



HAL
open science

**Prise en charge obstétricale des femmes conductrices
d'hémophilie : étude rétrospective au Centre Hospitalier
Universitaire de Caen entre le 1er janvier 2003 au 31
décembre 2019**

Marina Duffourg

► **To cite this version:**

Marina Duffourg. Prise en charge obstétricale des femmes conductrices d'hémophilie : étude rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire de Caen entre le 1er janvier 2003 au 31 décembre 2019. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03139535

HAL Id: dumas-03139535

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03139535v1>

Submitted on 12 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ECOLE DE SAGE-FEMME DE CAEN

**Prise en charge obstétricale des femmes
conductrices d'hémophilie :**

Etude rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire de Caen entre
le 1^{er} Janvier 2003 au 31 décembre 2019

Sous la direction du Docteur Repesse Yohann

DUFFOURG Marina

Née le 18 Juillet 1995

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de sage-femme

Promotion 2016-2020



CAEN - CAMPUS 5

BIBLIOTHÈQUE
UNIVERSITAIRE

SANTÉ

CHUCaen

ECOLE DE SAGES-FEMMES

AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414>

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

adresse
tél.
courriel
internet

Bibliothèque universitaire Santé
Pôle des formations et de recherche en santé • 2, rue des Rothambelles • CS 14032 • 14032 CAEN CEDEX 5
02 31 56 82 06
bibliotheque.sante@unicaen.fr
sed.unicaen.fr/

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire :

Dans un premier temps, je voudrais remercier mon directeur de mémoire, Docteur REPESSE Yohann, hématologue au CHU de Caen, pour sa disponibilité et tous ces précieux conseils qui m'ont orientée dans ma réflexion.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'école de sage-femme de Caen ainsi que tous les intervenants professionnels dans cette formation pour leur patience et leur bienveillance pour nous avoir enseigné ce merveilleux domaine qu'est la maïeutique.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes qui m'ont aidée moralement et intellectuellement au cours de ces cinq dernières années d'études :

A toute ma famille, mes grands-parents, parents et tous mes frères qui ont toujours cru en moi et m'ont enseigné de précieuses valeurs qui me serviront tout au long de ma vie. J'espère que je vous rendrai encore plus fière qu'à mon dernier diplôme en esthétique, je vous ai toujours dit que j'appréciais les belles choses de la vie et cette fois-ci j'espère avoir trouvé définitivement ma voie.

A toute notre belle promotion et en particulier à Charlotte et Manon qui ont été de véritables amies, merci pour tous ces moments de course, de rire avec ou sans larmes, vous avez été mon Kalinox, ma péridurale, mon Nubain et vous serez également de merveilleuses sages-femmes, merci pour tout.

A ma meilleure amie Manon, qui se hâtera de vérifier si je suis bien en règle dès que je serais imposable, merci pour toutes ses longues années partagées à mes côtés, je ne décrirais jamais avec des mots à quel point tu as été importante dans ma vie.

A Noémi, Perrine et Flavio qui ont été d'une précieuse aide pour m'accompagner et m'aider dans ce mémoire et surtout pour leur immense gentillesse et humour. Je vous souhaite pleins de pizzas et MAR.

A Tess, Astrid, Myriam, Elif et Jade, vous êtes le sang de la veine.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	
INTRODUCTION	1
1. Généralités sur l'hémostase	1
1.1 L'hémostase primaire : formation du clou plaquettaire soluble	1
1.1.1 L'adhésion plaquettaire	1
1.1.2 L'activation plaquettaire	2
1.1.3 L'agrégation plaquettaire	2
1.2 La coagulation	2
1.2.1 Les facteurs de coagulation	3
1.2.2 Les inhibiteurs de la coagulation	4
1.3 La fibrinolyse.....	4
1.4 Modifications de l'hémostase pendant la grossesse.....	4
2. L'hémophilie.....	6
2.1 Définition.....	6
2.2 Épidémiologie	6
2.3 Génétique	7
2.4 Diagnostic biologique de l'hémophilie	8
2.5 Manifestations cliniques.....	9
2.6 Prise en charge thérapeutique.....	10
3. Prise en charge thérapeutique des CH pendant la grossesse.....	11
3.1 Le conseil génétique.....	12
3.1.1 Le diagnostic prénatal	12
3.1.2 Le diagnostic pré-implantatoire	13
3.2 L'évolution des taux de FVIII/IX durant la grossesse	13
3.3 La prise en charge pluridisciplinaire.....	13

3.3.1	La prise en charge de la mère	14
3.3.2	La prise en charge de l'enfant	15
3.4	Le post-partum.....	16
MATERIEL ET METHODE.....		17
1.	Problématique	17
2.	Objectifs	17
3.	Hypothèses.....	17
4.	Matériel et méthode.....	17
4.1	Type d'étude	17
4.2	Population de l'étude	18
4.3	Recueil de données	18
4.4	Critères de jugement.....	19
4.5	Stratégie d'analyse	19
RESULTATS		20
1.	Description de la population d'étude.....	20
2.	Prise en charge obstétricale	21
3.	Prise en charge néonatale.....	30
4.	Prise en charge selon la sévérité de la conduction.....	31
5.	Prise en charge de la grossesse selon le sexe fœtal	33
ANALYSE ET DISCUSSION.....		34
1.	Première hypothèse	34
2.	Deuxième hypothèse.....	37
3.	Troisième hypothèse	39
4.	Forces et limites de l'étude	41
4.1	Forces et limites liées au sujet.....	41
4.2	Forces et limites liées à l'étude.....	41

4.3 Les biais.....	42
CONCLUSION.....	43
BIBLIOGRAPHIE	
Annexe I - L'hémostase primaire	
Annexe II - Les facteurs de coagulation.....	
Annexe III - Modifications des facteurs de coagulations pendant la grossesse	
Annexe IV : Questionnaire de recueil de données.....	
Annexe V - Lettre de non-opposition à destination des patientes.....	
Annexe VI – Avis par le CLERS.....	
Annexe VII – Comparaisons des prises en charge avec le CHU de Nantes.....	

ABREVIATIONS

ADP : Adénosine DiPhosphate	FX : <i>Stuart</i> ou Facteur X
AT: AntiThrombine III	FXI : <i>Plama-Thromboplastin-Antecedant</i> (PTA) ou Facteur XI
CH: Conductrice d'Hémophilie	FXIII : stabilisant de la Fibrine ou Facteur XIII
CHA : Conductrice d'Hémophilie A	HA: Hémophilie A
CHB : Conductrice d'Hémophilie B	HAS : Haute Autorité de Santé
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	HB: Hémophilie B
CLERS : Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé	HIC : Hémorragie IntraCrânienne
CPDPN : Centre de Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal	HPP : Hémorragie du Post-Partum
CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles	IMG : Interruption Médicale de Grossesse
CRH : Centre Régional de l'Hémophilie	IV : Intra-Veineuse
CTH: Centre de Traitement de l'Hémophilie	IVL : Intra-Veineuse Lente
DAN : Diagnostic AntéNatal	PDF : Produit de Dégradation de la Fibrine
DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire	PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
DPN : Diagnostic Prénatal	SA : Semaine d'Aménorrhée
FAH : Facteurs AntiHémorragiques	TCA : Temps de Céphaline Activée
FI : Fibrinogène soluble ou Facteur I	TFPI : <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
Fla : Fibrinogène insoluble ou Facteur Ia	TP : Taux de Prothrombine (temps de Quick)
FII : Prothrombine ou Facteur II	VWF: Von Willebrand Factor ou facteur Von Willebrand
FIIa : Thrombine ou Facteur IIa	VWF:Ag : <i>Von Willebrand Factor : antigen</i> ou Facteur Von Willebrand : antigène
FIV : Fécondation <i>In Vitro</i>	VWF:Rco : <i>Von Willebrand Factor : Ristocetine COfactor activity</i> ou Facteur Von Willebrand : activité cofacteur de la Ristocétine
FIX : Anti-hémophilique B ou Facteur IX	
FT : Facteur Tissulaire	
FV : Proaccélélerine ou Facteur V	
FVII : Proconvertine ou Facteur VII	
FVIII : Anti-hémophilique A ou Facteur VIII	

INTRODUCTION

L'hémophilie fait partie des maladies hémorragiques liées à un déficit génétique en facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) ou en facteur IX (facteur anti-hémophilique B). La transmission de cette maladie rare est récessive liée au gonosome X qui affecte classiquement les hommes. Néanmoins, il existe quelques cas de femmes hémophiles dans le monde. Le plus souvent les femmes sont dites Conductrices d'Hémophilie (CH), c'est-à-dire, qu'elles transmettent la pathologie à leur descendance sans l'exprimer. Ces femmes peuvent cependant présenter des taux de Facteur VIII (FVIII) ou Facteur IX (FIX) inférieurs à la normale. Par conséquent, elles sont susceptibles de présenter des signes cliniques tels que des troubles hémorragiques plus ou moins importants selon le degré de sévérité du déficit (1).

1. Généralités sur l'hémostase

L'hémostase désigne l'ensemble des phénomènes physiologiques qui permettent de maintenir l'intégrité des vaisseaux et de les réparer en cas de lésion vasculaire. Elle permet de former un caillot pour arrêter les saignements et permet sa dissolution. Pour cela, elle fait intervenir trois processus : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse (2–5).

