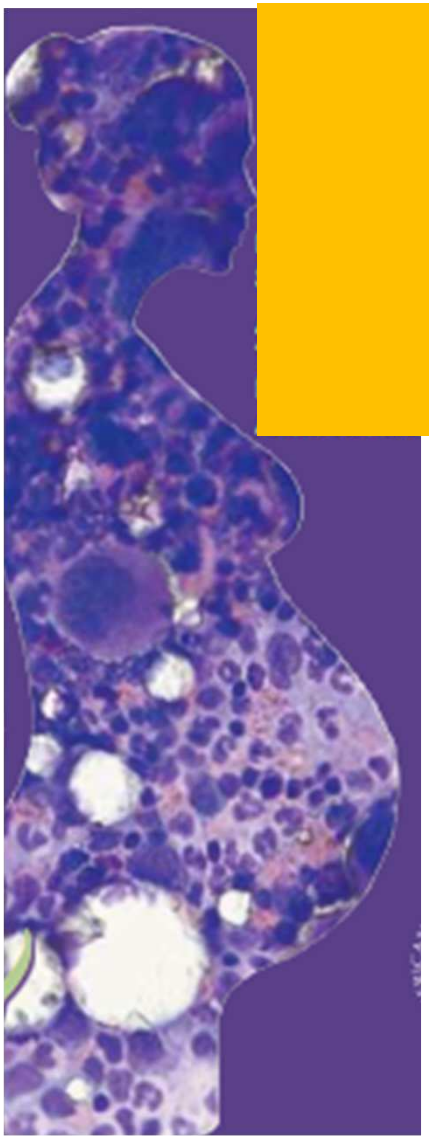


« Diathèse » c'est féminin?

Dr Mathilde Gavillet-Marion,
MD-PhD, FMH médecine interne, FMH et FAMH en hématologie, DU transfusion sanguine

CDC, Service d'Hématologie (50%)
Bugnon 46, CHUV

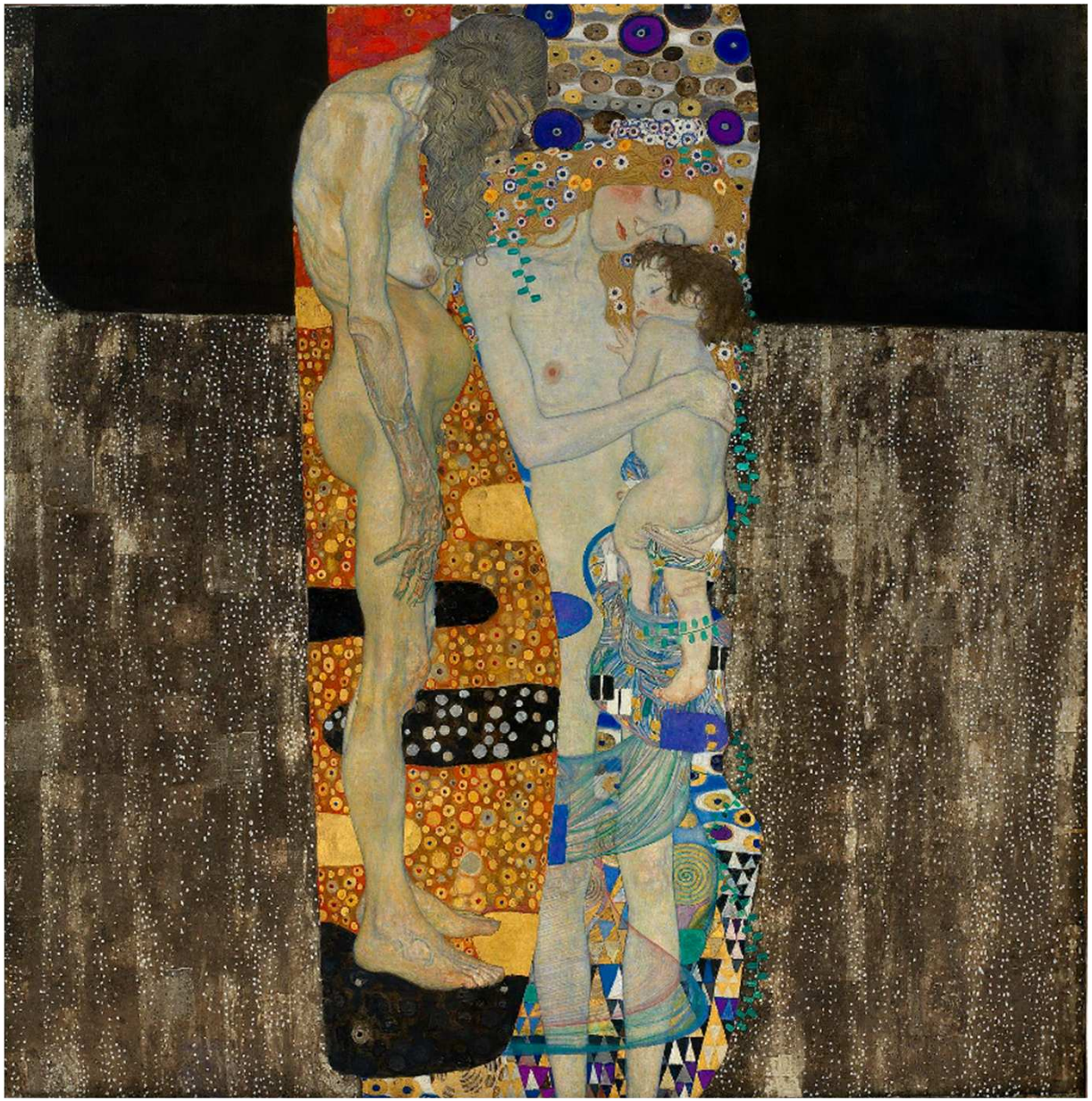
Médecin responsable suppléante VD,
Transfusion Interrégionale CRS (50%)
Route de la Corniche 2, 1066 Epalinges

