteur était de 94% le jour de la césarienne et le ratio du TCA de 1,16.

#### - APD

Dans 68,8% des accouchements, les patientes souhaitaient une APD. 48,8% ont pu en avoir une. Lorsque l'APD était refusée, le caractère de CH était la cause du refus dans 87,5% des cas. Les hématologues avaient autorisé l'APD à 57,1% de ces patientes. 35,3% d'entre elles ont pu avoir une autre anesthésie : l'ULTIVA®.

#### - Mode d'accouchement

Deux césariennes ont été réalisées en urgence pendant le travail.

Une patiente a été césarisée pour rythme cardiaque fœtal sinusoidal et stagnation de la dilatation à huit centimètres. La patiente était sous ULTIVA® pendant le travail, la césarienne a eu lieu sous AG.

Pendant l'accouchement d'une des deux grossesses gémellaires, une césarienne en urgence a été réalisée après la naissance du premier jumeau sur une procdence placentaire avant l'engagement du deuxième jumeau.

Pour la seconde grossesse gémellaire, le premier jumeau est né spontanément par voie basse, le deuxième jumeau est né grâce à une version par manœuvre interne.

- Traitement anti-hémophilique

Une patiente a eu un traitement anti-hémophilique lors de son accouchement. Elle a été traitée par BENEFIX® 3000 UI à l'entrée en salle de naissance en respectant le protocole donné par les hématologues, puis huit heures après elle a reçu 2500 UI. Il s'agit de la patiente, CHB, déjà traité pendant sa grossesse. Son taux de FIX était de 13% le jour de l'accouchement. Elle n'a souffert d'aucune complication hémorragique.

A son deuxième accouchement la patiente n'a pu recevoir le traitement indiqué dans le protocole car elle a accouché quinze minutes après être arrivée à la maternité. Son taux de FIX était de 13%. La sage-femme de salle de naissance a contacté les hématologues qui lui ont donné une conduite à tenir. La patiente a reçu 3000 UI de BENEFIX® à la délivrance. Il n'y a eu aucune complication hémorragique.

- Description de la délivrance, du post-partum immédiat (PPI) et de leur prise en charge

Tableau 7 : description de la délivrance, du ppi et de leur prise en charge chez les CH

| Variables   | Délivrance et PPI (n = 53)          |
|---|-------------------------------------|
| Mode la délivrance  |                                     |
| - Naturelle   | 12 (22,6%)                          |
| - Dirigée   | 33 (62,3%)                          |
| - Artificielle (DA)   | 2 (3,8%)                            |
| - Manuelle  | 6 (11,6%)                           |
| Précision du temps de la délivrance dans le dossier (sauf césarienne, n = 47)   | 30 (65,2%)                          |
| Temps précis (en minutes) (sauf césarienne, n = 47)   | 9,17 ± 5,70<br>(2,0 - 30,0)         |
| Délivrance incomplète   | 1 (1,9%)                            |
| Révision utérine (RU) (sauf césarienne, n = 47)   | 4 (8,5%)                            |
| HH (saignement supérieur à 1 litre pour un accouchement voie basse et 0.5 litre pour une césarienne, dans les vingt-quatre premières heures du post-partum) | 5 (9,4%)                            |
| Précision de la quantité des saignements dans le dossier  | 9 (17%)                             |
| Quantité précise (ml)   | 872,22 ± 426,55<br>(250,0 – 1500,0) |
| Traitement dans le PPI  | 43 (81,1%)                          |
| - SYNTOCINON®   | 42 (79,2%)                          |
| - NALADOR®  | 4 (7,5%)                            |
| - MINIRIN®  | 0                                   |
| - BENEFIX®  | 2 (3,8%)                            |
| - Transfusion   | 1 (1,9%)                            |
| Temps passé en salle de naissance   | 156,70 ± 81,96<br>(10,0-540,0)      |
| Temps moyen entre deux surveillances en salle de naissance  | 27,90 ± 12,90<br>(15,0-65,0)        |

- Nature de la délivrance

22,6% des délivrances ont été naturelles et 62,3% dirigées.

- Temps de la délivrance

Le temps de la délivrance était précisé dans 65,2% des dossiers. Il était de 9,17 mn, soit 9 mn et 28 s.

- HD et prise en charge

La quantité des saignements était précisée dans neuf dossiers, soit 17%. Elle était en moyenne de 872,22 ml.

Il y a eu cinq HD. Toutes les patientes étaient CHA.

Une patiente a eu une DA avec une RU pour non décollement placentaire trente minutes après la naissance. Elle a fait une HD après la RU. Elle a été traitée par SYNTOCINON® 5 UI en intraveineux direct (IVD) et 10 UI en intraveineux lent (IVL), puis par NALADOR®. Les pertes sanguines étaient estimées à 1,5 l, elles se sont arrêtées après le début Le FVIII de la patiente était de 27% en dehors de la grossesse et de 117 % le jour de l'accouchement. Les hématologues avaient donné un protocole indiquant que si la patiente saignait elle devait être traitée par MINIRIN®, mais il n'a pas été respecté.

La seconde HD a nécessité une RU, ramenant des caillots, et l'injection de 10 UI de SYNTOCINON® IVD et de 10 UI IVL. La patiente a perdu 1 l de sang. Le taux de FVIII de la patiente était de 68% en dehors de la grossesse, son ratio de TCA de 1,12. Les hématologues n'ont pas été prévenus de la grossesse. Le taux de FVIII de la patiente le jour de l'accouchement n'était pas connu, son ratio de TCA était de 1,03.

Les trois autres HD concernaient les patientes césarisées pour SHAG, placenta prævia et rétraction de col sur le deuxième jumeau. Elles ont toutes les trois souffert d'une atonie utérine. Elles ont perdu respectivement 1,2 l, 1,1 l et 1,2 litre de sang. L'atonie utérine et HD ont été traitées par SYNTOCINON®, NALADOR® puis plicature utérine pour les deux premières patientes. L'HD de la troisième patiente n'a pas nécessité de geste chirurgical : elle a été traitée par SYNTOCINON® et NALADOR®. Aucune des trois patientes n'a eu de consultation avec un hématologue pendant la grossesse. Les hématologues ont été mis au courant de la grossesse de la patiente césarisée pour SHAG, CH sévère. Les deux autres patientes étaient CH modérée et sévère. Les trois patientes avaient des taux de FVIII normaux en dehors de la grossesse.

- Description du post-partum secondaire (PPS) et de sa prise en charge

Tableau 8 : description du PPS et de sa prise en charge chez les CH

| Variables  | PPS durant l'hospitalisation (n = 53)                               |
|--|---|
| Durée d'hospitalisation (sans MFIU) (en jours)   | 4,79 ± 2,26<br>(3,0-14,0)   |
| Facteur anti-hémophilique dans le post-partum<br>- Le 1 <sup>er</sup> jour (n = 4)             | 126,50 ± 7,23<br>(120,0 - 135,0)                                    |
| Différence par rapport au jour de l'accouchement (n = 3)<br>- Le 2 <sup>ème</sup> jour (n = 4) | + 6,33 ± 11,06<br>(-4,0 +18,0)<br>144,25 ± 111,38<br>(36,0 - 300,0) |
| Différence par rapport au jour de l'accouchement (n = 2)<br>- Le 3 <sup>ème</sup> jour (n = 2) | +13,0 ± 18,38<br>(0,0 + 26,0)<br>154,50 ± 44,55<br>(123,0 - 186,0)  |
| Différence par rapport au jour de l'accouchement<br>- Le 4 <sup>ème</sup> jour                 | Pas de données<br>Pas de données                                    |
| Traitements anti-hémophiliques<br>Durée  | 2 (3,8%)<br>10,0 ± 4,24<br>(7,0 - 13,0)                             |
| Traitements contre l'anémie<br>TARDYFERON®<br>FUMAFER®, SPECIAFOLDINE®, LAROSCORBINE®          | 8 (15,1%)<br>5 (9,4%)   |
| Allaitement à la naissance (sans MFIU)   | 30 (57,7%)  |

- Durée de l'hospitalisation

La durée d'hospitalisation était de 4,79 jours. La plus courte était de trois jours et la plus longue de quatorze jours. La patiente restée hospitalisée quatorze jours est la patiente césarisée pour SHAG.

- Traitements du PPS

- Traitements anti-hémophiliques

Une patiente a été traitée par BENEFIX® lors de ses deux post-partum durant ses hospitalisations. Il s'agit de la patiente CHB avec un taux de FIX à 7% en dehors de la grossesse.

A la suite de son premier accouchement, la patiente a reçu deux doses de 3000 UI de BENEFIX® les deux premiers jours du post-partum. Puis pendant le reste de son hospitalisation la patiente a reçu une dose quotidienne de BENEFIX® 3000 UI. Le septième jour la patiente a perdu des caillots. Les hématologues ont demandé qu'elle reçoive une seconde dose de BENEFIX® 3000 UI ce jour là. La patiente est restée hospitalisée treize jours. Son traitement par BENEFIX® a été arrêté au douzième jour. La patiente a eu un bilan de coagulation quotidiennement.

- Description du PPS après l'hospitalisation

Tableau 9 : description du PPS après hospitalisation et de sa prise en charge chez les CH

| <b>Variables</b>               | <b>PPS après hospitalisation<br/>(n = 53)</b> |
|--------------------------------|---|
| Retour de couches (n = 34)     |   |
| 1. Physiologique               | 30 (93,8)                                     |
| 2. Complications hémorragiques | 4 (12,5%)                                     |
| Visite postnatale (n = 26)     |   |
| 1. Gynécologue du CHU          | 25 (47,2%)                                    |
| 2. Sage femme du CHU           | 1 (1,9%)                                      |
| Hématologue en postnatal       | 13 (24,15%)                                   |

- Retour de couches pathologiques

Quatre patientes ont eu des retours de couches hémorragiques. Elles n'ont reçu aucun traitement. Ce calcul est sujet à caution étant basé uniquement sur les dires des patientes.

- Description du nouveau-né et de sa prise en charge néonatale (sans MFIU)

Tableau 10 : description de la période néonatale et de sa prise en charge des nouveau-nés des CH

| Variables   | Nouveau-nés<br>(n = 54)             |
|---|-------------------------------------|
| Poids (g)   | 3271,30 ± 604,8<br>1540,0 - 4720,0) |
| Sexe - Fille  | 28 (51,9%)                          |
| - Garçon  | 26 (48,1%)                          |
| APGAR - à 1 minute  | 9,72 ± 0,899                        |
| - à 5 minutes   | (5,0 – 10)<br>10                    |
| Bosse SéroSanguine (BSS) à la naissance                     | 4 (7,4%)                            |
| Céphalhématome à la naissance                               | 1 (1,9%)                            |
| BSS au troisième jour                                       | 2 (3,8%)                            |
| Céphalhématome au troisième jour                            | 1 (1,9%)                            |
| Dépistage   | 32 (59,2%)                          |
| Mode : DAN  | 5 (15,6%)                           |
| (n = 32) au cordon  | 13 (40,6%)                          |
| test de dépistage de J3                                     | 8 (25%)                             |
| bilan sanguin   | 6 (18,8%)                           |
| Respect protocole diagnostic (n = 46)                       | 37 (80,4%)                          |
| Enfants hémophiles  | 11 (34,4%)                          |
| Enfants non atteints  | 17 (53,1%)                          |
| Diagnostic douteux  | 4 (12,5%)                           |
| 1. Facteur anti-hémophilique des nouveau-nés hémophiles     | 13,09 ± 17,25<br>(0 - 43,0)         |
| 2. Ratio TCA des nouveau-nés hémophiles                     | 3,94 ± 2,03<br>(1,68 - 5,63)        |
| Consultation avec un hématologue (n = 54)                   | 20 (37%)                            |
| Traitement anti-hémophilique choisi par la famille (n = 11) |                                     |
| Aucun traitement choisi                                     | 3 (27,3%)                           |
| KOGENATE®   | 1 (9,1%)                            |
| ADVATE®   | 4 (36,4%)                           |
| REFACTO®  | 2 (18,2%)                           |
| MINIRIN®  | 1 (9,1%)                            |
| Carte d'hémophile (n = 11)                                  | 10 (90,9%)                          |
| Carnet d'hémophile (n = 11)                                 | 7 (63,4%)                           |
| Signes cliniques le premier mois de vie (n = 11)            | 8 (72,7%)                           |

- Examen clinique

Quatre nouveau-nés avaient des BSS à la naissance, deux d'entre eux l'avaient toujours à l'examen clinique du troisième jour. Ces deux nouveau-nés étaient de sexe masculin et étaient tous deux hémophiles. L'un deux était hémophile mineure et l'autre sévère. Ce dernier a eu une échographie transfontanellaire, le lendemain de sa naissance, qui ne montrait aucune complication hémorragique. Il n'avait pas subi d'extractions instrumentales.

Les deux autres BSS étaient dues à des ventouses. Les nouveau-nés étaient un garçon et une fille. Leurs mères étaient CH mineure. Il n'y a pas eu de diagnostic pour ces enfants.

Un enfant présentait un céphalhématome à la naissance, suite à une ventouse. Il persistait au troisième jour. Le nouveau-né était de sexe masculin. Sa mère était CH mineure. Il n'y a pas eu de diagnostic.



- Dépistage

Trente-deux des cinquante-quatre nouveau-nés, soit 59,2%, ont eu un dépistage à la naissance. Cinq avaient eu un DAN, vingt-sept ont eu un dépistage postnatal : treize l'ont eu au cordon, huit au moment du dépistage néonatal, et six ont eu un bilan veineux.

Onze nouveau-nés ont été diagnostiqués comme hémophiles. Dix-sept étaient indemnes de la maladie. Le diagnostic n'était pas certain pour quatre enfants.

- Signes cliniques du premier mois de vie

Huit des nouveau-nés hémophiles avaient des signes cliniques le premier mois de vie : hématomes, épistaxis et ecchymoses.

### 2.3. Etude comparative des CHA et CHB

Cette étude compare les CH en fonction de l'hémophilie : A ou B.