1.1 L'hémostase primaire : formation du clou plaquettaire soluble

Elle est déclenchée lors d'une brèche vasculaire. Elle comprend un temps vasculaire et un temps plaquettaire. Le temps vasculaire induit une vasoconstriction réflexe et localisée du vaisseau pour limiter les saignements. Le temps plaquettaire correspond aux interactions entre l'endothélium du vaisseau lésé et les plaquettes afin de former le clou fibrino-plaquettaire (Annexe I). Le temps plaquettaire se déroule en trois étapes : l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes (2–5).

1.1.1 *L'adhésion plaquettaire*

En cas de rupture d'un vaisseau, les plaquettes vont venir adhérer entre elles pour combler la brèche vasculaire. Pour se fixer, elles nécessitent l'intermédiaire d'une

protéine circulante plasmatique nommée le *Von Willebrand Factor* ou facteur de Von Willebrand (VWF). Le VWF se fixe au collagène du sous-endothélium et change de conformation pour rendre accessible son site de liaison : le complexe glycoprotéique GPIb plaquettaire (2–5).

1.1.2 *L'activation plaquettaire*

C'est l'interaction des plaquettes avec le VWF qui va conduire à leur activation. Les plaquettes passent d'un état discoïde à un état sphérique et vont émettre des pseudopodes qui permettront d'augmenter le phénomène d'adhésion entre elles. Cette capacité de déformation membranaire va permettre l'exposition à leur surface du complexe GPIIb-IIIa, récepteur du fibrinogène qui intervient à l'étape suivante. D'autres éléments interviennent dont les phospholipides qui permettront aux facteurs de coagulation de se fixer et de rendre ainsi le processus de coagulation localisé au niveau de la brèche. Les plaquettes activées vont également libérer les granules contenus dans leurs cytoplasmes qui sont principalement de l'Adénosine DiPhosphate (ADP), du fibrinogène, du VWF et de la thromboxane A2. Ces substances contribuent à la réaction en chaîne et à l'amplification du d'hémostase primaire avec l'agrégation puis de la coagulation (2–5).

1.1.3 *L'agrégation plaquettaire*

Les récepteurs GPII-IIIa, une fois activés, permettent la fixation du fibrinogène qui va former des ponts entre les plaquettes et entraîner l'agrégation plaquettaire. La thromboxane A2 précédemment libérée renforce cette agrégation et la rend irréversible. Un premier thrombus est donc créé mais il reste fragile et temporaire (2–5).

1.2 La coagulation

Elle permet la formation de fibrine insoluble pour renforcer le clou fibrino-plaquettaire. Elle a pour but la consolidation du thrombus plaquettaire. Cette étape correspond à une cascade d'activations enzymatiques qui se termine par l'activation de la thrombine (FIIa). C'est la thrombine qui va être responsable de la transformation

du Fibrinogène soluble (FI) en Fibrine insoluble (FIa) et aboutir à la formation d'un thrombus solide pour arrêter les saignements de façon durable (2–5).

1.2.1 Les facteurs de coagulation

La coagulation met en jeu les facteurs de coagulations qui sont des pro-enzymes toutes synthétisées au niveau des cellules hépatocytaires. La production de certains facteurs au niveau du foie dépend de la vitamine K (II, VII, IX et X). Tous les facteurs de coagulation, au nombre de treize, existent sous une forme inactive et active dans la circulation sanguine (Annexe II). Une fois la coagulation initiée, chaque facteur sous sa forme active joue un rôle dans cette cascade enzymatique, soit par l'activation d'un autre facteur, soit par la modification des protéines impliquées dans le processus de coagulation, afin d'obtenir un substrat final : la fibrine (Figure 1) (2–5).

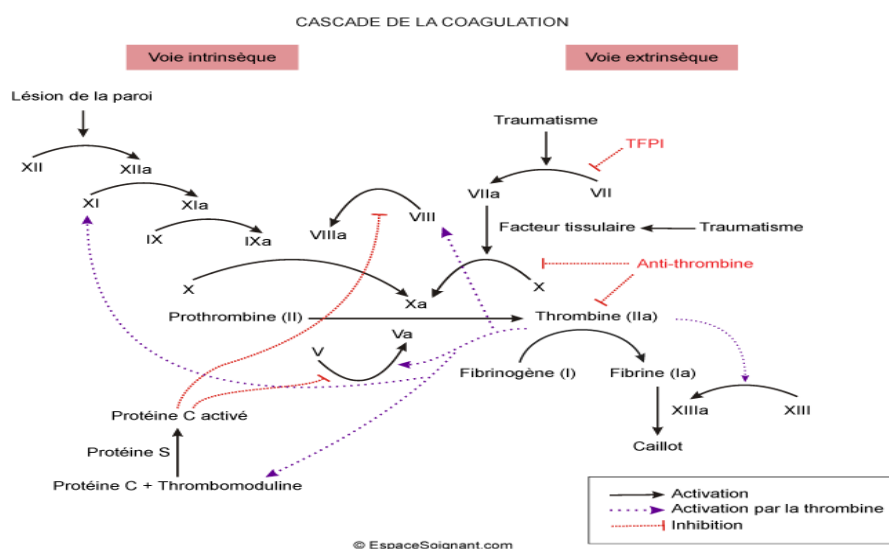


Figure 1 La coagulation

Le processus de coagulation est divisé en trois étapes (2–4) :

- l'initiation de la coagulation (voie extrinsèque) : aboutie à la formation des premières molécules de thrombine (FIIa) (Figure 1),
- l'amplification (voie intrinsèque) : les premières molécules de thrombine (FIIa) générées vont permettre l'amplification de leur propre production (Figure 1),
- la fibrino-formation : la fibrine formée va activer le Facteur XIII (FXIII) en Facteur XIIIa (FXIIIa) qui va venir stabiliser le réseau en créant des liaisons

covalentes entre les fibres de fibrines pour que le caillot devienne insoluble (Figure 1).

1.2.2 Les inhibiteurs de la coagulation

Ils ont pour fonction de limiter la génération de thrombine afin que le processus de coagulation reste physiologique et localisé au niveau du vaisseau lésé. Les principaux inhibiteurs que l'on retrouve sont (Figure 1) (2–4) :

- Le *Tissue Factor Pathway Inhibitor* ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) qui régule l'activité du complexe qui intervient dans l'initiation de la coagulation : Facteur Tissulaire (FT) et Facteur VIIa (VIIa),
- l'Anti-Thrombine (AT) qui inhibe le FIIa, Facteur Xa (FXa), Facteur XIa (FXIa),
- la protéine C et la protéine S qui clivent les Facteur Va (FVa) et Facteur FVIIIa (FVIIIa) et bloquent donc le phénomène d'amplification de la thrombine la boucle d'amplification de la génération de thrombine en clivant les FVa et FVIIIa.

1.3 La fibrinolyse

La dernière étape de la coagulation est la fibrinolyse qui se produit plus tardivement et assure la disparition du caillot parallèlement à sa cicatrisation. Comme la coagulation, elle met en jeu une cascade de réactions biochimiques qui aboutit à la formation de la plasmine. Cette enzyme a une action protéolytique sur la fibrine et le fibrinogène ce qui entraîne la formation du Produit de Dégradation de la Fibrine (PDF) (2,3).

1.4 Modifications de l'hémostase pendant la grossesse

La grossesse entraîne un état d'hypercoagulabilité en prévention des saignements possibles autour de l'accouchement (Annexe III) (1,6).

Les taux de FI, Facteur VII (FVII), FVIII, Facteur X (FX) et FVW augmentent physiologiquement (1,6) :

- multipliés par deux pour le FI (5 à 6 g/l) et le FVIII : conduisant à une correction du FVIII en cas d'hémophilie A ;

- multiplié par trois pour le FVW : permet une amélioration de la maladie de Willebrand,
- augmentation pouvant atteindre 120 à 180 % pour les facteurs VII et X, responsable du raccourcissement du Taux de Prothrombine (TP) observé à la moitié de la grossesse et ce jusqu'au terme.

Certains facteurs restent stables comme pour les facteurs II et V. D'autres vont diminuer tels que le FXI (de 20 à 30 %). Le FXIII augmente en début de grossesse pour diminuer ensuite (1,6).

Concernant les inhibiteurs physiologiques de la coagulation, l'AT n'est pas modifiée par les hormones mais diminue de 15 % dans les dernières semaines de grossesse. La protéine C augmente au deuxième trimestre pour diminuer au troisième et augmente à nouveau dans le post-partum. La protéine S diminue de façon progressive tout le long de la grossesse pour atteindre une baisse de 50 % à terme qui persistera deux mois en post-partum (1,6).

La capacité fibrinolytique est également modifiée pendant la grossesse : elle diminue progressivement au cours de la grossesse pour devenir minimale au dernier trimestre. Paradoxalement, on observe une augmentation des D-dimères (jusqu'à 1000-1200ng/ml à terme) qui témoigne de la formation excessive de caillots de fibrine par excès de thrombine. Cela entraîne donc une fibrinolyse réactionnelle physiologique (1,6).

