



Conductrices de l'hémophilie : quelle est la meilleure attitude à suivre ?

Dr. R. Kobelt, 2006

Qu'entend-on par conductrice ?

L'hémophilie est transmise par le chromosome X qui porte, entre autres, le gène de structure déterminant la production des facteurs de coagulation VIII et IX. Dans leurs cellules, les hommes n'ont qu'un de ces chromosomes. En cas de tare portée par ce seul chromosome, l'altération se manifeste pleinement. La femme, en revanche, possède deux chromosomes X. Elle peut donc très bien être porteuse de l'affection congénitale sur l'un des chromosomes pendant que le deuxième demeure tout à fait sain. L'information normale transmise par le chromosome sain suffit le plus souvent à assurer la production nécessaire en facteur VIII ou IX. L'organisme ne détecte malheureusement pas la tare et reproduit cette dernière avec le même degré de probabilité que les unités saines. C'est la raison pour laquelle environ un tiers des femmes concernées souffre d'un bilan factoriel insuffisant. Dans de rares cas, ce dernier peut être si bas qu'il peut en résulter une véritable hémophilie. Ce que l'on rencontre toutefois le plus souvent, ce sont des valeurs légèrement inférieures à la normale qui ne conduisent que rarement à des symptômes comme des enflures, des œdèmes fréquents ou des menstruations plus fortes.

Problèmes possibles

Des **saignements** peuvent se produire également en dehors des jours de menstruations dans certains cas comme les suivants :

- ▶ lors d'absorption d'agents contredisant la coagulation (Aspirine® ou Ponstan®) ;
- ▶ lors d'un déficit combiné avec celui d'un autre facteur déficitaire, en particulier celui de von Willebrand ;
- ▶ lors d'opérations ou d'accidents.

Par ailleurs, la conscience d'être conductrice peut être psychiquement lourd à porter par la femme concernée.

- ▶ Cela peut être dû à de mauvaises expériences avec la **maladie du père ou du frère** ou d'un autre parent. Surtout lorsqu'un membre de la famille est déjà mort d'hémophilie ou en a gardé des séquelles graves. Cela peut être aussi lié à de mauvais souvenirs si les frères et sœurs se sont sentis négligés parce que toute l'attention des parents était concentrée sur le fils hémophile.
- ▶ Le fait même de savoir pour une conductrice qu'elle doit s'attendre à mettre au monde des **enfants hémophiles** est un problème majeur. Même saine, elle doit assumer le risque de transmission d'une maladie congénitale à son enfant. La conscience de ce fait n'exclut pas un risque statistique de 25 % plus élevé que par rapport à la moyenne.

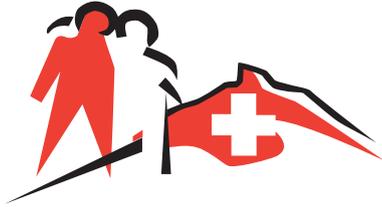
Qui peut être conductrice ?

Conductrices certaines

Les femmes suivantes sont certainement des conductrices :

- ▶ Les filles d'un père hémophile
- ▶ Une mère d'un hémophile* , appartenant à une famille où il y a d'autres personnes atteintes
- ▶ Une mère avec plus d'un fils hémophile*

*à la place du fils hémophile peut se trouver une fille conductrice



Conductrices possibles

Au cours d'un conseil génétique donné dans un centre adéquat où les informations précises pourront être fournies à de futurs parents ayant le risque d'avoir un enfant hémophile, on énoncera la probabilité du risque d'être conductrice dans l'ordre décroissant de ce risque.

- ▶ la mère d'un seul enfant hémophile (risque jusqu'à 90%)
- ▶ la sœur d'un hémophile (risque jusqu'à 50%)
- ▶ les tantes, les nièces, les petites-filles et la grand-mère du côté maternel
- ▶ les autres femmes de parenté plus éloignée mais du côté maternel

Non conductrices

Toutes les femmes de la branche saine du côté paternel ne sont pas conductrices.