Remerciements Sponsors consultation infirmière Hémophilie

- 2022

- 2023 (en cours)

Plan de la présentation

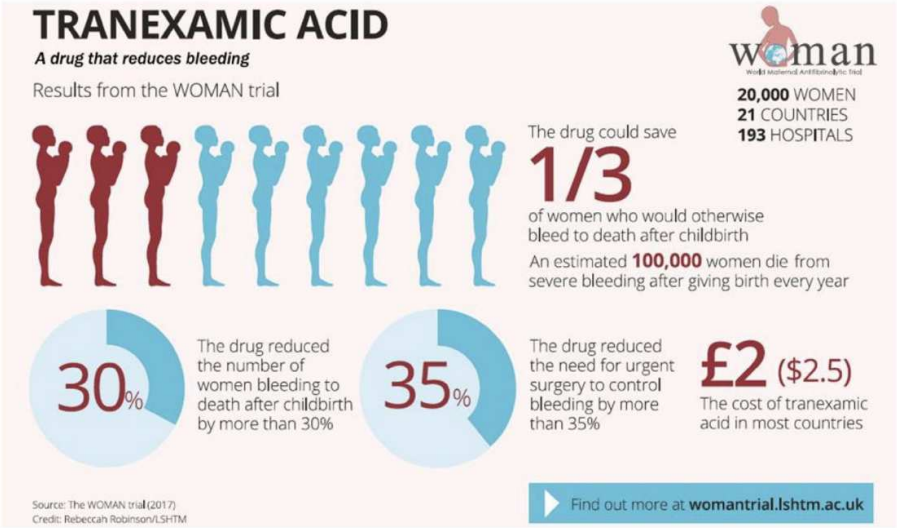


Gustav Klimt,
Les Trois Âges de la femme

Maternal mortality

- Au niveau mondial, la mortalité maternelle liée à la grossesse est estimée à 216/100’000 (OMS 2015), avec des variations substantielles entre et à l’intérieur des différentes régions du monde.

- CH: Entre 2005 et 2014, 787’025 naissances ont eu lieu en Suisse; 103 femmes ont perdu la vie durant la grossesse, l’accouchement ou le postpartum immédiat (taux de mortalité maternelle, directe and indirecte: 6.6/100’000).



1g TXA, additional 1g if continued bleeding at 30m or if bleeding restarts within 24h

Table 3: Causes of death with classification.

Cause of death	Total (n)	Direct obstetric deaths (n)	Indirect obstetric deaths (n)	Non-pregnancy-related deaths (n)	Unclear (n)	Average maternal age (years)
Haemorrhage (incl. EUP)	10	9	1			33.5
Amniotic fluid embolism	5	5				29.2
Preeclampsia/HELLP	5	5				35.2
Thromboembolism	6	3	3			31.5
Infection	4	2	2			33.3
Others	73	2	23	41	7	32.5
Anaesthesia-related complications	0					
Total	103	26	26 + 3 late maternal deaths	41	7	

EUP = extrauterine pregnancy; HELLP = haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

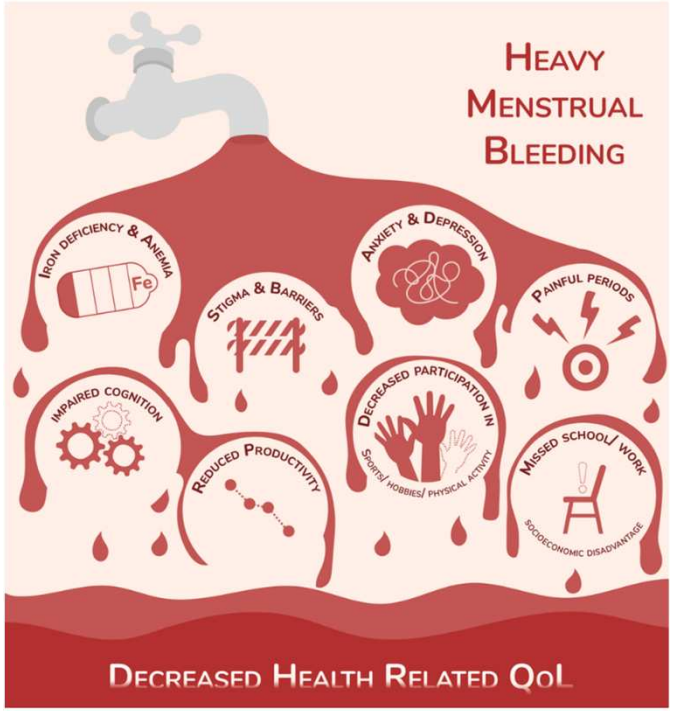
WOMAN: reducing maternal deaths with tranexamic acid (2017). The Lancet.
Perotto, Laura; (2020). Maternal mortality in Switzerland 2005–2014. Swiss Med Weekly.

Porteuses de l’hémophilie

- Chez une porteuse de l’hémophilie, le taux médian de FVIII/FIX est d’environ 50% mais avec une grande variation interindividuelle (10 à 100%).
- Un taux de facteur normal est rassurant par rapport au risque hémorragique personnel mais n’exclut pas l’éventualité d’être conductrice. Importance d’une analyse de l’arbre généalogique et des tests génétiques ciblés.
- Environ 10% ont une manifestation clinique de diathèse hémorragie similaire à une hémophilie légère.
- En cas de manifestation hémorragique, un test au DDAVP est utile pour documenter la réponse.
- Le DDAVP peut être utilisée avec l’acide tranexamique en cas d’intervention chirurgicale avec risque hémorragique mineur. Pour les intervention majeures, une substitution de facteur sera préconisée.
- Comme pour toute diathèse hémorragique, les médicaments et substances inhibant la fonction plaquettaire sont si possible à éviter; tout particulièrement avant et après une intervention chirurgicale et durant pour les menstruations)

Les ménorragies sont fréquentes

- >70% des femmes avec une diathèse hémorragique ont des saignements menstruels pathologiques.
- Pour 1/5 adolescente, il s'agit de l'unique manifestation de la diathèse hémorragique.
- Cet aspect est très largement sous estimé pour plusieurs raisons:
  - sujet "inconfortable" voire tabou
  - comparaison intrafamiliale tend à normaliser les ménorragie si mère/sœurs aussi atteintes
  - manque d'éducation et inconfort du monde médico-soignant
- Il s'agit d'un point à améliorer en raison de son impact significatif sur la qualité de vie des personnes atteintes.