Immédiatement après l'accouchement, il existe un pic de l'activité procoagulante, pro-plaquettaire (correction de la thrombopénie de la grossesse) et hypo-fibrinolytique. Il existe donc un risque thrombotique maximal dans le post-partum qui persiste jusqu'à 6 semaines. Ce risque s'explique par la correction de la thrombopénie physiologique de la grossesse parallèlement au déficit de la protéine S et de la persistance du taux élevé de VWF. Le taux des facteurs de coagulation se normalisent entre 3 et 6 semaines après l'accouchement (1,6).

2. L'hémophilie

2.1 Définition

L'hémophilie est une maladie génétique rare de la coagulation qui correspond à un déficit partiel ou complet du FVIII pour l'Hémophilie A (HA) et du FIX pour l'Hémophilie B (HB).

Le FVIII et le FIX forment le complexe tenase de la voie intrinsèque impliqué dans l'amplification de la coagulation. Le déficit de l'un de ces facteurs entraîne donc une diminution de la génération de thrombine et la formation d'un caillot instable, de mauvaise qualité, qui ne peut combler efficacement la brèche vasculaire afin d'arrêter les saignements (7).

Dans la population générale, le taux de ces facteurs (VIII et IX) est en moyenne de 100 % et peut varier de 50 à 150 %. On classe la sévérité des hémophilies en fonction des taux de FVIII ou FIX (1,8) :

- Hémophilie sévère si FVIII ou FIX < 1 % (35 % des cas) ;
- Hémophilie modérée si FVIII ou FIX entre 1 et 5 % (15 % des cas) ;
- Hémophilie mineure si FVIII ou FIX entre 6 et 40 % (50% des cas).

Le risque hémorragique est alors ainsi corrélé à la sévérité de l'hémophilie.

2.2 Épidémiologie

L'hémophilie A est cinq fois plus fréquente que l'hémophilie B (1,9). Selon les sources la prévalence de l'HA varie d'un garçon pour 5000 à 7500 naissances (1,8,10). L'HB représente un garçon atteint sur 30 000 naissances (1,8,10). En France, on dénombre près de 7000 patients hémophiles (11). D'après les sondages mondiaux annuels réalisés par la Fédération mondiale de l'hémophilie, on estime que 400 000 personnes dans le monde sont atteintes d'hémophilie dont 15 % ont accès à un traitement (12,13). Sans traitement, les personnes ayant une hémophilie sévère ont une espérance de vie moyenne de 16 ans (7,14).

2.3 Génétique

L'hémophilie est une maladie récessive liée à une mutation du gène du FVIII ou du FXI sur le bras long du chromosome X. C'est une maladie qui touche donc principalement les hommes (XY). Les femmes (XX) ont quant à elles un X muté et un X normal, elles sont appelées CH c'est-à-dire qu'elles n'expriment pas la maladie mais elles peuvent la transmettre, y compris à leurs fils. Dans 2/3 des cas, l'hémophilie se transmet de façon héréditaire (Figure 2) et dans 1/3 de cas de façon sporadique due à une mutation dite *de novo* et sans qu'aucun antécédent familial ne soit connu (15,16).

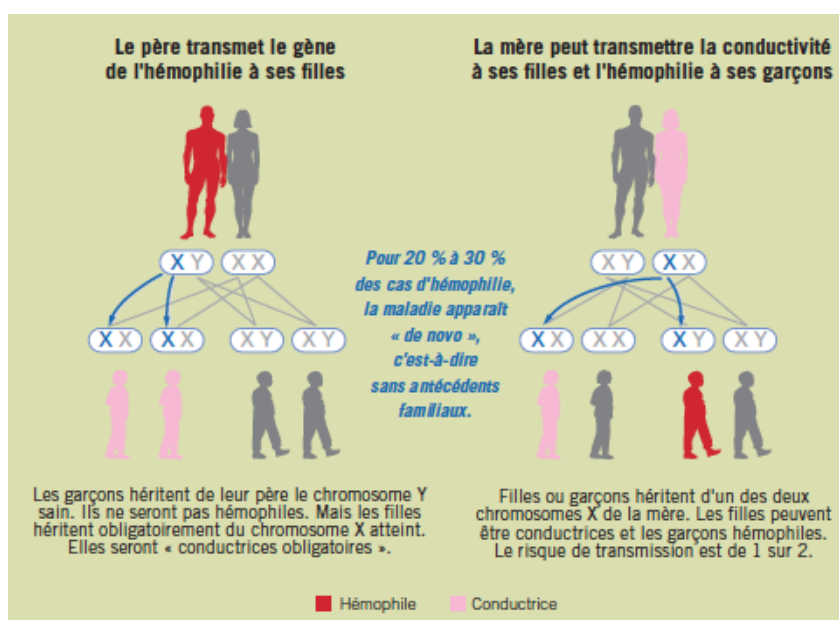


Figure 2 Transmission héréditaire de l'hémophilie

Dans le cas des hémophilies héréditaires, la sévérité de l'hémophilie transmise peut refléter celle des ascendants. Une mère CH sévère transmettra une forme sévère d'hémophilie à son fils. De plus, la sévérité de l'hémophilie peut être liée à la localisation spécifique de mutations, de délétions ou d'inversions. Par exemple, 50% des HA sévères sont dues à l'inversion de l'intron 22 (17). Pour l'HB sévère, on peut retrouver des mutations faux sens au niveau d'un acide aminé stratégique ou sur le promoteur du gène du FIX et des insertions/délétions responsables d'un décalage du cadre de lecture (18).

Bien que les femmes soient conductrices de la maladie, il arrive parfois qu'elles présentent un taux de FVIII ou IX inférieur à la normale et puissent présenter des troubles hémorragiques :

- le phénomène de lyonisation : au cours de la vie embryonnaire, au moment de l'inactivation aléatoire du chromosome X, le chromosome X non muté portant le gène sain est alors inactivé dans la majorité des cellules de l'organisme, entraînant ainsi un déficit du facteur VIII ou IX. Les femmes présentent alors un taux de FVIII ou IX inférieurs à 50 % (1,13,19),
- le syndrome de Turner : caryotype 45,X0 (1,10).

Il existe quelques rares cas dans le monde de femmes hémophiles qui possèdent deux chromosomes X mutés. Cette configuration peut s'expliquer soit par un père hémophile et une mère conductrice, dans une population consanguine par exemple, soit par la transmission d'un parent du X muté et par une mutation *de novo* sur l'autre X (20).

2.4 Diagnostic biologique de l'hémophilie

Le diagnostic biologique d'hémophilie repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FVIII ou du FIX. Des taux inférieurs à 40 % définissent l'hémophilie A ou B (1,10).

En première intention, le bilan de dépistage d'une anomalie de la coagulation comporte les analyses suivantes (10) :

- le TP pour explorer les facteurs II,V, VII et X,
- le Temps de Céphaline Activée (TCA) pour explorer les facteurs VIII, IX, XI et XII,
- le fibrinogène,
- la numération des plaquettes.

Les tests d'exploration de l'hémostase primaire seront normaux puisque les facteurs VIII et IX interviennent dans la deuxième étape : la coagulation. Le premier signe d'un déficit en facteur VIII ou IX est l'allongement du TCA. A l'inverse le TP, le fibrinogène et la numération des plaquettes sont normaux. Un allongement du TCA

(soit un rapport supérieur à 1,2) témoigne d'une anomalie de la coagulation et peut justifier les dosages spécifiques des FVIII et IX (1,10).

Cependant, un TCA normal n'exclut pas le diagnostic d'hémophilie. Il faut alors effectuer les dosages du VWF antigène (VWF:Ag) et VWF activité cofacteur de la ristocétine (VWF:Rco) à la recherche d'un diagnostic différentiel pour la maladie de Von Willebrand. L'hémophilie peut être évoquée devant un rapport du FVIII/VWF:Ag inférieur à 0,7. En pratique, ce dosage est peu utilisé pour poser le diagnostic. Il peut néanmoins être utile pour orienter une femme ayant des taux de FVIII sub-normaux vers une enquête génétique pour confirmer le diagnostic de CH (1,10).

2.5 Manifestations cliniques

Les symptômes commencent souvent à l'âge de la marche et sont caractérisés par des saignements abondants et prolongés, corrélés à la sévérité de la maladie. Pour les hémophilies mineures et modérées, les saignements spontanés sont rares et sont souvent provoqués par un traumatisme ou une intervention chirurgicale. Pour les hémophilies sévères, les accidents hémorragiques sont nombreux et surviennent de façon spontanée ou provoquée. Le plus souvent, on retrouve des hématomes musculaires et des hémarthroses qui sont des saignements dans certaines articulations tels que les genoux, coudes et chevilles. Les hémarthroses sont responsables de douleurs et d'une réduction de la mobilité de l'articulation. Au long terme, elles peuvent se compliquer d'arthropathies chroniques par destruction du cartilage et entraîner une déformation de l'articulation très invalidante (1,10).

Par ailleurs, la localisation de certains hématomes peut engager le pronostic vital comme les Hématomes IntraCrâniens (HIC) à redouter en particulier au moment de l'accouchement chez le nouveau-né (1,10,21). D'autres manifestations hémorragiques existent comme des hémorragies cérébrales, sous cutanées ou digestives (1,10).

Chez les femmes CH à taux bas, on peut retrouver des symptômes hémorragiques tels que les ménorragies ou les métrorragies. La puberté, les cycles et le péri-partum constituent donc des périodes potentiellement à risque pour ces femmes (19,22).