#### 2.3.1. Etude comparative des patientes CHA et CHB

- Population des patientes CHA et CHB

Tableau 11 : comparaison de la population des CHA et CHB

| Variables   | CHA (nA = 28)                 | CHB (nB = 6)                | p     |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-------|
| Facteur de la patiente en dehors de la grossesse (% de facteur) | 55,88 ± 29,13<br>(21,0-135,0) | 48,40 ± 30,92<br>(7,0-85,0) | 0,606 |
| Ratio du TCA de la patiente en dehors de la grossesse           | 1,24 ± 0,161<br>(1,0-1,59)    | 1,20 ± 0,112<br>(1,09-1,34) | 0,606 |
| Nombre de patientes en fonction de leur taux de facteur         |                               |                             | NC    |

Aucune donnée n'est significative

- Suivi hématologique des patientes CHA et CHB

Tableau 12 : comparaison du suivi hématologiques des CHA et CHB

| Variables                | CHA (nA = 28) | CHB (nB = 6) | P      |
|--------------------------|---------------|--------------|--------|
| Patientes connue (%)     | 85,7          | 66,7         | 0,2814 |
| Carte de CH (%)          | 53,6          | 66,7         | 0,6722 |
| Suivi chez l'hématologue |               |              | NC     |
| Signes cliniques (%)     | 52,4          | 47,6         | 0,8843 |
| 1. Hématomes             | 7,1           | 16,1         | 0,4525 |
| 2. Hémarthroses          | 3,6           | 0,0          | 1,0000 |
| 3. Epistaxis             | 25,0          | 16,7         | 1,0000 |
| 4. Ménorragies           | 39,3          | 16,7         | 0,3891 |
| 5. Métorragies           | 28,6          | 0,0          | 0,2975 |
| 6. Ecchymoses            | 28,6          | 16,7         | 1,0000 |
| 7. Gingivorragies        | 21,4          | 16,7         | 1,0000 |
| 8. Saignement            | 14,3          | 33,3         | 0,2814 |

Aucune donnée n'est significative

- Famille des CHA et CHB

Tableau 13 : comparaison des familles des CHA et CHB

| <b>Variabiles</b>   | <b>CHA (nA = 28)</b>        | <b>CHB (nB = 6)</b>       | <b>p</b> |
|---|-----------------------------|---------------------------|----------|
| Famille connue (%)  | 85,7                        | 100                       | 1,0000   |
| Facteur anti-hémophilique dans la famille (% de facteur) (nA = 22) (nB=6) | 11,56 ± 10,32<br>(0,0-32,0) | 4,33 ± 5,35<br>(0,0-15,0) | 0,110    |
| Sévérité (%)  |                             |                           | NC       |
| Mutation identifiée   | 42,9                        | 33,3                      | 1,0000   |

Aucune donnée n'est significative.

### 2.3.2. Etude comparative des grossesses des CHA et des CHB

- Prise en charge préconceptionnelle

Tableau 14 : comparaison de la prise en charge préconceptionnelle chez les CHA et chez les CHB

| <b>Variabiles</b>                                     | <b>CHA (nA = 42)</b> | <b>CHB (nB = 12)</b> | <b>p</b> |
|---|----------------------|----------------------|----------|
| Consultation préconceptionnelle (%)                   |                      |                      | NC       |
| Consultation avec hématologue en préconceptionnel (%) | 16,7                 | 18,2                 | 1,0000   |

Aucune donnée n'est significative.

- Comparaison des grossesses et de leur prise en charge

Tableau 15 : comparaison des grossesses et de leur prise en charge entre les CHA et CHB

| Variables  | CHA (nA = 42)  | CHB (nB = 12)   | p              |
|--|--|---|----------------|
| Hématologue pendant la grossesse (%)   | 42,9   | 63,6  | 0,3126         |
| Terme 1 <sup>ère</sup> consultation (SA) :   | 25,65 ± 9,70<br>(6,14 - 37,71)   | 29,35 ± 5,86<br>(18,71 - 35,29)   | 0,561          |
| Terme 2 <sup>ème</sup> consultation (SA) :   |  |   | NC             |
| Taux de facteur pendant la grossesse<br>- Au 1 <sup>er</sup> trimestre<br>(nA = 9)<br>Différence avec le début de la grossesse<br><b>p</b> | 68,67 ± 29,94<br>(34,0 - 136,0)<br>+19,11 ± 31,53<br>(-2,0 +97,0)<br>0,10648           | Pas de données  | NC             |
| - Au 2 <sup>ème</sup> trimestre<br>(nA = 13) et (nB = 4)<br><b>Différence avec le début de la grossesse</b><br><b>p</b>                    | 85,08 ± 27,84<br>(37,0 - 143,0)<br>+23,08 ± 17,91<br>(-1,0 +53,0)<br><b>0,00096</b>    | 43,00 ± 41,21<br>(11,0 - 99,0)<br>+ 6,0 ± 5,89<br>(0,0 - 14,0)<br>0,13429         | <b>0,0348</b>  |
| - Au 3 <sup>ème</sup> trimestre<br>(nA = 35) et (nB = 14)<br><b>Différence avec le début de la grossesse</b><br><b>p</b>                   | 127,97 ± 60,61<br>(49,0 - 300,0)<br>+81,12 ± 54,97<br>(25,0 - 227,0)<br><b>0,00000</b> | 56,73 ± 30,97<br>(13,0 - 103,0)<br>18,79 ± 5,89<br>(6,0 - 50,0)<br><b>0,00004</b> | <b>0,00009</b> |
| Traitement anti-hémophilique   | 0,0  | 9,1   | 0,2075         |
| Grossesse physiologique (%)<br>(sans MFIU)   | 61,9   | 80,0  | 0,4624         |
| DAN proposé (%)  | 31,0   | 54,5  | 0,1728         |
| Souhaité (%)   | 11,9   | 0,0   | 0,5710         |
| Fait (%)   | 11,9   | 0,0   | 0,5710         |

Le FVIII des CHA augmente significativement dès le deuxième trimestre de la grossesse : 62% contre 85,08%. Tandis que le FIX des CHB n'augmente significativement qu'à partir du troisième trimestre de la grossesse : 37,94% contre 56,73%.

Le FVIII des CHA est significativement plus élevé au second et au troisième trimestre que le FIX des CHB.

- Comparaison de l'accouchement et de sa prise en charge

Tableau 16 : comparaison de l'accouchement et de sa prise en charge entre les CHA et CHB

| Variables  | CHA (nA = 42)                    | CHB (nB = 11)                   | p             |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------|
| Bilan accouchement   |                                  |                                 |               |
| 1. Hémoglobine (g/dL)  | 12,12 ± 1,22<br>(9,50- 15,00)    | 12,35 ± 1,20<br>(10,50 - 14,10) | 0,981         |
| 2. Plaquettes (G/l)  | 209,0 ± 67,5<br>(80 - 445)       | 212,9 ± 31,2<br>(172 - 261)     | 0,853         |
| <b>3. Facteur (%)</b><br><b>(nA = 13 et nB=5)</b><br><b>Différence avec le taux de facteur en</b><br><b>dehors de la grossesse</b> | 141,77 ± 63,78<br>(62,0 - 300,0) | 47,80 ± 7,74<br>(13,0 - 100)    | <b>0,0068</b> |
| <b>p</b>   | <b>0,00006</b>                   | <b>0,00822</b>                  |               |
| 4. Ratio du TCA  | 1,11 ± 0,111<br>(0,940-1,50)     | 1,09 ± 0,0569<br>(1,0-1,16)     | 0,506         |
| APD (%)  | 40,5                             | 27,3                            | 0,4991        |
| Souhaitée (%)  | 67,6                             | 72,7                            | 1,0000        |
| Respect protocole (%)  | 85,3                             | 60,0                            | 0,1748        |
| Cause refus (%)  |                                  |                                 |               |
| - Hémophilie   | 56,3                             | 83,3                            | 0,3512        |
| - Autre  | 43,8                             | 16,7                            |               |
| Traitement anti-hémophilique pendant l'accouchement (%)  | 0,0                              | 9,1                             | 0,2075        |
| Respect du protocole (%)   | 94,1                             | 90,0                            | 0,6585        |

Le taux de facteur a été prélevé à l'accouchement pour treize CHA et cinq CHB. Le taux de FVIII des CHA était significativement plus élevé que le taux de FIX des CHB (141,77% contre 47,80%), tout comme au second et au troisième trimestre de la grossesse.

Le taux de FVIII des CHA est significativement plus élevé le jour de l'accouchement qu'en dehors de la grossesse : 141,77% contre 44,46%. Il en est de même pour le taux de FIX des CHB mais il reste inférieur à la normal : 47,80% contre 32,20%

- Comparaison de la délivrance, du PPI et de leur prise en charge

Tableau 17 : comparaison de la délivrance, du PPI et de leur prise en charge entre les CHA et les CHB

| Variables                   | CHA (nA = 42)                  | CHB (nB = 12)                   | p      |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------|
| Hémorragie de la délivrance | 5 (9,4%)                       | 0                               | 0,5710 |
| Quantité de saignements     |                                |                                 | NC     |
| Traitement                  | 81,0                           | 81,8                            | 1,0000 |
| SYNTOCINON®                 | 78,6                           | 81,8                            | 1,0000 |
| NALADOR®                    | 9,5                            | 0                               | 0,5688 |
| TRANSFUSION                 | 2,4                            | 0                               | 1,0000 |
| Temps passé en sdn          | 159,88 ± 90,97<br>(10,0-540,0) | 144,55 ± 28,24<br>(120,0-190,0) | 0,586  |

Aucune donnée n'est significative.

- Comparaison du PPS et de sa prise en charge chez les CHA et CHB

Tableau 18 : comparaison du PPS et de sa prise en charge entre les CHA et CHB

| Variables                      | CHA (nA = 42)             | CHB (nB = 12)             | p             |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
| Durée d'hospitalisation        | 4,69 ± 2,10<br>(3,0-14,0) | 4,91 ± 2,95<br>(2,0-13,0) | 0,779         |
| Traitements anti-hémophiliques | 0                         | 18,2                      | <b>0,0399</b> |
| Traitements contre l'anémie    |                           |                           | NC            |

Les CHB ont reçu un traitement anti-hémophilique pendant le travail dans 18,2% des accouchements. Tandis que les CHA n'ont reçu aucun traitement anti-hémophilique pendant le travail. La différence est significative. Elle peut être mise en relation avec la différence du taux de facteur anti-hémophilique à l'entrée en salle de naissance entre les deux groupes de patientes.

- Comparaison du PPS après l'hospitalisation

Tableau 19 : comparaison du PPS chez les CHA et les CHB après l'hospitalisation

| Variables                      | CHA (nA = 42) | CHB (nB = 12) | p      |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------|
| Retour de couches              |               |               |        |
| 1. Physiologique               | 95,8          | 87,5          | 0,4435 |
| 2. Complications hémorragiques | 12,5          | 12,5          | 1,0000 |
| Hématologue en postnatal       | 22,0          | 36,4          | 0,4350 |

Aucune donnée n'est significative.

- Comparaison de la prise en charge néonatale entre les CHA et CHB

Tableau 20 : comparaison de la prise en charge des nouveau-nés des patientes CHA et CHB

| Variables                        | Nouveau-nés « A »<br>nA = 44 | Nouveau-nés « B »<br>nB = 10 | p      |
|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| Dépistage                        | 50,0                         | 50,0                         | 1,0000 |
| Mode : DAN                       |                              |                              | NC     |
| Au cordon                        |                              |                              |        |
| Dépistage néonatal               |                              |                              |        |
| Bilan sanguin                    |                              |                              |        |
| Enfants hémophiles               |                              |                              | NC     |
| Facteur des enfants hémophiles   | 13,20 ± 18,18<br>(0 - 43,0)  | 12,0                         | 0,951  |
| Ratio TCA des enfants hémophiles |                              |                              | NC     |
| Suivi par un hématologue         | 36,4                         | 40,0                         | 1,0000 |
| Carte d'hémophile (n = 11)       | 90,0                         | 100                          | 1,0000 |
| Carnet d'hémophile (n = 11)      | 60,0                         | 100                          | 1,0000 |

Aucune donnée n'est significative.

## 2.4. Etude comparative des CH en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale

Dans cette étude, nous comparons les CH et leurs grossesses en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale.

### 2.4.1. Etude comparative des patientes en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale

- Population de l'étude

Tableau 21 : comparaison des CH en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale

| Variabiles                               | CH mineures<br>n = 26        | CH modérées<br>n = 14         | CH sévères<br>n = 9          | p     |
|--|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------|
| Facteur de la patiente<br>(% de facteur) | 51,96 ± 20,46<br>(21,0-99,0) | 64,71 ± 33,09<br>(31,0-135,0) | 50,78 ± 37,42<br>(7,0-130,0) | 0,342 |
| Ratio du TCA de la patiente              | 1,27 ± 0,143<br>(1,03-1,59)  | 1,13 ± 0,0692<br>(1,03-1,28)  | 1,26 ± 0,154<br>(1,0-1,42)   | 0,272 |

Les taux de facteur des CH n'ont pas de lien avec la sévérité de l'hémophilie dont elles sont porteuses.

- Suivi hématologique des patientes

Aucune donnée n'est calculable sur le suivi des CH en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale

- Famille des patientes

Tableau 22 : comparaison des familles en fonction de la sévérité de l'hémophilie

| Variabiles                                      | CH mineures<br>n = 26      | CH modérées<br>n = 14     | CH sévères<br>n = 9 | p            |
|---|----------------------------|---------------------------|---------------------|--------------|
| <b>Facteur de la famille<br/>(% de facteur)</b> | 19,77 ± 6,34<br>(9,0-32,0) | 3,24 ± 0,664<br>(2,0-5,0) | < 1,0               | <b>0,000</b> |
| Famille connue (%)                              |                            |                           |                     | NC           |
| Génétique                                       |                            |                           |                     | NC           |

Le taux de facteur anti-hémophilique est significativement différent entre les trois groupes. Il est en moyenne inférieur à 1% dans les familles d'hémophilie sévère, de 3,33% dans les familles d'hémophilie modérée et de 19% dans les familles d'hémophilie mineure.

### 2.4.2. Etude comparative des grossesses en fonction de la sévérité de l'hémophilie familiale

- Comparaison de la prise en charge préconceptionnelle.

Aucune donnée n'est calculable.