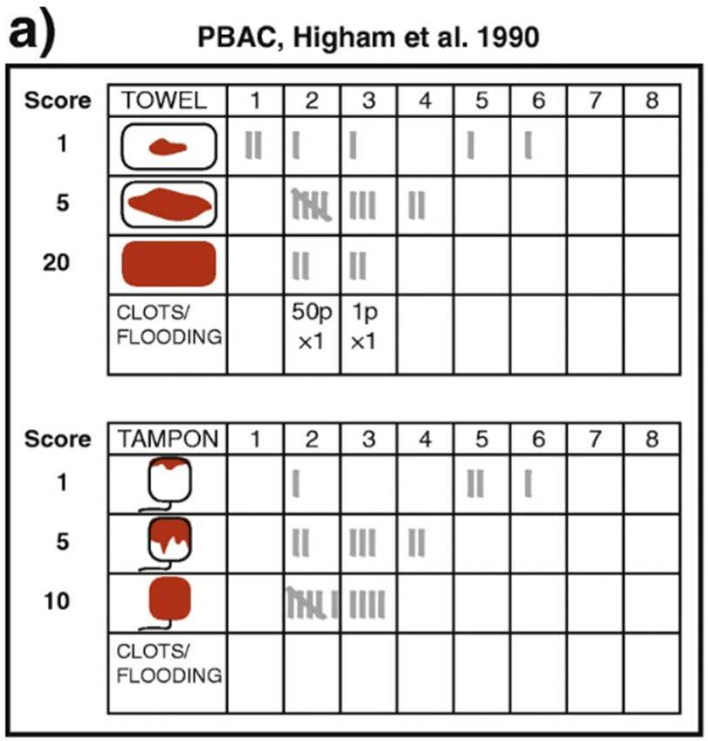
QOL: quality of life.

American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

H. VanderMeulen, What have we learned about the patient's experience of von Willebrand disease? A focus on women, Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2022,

Les ménorragies cela se diagnostique

- Les ménorragies, ou saignement menstruels pathologiques, sont définis comme une perte sanguine de >80 mL par cycle.
- Il existe différents scores visuels pour quantifier le flux menstruel.
- 3 signes simples:
  - passage de caillots >1 cm,
  - carence en fer,
  - besoin de changer les protection >1x/h les jours de flux le plus important.
- Plus récemment, utilisation de définition globale (NHS) "*excessive menstrual blood loss which interferes with the woman's physical, emotional, social and material quality of life*".



DeLoughery E. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022, doi: https://doi.org/10.1182/hematology.2022000401
Samuelson Bannow BT. Thromb Res. 2021.

Les ménorragie cela se traite

- Les ménorrhagies ont de nombreuses causes. Bilan sanguin suggéré: FSC, ferritine, aPTT, TP, VWF (act et Ag), FVIII, fibrinogène. Attention: influence des hormones naturelles (timing du test selon cycle menstruel) ou artificielles (contraception). Importance de répéter les tests si les résultats sont limites.
- Le traitement propose dépend beaucoup des préférences de la patiente et consiste en hormones/*device* de contraception ou acide tranexamique.

	Hormonal?	Amenorrhea rate, %	Contraceptive efficacy, %	VTE risk?	Reversible?
Levonorgestrel intrauterine system	Yes—progesterone	50	>99	No	Yes
Subdermal implant	Yes—progesterone	20	>99	No*	Yes
DMPA	Yes—progesterone	68	>99	Yes	Yes
Progestin-only pill	Yes—progesterone	5–10	90 (typical use) to 99 (with perfect use)[38]	No	Yes
Combined hormonal contraceptives	Yes—estrogen and progesterone	Variable	90 (typical use) to >99 (with perfect use)[38]	Yes	Yes
Nonhysterectomy procedures	No	Variable[39]	Not effective (alternative contraception required)	No	Usually not
Hysterectomy	No	100	100	Temporary around the time of surgery	No
Tranexamic acid/antifibrinolytics	No	Not applicable	Not effective (alternative contraception required)	Unclear	Yes

DeLoughery E. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022, Samuelson Bannow BT. Thromb Res. 2021.

Porteuse de l’hémophilie

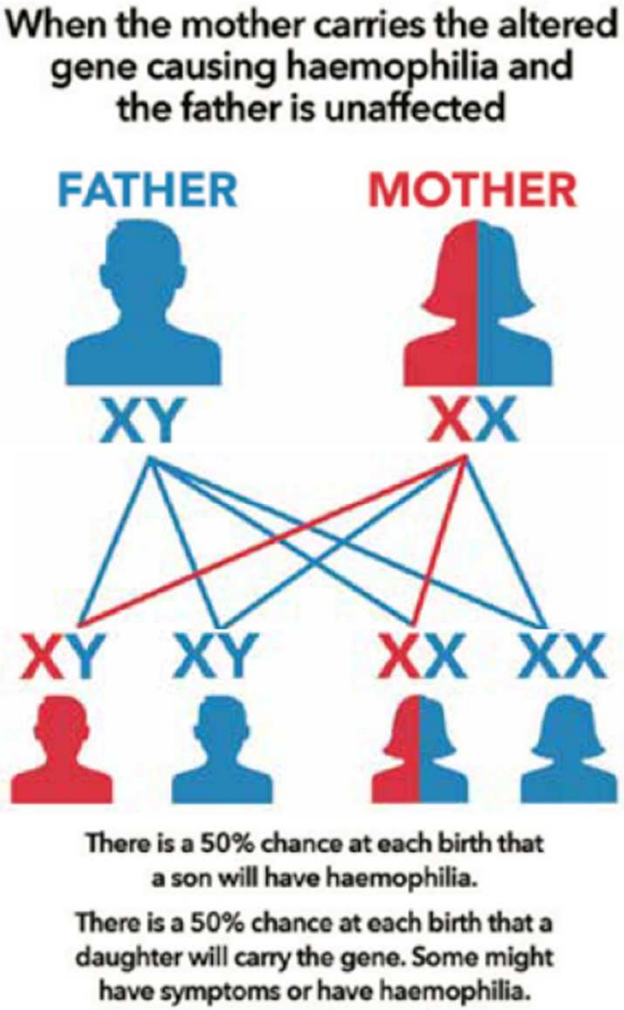
Quand tester une fille?