Quand et comment poser un diagnostique ?

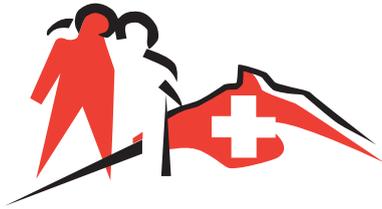
Il est toujours favorable **d'effectuer des examens d'ordre général** en toute tranquillité à une famille atteinte **avant de planifier une grossesse**, et non pas en toute hâte, à la dernière minute. Il est favorable de donner un conseil génétique dans une phase précoce et non pas lorsque la grossesse est déjà installée. Par contre, il n'est pas nécessaire de donner des explications à des conductrices possibles pendant leur petite enfance. Dans la plupart des cas, les jeunes filles susceptibles d'être conductrices abordent sérieusement la question de l'hérédité pendant leur adolescence. La situation est différente si une jeune fille est en traitement pour ses tendances à avoir des hémorragies ou si une possible conductrice doit subir une opération. Dans ces cas exceptionnels, il pourrait y avoir des complications du fait de l'activité de coagulation diminué.

Il est hautement souhaitable que le diagnostic soit établie dans un centre d'hémophilie spécialisé. Tout d'abord, **l'analyse de l'arbre généalogique** doit être faite pour établir le risque réel d'être une conductrice. Si cela est probable, un diagnostic exact peut être posé **moyennant des tests génétiques**. Lorsque le défaut génétique d'une famille atteinte n'est pas encore localisé, les examens sanguins d'autres membres de la famille doivent être pratiqués, en particulier d'au moins une personne atteinte d'hémophilie.

Mesure du facteur déficient

Un examen de la coagulation sanguine doit être fait chez les conductrices potentielles et ceci, dans tous les cas au plus tard avant une opération ou dans le cadre de l'évaluation du risque d'être conductrice. Cet examen permet cependant seulement de déterminer si un risque hémorragique élevé existe. Or, des taux de coagulation normaux n'excluent pas du tout le risque d'être conductrice.

Quoi qu'il en soit, un bilan factoriel normal n'exclut pas du tout l'éventualité d'être conductrice.



La question de la grossesse

Peut-on avoir des enfants ?

S'il s'avère qu'une femme est conductrice d'hémophilie grave, il est important de se poser la question de savoir si elle désire avoir des enfants ou pas. Dans un centre d'hémophilie, un couple a la possibilité de s'informer sur la maladie, sur ses conséquences et les possibilités de traitements. Il peut ainsi avoir une idée réaliste de cette maladie, en rapport aussi avec l'état actuel de la médecine. Un critère fondamental est, bien entendu, le degré de gravité de l'hémophilie dans la famille.

Si un couple décide d'avoir un enfant, l'éventualité d'un diagnostic prénatal doit être discutée. Cette dernière question est d'ordre très personnel. On peut en parler avec d'autres personnes de la famille. Mais pour finir, la décision est strictement personnelle.

Elucidations

Coagulation

Dans le cas d'une tendance élevée aux saignements, il va de soi qu'un **examen et une élucidation de la situation sont fortement recommandés** bien avant une grossesse. Si les examens en laboratoire ont déjà été effectués, il suffit de procéder à des **mesures factorielles** aux environs de la 30^e semaine de grossesse. En principe, la production de facteur de coagulation VIII augmente pendant la grossesse ; il n'y a donc pas lieu de s'inquiéter car la fréquence des hémorragies est quasi inexistante pendant cette période. Les seuls examens à effectuer sont les **contrôles habituels** de grossesse.