- Comparaison de la grossesse et de sa prise en charge

Tableau 24 : comparaison de la grossesse et de sa prise en charge entre les CH mineure, modérée et sévère

| Variables  | CH mineures<br>n = 26          | CH modérées<br>n = 14           | CH sévères<br>n = 9             | p                   |
|--|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Hématologue pendant grossesse. (%)<br><b>Terme 1<sup>ère</sup> consultation (SA)</b><br>(n = 25) | 28,23 ± 8,92<br>(6,86 - 37,71) | 30,98 ± 3,17<br>(26,43 - 35,14) | 18,59 ± 8,80<br>(6,14 - 29,86)  | NC<br><b>0,0218</b> |
| Terme 2 <sup>ème</sup> consultation (SA)<br>(n = 2)  |                                |                                 |                                 | NC                  |
| Protocole (%)<br><b>Terme du protocole (SA)</b><br>(n = 46)                                      | 29,49 ± 7,88<br>(6,86 - 37,71) | 29,37 ± 5,58<br>(18,71 - 35,71) | 21,09 ± 10,14<br>(6,14 - 38,14) | NC<br><b>0,0280</b> |
| DAN  |                                |                                 |                                 | NC                  |

Les patientes porteuses d'hémophilie sévères ont eu une consultation avec un hématologue plus tôt dans la grossesse que les patientes porteuses d'hémophilie mineure et modérée : 18,59 SA contre 28,23 SA et 30,98 SA. De même le protocole a été donné plus tôt pour les patientes porteuses d'hémophilie sévère que pour les patientes porteuses d'hémophilie mineure et modérée : 21,09 SA contre 29,49 SA et 29,37 SA.

- Comparaison de la prise en charge néonatale

Tableau 25 : comparaison de la prise en charge des nouveau-nés des CH mineure, modérée et sévère

| Variables   | Nouveau-nés de<br>CH mineure<br>n = 28 | Nouveau-nés de<br>CH modéré<br>n = 16 | Nouveau-nés de<br>CH sévère<br>n = 10 | p                  |
|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| BSS à la naissance  |  |                                       |                                       | NC                 |
| Céphalhématome à la naissance                                   |  |                                       |                                       | NC                 |
| BSS au troisième jour   |  |                                       |                                       | NC                 |
| Céphalhématome au troisième jour                                |  |                                       |                                       | NC                 |
| Dépistage   |  |                                       |                                       | NC                 |
| Mode : DAN  |  |                                       |                                       | NC                 |
| au cordon   |  |                                       |                                       |                    |
| Guthrie   |  |                                       |                                       |                    |
| bilan sanguin   |  |                                       |                                       |                    |
| <b>Facteur anti-hémophilique des<br/>nouveau-nés hémophiles</b> | 30,75 ± 17,40<br>(5,0 - 43,0)          | 6,0 ± 5,20<br>(3,0 - 12,0)            | 0,75 ± 1,50<br>(< 1,0 - 3,0)          | <b>0,011<br/>2</b> |
| Ratio TCA des nouveau-nés hémophiles                            |  |                                       |                                       | NC                 |
| Consultation avec un hématologue                                |  |                                       |                                       | NC                 |
| Carte d'hémophile   |  |                                       |                                       | NC                 |
| Carnet d'hémophile  |  |                                       |                                       | NC                 |
| Signes cliniques  |  |                                       |                                       | NC                 |

Le taux de facteur des nouveau-nés hémophiles est logiquement en lien avec la sévérité de l'hémophilie dont leur mère est porteuse.

## 2.5. Etude comparative des CH en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse

Cette étude compare les grossesses des CH en fonction de leur taux de facteur en dehors de la grossesse. Les patientes sont divisées en deux groupes : celles dont le taux de facteur est inférieur à 50% (groupe 1) et celles dont le taux de facteur était supérieur à 50% (groupe 2).

### 2.5.1. Etude comparative des patientes CH en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse

#### - Population des CH

Tableau 26 : comparaison des CH en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse

| Variables   | Facteur < 50%<br>n = 16       | Facteur > 50%<br>n = 15        | p                  |
|---|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| <b>Facteur anti-hémophilique de la patiente avant la grossesse (% de facteur)</b> | 33,75 ± 10,04<br>(7,0 - 49,0) | 77,0 ± 25,75<br>(51,0 - 135,0) | <b>&lt; 0,0001</b> |
| <b>Ratio du TCA de la patiente</b>  | 1,30 ± 0,147<br>(1,09 - 1,59) | 1,17 ± 0,131<br>(1,0 - 1,42)   | <b>0,0150</b>      |

A posteriori, le taux du facteur des CH du groupe 1 était effectivement significativement plus bas que celui des CH du groupe 2.

#### - Comparaison du suivi hématologique des CH

Tableau 27 : comparaison du suivi hématologique des CH en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse

| Variables  | Facteur < 50%<br>n = 16 | Facteur > 50%<br>n = 15 | p             |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------|
| Patientes connues (%)                              | 100,0                   | 80,0                    | 0,1012        |
| <b>Carte de CH (%)</b>                             | <b>93,8</b>             | <b>26,7</b>             | <b>0,0002</b> |
| Suivi chez l'hématologue en dehors de la grossesse |                         |                         | NC            |
| Signes cliniques (%)                               | 81,3                    | 46,7                    | 0,0659        |
| 1. Hématomes                                       | 18,8                    | 0,0                     | 0,2258        |
| 2. Hémarthroses                                    | 0,0                     | 6,7                     | 0,4839        |
| 3. Epistaxis                                       | 37,5                    | 13,3                    | 0,2200        |
| 4. Ménorragies                                     | 50,0                    | 26,7                    | 0,2734        |
| 5. Métorragies                                     | 37,5                    | 13,3                    | 0,2200        |
| 6. Ecchymoses                                      | 37,5                    | 20,0                    | 0,4331        |
| 7. Gingivorragies                                  | 31,3                    | 13,3                    | 0,3944        |
| <b>8. Saignement</b>                               | <b>37,5</b>             | <b>0,0</b>              | <b>0,0177</b> |

#### - Carte de CH

Les patientes du groupe 1 possèdent significativement plus de cartes de CH que celles du groupe 2.

#### - Signes cliniques

Les CH du premier groupe n'ont pas plus de signes cliniques que les CH du deuxième groupe. Mais elles ont tendance à saigner plus longtemps que les autres patientes.

Le biais de ce calcul est que les signes cliniques ne sont basés que sur les dires des



patientes.

- Comparaison des familles des CH

Tableau 28 : comparaison des familles en fonction du taux de facteur des CH avant la grossesse

| Variabes                                | Facteur < 50%<br>n = 16        | Facteur > 50%<br>n = 15         | p      |
|---|--------------------------------|---------------------------------|--------|
| Facteur de la famille<br>(% de facteur) | 9,45 ± 9,45<br>(< 1,0 – 32,00) | 11,50 ± 10,86<br>(< 1,0 - 30,0) | 0,512  |
| Famille connue (%)                      | 83,3                           | 96,0                            | 0,1895 |
| Génétique                               | 33,3                           | 40,0                            | 0,7688 |

Le taux de facteur des familles n'est pas en lien avec celui des patientes.

2.5.2. Etude comparative des grossesses des CH en fonction de leur taux de facteur en dehors de la grossesse

- Comparaison de la prise en charge préconceptionnelle

Tableau 29 : comparaison de la prise en charge préconceptionnelle chez les CH en fonction de leur taux de facteur avant la grossesse

| Variabes  | Facteur < 50%<br>n = 24 | Facteur > 50%<br>n = 25 | p      |
|---|-------------------------|-------------------------|--------|
| Consultation préconceptionnelle<br>(%)                |                         |                         | NC     |
| Consultation d'Hématologue en<br>préconceptionnel (%) | 25,0                    | 12,0                    | 0,2890 |

Aucune donnée n'est significative

- Comparaison de la grossesse et de sa prise en charge

Tableau 30 : comparaison des grossesses et de leur prise en charge en fonction du taux de facteur des CH en dehors de la grossesse

| Variabiles   | Facteur < 50%<br>n = 24         | Facteur > 50%<br>n = 25          | p             |
|--|---------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Suivi 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> trimestres<br>Médecin traitant<br>Gynécologue de ville<br>Gynécologue du CHU |                                 |                                  | NC            |
| Suivi 3 <sup>ème</sup> trimestre (%) (sans MFIU)   |                                 |                                  |               |
| 1. Gynécologue CHU   | 83,3                            | 80,0                             | 1,000         |
| 2. Sage-femme CHU  | 16,7                            | 20,0                             |               |
| Hématologue pendant grossesse. (%)   | 50,0                            | 44,0                             | 0,7775        |
| Terme 1 <sup>ière</sup> consultation (SA)<br>(n = 25)  | 26,37 ± 9,91<br>(6,86 - 37,71)  | 25,65 ± 8,15<br>(6,14 - 34,14)   | 0,852         |
| Terme 2 <sup>ième</sup> consultation (SA)<br>(n = 2)   |                                 |                                  | NC            |
| Protocole (%)  | 100,0                           | 76,0                             | 0,0223        |
| Terme du protocole (SA)<br>(n = 46)  | 27,90 ± 8,20<br>(6,86 - 37,71)  | 27,08 ± 8,58<br>(6,14 - 38,14)   | 0,751         |
| Taux de facteur pendant la grossesse   |                                 |                                  |               |
| - Au 1 <sup>er</sup> trimestre   | 64,80 ± 41,08<br>(34,0 - 136,0) | 73,50 ± 9,15<br>(61,0 - 83,0)    | 0,694         |
| Différence avec le début de la grossesse   | Pas de données                  | +9,0 ± 15,36<br>(0,0 +32,0)      | NC            |
| p  |                                 | 0,32591                          |               |
| - Au 2 <sup>ème</sup> trimestre  | 47,43 ± 30,08<br>(11,0 -95,0)   | 95,67 ± 23,30<br>(68,0 - 143,0)  | 0,0028        |
| Différence avec le début de la grossesse   | Pas de données                  | +21,33 ± 15,91<br>(0,0 +48,0)    | NC            |
| p  |                                 | <b>0,00382</b>                   |               |
| - Au 3 <sup>ème</sup> trimestre  | 90,63 ± 50,93<br>(13,0 - 210,0) | 149,42 ± 78,39<br>(90,0 - 300,0) | <b>0,0046</b> |
| Différence avec le début de la grossesse   | Pas de données                  | +73,50 ± 74,58<br>(+15,0 +227,0) | NC            |
| p  |                                 | <b>0,00579</b>                   |               |

Le taux de facteur des CH du groupe 2 augmente significativement dès le second trimestre : 74,34% contre 95,67%.

Le taux de facteur des CH du groupe 1 est significativement plus bas au troisième trimestre que celui des CH du groupe 2 : 90,63% contre 149,42%.

La physiologie du taux de facteur des CH du groupe 1 n'est pas calculable par manque de données. Les patientes de ce groupe qui ont eu un bilan avant la grossesse ne sont pas les mêmes que celles qui ont eu un bilan au troisième trimestre.

- Comparaison de l'accouchement et de sa prise en charge

Tableau 31 : comparaison de l'accouchement et de sa prise en charge en fonction du taux de facteur des CH avant la grossesse

| Variabiles  | Facteur<br>< 50%<br>n = 24      | Facteur<br>> 50%<br>n = 25        | p             |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Bilan à l'accouchement<br>Facteur (%)                               | 99,23 ± 61,94<br>(13,0 - 210,0) | 158,40 ± 80,91<br>(100,0 - 300,0) | 0,114         |
| <b>Différence avec le taux de facteur en dehors de la grossesse</b> | 71,46 ± 55,78<br>(6,0 - 171,0)  | 82,80 ± 83,36<br>(15,0 - 227,0)   |               |
| <b>p</b>  | <b>0,00059</b>                  | 0,09050                           |               |
| Ratio du TCA  | 1,12 ± 0,0949<br>(0,940 - 1,33) | 1,10 ± 0,115<br>(0,94 - 1,50)     | 0,421         |
| <b>APD (%)</b>  | 13,0                            | 60,9                              | <b>0,0018</b> |
| Souhait APD   | 65,2                            | 78,3                              | 0,5136        |
| Hémophilie comme cause de refus                                     | 73,3                            | 37,5                              | 0,1793        |
| Autre anesthésie si APD refusée                                     | 42,9                            | 0                                 | 0,0511        |
| Traitement anti-hémophilique pendant l'accouchement                 | 4,2                             | 0                                 | 0,4898        |

- Bilan le jour de l'accouchement

Alors que le taux de facteur en dehors de la grossesse et au troisième trimestre était significativement plus bas chez les patientes du groupe 1, le taux de facteur du jour de l'accouchement n'est pas significativement différent entre les deux groupes : 71,46% contre 82,80%.

Le taux de facteur des patientes du groupe 1 a significativement augmenté pendant la grossesse : 99,23% contre 27,77%. Celui du groupe 2 n'est pas significativement différent. Pourtant le taux de facteur des patientes de ce groupe avait significativement augmenté au deuxième et au troisième trimestre. Il ne s'agit pas des mêmes patientes. Seules celles dont le taux de facteur n'avait pas augmenté ont eu un nouveau bilan le jour de l'accouchement.

- APD

Les patientes dont le taux de facteur était inférieur à 50% en dehors la grossesse ont significativement eu moins d'APD que l'autre groupe de patientes : 13 contre 60,9%. Pourtant elles avaient autant fait la demande d'APD que les autres patientes et leur taux de facteur le jour de l'accouchement n'était pas significativement différent.

- Comparaison de la délivrance, du PPI et de leur prise en charge

Tableau 32 : comparaison de la délivrance, du PPI et de leur prise en charge en fonction du taux de facteur des CH avant la grossesse

| Variabes                                    | Facteur<br>< 50%<br>n = 24        | Facteur<br>> 50%<br>n = 25        | p      |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Délivrance incomplète                       | 4,2                               | 0                                 | 0,4898 |
| RU en dehors des césariennes                | 25,0                              | 16,0                              | 0,4962 |
| HD  | 4,2                               | 12,0                              | 0,6092 |
| Quantité des saignements (en ml)<br>(n = 8) | 1100 ± 565,69<br>(700,0 - 1500,0) | 1100 ± 424,26<br>(500,0 - 1500,0) | 0,169  |
| Traitement dans le PPI                      |                                   |                                   | NC     |
| Temps passé en salle de naissance           | 160,0 ± 39,37<br>(120,0 - 210,0)  | 149,40 ± 78,24<br>(10,0 - 395,0)  | 0,746  |
| Temps moyen entre 2 surveillances           | 23,0 ± 11,88<br>(15,0 - 47,0)     | 30,08 ± 14,53<br>(15,0 - 60,0)    | 0,296  |

Aucune donnée n'est significative.