- On recommande plutôt de ne pas tester systématiquement dès l’enfance. La conscience d’être conductrice peut être psychiquement lourde à porter par la femme concernée, sachant le risque de transmission d’une maladie congénitale à son enfant. Cela peut être dû à de mauvaises expériences avec la maladie du père ou du frère. Cela peut aussi être lié à de mauvais souvenirs si les frères et sœurs se sont sentis négligés parce que toute l’attention des parents était concentrée sur un(des) frère(s) atteint(s) d’hémophile.

- **En cas de symptômes évocateurs de diathèse hémorragique**
- **Si elle doit subir une intervention majeure**.
- **Avant une grossesse.** Il est plus favorable d’effectuer les examens en toute tranquillité avant de planifier une grossesse et non pas lorsque la grossesse est déjà en cours.

Risque et prise en charge de l'enfant à naitre

- Il est très important qu'une grossesse chez une porteuse de l'hémophilie soit anticipée et planifiée afin de permettre d'informer le couple et de leur laisser un temps de réflexion.
- Actuellement, il existe plusieurs méthodes de diagnostic prénatal, chacune avec ses bénéfices et ses risques.
- Le diagnostic prénatal peut avoir deux objectifs distincts:
  - laisser ouvertes les options de terminer la grossesse si cela est souhaité par le couple
  - guider la prise en charge de l'enfant au moment de la naissance pour minimiser les risques hémorragiques



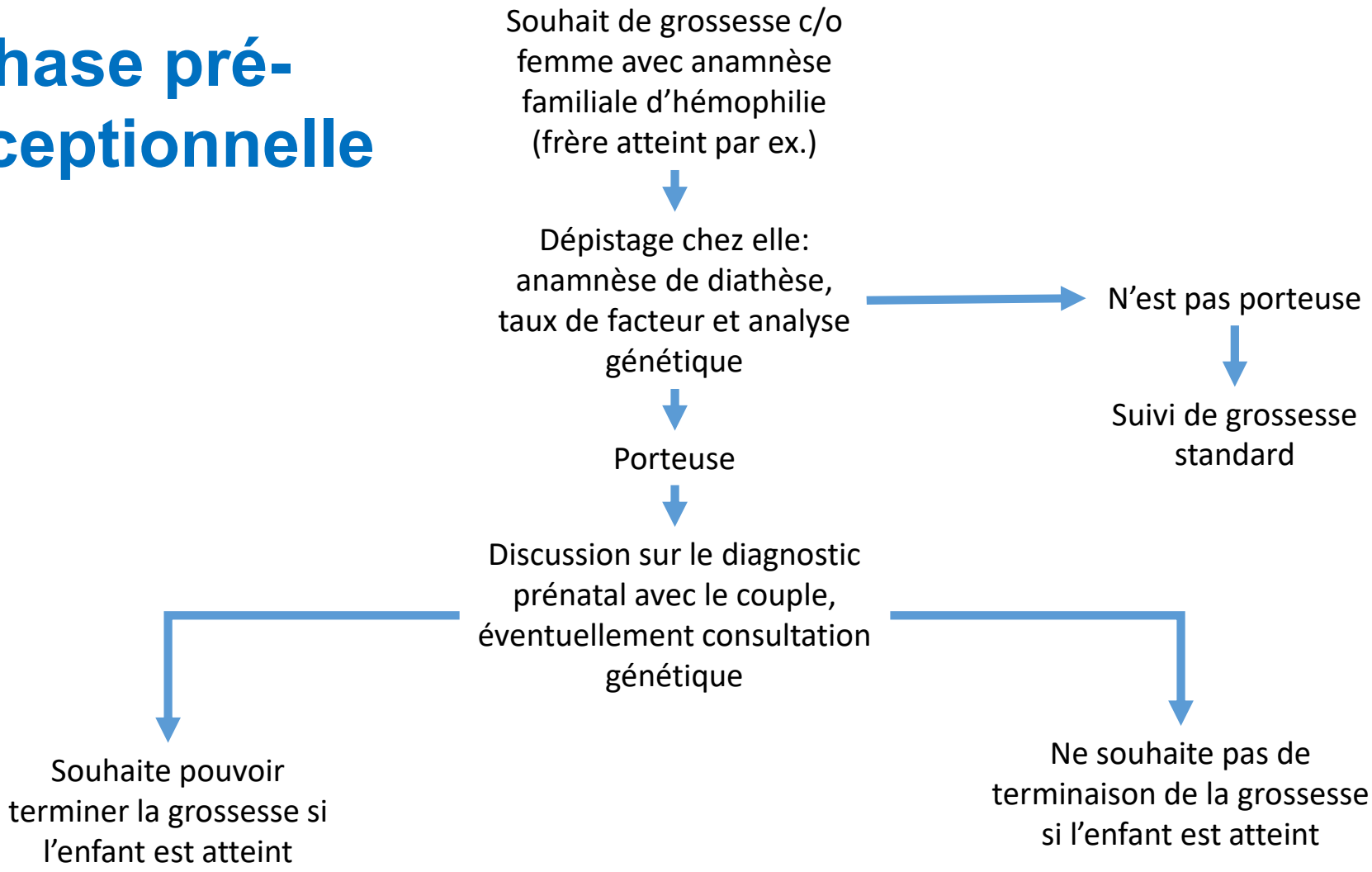
Aspects légaux, éthiques et financiers:

- A partir de la treizième semaine de grossesse et jusqu'à huit semaines après la naissance, les femmes ne participent pas aux coûts des traitements en cas de complications ou de maladie (ni franchise, ni quote-part).
  - En cas de grossesse à risque, les examens sont pris en charge selon l'évaluation clinique.
  - En cas de risque élevé, l'analyse du liquide amniotique (amniocentèse) et la biopsie placentaire (prélèvement des villosités choriales) sont remboursées.

- L'**interruption volontaire de grossesse** est légale jusqu'à 12 semaines à compter du premier jour des dernières règles. La décision d'interrompre sa grossesse appartient à la femme seule, selon ses choix, ses besoins et sa situation.
- Il reste possible et légal d'interrompre la grossesse (>12 SA) si nécessaire pour écarter le danger d'une atteinte grave à l'intégrité physique ou d'un état de détresse profonde de la femme enceinte (art. 119 CP) ou si l'enfant est atteint d'une maladie mortelle, sans traitement efficace au moment du diagnostic (décision en comité éthique)

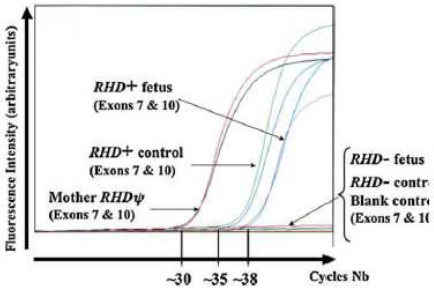
- **FIV avec diagnostic pré-implantatoire (DPI)** est <u>autorisé</u> depuis la révision de la Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée (LPMA) de septembre 2017.
  - <u>Conditions:</u> la maladie testée <u>soit grave, se déclare avec une probabilité élevée avant l'âge de 50 ans, et qu'il n'existe aucune thérapie efficace et appropriée pour lutter contre cette maladie</u> (comité de concertation interdisciplinaire «PID-Board»)
  - <u>Charge financière:</u> les coûts d'une FIV avec DPI sont de l'ordre d'environ deux revenus mensuels suisses moyens par cycle de traitement (et un succès ne peut pas être garanti après seulement un cycle de traitement). *Les coûts de cette procédure ne sont pas pris en charge* par l'assurance de base obligatoire.
- Grossesse issue de **don d'ovocytes**, n'est pas autorisée en Suisse.

Phase pré-conceptionnelle

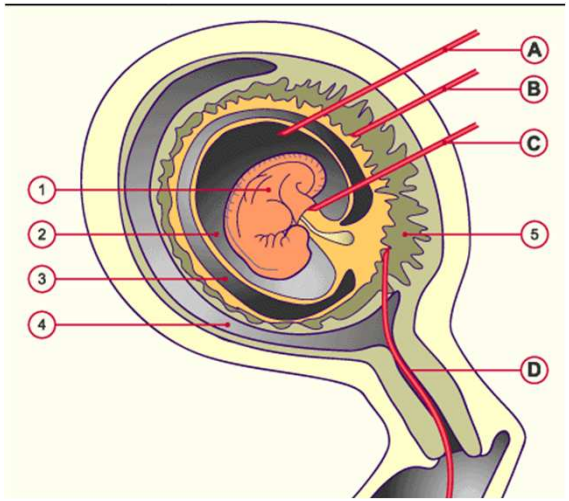


Adapté de Frank W. G. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. Blood 2020; 136 (19): 2143–2150

Souhaite pouvoir terminer la grossesse si l'enfant est atteint



Rouillac-Le Sciellour et al., Transfusion Clin Biol 2007
Lo et al., New Engl J Med, 1998; 339(24):1734-8
Mackie et al., BJOG, 2017; 124:32



7-9 SA: test du sexe de l'enfant sur le sang maternel (contient 3-6% d'ADN fœtal, recherche du chromosome Y)

Garçon (XY)

Ponction de villosité choriale (dès 11 SA)
Risque maternel faible, substituer en facteur si <50%
Risque de perte de grossesse env. 1%.

Fœtus atteint d'hémophilie

- Si avant 12 SA: décision d'IVG est individuelle (idéalement le couple)
- Si >12 SA: décision d'un comité d'éthique

Fille (XX)

Fœtus non atteint d'hémophilie

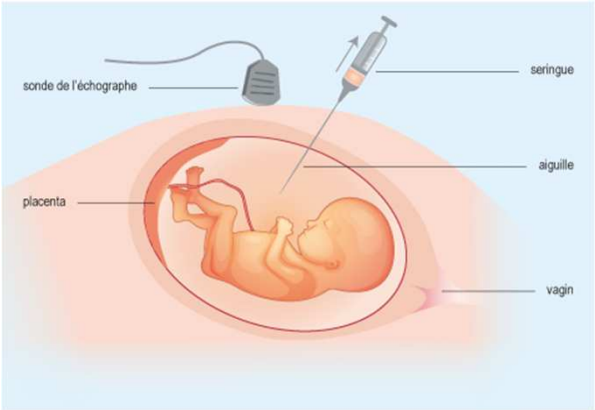
Suivi de grossesse et naissance standards

Adapté de Frank W. G. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. Blood 2020; 136 (19): 2143–2150

Testing pour guider la prise en charge médicale

20 SA: détermination du sexe de l'enfant par ultrason (résultat peut être gardé secret par l'équipe médicale)

Garçon (XY)



Possibilité
34-36 SA: Amniocenthèse
Risque maternel faible, substituer en Facteur si <50%
Risque de complication: env. 0.6%, à faire en salle de naissance

Fœtus atteint ou test non effectué

- Accouchement le moins traumatique possible (év. césarienne selon certains experts)
- Investigation sur sang de cordon, considérer l'enfant comme atteint jusqu'à preuve du contraire

Fille (XX)

Fœtus non atteint d'hémophilie

Naissance standard

Adapté de Frank W. G. Blood 2020; 136 (19): 2143–2150; Pacheco LD, Obstet Gynecol. 2023.