2.6 Prise en charge thérapeutique

La prévention et le traitement reposent sur l'administration de concentrés substitutifs en FVIII ou FIX (d'origine plasmatique ou recombinante) par voie intraveineuse (IV). Ils peuvent être administrés sur indication ou en prophylaxie pour limiter les complications des hémophilies sévères. Le taux de facteur résiduel doit être supérieur à 1-3% en prévention des hémorragies spontanées. Les demi-vies du FVIII et du FIX sont respectivement de 8-12h et de 18-24h. Le traitement prophylactique implique donc trois injections IV par semaine pour l'HA et deux injections par semaine pour l'HB (1,13,15,16).

Les principales complications du traitement par concentrés de facteurs anti-hémophiliques sont immunitaires et infectieuses. En effet, certains patients développent des anticorps anti-FVIII et rendent le traitement substitutif inefficace. Il faut alors doser l'anticorps pour, soit adapter les doses de FVIII à injecter si le patient a un inhibiteur dit « faible répondeur », soit changer de traitement si le patient a un inhibiteur « fort répondeur ». De nouveaux traitements préventifs existent pour les patients atteints d'HA et ayant développé un inhibiteur anti-FVIII. L'un d'eux l'emicizumab, est un anticorps monoclonal qui mime l'action du FVIII et s'administre par voie sous cutanée en hebdomadaire (1,13,15,16).

Pour l'HA mineure et les CH, la desmopressine est un analogue de l'hormone anti-diurétique et stimule les cellules endothéliales. Elle permet donc de multiplier par 4 ou 5 les taux de FVIII et VWF mais nécessite une restriction hydrique à 750ml sur 24 heures. Ce traitement s'utilise à court terme car il épuise le stock de FVIII. La desmopressine existe sous deux formes : en IV avec Minirin®, utilisé en milieu hospitalier et sous forme de solution pour pulvérisation nasale avec Octim®, usage personnel possible. Un test thérapeutique doit être réalisé avant toute utilisation afin de s'assurer de la bonne réponse au traitement. Le FVIII doit donc être supérieur à 50 % une heure après l'administration pour obtenir une réponse favorable (1,13,15). En France, ce traitement est contre-indiqué pendant la grossesse et ne peut être utilisé qu'après clampage du cordon chez la mère (1). Pour l'HA mineure et les CH, l'acide tranexamique (Exacyl®) est également utilisé. Ce médicament anti-fibrinolytique

inhibe la plasmine et empêche donc la lyse du caillot. Il s'utilise en cas de de saignements des muqueuses persistants tels que les épistaxis et les ménorragies (1,13,15,23).

L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage est primordiale pour optimiser la prise en charge et minimiser les risques. Elle se fait dans un centre d'hémophilie qui fournit au patient une carte d'hémophilie qu'il doit garder en permanence sur lui et qui indique toutes les informations sur son type d'hémophilie, sa sévérité, les traitements possibles et l'utilisation d'inhibiteurs en cas d'urgence. Au quotidien, cette maladie exige la mise en place de précautions spécifiques tels que l'éviction de sports à risque, l'accessibilité à des poches de glace en cas de douleur et à une trousse à pharmacie aussi bien au domicile qu'à l'école pour les enfants. De plus, il est nécessaire de surveiller attentivement l'hygiène bucco-dentaire dans le but de limiter les soins invasifs. L'utilisation d'anticoagulants comme l'aspirine est également contre-indiquée. Concernant les vaccins, ils se font uniquement par voie sous cutanée et sont contre-indiqués par voie intramusculaire. Enfin, il est recommandé de faire les vaccins contre les hépatites A et B pour éviter toute contamination avec les traitements en concentrés de facteurs dérivés du sang humain (1,13).

3. Prise en charge thérapeutique des CH pendant la grossesse

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur l'hémophilie a été publié et actualisé en septembre 2019 (1). Ce protocole permet d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'hémophilie. Concernant la prise en charge des CH, quatre grands axes ont été développés dans ce protocole (1) :

- le conseil génétique,
- l'évaluation des taux de FVIII/IX durant la grossesse,
- la prise en charge pluridisciplinaire,
- le post-partum.

3.1 Le conseil génétique

Chez toute femme CH, un conseil génétique doit être proposé avant le début d'une grossesse pour connaître le type et la sévérité de l'hémophilie et ceci, dans le but d'évaluer le risque de transmission chez l'enfant. Il existe deux types de diagnostic (1) :

- le Diagnostic Prénatal (DPN),
- le Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI).

3.1.1 *Le diagnostic prénatal*

Pour les hémophilies sévères, un Diagnostic AntéNatal (DAN) pendant la grossesse est proposé. C'est un diagnostic précoce et non invasif à la recherche du sexe fœtal réalisé à partir d'un prélèvement sanguin maternel. Les investigations ultérieures ne seront poursuivies que dans le cas d'un fœtus masculin et dont le risque potentiel d'HA ou B est supposé sévère ou modéré. Dans ce cas, un diagnostic prénatal est proposé par le généticien au couple qui adressera cette demande à un Centre de Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Lorsque la demande est acceptée, le diagnostic peut s'effectuer (1) :

- par prélèvement de villosités choriales à partir de la 11^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) avec un risque de fausse couche lié au geste évalué entre 0,5 et 1 %,
- par une amniocentèse à partir de la 14^{ème} SA avec un risque de fausse couche lié au geste de 0,5 à 1 %,
- par prélèvement de sang fœtal ou cordocentèse à partir de la 20^{ème} SA avec un risque de fausse couche qui augmente sensiblement de 1 à 5 %.

Cependant, quand le taux de FVIII ou IX de la mère est inférieur à 50 % et afin d'éviter les complications hémorragiques engendrées par ces prélèvements, un traitement hémostatique est mis en place. Il s'agit d'une prescription de desmopressine pour les Conductrices d'Hémophilie A (CHA) bien réceptives au traitement ou de FVIII en cas de mauvaise réceptivité et de FIX pour les Conductrices d'Hémophilie B (CHB) (1).

Ce n'est qu'après deux à quatre semaines que le résultat du diagnostic prénatal est transmis au généticien et donné aux parents lors d'une consultation. Si le fœtus masculin est atteint d'une forme sévère, le couple peut faire une demande d'Interruption Médicale de Grossesse (IMG) auprès d'un CPDPN.

3.1.2 *Le diagnostic pré-implantatoire*

Un DPI, alternative au DAN, est également possible. On réalise une Fécondation In Vitro (FIV) pour s'assurer que l'embryon n'est pas porteur de l'anomalie génétique avant de l'implanter dans l'utérus maternel. Cette technique permet notamment d'éviter le recours à l'IMG. Cependant, cette technique présente des inconvénients pratiques mais aussi éthiques. De plus, la réalisation d'un DPI n'exempte pas le recours au DPN, plus particulièrement dans les cas les plus sévères (antécédents familiaux de maladie génétique, etc.) (1).

3.2 L'évolution des taux de FVIII/IX durant la grossesse

On observe physiologiquement une augmentation du FVIII pendant la grossesse (entre 1,5 à 4 fois) contrairement au FIX qui n'est pas modifié. Cependant, l'augmentation du taux de FVIII n'est pas systématique et doit être contrôlé. Chez les CH à taux bas, on doit rechercher le taux de FVIII ou IX à la 34^{ème} SA dans le but de préparer l'accouchement. Si le taux de FVIII ou IX restent inférieurs à 50 %, il faudra prévoir un traitement par concentré de facteurs pour l'accouchement et l'anesthésie péridurale sera contre-indiquée (1).

3.3 La prise en charge pluridisciplinaire

A chaque grossesse, toute femme CH doit consulter au Centre de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) afin de recevoir toutes les informations et d'organiser une prise en charge adaptée pour le suivi de sa grossesse. Cette prise en charge est pluridisciplinaire et implique l'obstétricien, l'hématologue référent, l'anesthésiste, le pédiatre, le biologiste, la sage-femme et le pharmacien. Une conduite à tenir et un protocole thérapeutique si nécessaire doivent être établis au troisième trimestre de la grossesse et réactualisés à chaque grossesse.

La prise en charge pluridisciplinaire intervient à deux niveaux (1) :

- prise en charge de la mère,
- prise en charge de l'enfant.

3.3.1 La prise en charge de la mère

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le suivi régulier de la grossesse doit être assuré par un gynéco-obstétricien et l'accouchement doit être organisé dans une maternité de niveau 3 (ou 2b), en relation avec le Centre Régional de l'Hémophilie (CRH), le CRC-MHC et le Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) (24).

Chez les CH à taux bas, il faut contrôler le FVIII ou IX au 3^{ème} trimestre (34^{ème} SA). Si les taux de facteurs sont supérieurs à 50 %, l'anesthésie locorégionale pourra être autorisée et aucun traitement substitutif ne sera à prévoir pour l'accouchement. En revanche, dans le cas inverse, l'anesthésie locorégionale est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'hématome et une analgésie autocontrôlée par morphine sera proposée pour la patiente. Dès le début du travail en salle de naissance, un traitement par concentrés de Facteurs AntiHémorragiques (FAH) doit être mis en place pour l'accouchement. En outre, l'utilisation de la desmopressine peut être envisagée avec précaution au cours de la grossesse et dans le post-partum en raison de son efficacité et de sa sécurité. Même si elle passe dans le lait maternel, il est peu probable qu'il y ait une absorption gastro-intestinale chez l'enfant. Par conséquent, l'allaitement semblerait dénué de risque pour l'enfant (1).