- Comparaison du PPS durant l'hospitalisation et de sa prise en charge

Tableau 33 : comparaison du PPS et de sa prise en charge en fonction du taux de facteur des CH avant la grossesse

| Variabes                            | Facteur<br>< 50%<br>n = 24  | Facteur<br>> 50%<br>n = 25  | p      |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| Durée d'hospitalisation (sans MFIU) | 6,33 ± 3,50<br>(3,0 - 13,0) | 4,92 ± 2,61<br>(3,0 - 14,0) | 0,0831 |
| Traitements anti-hémophiliques      | 8.3                         | 0                           | 0,2347 |
| Traitements contre l'anémie         |                             |                             | NC     |

Aucune différence n'est significative

## 2.6. Etude comparative des CH en fonction de leur taux de facteur à l'accouchement

### 2.6.1. Etude comparative des patientes en fonction de leur taux de facteur à l'accouchement

Cette étude compare l'accouchement, la délivrance, le PPI, le PPS et leur prise en charge en fonction du taux de facteur des patientes le jour de l'accouchement. Elle compare deux groupes de patientes : celles dont le taux de facteur était inférieur à 50% (groupe 1) et celles dont le taux de facteur était supérieur à 50% le jour de l'accouchement (groupe 2)

A posteriori, le taux de facteur du premier groupe est effectivement significativement plus bas que celui du deuxième groupe le jour de l'accouchement : 34,75% contre 138,79%.

Les patientes du groupe 1 avaient un taux de facteur significativement plus bas en dehors de la grossesse que celles du groupe 2 : 19,0% contre 47.36%.

## 2.6.2. Etude comparative des grossesses en fonction du taux de facteur le jour de l'accouchement

- Comparaison de l'accouchement et de sa prise en charge

Tableau 34 : comparaison de l'accouchement et de sa prise en charge en fonction du taux de facteur des CH à l'accouchement

| Variables                                   | Facteur<br>< 50%<br>n = 4 | Facteur<br>> 50%<br>n = 14 | p      |
|---|---------------------------|----------------------------|--------|
| APD si souhaitée (%) (n = 9)                | 50,0                      | 42,9                       | 1,0000 |
| Hémophilie comme cause de refus (%) (n = 9) | 50,0                      | 71,4                       | 1,0000 |
| Traitement anti-hémophilique                | 25,0                      | 0                          | 0,2222 |

Aucune donnée n'est significative

- Comparaison de la délivrance, du PPI et de leur prise en charge

Tableau 35 : comparaison de la délivrance, du PPI et de leur prise en charge en fonction du taux de facteur des CH à l'accouchement

| Variables                            | Facteur<br>< 50%<br>n = 4         | Facteur<br>> 50%<br>n = 14        | p      |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| RU (%)                               | 0                                 | 35,7                              | 0,2778 |
| HD                                   | 0                                 | 14,29                             | 1,0000 |
| Saignements (ml)                     |                                   |                                   | NC     |
| Traitement dans le PPI               | 75,0                              | 92,9                              | 0,4052 |
| Temps passé en salle de naissance    | 156,25 ± 36,14<br>(125,0 - 190,0) | 194,64 ± 126,0<br>(105,0 - 540,0) | 0,563  |
| Temps moyen entre deux surveillances | 28,0 ± 9,90<br>(19,0 - 38,0)      | 24,79 ± 10,66<br>(15,0 - 48,0)    | 0,597  |

Aucune donnée n'est significativement différente.

- Comparaison du PPS et de leur prise en charge

Tableau « comparaison du PPS et de leur prise en charge en fonction du taux de facteur des CH à l'accouchement »

| Variables                       | Facteur<br>< 50%<br>n = 4   | Facteur<br>> 50%<br>n = 14 | p             |
|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|
| Durée moyen d'hospitalisation   | 6.75 ± 4.50<br>(3.0 - 13.0) | 4.79 ± 1.48<br>(3.0 - 9.0) | 0.161         |
| <b>Traitements dans le PPS</b>  | 50.0                        | 0                          | <b>0.0392</b> |
| Retour de couches pathologiques | 25.0                        | 11.1                       | 1.0000        |

Les patientes dont le taux de facteur était inférieur à 50% ont reçu significativement plus de traitements dans le PPS que le second groupe de patientes.

## 2.7. Description de l'hémophilie de la patiente hémophile et de sa grossesse

### 2.7.1. Description de l'hémophilie de la patiente

Notre mémoire comprenait l'étude des grossesses d'une patiente hémophile. Cette dernière, atteinte d'hémophilie B sévère, a accouché au CHU de Nantes en 2004. Elle a également eu une IVG en 2007.

#### - Diagnostic de l'hémophilie.

L'hémophilie de cette patiente a été découverte en 1989, à l'âge de 5 ans, suite à un bilan de coagulation réalisé après des saignements prolongés de la muqueuse buccale. Elle présentait alors des gingivorragies fréquentes, des ecchymoses persistantes, des hématomes et des épistaxis. Elle ne souffrait d'aucune hémarthrose.

Un bilan de coagulation a été réalisé.

|              |               |
|--------------|---------------|
| FIX          | < 2%          |
| TCA          | 50/217 (4,34) |
| TP           | 100           |
| Fibrinogène  | 2,6           |
| TT           | 24/23,5       |
| Facteur VIII | 69            |
| Facteur XI   | 121           |
| Facteur XII  | 86            |
| TS           | 4min30sec     |

*Tableau « Bilan d'octobre 1989 »*

Le diagnostic d'hémophilie B avait alors été posé.

#### - Génétique

En 1994, une étude génétique par biologie moléculaire a permis de découvrir que la patiente était hétérozygote pour la mutation T6704C de l'intron 3 du gène du FIX, mutation d'un site d'épissage, décrite comme responsable d'hémophilie B sévère. Sa mère était également porteuse de cette mutation.

La patiente était hétérozygote pour une autre mutation : la mutation T31152C de l'exon 8, responsable d'une mutation faux sens. Cette mutation était à priori de novo.

La sœur de la patiente était uniquement CH. Elle était hétérozygote pour la mutation T6704C de l'intron3. Son taux de FIX était bas à 7%. Elle a accouché au CHU de Nantes en 2004 et elle fait partie de notre étude.

#### - Suivi, complications et traitements.

La patiente était suivie plusieurs fois par an au centre des hémophiles du CHU de Nantes.

En 1991, la patiente a souffert d'une première hémarthrose traitée par facteur IX plasmatique et EXACYL®.

Avant 2000, à chaque complication hémorragique, la patiente était traitée avec ces deux produits. A partir de 2000, de nouveaux traitements sont apparus sur le marché. Elle est traitée par BENEFIX®, facteur IX recombinant.

La patiente ne souhaitait pas s'auto-traiter.

La patiente est réglée depuis l'âge de 16 ans. Elle n'a jamais eu aucune complication hémorragique pendant ses menstruations. En 1998, elle est opérée par cœlioscopie pour un kyste ovarien gauche hémorragique. Elle est traitée par facteur IX plasmatique et hospitalisée pendant deux semaines. Il n'y a eu aucune complication.

La patiente possédait une carte d'hémophile indiquant que son taux de facteur IX était inférieur à 1%, qu'elle devait être traitée par BENEFIX® (Facteur IX recombinant) en cas d'accident hémorragique et qu'elle n'avait pas d'inhibiteur anti-facteur IX. Elle possédait également un carnet d'hémophile.

### 2.7.2. Description de ses grossesses et de leur prise en charge

- La grossesse

- Déroulement de la grossesse

La patiente avait 19 ans. Il s'agissait de sa première grossesse. C'était une grossesse spontanée pour laquelle il n'y a pas eu de consultation préconceptionnelle. Elle n'a pas évoqué son projet de grossesse avec les hématologues.

Cette grossesse a été suivie par un obstétricien du CHU de Nantes. Les échographies y ont également été réalisées.

La patiente a reçu 3000 UI de BENEFIX® à 23 SA et 4 j suite à un choc abdominal. Il n'y a eu aucune complication hémorragique

La patiente a eu une consultation avec un généticien du CHU de Nantes. Elle ne désirait pas de DAN.

La patiente a eu deux consultations avec les hématologues. La première au terme de 17 SA et 6 j. La deuxième au terme de 28 SA et 1 j. C'est au cours de cette seconde consultation qu'un protocole a été élaboré.

### **PROTOCOLE**

Accouchement :

- Prévenir les hématologues à l'entrée en salle de naissance
- Traitement : 6000 UI de BENEFIX®/15 mn, dès le début du travail.
- BENEFIX® pendant le travail :

| Durée du travail | BENEFIX®   |
|------------------|--|
| < 8 heures       | 4000 UI avant la délivrance                        |
| 8 - 12 heures    | 6000 UI avant la délivrance                        |
| 12 - 16 heures   | 6000 UI à 12 heures<br>Rien à la délivrance        |
| 16 - 20 heures   | 6000 UI à 12 heures<br>4000 UI avant la délivrance |
| > 20 heures      | 6000 UI à 12 heures<br>6000 UI avant la délivrance |

- Si césarienne, épisiotomie ou saignements : prévenir les hématologues.
- Contre - indication à l'APD

- Bilan : Numération formule sanguine (NFS), plaquettes, TCA et FIX.
  1. Avant la première injection de BENEFIX®,
  2. 15 minutes après la fin de la première perfusion de FIX recombinant,
  3. Avant la délivrance.
- Diagnostic au cordon, sur tube citraté adulte ou pédiatrique.

Post-partum :

- Traitement : 5000 UI de BENEFIX® toutes les 12 heures.
- Bilan quotidien, avant injection du traitement : NFS, plaquettes, TCA et FIX.

- Accouchement

Les traitements et les bilans de l'accouchement et du post-partum sont décrites dans l'annexe 5.

La patiente s'est mise en travail spontanément à 39 SA et 1 j. Le travail a été physiologique. La patiente n'a eu aucune analgésie. Elle a accouché spontanément neuf heures après la mise en travail.

Elle a eu une RU pour délivrance incomplète, sous AG. Elle a reçu une antibiothérapie. Elle a eu une déchirure vaginale suturée sous anesthésie locale.

Son PPI s'est déroulé normalement. Elle a reçu 10 UI de SYNTOCINON® en IVL. Elle est descendue dans le service de suite de couches deux heures après son accouchement.

Le nouveau-né pesait 3,940 kilogrammes. Le diagnostic a été réalisé sur un prélèvement de sang de cordon. L'enfant, une fille, n'avait pas de déficit sévère en FIX. L'examen clinique était sans particularité.

A neuf heures du post-partum, la patiente est remontée au bloc obstétrical pour surveillance suite à des saignements importants, non quantifiés. Les hématologues ont indiqué la conduite à tenir : 5000 UI de BENEFIX® en urgence et bilan de coagulation quinze minutes après. Grâce à cette prise en charge immédiate, l'hémorragie a stoppé. Un nouveau bilan a été prélevé cinq heures après. La patiente a reçu 5000 UI de BENEFIX® huit heures après la dernière injection.

La patiente est restée hospitalisée neuf jours. Elle est sortie de la maternité sous BENEFIX® : 5000 UI, trois fois par semaine, du dixième au vingt-troisième jour de son post-partum.

La patiente a eu une consultation chez son hématologue au vingt-troisième jour, date à laquelle le BENEFIX® a été stoppé. Aucune complication hémorragique n'a eu lieu par la suite.

Lors de la visite postnatale, la patiente a choisi comme contraception l'implant (IMPLANON®). Il a été posé sous BENEFIX®. La patiente a été en aménorrhée sous ce contraceptif.

- L'IVG

En 2007, la patiente a retiré son IMPLANON®, sous BENEFIX®, et a choisi une contraception locale. Elle a fait la demande d'une IVG 4 mois après.

Un protocole a été rédigé par les hématologues :

- IVG réalisée au CHU de Nantes.
- BENEFIX® 6000 UI trente minutes avant l'intervention.
- BENEFIX® 4000 UI deux fois par jour pendant une semaine.



- Hospitalisation de quatre jours.
- Informer les hématologues en cas de saignements.
- Bilan quotidien, avant injection du traitement : NFS, plaquettes, TCA et FIX.

L'aspiration a eu lieu à 7 SA. La patiente a reçu 6000 UI de BENEFIX® avant l'intervention chirurgicale, ainsi que 4000 UI de façon biquotidienne pendant 4 jours, puis de façon quotidienne pendant 4 jours.

Au troisième jour du post-abortum, une échographie a été réalisée afin de s'assurer de l'absence d'embryon. Des caillots étaient visibles. La patiente a été traitée par CYTOTEC®. L'échographie de contrôle faite le lendemain montrait une vacuité utérine normale.

La patiente n'a pas eu de complications hémorragiques. Elle est restée hospitalisée cinq jours.

La patiente a choisi de nouveau l'IMPLANON® comme méthode contraceptif. Il a été posé sous BENEFIX®.

#### - Infertilité

En 2009, la patiente envisageait une grossesse. Son IMPLANON® lui est retiré, sous BENEFIX®, en janvier. Depuis qu'elle n'a plus de contraception, elle a des ménorragies à chaque cycle. Elle est traitée par EXACYL®.

En août 2009, elle a fait une demande d'aide médicale à la procréation suite à une infertilité de huit mois. A ce jour, aucune grossesse n'a débuté.

---

## Partie 3 : DISCUSSION

---

### 1. LES CONDUCTRICES D'HEMOPHILIE

#### 1.1. La grossesse et sa prise en charge chez les CH

##### 1.1.1. La prise en charge préconceptionnelle par les hématologues

Dans la littérature, aucun article n'évoque la prise en charge anténatale des CH. Dans notre étude, 16,98% de nos patientes ont eu une consultation avec un hématologue avant leur grossesse. Cette consultation a permis d'expliquer les modalités de prise en charge de la grossesse et de l'accouchement. Ils ont également pu informer les CH sévère de la possibilité de DAN.

Les hématologues du CHU de Nantes ne recommandent pas forcément une consultation préconceptionnelle chez les CH, mais ils demandent à être prévenus rapidement lors du diagnostic de grossesse afin de prévoir des consultations pendant la grossesse.

##### 1.1.2. Les consultations au centre des hémophiles pendant la grossesse

Dans notre étude, il y a eu une consultation avec un hématologue dans 47,2% des grossesses.

Le centre des hémophiles du CHU de Nantes recommande au moins une consultation chez les CH. Pour les CH sévères, elles doivent prendre rendez-vous dès le diagnostic de grossesse fait. Cette consultation précoce permet d'envisager un DAN dès le premier trimestre. Dans notre étude, elles ont consulté significativement plus tôt que les CH mineure et modérée.

La sage-femme peut être amenée à voir des CH sévère dès le début de la grossesse, pour sa déclaration par exemple. Elle doit donc informer la patiente du suivi hématologique pendant la grossesse. Pour toute CH, la sage-femme dirige la patiente vers les hématologues afin de définir une conduite à tenir pour l'accouchement.

##### 1.1.3. Physiologie du FVIII

Dans la littérature, CHI et al. [1] évoquent l'augmentation du taux de facteur pendant la grossesse chez les CH avec un taux de facteur inférieur à 50% avant la grossesse.