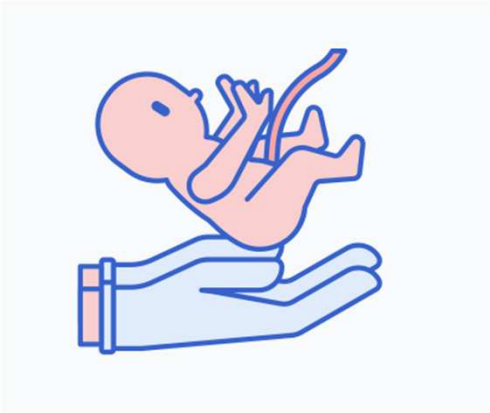
Grossesse chez une porteuse de l’hémophilie

- Le taux de facteur FVIII augmente de 2 à 3 fois durant la grossesse; alors que celui du FIX n’augmente que modérément.
- On recommande de doser le FVIII au moins une fois par trimestre, ou plus en cas d’hémorragie ou de geste prévu, et le FIX 1x/mois.
- Si le taux de FVIII/FIX sont <50%, la patiente aura besoin d’une traitement hémostatique (acide tranexamique, facteurs concentrés) en cas de procédure invasive (diagnostic prénatal par exemple) ou au moment de la naissance.
- Un taux de facteur >50% est souhaitable lors du troisième trimestre de grossesse, en cas de taux basal inférieur une supplémentation peut être indiquée.

Adapté de Frank W. G. Blood 2020; 136 (19): 2143–2150; Pacheco LD, Obstet Gynecol. 2023.

Accouchement chez une porteuse de l'hémophilie

- Le taux cible à l'accouchement est >50% (idéalement100%); il devrait être maintenu >50% pour au moins 3 jours après un accouchement par voie naturelle et 5 jours après un césarienne. Dans ces conditions, pas de contre indication à la péridurale.
- L'usage de **l'acide tranexamique** est quasi systématique.
- L'utilisation de la **desmopressine (DDAVP)** est débattue entre experts, recommandé par certains, plus prudente pour d'autres.
  - Les risques maternels sont la rétention hydrosodique (surtout combiné à l'ocytocine et à une hydratation intensive en cas d'hémorragie) et le risque pro-thrombotique (augmentation d'une facteur de VW déjà très élevé en fin de grossesse).
  - Les risques pour l'enfant sont mal connus. Si possible, administrer le DDAVP <u>après</u> le clampage du cordon ombilical. Possible impact sur la mise en route de l'allaitement (boissons de la mère limitées à max 1L/j contre 2-3L).
- Il est recommandé d'avoir en **stock assez de facteur** pour la substitution maternelle et de l'enfant si nécessaire.
- Prise en charge du nouveau né par un **équipe pédiatrique dédiée.**
- Les taux de facteurs chutent rapidement après la naissance et on peut observer des hémorragies 24-48h après la naissance.



Adapté de Frank W. G. Blood 2020; 136 (19): 2143–2150; Pacheco LD, Obstet Gynecol. 2023; Winikoff R, Transfus Apher Sci. 2019.

Grossesse et maladie de Von Willebrand

Pré-conceptionnel:

- Confirmer/préciser le diagnostic maternel (ou paternel!). Au minimum type (1, 2, ou 3) et les sous-type pour le 2. Souvent déjà suffisant pour estimer le risque fœtal (analyses génétiques rarement nécessaires).
- Dépister l'autre parent: au minimum anamnèse personnelle et familiale.

Quantitative deficiency of VWF

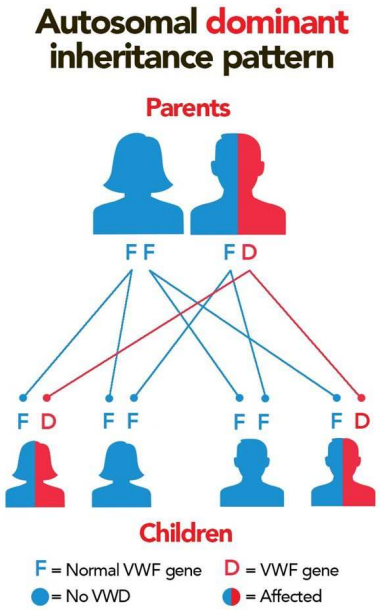
Type 1 Partial quantitative deficiency of VWF

Type 3 Virtually complete deficiency of VWF

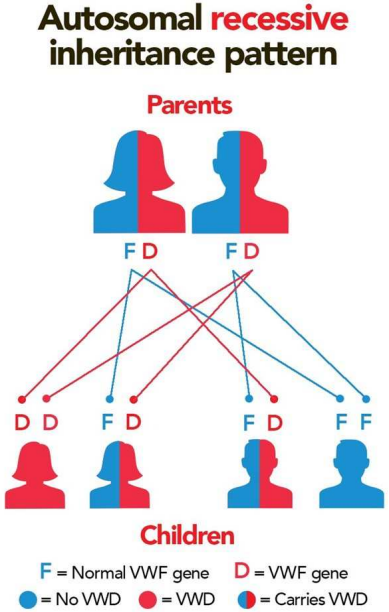
Qualitative deficiency of VWF

Type 2 Qualitative deficiency of VWF

- **Type 2A** Qualitative variants with decreased platelet-dependent function associated with the absence of high and intermediate-molecular-weight VWF multimers
- **Type 2B** Qualitative variants with increased affinity for platelet GPIb
- **Type 2M** Qualitative variants with decreased platelet-dependent function not caused by the absence of high-molecular-weight VWF multimers
- **Type 2N** Qualitative variants with markedly decreased affinity for factor VIII



Inheritance of von Willebrand disease (VWD) Type 1, 2A, 2B, 2M.