L'accouchement par voie basse est recommandé après évaluation des circonstances obstétricales strictes et en l'absence de facteur de risque dystocique identifié. Cependant, le recours à une césarienne doit être indiqué dans les situations obstétricales à risque telles que les anomalies de présentation et les disproportions fœto-maternelles dépistées. Les gestes à risque de saignements comme le pH au scalp ou la ventouse sont contre-indiqués pour l'enfant. En cas de nécessité d'extractions instrumentales, il faut privilégier les forceps afin d'éviter la formation d'HIC chez les enfants présumés hémophiles (1).

Enfin, chez les CH pour qui le taux de facteurs antihémorragiques est inférieur à 50 %, le traitement hémostatique est à poursuivre pendant trois jours en cas d'accouchement par voie basse et de cinq jours par césarienne (1).

3.3.2 *La prise en charge de l'enfant*

A la naissance, il faut faire le diagnostic par un prélèvement de sang au cordon et considérer l'enfant comme hémophile jusqu'à preuve du contraire en prenant toutes les précautions particulières pour limiter les risques hémorragiques. On sait que la survenue d'une hémorragie chez le nouveau-né hémophile sévère en période néonatale survient essentiellement la première semaine. Cette hémorragie peut être provoquée, soit par un traumatisme obstétrical, soit consécutive à un geste invasif (intramusculaire, ponction veineuse, acte chirurgical, etc.) (1).

C'est pourquoi, en salle de naissance, on reportera tout geste systématique d'aspiration dans l'attente des résultats du diagnostic d'hémophilie, à l'exception d'une détresse vitale ou d'une situation d'urgence nécessitant l'intervention et la collaboration des médecins du CRH, CRC-MHC et CHT. Tout nouveau-né susceptible d'être hémophile doit bénéficier d'un examen clinique minutieux, au minimum quotidien par un pédiatre et ce dès la salle de naissance afin de dépister des signes cliniques précoces pouvant témoigner d'un saignement intracrânien, qu'ils soient non spécifiques (cri anormal, pleurs incessants, pâleur, anémie, ictère, apnée, vomissement, baisse d'appétit, hypo/hypertonie) ou spécifiques (convulsions, fontanelle bombée, somnolence/léthargie, parésie des membres, coma). Ces signes ne sont pas toujours immédiats et peuvent être retardés (délai moyen de diagnostic de 4,5 jours) (1).

Parallèlement, on effectuera un dosage du FVIII ou du FIX au cordon ou par voie veineuse périphérique, suivie par une compression manuelle et l'application d'un pansement compressif pendant 24 heures. Le taux de FIX étant physiologiquement bas à la naissance, il est nécessaire devant un taux inférieur à 50 % à la naissance de reconstrôler systématiquement après 3 à 6 mois, et ceci, quel que soit le degré de sévérité de l'hémophilie familiale (1).

L'administration par voie orale de vitamine K est indispensable et doit suivre le schéma thérapeutique habituel. Chez le nouveau-né hémophile, un certain nombre de gestes sont formellement contre-indiqués telles les injections intramusculaires et la prise de température rectale. Les traitements par voie sous-cutanées sont à privilégier en respectant les précautions habituelles de compression post-injection (1). En cas de prématurité, les risques de saignement sont plus importants en raison d'une immaturité de l'hémostase avec notamment le risque d'HIC sévère de grade 3 ou 4 (1). Compte-tenu du risque d'HIC maximal au cours de la première semaine de vie, il est conseillé de garder l'enfant hospitalisé au moins cinq jours. Dans tous les cas, avant la sortie de la maternité, un rendez-vous rapide avec le CRC-MHC doit être organisé afin d'assurer une continuité dans la prise en charge (1).

3.4 Le post-partum

C'est une période à risque pour les CH, en particulier pour celles présentant un taux de facteur bas. Le taux de FVIII revient à son taux basal dans les jours qui suivent l'accouchement contribuant ainsi au risque d'Hémorragie du Post-Partum (HPP). Selon les données de la littérature, l'incidence des complications hémorragiques de l'accouchement et du post-partum est plus élevée chez les CH et varie de 10 à 48 % pour les hémorragies primaires du post-partum versus 5 % dans la population générale et de 2 à 55 % pour les hémorragies secondaires versus 0,7 % dans la population générale. Un traitement par anti fibrinolytiques peut être mis en place associé à la desmopressine ou des FVIII chez les CHA à taux bas et des FIX chez les CHB à taux bas. De plus, des hémorragies secondaires peuvent se déclarer à la suite d'une IMG ou d'une fausse couche spontanée. Dans ces circonstances, une surveillance du taux de FVIII ou FIX et du taux d'hémoglobine devra être effectuée (1).

A la suite de ces premières lectures, nous nous sommes interrogés sur la prise en charge obstétricale au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen des femmes CH. Notre objectif était de faire un état des lieux des pratiques au CHU de Caen sur la prévention des risques hémorragiques chez les femmes CH en effectuant une étude rétrospective.

MATERIEL ET METHODE

1. Problématique

Quelles sont les modalités de prise en charge obstétricale des femmes conductrices d'hémophilie dans la prévention des risques hémorragiques au CHU de Caen ?

2. Objectifs

L'objectif principal de l'étude consiste à faire un état des lieux des pratiques au CHU de Caen sur la prévention des risques hémorragiques chez les femmes CH.

L'objectif secondaire vise à proposer des pistes d'amélioration de ces dernières en confrontant nos résultats à l'étude menée au CHU de Nantes de 2000 à 2009 ainsi qu'au Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) paru en 2019.

3. Hypothèses

Nous avons émis les hypothèses suivantes :

- 1) La prise en charge des femmes CH diffère selon les centres hospitaliers.
- 2) La prise en charge des femmes CH diffère selon la sévérité de la conduction.
- 3) La prise en charge des femmes CH diffère selon le sexe fœtal.

4. Matériel et méthode

4.1 Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique des patientes conductrices d'hémophilie A ou B. Cette étude a été menée à partir des dossiers obstétricaux et hématologiques des patientes suivies au CHU de Caen entre 2003 et 2019.

4.2 Population de l'étude

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- patientes conductrices d'hémophilie A,
- patientes conductrices d'hémophilie B,
- patientes ayant accouché entre le 1^{er} Janvier 2003 et le 31 décembre 2019 au CHU de Caen,
- patientes suivies en hématologie au CHU de Caen,
- patientes suivies en obstétrique au CHU de Caen,
- patientes ayant accouché d'un ou plusieurs enfants né(s) vivant(s) et viable(s),
- les grossesses monofoétales et multiples.

Les critères d'exclusion sont par conséquent les suivants :

- patientes présentant tout autre trouble de la coagulation type maladie de Von Willebrand,
- patientes ayant accouché avant le 1^{er} Janvier 2003 et après le 31 Décembre 2019,
- patientes suivies au CHU de Caen pendant la grossesse (en obstétrique et/ou hématologique) mais qui n'y ont pas accouché,
- patientes suivies en dehors du CHU de CAEN pendant la grossesse mais qui y ont accouché,
- les interruptions médicales de grossesse.

4.3 Recueil de données

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur 16 ans. Au CHU de Caen, les dossiers des patients sont informatisés. Les logiciels « 4D » et « USV2 » ont été consultés et interrogés à l'aide du mot clé « hémophilie ».

Afin de sélectionner notre échantillon de patientes répondant aux critères d'inclusion, une analyse des dossiers a été effectuée au moyen d'un questionnaire préétablie en fonction des critères de jugement (Annexe IV). Nous avons ainsi retenu 29 dossiers. Au total, sur la période souhaitée, l'échantillon de patientes CH

comprenait 45 grossesses dont trois grossesses gémellaires, soit 48 accouchements. Les trois IMG ont été exclues de l'étude.

Enfin, nous avons envoyé une lettre de non-opposition à destination des 29 patientes sélectionnées pour cette étude (Annexe V). Ce courrier vise à informer les patientes sur le déroulement de l'étude et leur possibilité de ne pas y participer.

Le 10 juillet 2019, le Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé (CLERS) s'est réuni pour étudier le protocole de recherche ainsi que le questionnaire de recueil de données. Celui-ci a donné un avis favorable à la réalisation de notre étude (Annexe VI).

4.4 Critères de jugement

Les critères de jugement choisis pour la réalisation de cette étude l'ont été au regard des recommandations pour la pratique clinique rédigées par la HAS en 2007 (25). Certains items ont aussi été inspirés de publications récentes. Le choix de tels items permet une meilleure comparaison de nos données avec celles de la littérature. A l'aide d'une grille de recueil élaborée préalablement, nous avons pu recueillir des données :

- relatives aux antécédents familiaux, médicaux et obstétricaux des patientes,
- relatives à l'histoire de la maladie,
- relatives aux suivis médicaux de leur grossesse et de leur pathologie,
- relatives au retentissement sur l'accouchement, le post partum et la prise en charge du/des nouveau-né(s).