Le taux de FVIII des CHA en fin de grossesse est significativement plus élevé que celui en dehors de la grossesse : 121% contre 46%. Le taux de FIX des CHB est également significativement plus élevé au troisième trimestre : respectivement 48% contre 31%.

Mais l'augmentation du FIX est moins marquée et moins constante que celle du FVIII.

Les résultats sont identiques dans notre étude. Le taux de FVIII des CHA est significativement plus élevé : 127,07% contre 46,85%, tout comme le taux de FIX des CHB : 56,73% contre 37,94. L'augmentation est également moins importante pour les CHB que pour les CHA.

Dans l'étude de CHI et al. [1] le FVIII est significativement différent à partir du troisième trimestre de la grossesse. Dans notre étude, l'augmentation est significative dès le second trimestre.

CHI et al. [1] concluent qu'à partir du troisième trimestre et jusqu'à l'accouchement, les patientes conductrices d'hémophilie A dont le taux de facteur est abaissé en dehors de la grossesse ont les mêmes risques hémorragiques que celles dont le taux de facteur est normal.

Dans notre étude, aucune CHA, avec un taux de FVIII abaissé en dehors de la grossesse, n'a eu de complications hémorragiques au troisième trimestre. Mais l'une d'elle, dont le taux de FVIII était de 27% avant la grossesse, a fait une HD sévère avec une perte sanguine estimée à 1,5 l, alors que son taux de FVIII en fin de grossesse était pourtant de 117%.

L'augmentation du facteur rend impossible le diagnostic de CH pendant la grossesse à partir du second trimestre sur un simple bilan de coagulation. Une étude génétique est nécessaire, à condition que la mutation génétique familiale soit connue.

En cas d'histoire familiale d'hémophilie ou d'antécédents personnels de troubles de l'hémostase, la sage-femme doit dès le premier trimestre de la grossesse prescrire un bilan de coagulation comprenant le TP, le TCA et le fibrinogène. Si le bilan est perturbé, la sage-femme n'est plus autorisée à suivre la grossesse. Elle doit faire appel à un obstétricien.

Dans ce cas, un second bilan doit être prélevé pour permettre l'exploration du premier bilan anormal. L'équipe obstétricale ne doit pas hésiter à faire appel aux hématologues en cas de déficit en facteur.

Dans l'article de CHI et al. [1], 18,75% des patientes ont un taux de facteur qui est resté inférieur à 50% le jour de l'accouchement. Deux tiers de ces patientes sont CHB et un tiers CHA. Dans notre étude, 22,22% des CH ont un taux de facteur inférieur à 50% le jour de l'accouchement. Il ne s'agit que de CHB.

Le taux de facteur peut donc rester inférieur à la normale pendant la grossesse.

Le facteur doit être contrôlé au troisième trimestre, voire au début du neuvième mois afin que les hématologues puissent envisager une conduite à tenir pour l'accouchement chez les CH dont le taux de facteur est abaissé en dehors de la grossesse.

A l'admission d'une de ces CH, la sage-femme doit prévenir l'obstétricien et l'anesthésiste de garde. En l'absence de dosage ou de normalisation antérieurs, le facteur déficitaire doit être dosé. Si un protocole a été rédigé par les hématologues, l'équipe obstétricale doit s'y référer.

#### 1.1.4. Traitement hémostatique pendant la grossesse

Dans notre étude, aucune des patientes CHA n'a reçu de traitement anti-hémophilique pendant la grossesse.

MANNUCCI [2] évoque l'utilisation de Desmopressine pendant la grossesse.

L'hypothèse de départ est que ce traitement peut être responsable d'insuffisance placentaire, par vasoconstriction artérielle, et de FCS par ses actions ocytotique et hyponatrémique.

L'auteur décrit l'utilisation de ce traitement au cours de DAN sur trente-deux CHA avec un taux de FVIII à 18% en moyenne en dehors de la grossesse. Il n'y a eu aucune complication hémorragique. Le traitement a eu pour effets secondaires des rougeurs au visage et des céphalées. Il n'a pas eu d'autre effet indésirable tel que l'intoxication à l'eau.

MANUCCI montre que la Desmopressine peut être utilisée pendant le premier et le second trimestre de la grossesse durant certains actes invasifs, tel que le DAN.

Cependant lorsqu'une patiente reçoit ce traitement hémostatique pendant la grossesse, la sage-femme doit être informée de ce risque afin de s'assurer de l'absence de contractions utérines. La Desmopressine peut également avoir comme complications une intoxication à l'eau. La patiente doit être mise sous restriction hydrique (750 ml, toutes boissons et perfusions confondues) pendant la durée du traitement et jusqu'à 24 heures après la fin de celui-ci.

#### 1.1.5. DAN

##### - Le diagnostic préimplantatoire (*DPI*)

Dans la littérature, nous retrouvons un article de LAVERY. [3] sur le DPI chez les CH. Dans notre étude, nous n'avons pas de patiente ayant eu un DPI puisqu'il n'est pas autorisé en France pour l'hémophilie.

L'article évoque le cas de cinq couples anglais ayant fait la demande d'un DPI pour une hémophilie.

Selon LAVERY, le DPI permet aux parents porteurs de maladie d'avoir un enfant indemne de cette pathologie. Il permet également de diminuer les gestes invasifs du DAN, de réduire le stress du couple pendant l'attente des résultats et d'éviter la culpabilité d'une IMG.

Mais le DPI est tout de même une procédure lourde et chère. Il n'est possible que si la mutation a été identifiée auparavant.

##### - Le diagnostic pendant la grossesse

Dans la littérature, plusieurs articles [1, 4, 5, 6] décrivent le DAN chez les CH. Il faut signaler qu'en France, le DAN n'est réalisé qu'en cas d'hémophilie familiale sévère. Dans notre étude, trois DAN ont été réalisés pour « hémophilie ».

##### - Méthodes non invasives

La détermination du sexe fœtal en début de grossesse permet d'éviter les gestes invasifs des DAN lorsque le fœtus est de sexe féminin. Dans l'étude de CHI et al. [1], 71% des CH ont désiré une détermination de sexe fœtal avant la réalisation d'un DAN invasif si nécessaire.

##### - Détermination du sexe fœtal par échographie

CHI et al. [4] ont étudié la détermination du sexe fœtal par échographie au premier trimestre de la grossesse.

Dans notre étude, deux des patientes ayant eu recours au DAN ont eu dans un premier temps une échographie pour déterminer le sexe fœtal. Les deux fœtus étaient des

garçons, des DAN plus invasifs ont alors dû être réalisés. A la naissance, les deux fœtus étaient bien de sexe masculin. Il n'y a eu aucune erreur de diagnostic.

L'étude de CHI et al. [1] a déterminé le terme minimum pour réaliser cette échographie : 13 SA. 70,3% de leurs diagnostics réalisés à 11SA étaient exact, contre 98,7% à 12 SA et 100% à 13SA. Dans notre étude, les patientes ont bénéficié de cette échographie respectivement à 13 SA et à 10 SA et 5j.

#### - Détermination du sexe fœtal par bilan sanguin maternel

Cette méthode consiste à isoler de l'ADN fœtal dans le sang maternel. La séquence SRY du gène Y des fœtus masculins est détectable. Ainsi s'il est présent dans le sang maternel cela signifie que le fœtus est de sexe masculin.

Dans la littérature, CHI et al. [4] et BUSTAMANTE-ARAGONES et al. [5] expliquent cette technique. Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié de cette méthode non invasive.

BUSTAMANTE-ARAGONES et al. [5] conseillent de réaliser ce bilan à 8 SA et de vérifier le premier diagnostic par un second bilan à 10 SA.

SANTACROCE et al. [6] ont émis l'hypothèse que l'ADN fœtal circulait longtemps dans le sang maternel, faussant le diagnostic de patientes ayant déjà eu un garçon. Les auteurs ont étudié le sang de quarante patientes, non enceintes et qui avaient déjà eu des garçons. Aucune patiente n'avait de traces d'ADN fœtal. La détermination du sexe par l'étude d'ADN fœtal dans le sang maternel est donc une méthode fiable.

Ces deux méthodes de détermination du sexe fœtal sont de bonnes alternatives aux méthodes invasives. Elles sont beaucoup moins coûteuses et diminuent le risque de FCS. Afin de s'assurer du diagnostic, elles peuvent s'additionner.

Dans notre étude, aucune de nos patientes n'as bénéficié de ce DAN. Il est proposé depuis au CHU de Nantes.

#### - Méthodes invasives

##### - Biopsie de trophoblaste

Dans la littérature, SALVIATO et al. [7], ACQUILA et al. [8], et CHI et al. [4] évoquent la biopsie de trophoblaste au premier trimestre de la grossesse. Dans notre étude, les trois patientes qui ont eu un DAN pour hémophilie ont eu une biopsie de trophoblaste.

Elle est la méthode de DAN la plus utilisée au premier trimestre de la grossesse.

##### - Amniocentèse et cordocentèse

L'amniocentèse est une méthode de DAN pour l'hémophilie. Elle est réalisable dès la dix-septième SA et la cordocentèse dès la dix-huitième SA [27]. La cordocentèse est réservée aux familles dans lesquelles aucune mutation n'a pu être mise en évidence.

## 1.2. L'accouchement

### 1.2.1. L'analgésie pendant l'accouchement

CHI et al. [1] ont étudié les conséquences de l'APD et de la rachianesthésie chez des CH dont le taux de facteur est inférieur à 50% en dehors de la grossesse. Trente et une

patientes ont bénéficié d'une APD ou d'une rachianesthésie. Les patientes dont le taux de facteur ne s'était pas normalisé pendant la grossesse ont bénéficié d'un traitement avant la pose de l'APD. Aucune complication hémorragique n'a été reportée.

En France, 79% [9] des patientes accouchant en CHU ont une APD. Dans notre étude, l'APD a été réalisée pour 48,8% des accouchements des patientes qui en désiraient une. La différence est significative entre la population générale et notre étude. Sur les 51,5% pour qui l'APD a été refusée, l'hémophilie était la cause du refus dans 87,5% des cas. Dans le groupe de patientes dont l'APD a été refusée pour « hémophilie », 14,29% des patientes avaient un facteur VIII inférieur à 50% le jour de l'accouchement. Les 85,71% autres patientes avaient un facteur VIII supérieur à 50%.

CHI et al. [1] concluent que l'APD n'est pas contre-indiquée chez les patientes dont le taux de facteur s'est normalisé pendant la grossesse ou après avoir reçu un traitement correcteur.

Dans notre étude, sur les quatre patientes dont le taux de facteur était inférieur à 50% le jour de leur accouchement, deux ont eu une APD. La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation recommande de ne pas poser d'APD chez les patientes avec des troubles de la coagulation. [24] Le risque est le développement d'un hématome péri-médullaire pouvant avoir de graves conséquences, telle qu'une paralysie. [1, 10]

DHAR et al [10] indique qu'en cas de bloc moteur chez les patientes ayant un risque hémorragique, une IRM doit être réalisée immédiatement. Elle permet de diagnostiquer les hématomes péri-médullaires.

La sage-femme doit donc s'inquiéter régulièrement de la mobilité des membres des patientes, non seulement pendant le travail, mais également pendant le séjour à la maternité. En cas de bloc moteur, elles doivent immédiatement prévenir les médecins anesthésistes.

Dans notre étude, une rachianesthésie a été refusée pour « hémophilie ». La patiente était CHA et son taux de FVIII était de 94%, son ratio de TCA de 1,16. Rappelons que lorsque la césarienne est réalisée sous rachianesthésie, la mobilisation de la patiente est meilleure dans le post-partum, le taux de réussite de l'allaitement maternel (AM) est plus élevé et ainsi que le score d'APGAR.

CHI et al. [1] recommandent tout de même que l'APD et la rachianesthésie soient réalisées par un anesthésiste expérimenté.

### 1.2.2. Le risque hémorragique à l'accouchement

CHI et al. [1] ont étudié à deux reprises la fréquence des hémorragies du PPI et du PPS chez les CH dont le taux de facteur est inférieur à 50% en dehors de la grossesse : les hémorragies du PPI et du PPS sont significativement plus fréquentes chez ces patientes que dans la population générale. Leur étude ne prend pas en compte le taux de facteur le jour de l'accouchement.

Dans notre étude, nous ne trouvons pas de différence significative entre la population générale et les CH avec un taux de facteur inférieur à 50% en dehors de la grossesse. En France, les HD représentent 5% [25] des accouchements. 4,2% des CH avec un taux de facteur inférieur à la normal en dehors de la grossesse ont fait une HD dans notre étude. Et aucune des CH dont le taux de facteur était inférieur à 50% le jour de l'accouchement n'a fait d'HD.

La surveillance du taux de facteur pendant la grossesse permet de séparer les CH en

deux groupes : celle dont le taux de facteur est normal le jour de l'accouchement et celles dont le taux de facteur est inférieur à la normale. Pour ces dernières, il y a un risque hémorragique le jour de l'accouchement. Un traitement à visée hémostatique peut être nécessaire. Quoi qu'il en soit, la délivrance doit être dirigée et la surveillance du ppi être accrue. Cette prise en charge permet d'éviter les complications hémorragiques.

En salle de naissance, la sage-femme doit être vigilante au risque d'hémorragie de la délivrance. Le sac de recueil doit être mis en place juste après la naissance pour quantifier correctement les pertes sanguines. Dans notre étude, les saignements ont été quantifiés dans 15,09% des accouchements.

CHI et al. [1] évoquent la chute du taux de facteur dans le post-partum chez les CH dont le taux de facteur est inférieur à la normale en dehors de la grossesse : le taux de facteur anti-hémophilique est significativement différent à partir du 3,5<sup>ème</sup> jour du post-partum. Ils concluent donc que le risque hémorragique est majoré à partir de ce jour là. Cette chute est due à la chute hormonale du post-partum.

Dans notre étude, il n'y a pas de chute du facteur anti-hémophilique pendant les deux premiers jours du post-partum. Nous n'avons pas de données pour les jours suivants.

La sage-femme de suites de couches doit être vigilante sur les saignements des CH durant toute l'hospitalisation. Elles doivent être surveillées très strictement : tonicité et rétraction utérine, quantité des saignements, globe vésical. La sage-femme doit également demander à la patiente de la prévenir en cas de majoration des saignements entre deux surveillances.

Le CHU de Nantes recommande une hospitalisation d'au moins une semaine pour ces patientes.