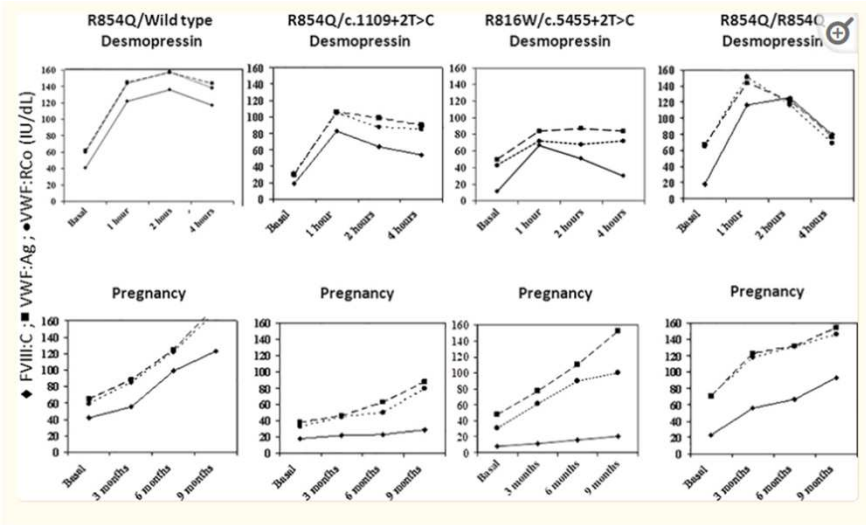


Inheritance of von Willebrand disease (VWD) Type 2N and 3.

Grossesse et maladie de Von Willebrand

Suivi de grossesse:

- VW type 1: suivi standard. Penser à faire une crase et taux de facteur si geste invasif (en ponction villosités choriale, amniocentèse) ou indication à Aspirine.
- Le taux de facteur de VW (et de FVIII) va environ tripler au cours de la grossesse, suffit le plus souvent à contrôler le risque hémorragique sans besoin de substitution.
- Type 2 et 3: prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé. Monitoring de l'évolution du VW Act, Ag et FVIII 1x/mois et en cas de manifestation hémorragique ou de geste invasif.



Planification de la naissance:

- Pour tous contrôle du taux de facteurs (Vw Act, VW Ag et FVIII) et de plaquettes au troisième trimestre.
- Etablissement d'un protocole personnalisé accessible par tous 7/24, idéalement élaboré au cours d'une discussion multidisciplinaire.
- S'assurer d'avoir assez de stock de médicament pour la mère et l'enfant.
- S'assurer que les pédiatres soient informés de la naissance à venir, voire consultation pédiatrique prénatale.

Grossesse et maladie de von willebrand

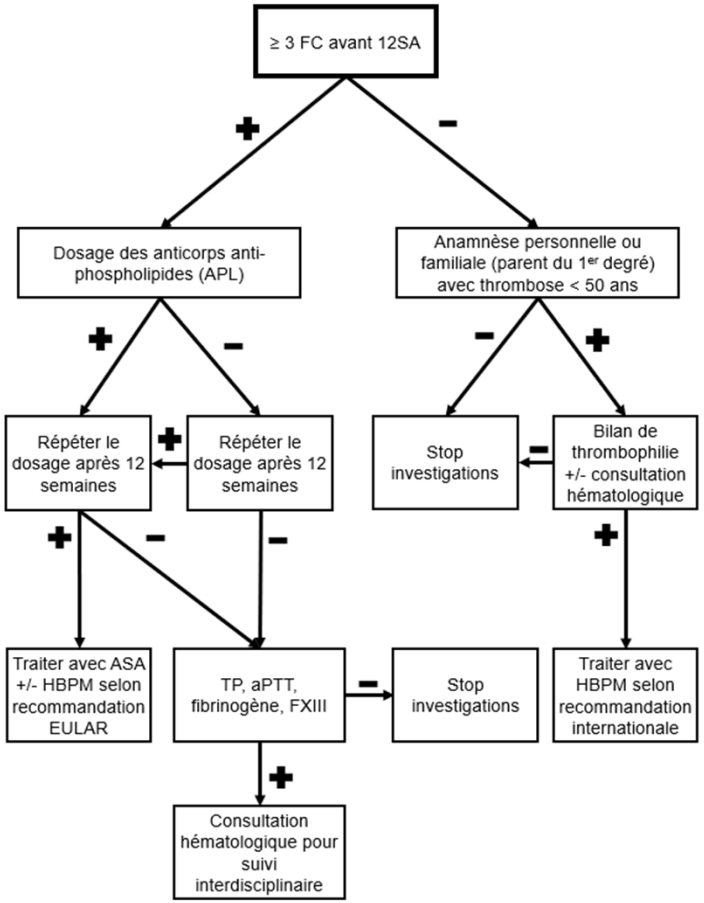
Naissance:

- Si les taux de facteur sont <50%, une substitution est recommandée juste avant la naissance. Pour le VW 2B une transfusion de plaquette est également nécessaire si <50G/l.
- Si la patiente souhaite une anesthésie péridurale celle-ci doit être posée juste après la substitution/transfusion. Idem pour le retrait du cathéter.
- Le plus souvent les taux de facteur du bébé suivent ceux de la maman. Les formes avec hémorragie sévère à la naissance sont rare néanmoins la prudence impose de ne pas faire de geste pouvant cause une hémorragie: accouchement le moins traumatique possible!
- Le plus souvent il n'est pas nécessaire de tester l'enfant à la naissance.
- Nos collègues recommandent plutôt de tester à un an de vie ou avant si un intervention chirurgicale est nécessaire ou si l'enfant a une manifestation clinique.