4.5 Stratégie d'analyse

Tout d'abord, nous avons décrit notre échantillon de patientes, les prises en charge obstétricale et néonatale. Nous avons ensuite comparé celles-ci en fonction du sexe fœtal et de la sévérité de la conduction. Ces comparaisons ont été réalisées à l'aide des tests du Chi² et Fischer. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel Epi Info.

RESULTATS

1. Description de la population d'étude

L'ensemble des caractéristiques de la population d'étude est décrit dans le Tableau I (ci-dessous). Les antécédents familiaux étaient connus pour 24 patientes (82,7%), 11 d'entre elles avaient un père hémophile (conductrices obligatoires). Pour les cinq patientes sans antécédents familiaux, les circonstances de découverte de la conduction d'hémophilie étaient dans 80% des cas après la naissance d'un enfant hémophile et dans 20% des cas à la suite d'un bilan post-opératoire anormal. Le diagnostic de conduction d'hémophilie a été confirmé par une enquête génétique chez 22 patientes (75.9%). Dans un seul cas la mutation n'a pas été identifiée et la patiente a été considérée CH. Pour les patientes n'ayant pas bénéficié d'enquête génétique, le diagnostic a été confirmé par un rapport du FVIII/FVW inférieur au seuil de 0,7. Il s'agissait de six CHA mineures et d'une CHA modérée.

Vingt-deux patientes ont consulté un hématologue avant leur(s) grossesse(s) (75,9%), soit dans le cadre de leur diagnostic soit pour une extraction dentaire. Nous avons retrouvé dans seulement 12 dossiers le taux des facteurs, dans lesquels huit présentaient des taux abaissés. Il s'agissait de trois CH mineures (37,5%), deux CH modérées (25%) et trois CH sévères (37,5%). Des signes cliniques étaient présents chez 16 patientes, neuf CH mineures (56,25%), trois CH modérées (18,75%) et 4 CH sévères (25%). La symptomatologie hémorragique concernait les gingivorragies (43,75%), tendances ecchymotiques (37,5%), épistaxis (37,5%), ménorragies (18,75%), hémorragies lors d'une intervention (18,75%) et hémorragies prolongées après une plaie (12,5%). Concernant les traitements, 13,8% de notre population d'étude avaient reçu un traitement hémostatique en raison de leurs signes cliniques. Pour deux d'entre elles, l'administration de Minirin® associé à Exacyl® avait été nécessaire lors d'une extraction dentaire. Deux autres ont reçu Exacyl® associé à une contraception microprogestative pour réduire les ménorragies. Il s'agissait de deux CHA mineures et deux CHA sévères. Sur les 26 patientes CHA étudiées, quatre ont eu une épreuve à la desmopressine (15,4%). Les quatre tests effectués ont tous obtenu une réponse positive au traitement (Minirin®). Il nous semble important de

souligner le fait que cinq patientes présentaient dans leurs antécédents médicaux^a et obstétricaux^b, des pathologies, sans lien avec la conduction d'hémophilie, qui avaient nécessairement impacté leur prise en charge obstétricale.

Tableau I Description de la population d'étude

	Effectifs (n=29)	(%)
Antécédents médicaux^a et obstétricaux^b	5	
Antécédents familiaux connus	24	
Statut de la maladie		
CHA	26	(89,7%)
CHB	3	(10,3%)
Sévérité de la maladie		
Mineure	13	(44,8%)
Modérée	6	(20,7%)
Sévère	10	(34,5%)
Diagnostic		
Enquête génétique	22	(75,9%)
Mutation identifiée	21	(72,4%)
Biologique FVIII/FVW	7	(24,1%)
Suivi hématologique		
Suivi régulier (au moins 1 suivi par an)	0	(0%)
Suivi irrégulier (diagnostic seul ou <1 suivi par an)	22	(75,9%)
Pas de suivi avant la grossesse	7	(24,1%)
Carte hémophile	1	(3,4%)
Taux de facteur connu hors grossesse	12	(41,4%)
Taux > 50% (n=12)	6	(50%)
Taux < 50% (n=12)	6	(50%)
Signes clinique		
Présents	16	(55,2%)
Traitements		
Patientes ayant reçu un traitement hémostatique	4	(13,8%)

^a VIH, hépatite C, toxicomanie, transfusion, endométriose sévère, abcès de la marge anale, hypertension artérielle chronique traitée.

^b Séroconversion toxoplasmose, hématome périnéal en post-partum.

2. Prise en charge obstétricale

Le Tableau II (ci-dessous) présente le suivi des grossesses ayant donné lieu à une ou plusieurs naissances vivantes. Parmi les 45 grossesses, trois ont été obtenues par FIV (6,7%) dont l'étiologie a été retrouvée dans le cas d'une grossesse (endométriome sévère). Concernant le suivi pendant la grossesse, quatre grossesses ont été suivies uniquement par une sage-femme (8,9%). Il s'agissait de 2 CHA mineures et 2 CHA modérées. Les patientes ayant bénéficié d'une consultation avec un hématologue au cours de leur grossesse sont au nombre de 18 (40%), seules 11,1% ont bénéficié d'une deuxième consultation et 60% n'ont eu aucune consultation hématologique. Parmi ces 60%, un avis par courrier a été demandé à l'hématologue à l'occasion de 8

grossesses (17.8%). Au cours des 19 autres grossesses, les patientes n'ont bénéficiées d'aucune prise en charge particulière en rapport avec l'hémophilie (42,2%). Parmi celles-ci, dans neuf cas il s'agissait d'un fœtus féminin, dans six cas d'un fœtus masculin et dans les quatre derniers cas la conduction d'hémophilie de la mère n'était pas connue au moment de la première grossesse.

La présence d'une conduite à tenir et/ou la réalisation d'un protocole de traitement pour l'accouchement concernait 60% des grossesses. Dix protocoles de traitements ont été établis. Neuf traitements par concentrés de facteur dont trois nécessitant une instauration dès le début du travail, deux en cas de césarienne pendant le travail uniquement et quatre demandes de mise en réserve. Le dixième et dernier protocole concernait le traitement par Exacyl® prescrit en post-partum pour une patiente CHA mineure ayant des signes cliniques d'hémorragie (ménorragies) et un antécédent d'hématome périnéal en post-partum.

Lorsque le fœtus était masculin, la conduite à tenir lors de l'accouchement établie par les hématologues consistait à éviter tous gestes invasifs tels que les pH au scalp et la ventouse, et de privilégier les forceps en cas de nécessité d'extraction instrumentale. Un dépistage au cordon était également demandé à la naissance de l'enfant. Pour certaines grossesses, d'autres conduites à tenir supplémentaires ont été demandées à savoir d'éviter la maturation ou le déclenchement du travail qui augmentent le risque de travail long et traumatique pour l'enfant. Nous avons retrouvé une demande de radiopelvimétrie émise par les hématologues dans le cas d'une seule grossesse afin de s'assurer de l'absence de facteur dystocique. L'examen étant revenu normal, l'accord voie basse avait été donné. Les hématologues ont cependant refusé la voie basse dans le cas d'une grossesse pour une suspicion de macrosomie sur un fœtus masculin chez une patiente CHA sévère. Pour deux grossesses, l'accord voie basse avait été donné par les gynécologue-obstétriciens à condition que, le jour où la patiente se présenterait en travail, le chef de garde ce jour-là ait pour habitude d'utiliser les forceps. Un avis en chirurgie viscérale avait été demandé pour la patiente ayant eu un abcès de la marge anale et l'accord voie basse avait été autorisé. Concernant les 18 grossesses n'ayant eu aucune conduite à tenir pour l'accouchement (40%), il s'agissait dans 11 cas de fœtus féminins et dans sept cas de

foetus masculins. Pour deux foetus masculins, la biopsie du trophoblaste réalisée était revenue négative pour l'hémophilie et pour les cinq autres, les patientes n'avaient pas été adressées à un hématologue. Le taux de facteur a été mesuré au moins une fois pour 31 grossesses (68.9%), par ailleurs tous les bilans de coagulation étaient physiologiques (TP, TCA) même lorsque le taux de FVIII ou FIX était limite voire inférieur à 50%.

Concernant le déroulement des grossesses, 36 étaient de déroulement physiologique (80%), pour les autres grossesses de déroulement pathologique, nous avons retrouvé quatre consultations aux urgences en lien avec des saignements. Dans trois cas il s'agissait d'épisodes de métrorragies de faible abondance ou dans un contexte de rapport post-coïtal, ne nécessitant alors aucun traitement hémostatique ni hospitalisation. Pour le dernier cas, il s'agissait d'une hémorragie foeto-maternelle modérée découverte devant une diminution des mouvements actifs foetaux. La patiente avait nécessité une surveillance en hôpital de jour et la grossesse s'est par la suite déroulée sans autre complication. Cinq grossesses présentaient des pathologies hors complications à risque hémorragique. Elles avaient toutes bénéficié d'un suivi en hôpital de jour, seule une patiente avait été hospitalisée dans le service des grossesses pathologiques pour une menace d'accouchement prématurée à 28 SA.