### 1.3. La période néonatale et sa prise en charge chez les nouveau-nés hémophiles

#### 1.3.1. Surveillance fœtale invasive pendant le travail

Dans la littérature, KRAFT et al. [11] décrivent le cas d'un enfant hémophile ayant eu un pH au scalp. Plusieurs heures après la naissance la plaie saignait toujours ce qui a nécessité un traitement anti-hémophilique. Dans notre étude, aucune méthode invasive de surveillance fœtale (pH au scalp, oxymétrie de pouls fœtal.) n'a été utilisée chez un enfant hémophile.

Les méthodes invasives sont donc autant que possible à proscrire chez les nouveaux nés diagnostiqués hémophiles en anténatal ou chez les nouveaux nés à risques d'hémophilie.

Pour éviter, l'utilisation de ces méthodes, la sage-femme doit diagnostiquer les ARCF précocement pour adopter une conduite à tenir adaptée. L'obstétricien de garde doit être prévenu si les ARCF persistent.

#### 1.3.2. Le mode d'accouchement

Le risque majeur chez un nouveau-né hémophile est l'hémorragie cérébrale, sa

prévalence est de 1 à 4% [1]. Dans notre étude, aucun nouveau-né n'a souffert de cette complication. Un nouveau-né hémophile sévère avait une BSS, il a eu une échographie transfontanellaire. Plusieurs articles [1, 4, 12, 13, 14] évoquent la césarienne prophylactique comme solution pour éviter cette complication. Le risque hémorragique n'est pas significativement différent entre un hémophile né par voie basse et un hémophile né par césarienne : 10 contre 23% [1]. Ainsi, la césarienne prophylactique chez des CH attendant un enfant susceptible d'être hémophile ne semble pas être une solution.

Chi et al [1] montrent que la naissance doit être le moins traumatique possible. Le risque hémorragique lors d'extractions instrumentales par ventouse étant significativement plus élevé : 64%. Dans la population générale, le forceps apparaît également comme plus traumatique que l'accouchement spontané et que la césarienne : 0.15% des nouveau-nés ayant eu un forceps ont souffert d'une hémorragie intracrânienne. [1]

En conclusion, la césarienne prophylactique n'est donc pas recommandée et les extractions instrumentales sont à éviter lors d'accouchement voie basse. Mais la césarienne prophylactique reste moins à risque que les extractions instrumentales.

Au 9<sup>ème</sup> mois, la sage-femme doit être très vigilante pour l'examen du bassin. En cas de rétrécissement au détroit moyen ou au détroit inférieur, la sage-femme ne doit pas hésiter à prescrire une radiopelvimétrie.

En salle de naissance, la sage-femme a également un rôle à jouer pour diminuer le risque d'extraction instrumentale en diagnostiquant précocement la variété de la présentation. Si c'est une variété postérieure, elle aide la femme à se mobiliser (quatre-pattes, décubitus latéral) afin de favoriser une rotation antérieure du mobile fœtal. La rotation manuelle qui peut être traumatique est à éviter.

L'installation de la patiente pour les efforts expulsifs ne doit pas être précoce : une durée supérieure à trente minutes expose à une extraction instrumentale.

Lors du dégagement, la sage-femme doit éviter de fléchir la tête fœtale par pression manuelle. Cette pratique courante peut être traumatique pour le nouveau-né.

Les hématologues du CHU de Nantes recommandent le diagnostic des enfants à risque d'hémophilie en cas de BSS ou d'extraction instrumentale. En cas d'hémophilie avérée, une échographie transfontanellaire doit être réalisée pour évaluer une éventuelle hémorragie et initier un traitement anti-hémophilique si nécessaire.

### 1.3.3. Le diagnostic postnatal

Le diagnostic des hémophilies sévères et modérées est réalisé au cordon lorsque l'enfant n'a pas été diagnostiqué en période anténatale [1, 4]. Dans notre étude, treize des enfants ont eu un bilan au cordon. Cette méthode a comme avantage de ne pas devoir réaliser un bilan à l'enfant avec le risque de saignements prolongés en cas d'hémophilie.

La sage-femme effectuant le prélèvement au cordon doit être vigilante. Le tube nécessaire pour ce bilan est un tube citraté, soit adulte, soit pédiatrique. Mais le remplissage est très strict. Le prélèvement est fait avant ou immédiatement après le clampage du cordon.

Si le diagnostic au cordon n'a pas été réalisé, un prélèvement est effectué au nouveau-né à risque d'hémophilie sévère et modérée après la naissance. Après toute ponction



veineuse, chez un enfant hémophile ou susceptible de l'être, une pression manuelle devra être effectuée pendant dix minutes. Pour éviter un bilan supplémentaire à l'enfant, le diagnostic peut être réalisé au même moment que le dépistage néonatal du troisième jour. Cependant, les résultats d'un bilan réalisé sur sang capillaire sont moins fiables. Le dépistage néonatal peut, lui, être réalisé sur ponction de sang veineux.

Le diagnostic précoce permettra une prise en charge adéquate des enfants, et une éducation adaptée des parents.

Pour l'hémophilie mineure, le diagnostic est réalisé vers l'âge de 1 à 3 ans, ou plus tôt en cas de signes cliniques hémorragiques.

KULKARNI et al. [15] contre-indiquent la ponction artérielle et l'injection intramusculaire. Dans certains hôpitaux où la vitamine K est administrée par voie intramusculaire, elle devra être donnée par voie orale.

#### 1.3.4. Les inhibiteurs anti-facteurs

Les inhibiteurs anti-facteurs représentent une complication majeure du traitement anti-hémophilique. A ce jour, 6% des hémophiles français ont un inhibiteur. Cette complication touche en particulier les formes sévères : 15 à 30 % des hémophilies A sévères et 3 à 5 % des hémophilies B sévères développent cet anticorps. Elle touche moins de 5 % des formes modérées et atténuées. [26]

- L'allaitement maternel et les inhibiteurs

Dans la littérature, KNOBE et al. [16] évoquent l'influence de l'AM sur le développement d'inhibiteurs anti-facteurs chez les enfants hémophiles. Les auteurs se sont intéressés à cette hypothèse après qu'un premier article ait suggéré que l'AM protège les hémophiles du développement d'inhibiteurs.

Les raisons invoquées dans ce premier article sont l'effet bénéfique du lait maternel (LM) sur le développement gastro-intestinal et sur la tolérance immunitaire, ainsi que la présence dans le LM d'une protéine, l'Human Milk Globule Protein. Cette dernière a une forte homologie séquentielle avec les FVIII et FIX.

Notre étude s'arrêtant à la fin du premier mois du nouveau-né, nous ne savons pas si les enfants hémophiles ont développé des inhibiteurs.

Les auteurs concluent que l'AM ne protège pas de l'apparition d'inhibiteurs chez les nouveaux nés hémophiles. Mais cette question reste controversée.

#### 1.3.5. Le traitement in-utero

GILCHRIST et al. [17] décrivent le cas d'un nouveau-né, diagnostiqué hémophile sévère dans la période anténatale, ayant reçu une injection in-utero de facteur VIII recombinant. Dans notre étude, nous n'avons aucun cas de traitement in-utero.

L'injection a eu lieu le jour de l'accouchement. La dose injectée de FVIII recombinant a été calculée en fonction du poids fœtal estimé par échographie. Il n'y a eu aucune complication chez la mère et chez le fœtus. La naissance s'est déroulée normalement. L'enfant n'a souffert d'aucun accident hémorragique. Mais il a développé un inhibiteur anti-facteur VIII pendant sa première année de vie.

La transfusion in-utero semble être une bonne solution pour éviter les hémorragies intracrâniennes chez les nouveaux nés hémophiles même si cela semble être techniquement difficile à réaliser et que le risque de développement d'inhibiteur est peut être accru.

### 1.3.6. Les prématurés hémophiles et leur prise en charge

Les enfants nés prématurément ont un système de coagulation et une vascularisation cérébrale immature. Ils sont donc plus à risque de complications hémorragiques cérébrales. L'addition de la prématurité et de l'hémophilie augmente le risque d'hémorragie cérébrale.

Dans notre étude, nous n'avons aucun cas d'enfants nés prématurés et hémophiles. Dans la littérature, sept cas sont décrits. [11, 18, 19, 20]

Ces articles montrent que le traitement prophylactique doit être mis en place immédiatement après la naissance afin de diminuer le risque hémorragique. Les doses sont les mêmes que pour des enfants nés à terme. Mais le taux de facteur doit être surveillé strictement quotidiennement.

## 2. LES HEMOPHILES

Dans la littérature, deux articles [10, 21] évoquent la grossesse et l'accouchement chez des hémophiles A et B.

### 2.1. Hémophiles B

YANG et al. [21] décrivent les cas de deux sœurs Amish hémophiles. En raison d'une consanguinité importante dans cette communauté, l'hémophilie y est une maladie fréquente.

#### 2.1.1. L'hémophilie

Les deux sœurs sont hémophiles B sévères. Les patientes ont dans leurs antécédents des complications hémorragiques suites à des extractions dentaires.

L'article précise que les extractions dentaires sont nombreuses dans la communauté des Amish en raison d'un manque d'hygiène buccodentaire. C'est un problème de santé publique majeur pour cette population qui n'a pas les moyens d'avoir des soins réguliers.

Il est important pour la sage-femme de s'inquiéter du suivi dentaire des CH. Elle doit informer les patientes qu'à partir du premier jour du sixième mois de grossesse, tous les frais médicaux, y compris les soins dentaires, sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie.

#### 2.1.2. Les grossesses

Les patientes sont respectivement une quatrième geste troisième par et une primigeste primipare. Aucune des patientes n'a eu de complications hémorragiques pendant leurs grossesses. Une des deux sœurs a accouché à la maison pour son premier accouchement.

Les deux patientes ont été traitées par BENEFIX® à l'accouchement et dans le post-partum. Notre patiente a reçu le même traitement, mais elle a reçu des doses plus importantes.

Comme la patiente de notre étude, les deux sœurs hémophiles ont souffert d'hémorragie dans le PPS de leur premier accouchement, à l'arrêt du traitement anti-hémophilique. L'hémorragie de notre patiente a eu lieu sous traitement anti-hémophilique.

La sage-femme n'est pas habilitée à suivre ces patientes pendant leur grossesse. A leur entrée en salle de naissance, l'obstétricien et l'anesthésiste de garde doivent être prévenus. Le protocole rédigé par les hématologues doit être respecté.

A la suite des transfusions lors de son premier accouchement la première des sœurs a été contaminée par l'hépatite B.

Même si les produits sanguins sont plus sûrs depuis 1985, il existe toujours un risque de contamination en cas de transfusion sanguine. Des vaccins pour les hépatites A et B sont disponibles. La sage-femme est le premier contact de la patiente pendant la grossesse. Elle doit s'assurer que son calendrier vaccinal soit à jour. Elle doit informer la patiente du risque de contamination lors de transfusions et lui conseiller de se faire vacciner après la grossesse. Lorsqu'une femme a été transfusée avant sa grossesse, et surtout avant 1985, il est important de connaître ses sérologies hépatiques et celle du VIH afin de mettre en place des prises en charge maternelle, obstétricale et néonatale adéquates.

## 2.2. Hémophile A

DHAR et al. [10] évoquent le cas d'une patiente se présentant comme atteinte d'hémophilie A sévère, même si elle est en réalité CHA avec un taux de base de FVIII inférieur à 1% en raison d'une inactivation préférentielle du chromosome X sain. Dans notre étude nous n'avons pas de telle patiente.

La patiente a été prise en charge par les hématologues et les obstétriciens avant la grossesse afin de prévoir une conduite à tenir adéquate. Elle a été traitée de façon prophylactique par HELIXATE® (FVIII recombinant) toute la grossesse qui s'est déroulée sans complication.

Le jour de l'accouchement, la patiente s'est administré 50 UI/kg d'HELIXATE®, avant son départ pour la maternité. Puis elle a été mise sous perfusion continue d'HELIXATE® pendant le travail. Ses bilans de coagulations étaient normaux.

La patiente souhaitait une APD. Les anesthésistes ont accepté. Il n'y a eu aucune complication hémorragique ni à la pose de l'APD, ni à l'accouchement ni pendant le post-partum. L'HELIXATE® a été poursuivi six semaines. Elle n'a développé aucun inhibiteur.

---

## CONCLUSION

---

L'hémophilie est une maladie rare chez la femme. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000, une seule femme a accouché au CHU de Nantes. Les conductrices d'hémophilie peuvent également souffrir de complications hémorragiques résultant d'un déficit en facteur de coagulation.

Les prises en charge de ces patientes dépendent de plusieurs facteurs.

- Leur statut, de conductrice ou d'hémophile, modifie les prises en charge de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum notamment dans l'utilisation de traitements hémostatiques.
- Leur taux de facteur en dehors de la grossesse et le jour de l'accouchement modifient la surveillance du risque hémorragique. Elle doit être accrue dans le post-partum immédiat si le taux de facteur est resté inférieur à la normale pendant malgré la grossesse et dans le post-partum secondaire s'il est inférieur à la normale en dehors de la grossesse.
- L'hémophilie potentielle des nouveau-nés a des répercussions sur la prise en charge du travail et de l'accouchement.
- La sévérité de l'hémophilie familiale modifie la prise en charge des nouveau-nés, notamment les modalités du diagnostic.

La sage-femme n'est pas autorisée à suivre ces grossesses seule. Mais elle peut participer activement dans la prise en charge anténatale, per-natale et postnatale, conjointement avec les hématologues, les obstétriciens et les anesthésistes.

Il est communément admis aujourd'hui que les femmes hémophiles et les conductrices d'hémophilie dont le taux de facteur ne s'est pas normalisé pendant la grossesse et celles dont les nouveau-nés sont à risque d'hémophilie doivent accoucher dans une maternité de niveau III.