Principes

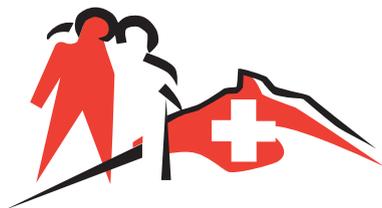
Le diagnostic prénatal a pour but de dépister ou d'exclure déjà pendant la grossesse une hémophilie potentielle de l'enfant qui va naître. L'examen peut avoir pour conséquence d'**interrompre la grossesse** s'il s'agit d'un garçon concerné. Pour la femme enceinte, il s'agit d'une décision très difficile ; il est donc indispensable qu'elle soit prise après mûre réflexion. Il peut arriver que notre point de vue sur la naissance éventuelle d'un enfant hémophile et l'attitude à adopter évolue en cours de grossesse. Lorsqu'on élimine radicalement l'option de l'interruption de grossesse, il est bon de prendre en considération qu'un examen prénatal suppose certains risques pour le fœtus.

Dans une **famille touchée par une hémophilie de faible gravité**, on peut quasiment exclure le diagnostic prénatal : étant lié à des risques importants, la conséquence d'une interruption de grossesse involontaire est difficile à porter et l'on ne peut plus défendre l'option d'une interruption de grossesse volontaire dans le cas d'un diagnostic confirmant l'hémophilie.

En l'absence d'un examen génétique prénatal, il est fondamental de déterminer le sexe de l'enfant qui va naître par procédé ultrasonographique. S'il s'agit d'un garçon, on prendra les mesures qui s'imposent. Dans le cas d'une fille, il n'y a plus de souci à se faire en ce qui concerne l'hémophilie.

Méthodes

On peut aujourd'hui déterminer avec une certitude presque absolue le sexe de l'enfant qui va naître dès la 6^e ou 7^e semaine de la grossesse, au moyen d'un examen sanguin. S'il s'avère que l'enfant qui va naître est un garçon, les parents ont encore quelques semaines pour réfléchir à la situation.



L'hémophilie peut être en principe dépistée directement dans le matériel génétique. Chaque cellule vivante porte ces informations dans l'acide désoxyribonucléique (ADN, en anglais DNA) ; on peut donc prélever n'importe quel type de cellules nucléées en vue d'un examen. Dans le contexte d'une grossesse, on choisit les villosités choriales (une partie du placenta) : la ponction (**biopsie des villosités choriales – BVC**) s'effectue à travers la peau du ventre de la mère, sous contrôle ultrasonographique. Cette biopsie peut être effectuée dans le courant de la 11e ou de la 12e semaine de la grossesse. Le BCV est l'examen le plus précoce que l'on puisse faire. Il est donc plus favorable à une interruption de grossesse éventuelle que les autres méthodes. Entre la 12e et 16e semaine, on peut prélever des cellules dans le liquide amniotique (liquide dans lequel baigne le fœtus) : cette ponction transabdominale est appelée **amniocentèse** ; elle permet de diagnostiquer une aberration chromosomique éventuelle ou le sexe de l'enfant.

Dans tous les cas, les cellules prélevées permettent d'isoler le **matériel génétique** de l'enfant et pourront être utilisées pour les tests qui vont suivre. Pour toute sécurité, on détermine encore **le sexe de l'enfant**. S'il s'agit d'un garçon, on tente alors de **localiser** directement sur le chromosome X **la tare génétique** caractéristique de l'hémophilie. Si cela n'est pas possible, on tente de détecter indirectement le gène concerné, afin de déterminer si l'enfant a hérité de l'affection hémophile. Dans de rares cas, ce dernier test est également rendu impossible, dans la mesure où le gène sain ne se différencie pas du gène pathologique.

Comme toutes les méthodes diagnostiques, les examens de génétique moléculaire peuvent aussi livrer des **résultats inexacts**. Un enfant déclaré sain peut finalement s'avérer être touché par l'hémophilie et inversement, quoique cela soit plus rare. De telles erreurs de diagnostics sont de l'ordre de 1 %. Avec les méthodes indirectes, le risque d'une erreur de diagnostic est plus élevé.