Tableau II Suivi des grossesses ayant donné lieu à une naissance vivante

	Effectifs (n=45) (%)
Grossesse spontanée	42 (93,3%)
Consultation périconceptionnelle	
Nombre de patientes ayant eu une consultation	7 (15,6%)
<i>Avec gynécologue (n=7)</i>	6 (85,7%)
<i>Avec hématologue (n=7)</i>	1 (14,2%)
Suivi général (1er + 2ème trimestre) :	
Gynécologue uniquement	17 (37,8%)
Sage-femme uniquement	8 (17,8%)
Gynécologue et sage-femme	14 (31,1%)
Médecin traitant	6 (13,3%)
Suivi fin de grossesse (3ème trimestre) :	
Gynécologue CHU	20 (44,4%)
Sage-femme CHU	15 (33,3%)
Gynécologue CHU et sage-femme CHU	10 (22,2%)
Aucune consultation de médecin	4 (8,9%)
Suivi hématologue pendant la grossesse	18 (40%)
CAT/protocole défini pour l'accouchement	27 (60%)
Taux de facteur mesuré pendant la grossesse	31 (68,9%)
Traitement anti-hémophilique pendant la grossesse	0 (0%)
Grossesse physiologique	36 (80%)
Pathologie hémorragique	4 (8,9%)
Autres complications^a	5 (11,1%)

^a hors complications hémorragiques : diabète gestationnel sous régime, menace d'accouchement prématuré, une cholestase gravidique, hypertension artérielle chronique associée à un petit poids pour l'âge gestationnel, suspicion de macrosomie chez un fœtus masculin.

Le Tableau III (ci-dessous) présente le taux des facteurs FVIII et FIX en fonction des trimestres de la grossesse. La moyenne du taux de facteur ainsi que l'écart type ont été calculés en fonction de chaque trimestre, ce taux ne s'est pas normalisé au cours de la grossesse dans cinq cas. Il s'agissait dans un cas d'une grossesse de CHA mineure, trois cas de CHB modérées et un cas de CHA sévère.

Tableau III Taux des facteurs FVIII et FIX en fonction des trimestres de la grossesse

	Moyenne du taux de facteur en % (σ)	Écart type
Au 1er trimestre (n=4)	100 %	+/- 44,77
Au 2ème trimestre (n=14)	96 %	+/- 56,32
Au 3ème trimestre (n=31)	116,6 %	+/- 65,15

Le Tableau IV (ci-dessous) présente les données concernant le DAN. Celui-ci a été proposé pour onze grossesses (24.4%), toutes pour des patientes CHA sévères. Il a été accepté dans 8,9% des cas, pour lesquels l'identification du sexe fœtal à 10 SA a permis d'identifier deux fœtus féminins et pour les deux autres fœtus masculins cette fois-ci, une biopsie du trophoblaste a été réalisée avant 15 semaines. Le diagnostic d'hémophilie a pu être infirmé dans ces deux cas. Aucune amniocentèse n'a été réalisée.

Tableau IV Diagnostic anténatal

	Effectifs (n=45) (%)
Diagnostic anténatal proposé	16 (35,6%)
Hémophilie sévère comme indication	11 (24,4%)
Autre indication ^a	5 (11,1%)
Diagnostic anténatal souhaité et réalisé	9 (20%)
Diagnostic anténatal réalisé pour CHA sévère	4 (8,9%)
Identification sexe fœtal féminin	2 (4,4%)
Biopsie de trophoblaste	2 (4,4%)
Non porteur ^b	2 (4,4%)
Amniocentèse	0 (0%)

^a réduction embryonnaire chez une grossesse triple, dilatation pyélocalicelle, reflux vésico-urinaire, hyperéchogénicité intestinale, occulopathie dans un contexte de toxoplasme maternelle.

^b fœtus masculin indemne de l'hémophilie

Le Tableau V (ci-dessous) présente le déroulement du travail en salle de naissance. Le travail a été maturé pour trois grossesses (6.7%), dont une concernait une rupture des membranes de plus de 24 heures avec un fœtus masculin de mère CHA sévère pour laquelle la conduite à tenir pendant la grossesse demandait d'éviter la maturation ou le déclenchement du travail. Les deux autres maturations concernaient des patientes présentant un diabète gestationnel et les fœtus étaient féminins, pour lesquelles aucune conduite à tenir n'avait été demandée. Le travail a été déclenché pour sept grossesses avec dans quatre cas un fœtus qui était masculin. Parmi ces quatre, deux ont été déclenchées pour une rupture des membranes de plus de 24 heures, une pour un diabète gestationnel et une pour des anomalies du rythme cardiaque fœtal du deuxième jumeau. Concernant la patiente CHA sévère maturée puis déclenchée pour une rupture des membranes supérieure à 24 heures, les hématologues avaient finalement été contactés et avaient donné leur accord (maturation et déclenchement) en rappelant la contre-indication de gestes invasifs pendant le travail. Les trois autres patientes étaient CHA mineures et n'avaient eu ni consultation hématologique pendant la grossesse ni conduite à tenir pour

l'accouchement. Dans un seul cas, l'indication de césarienne a été posée pour la conduction d'hémophilie soit 2.2% de notre population d'étude. La patiente en question était CHA sévère. Il y avait une suspicion de macrosomie d'un fœtus masculin et la voie basse n'avait pas été accordée par les hématologues. Les trois autres césariennes avaient été indiquées devant une mère séropositive au VIH (charge virale supérieure à 400 copies/mL), un utérus cicatriciel et une grossesse gémellaire avec le premier jumeau en siège et un bassin rétréci à la radiopelvimétrie.

Nous avons dénombré cinq bilans de facteurs réalisés en salle de naissance. Deux ont été demandés par le médecin anesthésiste car aucun dosage n'avait été fait pendant la grossesse. Il s'agissait d'une CHA mineure et d'une CHB modérée. Deux patientes ont eu uniquement un bilan de coagulation sans dosage de facteurs en salle de naissance, avec des résultats de TP et de TCA physiologiques. Parmi ces cinq bilans, trois étaient physiologiques et deux étaient inférieurs à 50% dont la patiente CHB modérée ci-dessus. Sur les 45 grossesses, trois ont reçu du facteur VIII ou IX en IV à l'admission en salle de naissance. Une patiente CHA mineure (avec un taux de FVIII à 41% au neuvième mois) a reçu Elocta® 2000 UI, une patiente CHA sévère (avec un taux de FVIII compris entre 50 et 60% pendant la grossesse) a reçu Helixate®, la troisième et dernière patiente CHB modérée (avec un taux de FIX au neuvième mois à 31%) a reçu Rixubis® 2000UI dès le début du travail. Une patiente CHB modérée dont le taux de FIX était à 40% au neuvième mois a eu un protocole de traitement établi pendant la grossesse qui préconisait un traitement anti-hémophilique uniquement en cas de césarienne ou d'HPP. Cette patiente a eu une césarienne pendant le travail pour un échec de déclenchement et elle a reçu, avant son passage au bloc opératoire, Bétafact® 2000UI selon le protocole.

Le recours à une analgésie péridurale était souhaité dans 35 cas (85.4%), mais a été refusé dans 7 cas par les hématologues et les anesthésistes pour motif « patiente CH ». Ces patientes ont pu alors bénéficier d'une pompe morphinique auto-contrôlée par Rémifentanil®. Il s'agissait de patientes CHB modérées, CHA mineure et sévère. Lors de ses trois accouchements, une patiente CHA modérée a bénéficié d'une PCA morphinique malgré l'accord des hématologues pour une analgésie péridurale et sans autre indication médicale retrouvée dans le dossier. Pour ses trois grossesses son

taux de facteur n'a jamais été inférieur à 60%. Le déroulement du travail a été pathologique dans 7.3% des cas, il s'agissait dans tous les cas d'anomalies du rythme cardio-fœtal dont un cas était corrélé à une suspicion d'infection intra-utérine. Aucun moyen de seconde ligne n'a été réalisé (pH au scalp) et les trois grossesses ont été césariées en urgence.

Tableau V Travail en salle de naissance

	Effectifs (n=45) (%)
Mise en travail	
Spontanée	31 (68,9%)
Maturation	3 (6,7%)
Déclenchement	7 (15,6%)
Césarienne avant travail	4 (8,9%)
Suivi hématologique en salle de naissance	
Bilan biologique (facteurs)	5 (11,1%)
Hématologue prévenu	1 (2,2%)
Traitement anti-hémophilique	4 (8,9%)
Analgésie	
Non souhaitée ou travail rapide	6 (14,6%)
Souhaitée	35 (85,4%)
APD ^a réalisée	25 (71,4%)
APD refusée par ARE	7 (20%)
<i>Hémophilie comme motif de refus (n=7)</i>	7 (100%)
PCA ^b morphinique	10 (28,6%)
Déroulement du travail	
Physiologique	38 (92,7%)
Pathologique	3 (7,3%)

^a APD : Analgésie PériDurale

^b PCA : Patient Controlled Analgesia ou pompe auto-contrôlée par le patient

Le Tableau VI (ci-dessous) présente les circonstances de l'accouchement. Une seule extraction instrumentale a été réalisée, il s'agissait d'une ventouse réalisée sur un fœtus féminin après 58 minutes d'efforts expulsifs. Il n'y avait pas de conduite à tenir pour l'accouchement. Parmi les huit césariennes (17.8%), quatre étaient programmées dont une grossesse gémellaire et quatre ont été réalisées pendant le travail. Six césariennes ont été réalisées sous rachianesthésie et deux sous anesthésie générale. Dans le cas d'une grossesse gémellaire, le second jumeau a été extrait après une version par manœuvre interne. L'extraction a été difficile et la patiente a été mise sous anesthésie générale pour effectuer les manœuvres. Deux délivrances artificielles ont été réalisées (4.4%), une pour non-décollement à 46 minutes de la naissance et une après l'extraction du second jumeau sous anesthésie générale. Il y a eu six révisions utérines réalisées (13.3%), deux en systématique après la délivrance artificielle, une pour une délivrance incomplète et trois dans un

contexte d'HPP. Les deux patientes ayant reçu un traitement anti-hémophilique dès l'admission en salle de naissance ont toutes deux bénéficiées d'un bilan de contrôle : la CHA mineure traitée par Elocta® a obtenu un taux de facteur de 89 % après la naissance et la CHB modérée traitée par Rixubis® a présenté un taux de facteur IX de 91 %. Le protocole et/ou la conduite à tenir établis par les hématologues pendant la grossesse n'a pas été respecté dans un cas seulement (patiente CHA sévère). La quantité des pertes sanguines a été précisée dans les 45 dossiers (100%). La moyenne des saignements était de 276mL. L'écart type a été calculé : +/-244,04. L'HPP se caractérise par des pertes sanguines supérieures à un seuil de 500mL pour un accouchement par voie basse et supérieures à 1L pour une césarienne. Après analyse des dossiers, nous avons retenu six HPP (13,3%).