Cependant, la prise en charge des patientes dont le taux de facteur est normal en fin de grossesse et dont l'enfant n'est pas hémophile (fœtus de sexe féminin ou DAN) pourrait s'envisager dans une maternité périphérique. En effet, il n'y a pas d'augmentation des complications hémorragiques chez ces femmes. Organiser la prise en charge de ces patientes pour la fin de la grossesse et l'accouchement dans un établissement proche de leur domicile favoriserait la proximité familiale sans pour autant négliger la sécurité.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

### ARTICLES

1. Chi C, Lee C, Shiltagh N. et al.. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*, 2008; 14, 1 : 56-64.
2. Mannucci P.. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*, 2005; 105, 8 : 3382.
3. Lavery S.. Preimplantation genetic diagnosis: new reproductive options for carriers of haemophilia. *Haemophilia*, 2004; 14, 3 : 126-32
4. Chi C, Hyett J, Finning K. et al.. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach for prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG*, 2006; 113, 2 : 239-42.
5. Bustamante-Aragones A, Rodriguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C. et al.. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia*, 2008; 14, 3 : 593-8.
6. Santacroce R, Vecchione G, Tomaiuolo M. et al.. Identification of fetal gender in maternal blood is a helpful tool in the prenatal diagnosis of haemophilia. *Haemophilia*, 2006; 12, 4 : 417-22.
7. Salviato R, Belvini D, Zanotto D. et al.. Prenatal diagnosis of haemophilia A by using intron 1 inversion detection. *Haemophilia*, 2007; 13, 6 : 772-4.
8. Aquila M, Bottini F, Valetto A. et al.. A new strategy for prenatal diagnosis in a sporadic haemophilia B family. *Haemophilia*, 2001; 7, 4 : 416-8.
9. Palot M, Leymarie F. et Jolly D.. Demande d'analgésie périmédullaire par les patientes et les équipes obstétricales dans quatre régions françaises. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 2006 ; 25, 6 : 569-576.
10. Dhar P, Abramovitz S, DiMichele D. et al.. Management of pregnancy in a patient with severe haemophilia A. *Br J Anaesth*, 2003; 91, 3 : 432-5.
11. Kraft K, Verlaak R, Van Heijst AF. et al.. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia*, 2008; 14, 2 : 378-80.

12. Tarantiono M, Gupta S et Brusky R.. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Haemophilia*, 2007; 13 : 380-382.
13. Rodriguez V, Schmidt K, Slaby J. et al.. Intracranial haemorrhage as initial presentation of severe haemophilia B: case report and review of Mayo Clinic Comprehensive Hemophilia Center experience. *Haemophilia*, 2005; 11 : 73-77.
14. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V. et al.. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*, 2005; 11 : 452-458.
15. Kulkarni R, Lusher J, Henry R. et al.. Current practices regarding newborn intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council. *Haemophilia*, 1999; 5, 6 : 410-5.
16. Knobe E, Tengborn L, Petrinis P. et al.. Breastfeeding does not influence the development of inhibitors in haemophilia. *Haemophilia*, 2002; 8 : 657 - 659.
17. Gilchrist G, Wilke J, Muehlenbein L. et al.. Intrauterine correction of factor VIII (FVIII) deficiency. *Haemophilia*, 2001; 7 : 497-9.
18. Gale R, Hier M et Colvin B.. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia*, 1998; 4 : 850-853.
19. Bidlingmaier C, Bergmann F. et Kurnik K.. Haemophilia A in two premature infants. *Eur J Pediatr*, 2005; 164 : 70-72.
20. Gelbart B. Et Barnes C.. Severe haemophilia and extreme prematurity - a case report. *Haemophilia*, 2009; 15 : 352-354.
21. Yang M. Et Ragni M.. Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency. *Haemophilia*, 2004; 10, 5 : 483-90.
22. Gay V. et Fert Ferrer S.. Conductrices de l'hémophilie : ce qu'il faut savoir. *Hémophilie et maladie de Willebrand*, 2006; 176 : 10-13.
23. Aguilar-Martinez P.. Le conseil génétique : évaluer un risqué personnel ou familial vis-à-vis de l'hémophilie. *Hémophilie et maladie de Willebrand*, 2007; 178 : 16-19.

#### DOCUMENTS ELECTRONIQUES

24. Aubrun F., Benhamou D., Bonnet F. et al.. Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire. *SFAR*, 2002, modifié en 2010; Disponible sur : <http://www.sfar.org/article/56/attitude-pratique-pour-la-prise-en-charge-de-la-douleur-postoperatoire>

25. Ouvrage collectif du projet COMPAQH. Pratique clinique : prise en charge des hémorragies du post-partum CAHIER DES CHARGES. *INSERM*, 2009; Disponible sur : [http://ifr69.vjf.inserm.fr/compaqh/data/indicateurs/59\\_HPP\\_V1\\_CDC\\_HPP.pdf](http://ifr69.vjf.inserm.fr/compaqh/data/indicateurs/59_HPP_V1_CDC_HPP.pdf)
26. Ouvrage collectif. Rapport : Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. *AFSSAPS*, 2006; Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/ec94eda837a7c67a8faaa130b9f211dc.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ec94eda837a7c67a8faaa130b9f211dc.pdf)

### COURS

27. CHAN M.. Les prélèvements fœtaux. Cours d'obstétrique de première année deuxième phase de l'école de Sages-Femmes de Nantes, 2009.

### LIVRES

28. Gouault - Heilmann M.. Aide-mémoire d'hémostase. Deuxième édition. *FLAMMARION*, 2006; 139p. (Aide-mémoire).
29. Ouvrage collectif du Groupe de Recherche et d'Etudes de l'Hémophilie du Centre et de l'Ouest. Le traitement de l'hémophilie. Deuxième édition. *FLAMMARION*, 2002; 60p. (Médecine-Sciences).

### BROCHURES

30. Volot D. et Dutrillaux D.. Vivre pleinement avec une hémophilie modérée ou sévère. Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies, 2006.
31. Ouvrage collectif. L'hémophilie à vivre au quotidien. Laboratoire ZLB *BEHRING*, 2005.
32. Ouvrage collectif. *BENEFIX* facteur IX de coagulation recombinant, une longueur d'avance dans la technologie du traitement de l'hémophilie B. Laboratoire *BAXTER*, 2004.
33. Ouvrage collectif du groupe *COMETH-FIDEL'HEM*. Femmes et hémophilie en dix questions. Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies, 2008.
34. Ouvrage collectif. *ADVATE* : des réponses à vos questions. Laboratoire *BAXTER*, 2005.