- **Postpartum:**
- Les taux de facteurs reviennent à leur taux habituels rapidement après la naissance
- Les hémorragies en cours de grossesse sont rares mais le taux d'hémorragies du post-partum est très élevé (>1/3 patiente avec VW type 2 sans substitution adéquate)
- On recommande un suivi au minimum au jour 2 et 5 (retour à domicile)
- L'acide tranexamique (Cyklokapron 1g aux 8 heures) peut être utile jusqu'à deux semaines après la naissance pour limiter les saignement du postpartum retardés.
- Pas de contre-indication à un prophylaxie anti-thrombotique si indiqué, tout particulièrement après substitution de facteur.

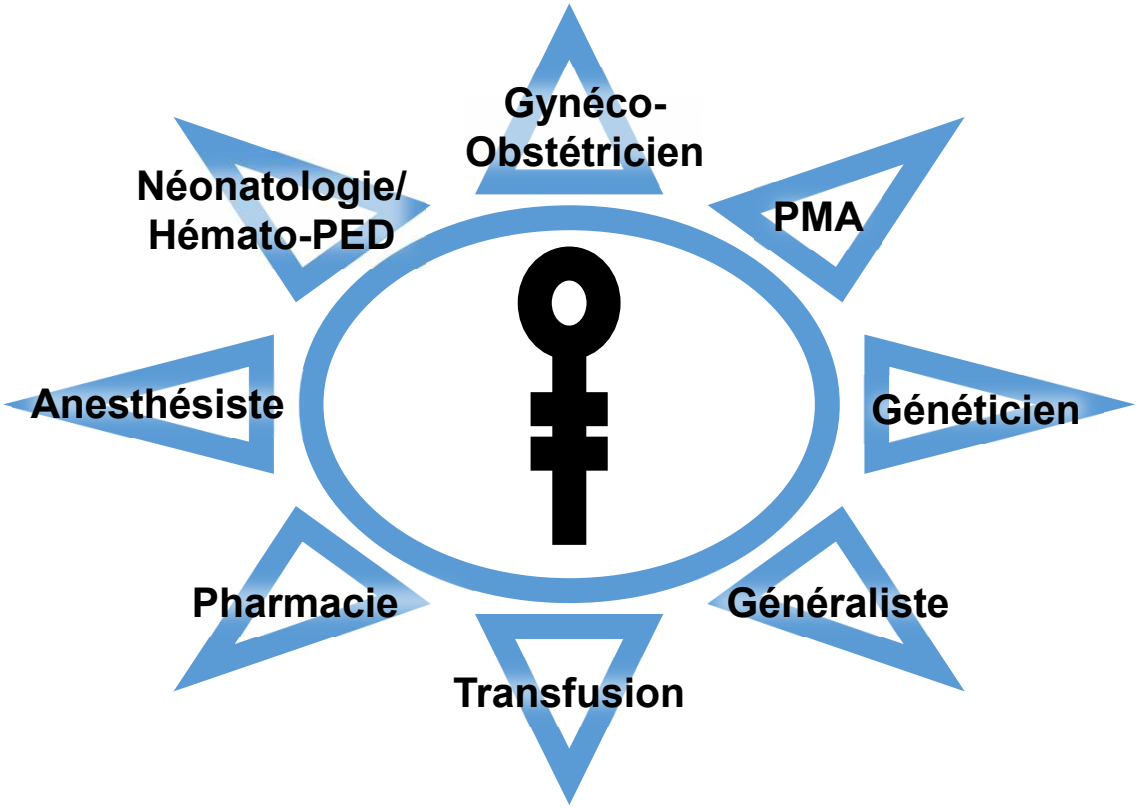
Diathèse hémorragique et perte de grossesse

- En plus de leur rôle dans la coagulation, certains facteurs notamment le fibrinogène, le FXIII (facteur 13) et le FX (facteur X) sont nécessaire à l'implantation et au développement du placenta.
- En cas de déficit, en plus des manifestations hémorragiques, il existe un risque augmenté de FC, typiquement de FC précoces (5-8 semaines d'aménorrhées).
- Parfois les FC sont l'unique ou la première manifestation de l'anomalie de la coagulation.
- Il peut être justifié de doser ces facteurs dans le cadre d'un bilan de fausses couches à répétition.
- Dans les déficit les plus sévères, une substitution en facteur est indiquée dès le début de la grossesse, permettant une diminution significative des complications fœtales et maternelles.



D Choffat et al, manuscript in preparation.

- Une grossesse chez une porteuse de l'hémophilie peut et doit bien se passer pour la mère comme pour l'enfant.
- Pour cela une anticipation des besoins et des questionnements est indispensable.
- Prise en charge par une équipe multidisciplinaire dédiée, tout particulièrement au moment de la naissance.



merci
thank you
danke
gracias
obrigado
go raibh maith agat
спасибо
grazie
謝謝
merci
bedank
sukriya
dakujem
mochchakkeram
ngiyabonga
arigatô
barka
terima kasih
teşekkür ederim
taiku
leat
sagolun
chokrane
dziękuję
takk
tapadh
mauruuru
vinaka
Баярлалаа
ευχαριστώ
hvala
dank je
kia ora
ありがとう
grazzi
мерси
mersi
dhanyavad
teşekku ederim
gracias
welalin
enkosi
gratias ago
matondo
dhanyavadagalu
krap
kop khun krap
merce
mahalo
didi madloba
rahmet
nandri
kam sah hamnida
najis tuke
kop khun
paldies
faafetai lava
mamnun
nanni
asante
xièxie
dankie
sobodi
dankon
manana
kiitos
tenki
tau
tack
subhay
akun
aciu
dekuji
bayarlalaa
djiere dieuf
tanemirt
diolch
spas
shukriya
chnorakaloutiun
tugarez
xвала
blagodaram
kozzinin
mèsi