Toute ingérence dans la matrice est liée à un certain **risque d'interruption de grossesse involontaire**, dont l'ordre est d'environ 1 % et moins. Une erreur de diagnostic étant possible et la ponction pouvant être liée à un risque de perte de l'enfant, il convient d'inclure aussi ces éventualités dans les réflexions relatives au diagnostic prénatal.

Pour finir, il est important de savoir que le diagnostic correct d'un enfant non hémophile permet aussi le dépistage d'autres aberrations chromosomiques !

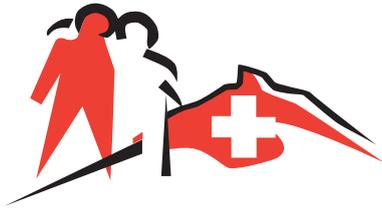
Dans différentes cliniques, on élabore d'autres méthodes qui ne sont actuellement pas encore disponibles pour l'usage courant. C'est ainsi qu'on a tenté d'isoler des cellules de l'enfant dans le circuit sanguin de la mère. Ce type de prélèvement est sans danger, mais cet examen n'est pas encore mis en circulation dans l'usage courant.

Prise en charge d'une conductrice enceinte

Lorsque de futurs parents se sont décidés en faveur d'un **diagnostic prénatal**, le centre d'hémophilie en collaboration avec l'obstétricien, doit mettre en route les examens programmés. Les résultats de ces examens permettront de planifier la suite.

Des points importants sont à relever pendant la grossesse :

- ▶ **Les salicylés** et d'autres médicaments comparables prolongent le temps de saignement de la mère et de l'enfant et sont de toute façon interdits pour les nouveaux-nés. Ils ne devraient donc pas être donnés à la mère durant les dernières semaines de la grossesse. Ils ne doivent être donnés en aucun cas à une conductrice enceinte ayant un taux de facteur résiduel bas.



- ▶ Un saignement maternel pendant la grossesse est très peu probablement dû à une diminution des facteurs incriminés. Si des **facteurs de substitution** se révèlent tout de même nécessaires, il faudra donner la préférence à un produit recombinant (diminution de risque d'infection avec le Parvovirus B-19). Il est déconseillé de donner des antifibrinolytiques (Cyklokapron ou Anvitoff) durant la grossesse.
- ▶ L'emploi de **DDAVP** chez une femme enceinte n'est généralement pas indiqué, puisque ce médicament peut conduire à des fausses couches ou une anomalie des électrolytes chez l'enfant.

Après l'accouchement, l'emploi de ces deux médicaments peut être envisagé.

La naissance

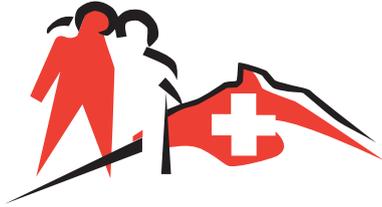
L'accouchement d'un garçon hémophile ne devrait pas se faire à la maison. Cependant, l'accouchement ne doit pas obligatoirement se faire dans un centre d'hémostase.