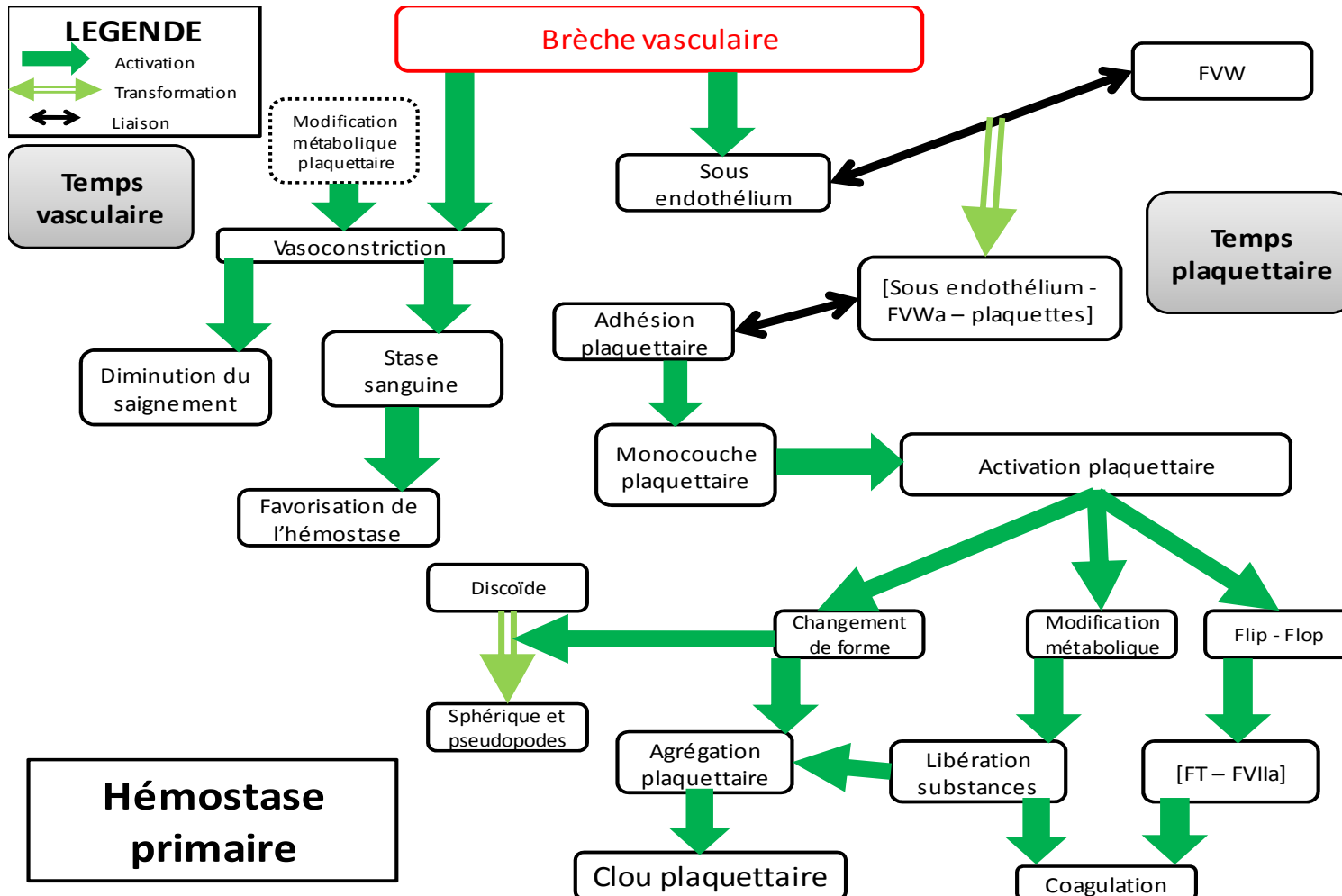
---

## **ANNEXES**

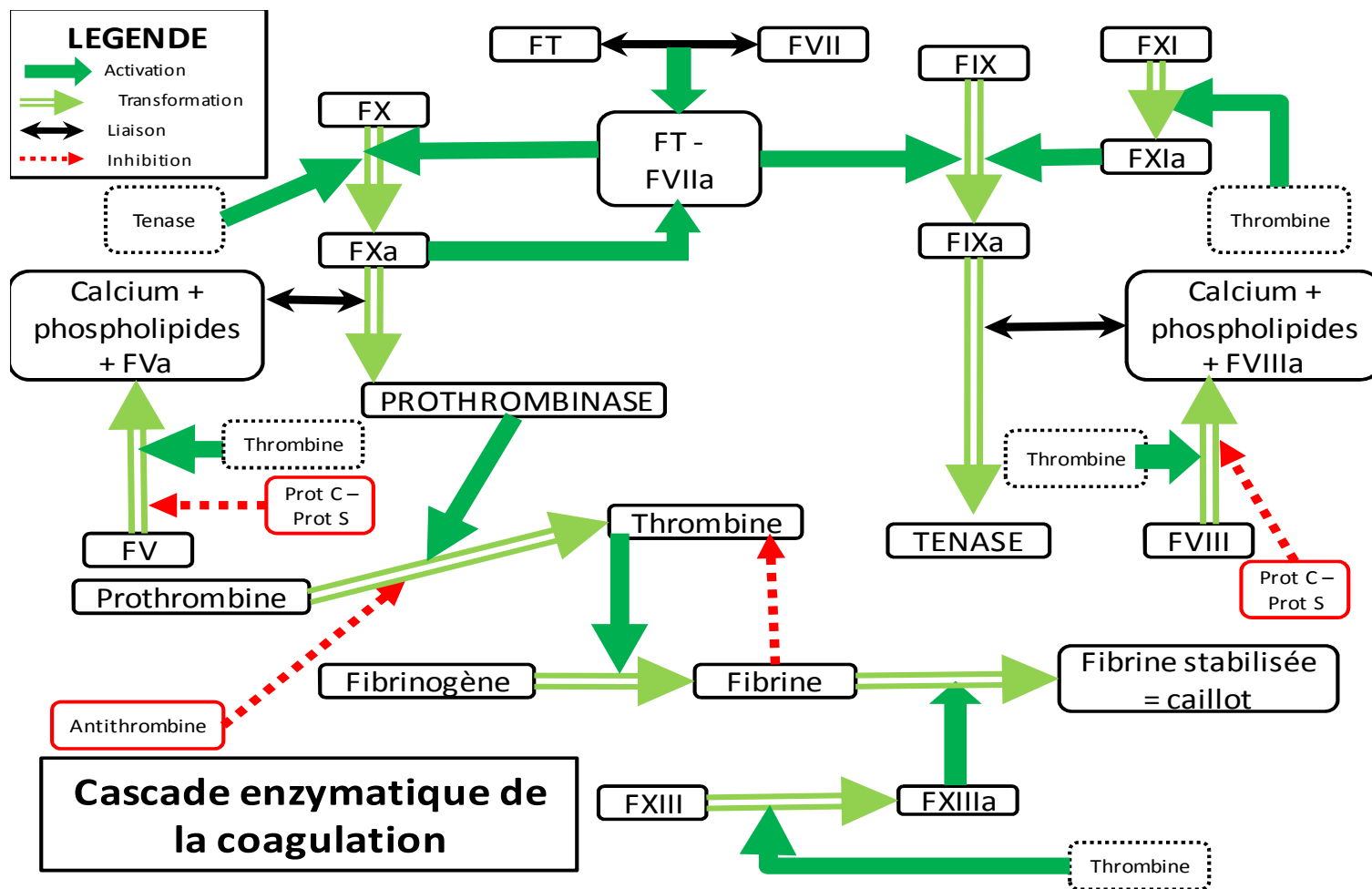
---



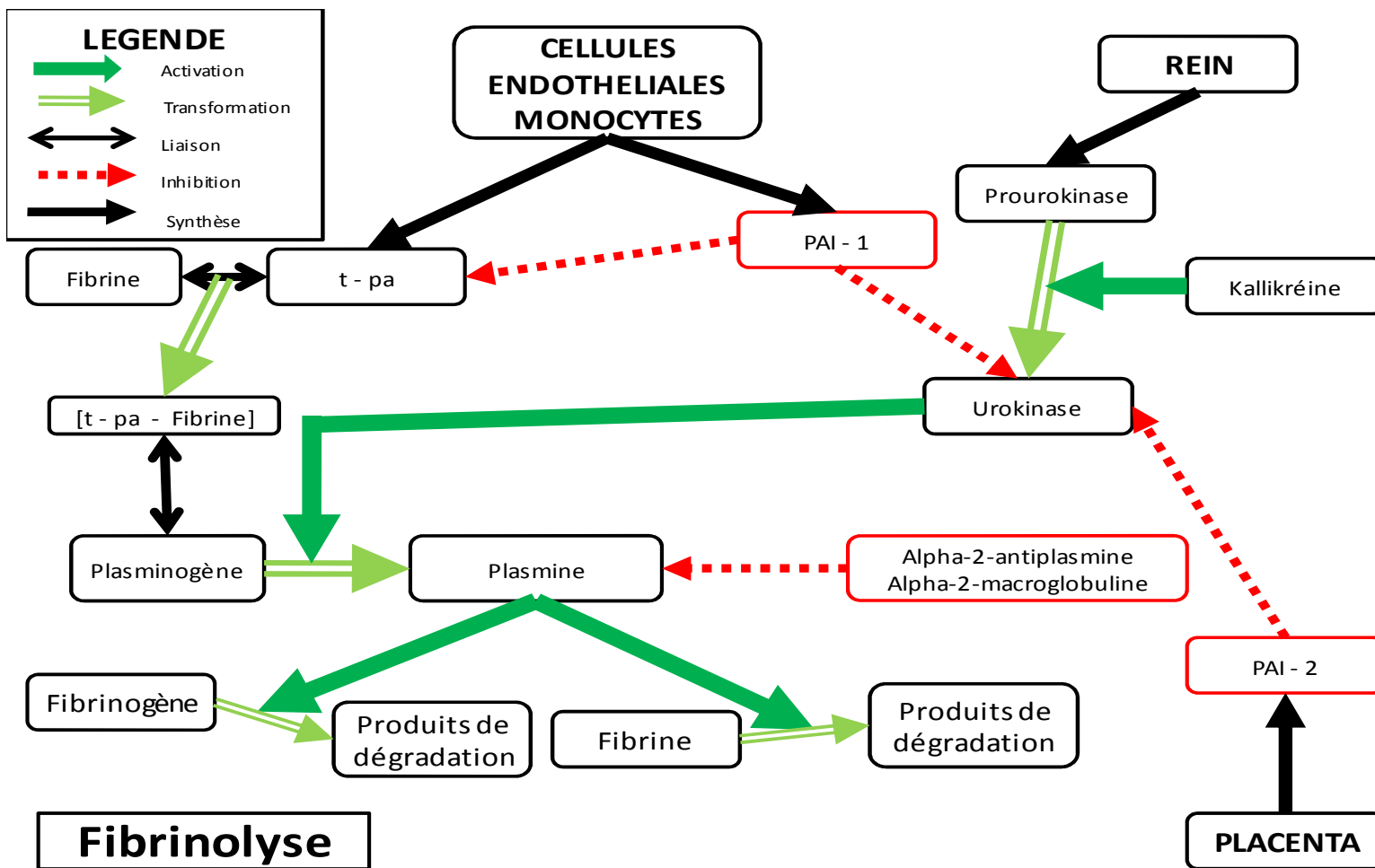
## ANNEXE 1 : L'hémostase primaire



## ANNEXE 2 : La cascade enzymatique de la coagulation



### ANNEXE 3 : La fibrinolyse



## ANNEXE 4 : Questionnaire

Numéro de la fiche :  
Numéro de la patiente :  
Numéro du nouveau-né par rapport à la mère :

### GENERALITES

Date de naissance de la patiente : Age :  
Gestité : Parité :  
Date des dernières règles : Date de l'accouchement : Terme :  
Antécédents médicaux / chirurgicaux / familiaux :

Antécédents obstétricaux :  
FCS : OUI / NON Terme : Protocole : Chirurgie : OUI / NON  
Hospitalisation : OUI / NON Complication hémorragique : OUI / NON

IVG : OUI / NON Terme : Protocole :  
Méthode : médicamenteuse / aspiration sous AL / aspiration sous AG  
Hospitalisation : OUI / NON Complication hémorragique : OUI / NON

IMG : OUI / NON Terme : Protocole : Cause :  
Complication hémorragique : OUI / NON

### HEMOPHILIE

Famille connue : OUI / NON Type : A / B  
Facteur de la famille : Sévérité : mineure / modérée / sévère

Statut : Conductrice / Hémophile Patiente connue : OUI / NON Carte : OUI / NON  
Facteur de la patiente : TCA : (Ratio : )  
Suivi chez l'hématologue : Non connue / Suivi irrégulier / Suivi régulier < 1 fois par an  
Suivi régulier 1 fois par an / Suivi régulier > 1 fois par an

Signes cliniques : OUI / NON  
Hématome : OUI / NON Hémarthrose : OUI / NON Epistaxis : OUI / NON  
Ménorragies : OUI / NON Métorragies : OUI / NON Ecchymose : OUI / NON  
Gingivorragies : OUI / NON Saignements majorés : OUI / NON

Traitement anti-hémophilique : Aucun / EXACYL / Desmopressine  
Facteur anti-hémophilique A / Facteur anti-hémophilique B  
Epreuve à la desmopressine : OUI / NON Résultat : + / -  
Etude génétique : OUI / NON Mutation :

### GROSSESSE ACTUELLE

Consultation préconceptionnelle : OUI / NON  
Hématologue en préconceptionnel : OUI / NON  
Spontanée : OUI / NON Nombre de fœtus :

Suivi 7ers mois de la grossesse : Gynécologue libéral / Gynécologue CHU  
Sage-femme libérale / Sage-femme CHU / Médecin traitant  
Suivi 2 derniers mois : Gynécologue CHU / Sage-femme CHU

Consultation avec un hématologue pendant la grossesse : 0 / 1 / 2  
Terme première consultation : Terme deuxième consultation :

Protocole : Terme du protocole :  
Traitement hémostatique pendant la grossesse : OUI / NON Quel traitement :

Bilan de coagulation pendant la grossesse :

Bilan 1. Terme : Hb : plaquettes : TCA :  
(Ratio : )

Bilan 2. Terme : Hb : plaquettes : TCA :  
(Ratio : )

Bilan 3. Terme : Hb : plaquettes : TCA :  
(Ratio : )  
Facteur :

Pathologie pendant la grossesse : OUI / NON

Pathologie 1 :

Terme : Traitement : Hospitalisation : OUI / NON

Pathologie 2 :

Terme : Traitement : Hospitalisation : OUI / NON

### **DIAGNOSTIC ANTENATAL**

DAN proposé : OUI / NON

DAN proposé pour :

DAN souhaité : OUI / NON

DAN fait : OUI / NON

Terme :

Résultat : IMG : OUI / NON

### **ACCOUCHEMENT**

Présentation fœtale : PC / Siège complet / Siège décomplété / Autre :

Début de travail : Spontané / Dirigé / Maturation / déclenchement / Césarienne avant travail

Pathologie pendant le travail :

Traitement anti-hémophilique pendant le travail :

Bilan de l'accouchement :

Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

APD souhaitée : OUI/NON

APD : OUI / NON

Cause du refus : Hémophilie / Autre :

Autre anesthésie :

Accouchement : Spontané / Ventouses / Forceps / Spatules / Césarienne / Manœuvres

Durée des efforts expulsifs :

Périnée : Périnée intacte / déchirure simple / Episiotomie

Césarienne : En urgence avant le travail / Programmée / en urgence pendant le travail

Indication : maternelle / obstétricale / fœtale / mixte

Anesthésie césarienne : AG / Rachianesthésie

Cause refus rachianesthésie : Hémophilie / autre

### **DELIVRANCE**

Baudelocque / Duncan

Naturelle / dirigée / artificielle / manuelle

Complète / incomplète

Temps délivrance :

Quantité de saignements :

RU : OUI / NON

anesthésie RU : aucune / APD / protoxyde d'azote / AG

### **POST PARTUM IMMEDIAT**

Pathologie du postpartum immédiat :

Traitement du postpartum immédiat : Rien / SYNTOCINON / NALADOR / MINIRIN  
BENEFIX / TRANSFUSION

Temps passé en salle de naissance :

### **HOSPITALISATION**

Pathologie du postpartum secondaire :

Traitement contre l'anémie :

Traitement du postpartum secondaire : Rien / MINIRIN / BENEFIX / TRANSFUSION

Durée du traitement :

Bilan en suites de couches :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Jour : Hb : Plaquettes : TCA : (Ratio : ) Facteur :

Durée de l'hospitalisation : Allaitement : AA / AM

Contraception :

### **VISITE POST NATALE**

Retour de couches pathologiques : OUI / NON

Visite postnatale : OUI au CHU / ?

Hématologue en post-natal : OUI / NON

### **ENFANT JUSQU'A 1 MOIS**

Poids : SEX : F / M APGAR à 1 minute : APGAR à 5 minutes :

Examen clinique en salle de naissance : BSS / Céphalhématome / Autre :

Examen clinique du troisième jour : BSS / Céphalhématome / Autre :

Complications hémorragiques : OUI / NON

DEPISTAGE : OUI / NON Mode dépistage : Cordon / Bilan veineux / Bilan de J3

Résultat : Hémophilie / Rien Facteur : TCA : (Ratio : )

Durée du séjour en suites de couches :

Signes cliniques : Hématomes : OUI / NON Hémarthroses : OUI / NON

Epistaxis : OUI / NON Ecchymoses : OUI / NON

Suivi par les hématologues : OUI / NON

Carte d'hémophile : OUI / NON Carnet d'hémophile : OUI / NON

### **JUMENT**

Numéro du nouveau-né par rapport à la mère :

Présentation fœtale : PC / Siège complet / Siège décomplété / Autre :

Accouchement : Spontané / Ventouses / Forceps / Spatules / Césarienne / Manœuvres

Durée des efforts expulsifs :

Césarienne : En urgence avant le travail / Programmée / en urgence pendant le travail

Indication : maternelle / obstétricale / fœtale / mixte

Anesthésie césarienne : AG / Rachianesthésie

Cause refus rachianesthésie : Hémophilie / autre

Poids : Sexe : F / M APGAR à 1 minute : APGAR à 5 minutes :

Examen clinique en salle de naissance : BSS / Céphalhématome / Autre :  
Examen clinique du troisième jour : BSS / Céphalhématome / Autre :  
DEPISTAGE : OUI / NON Mode dépistage : Cordon / Bilan veineux / Bilan de J3  
Résultat : Hémophilie / Rien Facteur : TCA : (Ratio : )  
Durée du séjour en suites de couches :  
Complications hémorragiques : OUI / NON  
Signes cliniques : Hématomes : OUI / NON Hémarthroses : OUI / NON  
Epistaxis : OUI / NON Ecchymoses : OUI / NON  
Suivi par les hématologues : OUI / NON  
Carte d'hémophile : OUI / NON Carnet d'hémophile : OUI / NON

**PROTOCOLE :**

Respect du protocole d'APD : OUI / NON  
Respect du protocole de diagnostic : OUI / NON  
Respect du protocole du traitement pendant le travail : OUI / NON

### ANNEXE 5 : Traitements et bilans de l'accouchement et du post-partum de la patiente hémophile B.

| JOUR                | 0<br>(ACCOUCHEMENT)                                | 1  | 2                                 | 3                                 | 4                                 | 5                                 | 7                                | 8                                 | 9                      | 26                     |
|---------------------|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| BENEFIX<br><br>(B.) | 6000 ui à l'entrée<br><br>en salle de<br>naissance | 5000 ui pour<br>saignements à 9<br>heures<br>du post-partum (H9) | 4000 ui<br><br>(matin)            | 4000 ui<br><br>(matin)            | 5000 ui<br><br>(matin)            | 5000 ui<br><br>(matin)            | 5000 ui<br><br>(matin)           | 4000 ui<br><br>(matin)            | 4000 ui<br><br>(matin) | 5000 ui<br><br>(matin) |
|                     | 6000 ui à la<br>délivrance                         | 4000 ui à H17<br>(fin de matinée)                                | 4000 ui<br>(soir)                 | 1000 ui<br>(midi)                 | 5000 ui<br>(soir)                 | 5000 ui<br>(soir)                 | 2000 ui<br>(soir)                |                                   |                        |                        |
|                     |  | 4000 ui à H26<br>(soir)  |                                   | 5000 ui<br>(soir)                 |                                   |                                   |                                  |                                   |                        |                        |
| Bilan               | 15 minutes après<br>1ier injection de B.           | 15 minutes après<br>1ier injection du B.                         | A 12 heures du<br>B. de la veille | A 12 heures du<br>B. de la veille | A 12 heures du<br>B. de la veille | A 12 heures du<br>B. de la veille | A 7 heures du<br>B. de la veille | A 12 heures du<br>B. de la veille | pas de bilan           | 3 heures<br>Après B.   |
| Hémoglobine         | 10.7 g/dL  | 9.2 g/Dl   | 8.9 g/dL                          | 8.4 g/dL                          | 8.7 g/dL                          | 9.1 g/dL                          | 10 g/dL                          | 9.8 g/dL                          |                        | 10.8 g/dL              |
| plaquettes          |  |  |                                   |                                   | 226 000                           | 236 000                           |                                  |                                   |                        |                        |
| TCA patiente        | 38   | 42   |                                   | 40                                | 39                                | 39                                | 37                               | 38                                |                        | 53                     |
| Ratio TCA           | 1.15   | 1.27   |                                   | 1.21                              | 1.18                              | 1.18                              | 1.12                             | 1.15                              |                        | 1.61                   |
| Facteur IX          | 52%  |  | 42%                               | 37%                               | 46%                               | 50%                               | 81%                              | 55%                               |                        |                        |
| Bilan               | 3 heures après<br>2ième injection de B.            | 5 heures après<br>1ier injection du B.                           |                                   |                                   |                                   |                                   |                                  |                                   |                        |                        |
| Hémoglobine         | 9.7 g/Dl   | 9.1 g/dL   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                  |                                   |                        |                        |
| plaquettes          |  | 180 000  |                                   |                                   |                                   |                                   |                                  |                                   |                        |                        |
| TCA patiente        | 36   | 40   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                  |                                   |                        |                        |
| Ratio TCA           | 1.09   | 1.21   |                                   |                                   |                                   |                                   |                                  |                                   |                        |                        |



---

## RESUME

---

L'hémophilie est une maladie génétique récessive liée à l'X qui se manifeste par des saignements et des hémorragies dus à un déficit en facteur de coagulation. Elle peut aussi toucher les femmes. Pour évaluer la prise en charge obstétricale de ces patientes et la prise en charge néonatale de leurs enfants, nous avons étudié cinquante-quatre grossesses dont une grossesse d'une patiente hémophile et cinquante-trois de conductrices d'hémophilie. Puis nous avons comparé nos résultats à la littérature. Nous avons conclu que leur prise en charge dépend de plusieurs facteurs : leur statut de conductrice ou d'hémophile, la sévérité de l'hémophilie familiale, leur taux de facteur en dehors de la grossesse et le jour de l'accouchement ainsi que le statut d'hémophile ou non de l'enfant.

### Mots-clés :

- Hémophilie
- Conductrice d'hémophilie
- Déficit en facteur de coagulation
- Hémorragie
- Grossesse
- Nouveau-né