Le choix **de la voie de l'accouchement** est une décision obstétricale. Elle dépend de la présentation de l'enfant. **Il n'y a aucune évidence qu'une césarienne provoque moins de saignements qu'une naissance par voie basse normale.** Une extraction aux forceps ou par ventouses est à éviter, car ceci entraîne davantage de complications hémorragiques. Mais actuellement, on a de toute façon recours à une césarienne pour le moindre des problèmes. Puisque l'on ne peut jamais exclure des complications lors d'un accouchement, beaucoup d'enfants hémophiles naissent par césarienne. Une césarienne ne pose quasi jamais de problème pour l'enfant hémophile, mais pourrait provoquer des complications chez la mère. En cas d'opération avec anesthésie épidurale ou péridurale, il est indispensable que le bilan factoriel s'élève à un minimum de 50 %, afin d'éviter d'éventuelles hémorragies dangereuses dans la zone de la moelle épinière. Les femmes dont l'activité factorielle est inférieure à la moyenne ont besoin d'un traitement substitutif périopératoire. Dans le cas contraire, des hémorragies considérables peuvent se produire chez ces dernières, juste après la naissance. En supposant que le bilan de facteur VIII se soit élevé pendant la grossesse, il retrouve rapidement les valeurs initiales après la naissance, ce qui peut conduire à des hémorragies hémophiles. Dans de tels cas, il est donc nécessaire d'administrer un traitement substitutif au moins dans les trois jours qui suivent une naissance normale et au moins dans les cinq jours consécutifs à une césarienne. Des hémorragies ne sont véritablement à prévoir que lorsque la femme en couche se voit administrer des médicaments inappropriés, lesquels augmentent la tendance hémorragique.

Prise en charge du nouveau-né

Si les parents avaient opté pour une grossesse sans diagnostic prénatal, il faudra au moins déterminer le sexe de l'enfant. Dans le cas d'une fille, des précautions ne sont pas nécessaires. Dans le cas d'un **garçon**, l'hôpital ou la clinique doivent être informés des points suivants. Il est recommandé de faire une **check-list individuelle** avec les informations nécessaires.

Après la naissance du garçon, prendre du **sang du cordon** pour analyse immédiate. Il faut laisser le cordon ombilical assez long. Il est cependant préférable d'enlever du sang à partir d'une veine périphère, ce qui donne des résultats plus fiables. Le prélèvement doit immédiatement être dilué avec du citrate de sodium (dilution 1/10) et travaillé selon les directives du laboratoire de coagulation. Il faut établir un état de coagulation au laboratoire qui comprendra notamment une aPTT et le facteur individuel en question.



Les **complications hémorragiques périnatales** sont rares chez le nouveau-né hémophile. Les hémorragies peuvent survenir au niveau du cuir chevelu ou bien des hémorragies retardées après injections ou prises de sang. Il faut donc éviter à tout prix des injections intramusculaires. La prophylaxie à la vitamine K peut se faire avec du Konaktion[®]MM, en gouttes.

Les **hémorragies cérébrales** sont rares chez les hémophiles A ou B. Il faut néanmoins faire un **ultrason cérébral** durant la première semaine et, bien sûr, en cas de doutes.

Il est déconseillé de donner des **facteurs de substitution** sans indications. Aucun bénéfice thérapeutique n'a pu être prouvé jusqu'alors d'un traitement prophylactique. En outre une administration précoce pourrait favoriser l'apparition d'anticorps. Par contre, des facteurs doivent être à disposition pour le cas où un accident hémorragique grave se produirait. Il ne doit être administré qu'après consultation chez un hématologue.

Les points suivants figurent dans la liste des recommandations:

- ▶ Qui sera responsable pour la **prise en charge au niveau de l'hémophilie** ? Cette personne devra prendre toutes les mesures avant la naissance déjà. Les parents et le personnel doivent être informés en détail comment ils peuvent obtenir des réponses en relation avec la maladie à n'importe quel moment.
- ▶ Comment et par qui seront faits la **prise de sang** et les **examens de laboratoire** directement après l'accouchement et par la suite?
- ▶ Les soins à donner au nouveau-né, qui fera l'ultrason cérébral. Si l'examen ne se fait pas dans la même clinique, prévoir tout le nécessaire.
- ▶ Avec quel **facteur de substitution** un enfant devra-t-il être traité, où le médicament est-il disponible, quelles doses et par qui?

La naissance d'un enfant hémophile est pour les parents un événement faisant surgir beaucoup d'inquiétudes et de questions. C'est pourquoi, il est important d'accompagner les parents depuis le début de façon compétente afin qu'ils puissent apprendre à temps d'accepter la maladie de leur enfant et de prendre part à son traitement.