Tableau VI Accouchement

	Effectifs (n=45) (%)
Accouchement du 1er enfant	
Voie basse spontanée	36 (80%)
Ventouse	1 (2,2%)
Forceps	0 (0%)
Césarienne	8 (17,8%)
Non renseigné	0 (0%)
Accouchement du 2ème enfant (n=3)	
Césarienne	2 (66,7%)
Voie basse après version par manœuvre interne	1 (33,3%)
Périnée (n=37)	
Intact	10 (27%)
Déchirure	22 (59,5%)
Épisiotomie	5 (13,5%)
Délivrance	
Naturelle	0 (0%)
Dirigée	35 (77,8%)
Artificielle par voie basse	2 (4,4%)
Manuelle pendant la césarienne	8 (17,7%)
Délivrance incomplète	1 (2,2%)
Révision utérine	6 (13,3%)
Traitement en préventif après délivrance	
Perfusion de facteur IX	1 (2,2%)
Bilan des facteurs après l'accouchement	
Effectué	2 (4,4%)
Protocole d'accouchement établi par hématologue (n=27)	
Respecté	26 (96,3 %)

Le Tableau VII présente la prise en charge des HPP. Parmi les six patientes ayant fait une HPP, nous avons noté : une HPP chez une CHA sévère, avec un taux inconnu pendant la grossesse, dans un contexte d'accouchement voie basse suivi d'une délivrance artificielle pour non-décollement placentaire. Deux autres patientes ont saigné 600 mL après un accouchement voie basse. Une CHA modérée dont le taux de facteur était à 160% pendant la grossesse et qui n'a bénéficié d'aucun traitement particulier. L'autre CHA mineure, à qui une révision utérine a été réalisée pour une délivrance incomplète et qui a été ensuite au bloc opératoire pour un thrombus vaginal. Deux patientes ont présenté une hémorragie d'1 litre par voie basse. Une patiente CHB modérée dont le taux était à 49% au neuvième mois, à qui une révision utérine a été réalisée et qui a reçu du Nalador® et 2000UI de Bétafact ®. L'autre patiente CHA modérée présentait un taux de facteur à 203 % pendant la grossesse et à qui une révision utérine a été pratiquée associée à 10 UI de Syntocinon® en IVL. La dernière patiente, CHB mineure, avec un taux de facteur inconnu pendant la grossesse, a présenté des pertes sanguines estimées à 700 mL par voie basse, elle a été traitée par Nalador® et a nécessité une surveillance rapprochée.

Tableau VII Prise en charge d'une HPP

	Effectifs (n=6) (%)
Syntocinon® 10 UI en IVL ^a	5 (83,3%)
Nalador®	2 (33,3%)
Perfusion de facteur IX	1 (16,6%)

^a IVL : *Intra-Veineuse Lente*

Le Tableau VIII (ci-dessous) présente le séjour en suites de couche. La moyenne de la durée d'hospitalisation est de 5,37 jours. L'écart-type a été calculé : +/-2,67. En suite de naissances, dix contrôles de facteurs ont été effectués sur les 45 séjours (22.2%). Deux patientes ont reçu des traitements anti-hémophiliques dans le post partum (4.4%). Il s'agissait d'une patiente CHA mineure et d'une CHB modérée. La première présentait un taux à 23 % en dehors de la grossesse et avait reçu Elocta® 2000UI à l'admission en salle de naissance. Elle a bénéficié de quatre cures en suites de naissance et de cinq bilans sanguins. A sa sortie au dixième jour, son taux de facteur était à 52% et n'a pas eu de complications hémorragiques. L'autre patiente, qui avait reçu Rixubis® 2000UI à l'admission en salle, a bénéficié de trois cures durant son séjour et d'un bilan le lendemain de chaque cure. A sa sortie au cinquième jour,

son taux de facteur était à 54%. Une patiente CHA mineure a été traitée par une ampoule d'Excacyl® quotidienne pour des antécédents de métrorragies. Une patiente CHA mineure a été transfusée de deux culots globulaires pour une hémoglobine à 6,5 g/l à la suite d'une HPP de 600 ml par voie basse. L'hématologue a été revu après la naissance dans 35,6% des cas, pour 68,75% cela concernait le suivi de l'enfant, pour 18,75% cela concernait la découverte de la conduction d'hémophilie après la naissance de l'enfant et pour 12,5% cela concernait les cures dont ont bénéficié deux patientes.

Tableau VIII Post-Partum

	Effectifs (n=45) (%)
Traitement anti-hémophilique F VIII	1 (2,2%)
Traitement anti-hémophilique F IX	1 (2,2%)
Exacyl	1 (2,2%)
Transfusion	1 (2,2%)
Facteur dosé en post-partum	10 (22,2%)
Visite post-natale au CHU	17 (37,8%)
Retour de couches physiologique	44 (97,8%)
Métrorragies	1 (2,2%)
Hématologue revu en post-partum	16 (35,6%)

3. Prise en charge néonatale

Le Tableau IX présente la prise en charge du nouveau-né. Un nouveau-né de sexe masculin a été muté en néonatalogie pour suspicion d'HB mineure après un hématome sur le bras à la suite d'une grande extraction par manœuvre interne (sur le deuxième jumeau). Le diagnostic d'hémophilie a été infirmé. Un autre enfant a été muté en néonatalogie pour une atrésie de l'œsophage, il était atteint d'HA mineure et a reçu Elocta ® en préventif pour l'intervention chirurgicale de son atrésie. Il n'y a pas eu de complication hémorragique. Deux hémophilies ont été découvertes des mois après la naissance de deux garçons, ils n'avaient pas été dépistés et étaient tous deux de mères CHA mineures. Nous n'avons pas retrouvé dans les dossiers les circonstances de découverte.

Tableau IX Prise en charge néonatale

	Effectifs (n=45) (%)
Enfant de sexe masculin	30 (62,5%)
Examen clinique à la naissance	
Bosse séro-sanguine	0 (0%)
Céphalhématome	0 (0%)
Autres complications	2 (4,2%)
Examen clinique à J3	
Bosse séro-sanguine	0 (0%)
Céphalhématome	0 (0%)
Complications hémorragiques	0 (0%)
Dépistage	29 (60,4%)
Résultats	
Hémophilie	9 (18,8%)
Fille conductrice d'hémophilie	1 (2,1%)
Suivi CHU avec carte/carnet	9 (18,8%)

De nos résultats ont émergés deux hypothèses secondaires : l'une sur la différence de prise en charge selon la sévérité de la conduction d'hémophilie et l'autre, selon le sexe foetal. Ainsi, nous avons effectué des tests statistiques dans le but d'y répondre.

4. Prise en charge selon la sévérité de la conduction

Le Tableau X (ci-dessous) présentant le suivi hématologique en dehors de la grossesse, ne nous a pas permis de montrer de différence significative selon la sévérité de la conduction.

Tableau X Suivi hématologique en dehors de la grossesse

	Total (n=29)		CH mineure (n =13)		CH modérée (n =6)		CH sévère (n=10)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Diagnostic génétique	22	(75,9%)	7	(53,8%)	5	(83,3%)	10	(100%)	0,06	F
Suivi hématologique	22	(75,9%)	9	(69,2%)	5	(83,3%)	8	(80%)	0,89	F
Signes cliniques	16	(55,2%)	9	(69,2%)	3	(50%)	4	(40%)	0,40	F
TTT ^a anti-hémophiliques	4	(1,8%)	4	(15,4%)	1	(16,7%)	1	(10%)	1,00	F
Taux connu hors grossesse	12	(41,4%)	3	(30,8%)	3	(50%)	5	(50%)	0,62	F
Taux limite ou < à la normale	8	(66,7%)	2	(75%)	2	(66,7%)	3	(60%)	1,00	F

χ^2 : test du Khi2, F : test de Fischer, A : ANOVA, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

^a TTT : TraiTement

Le Tableau XI (ci-dessous) présentant le suivi hématologique pendant la grossesse, n'a pas mis en évidence de différence significative selon la sévérité de la conduite.

Tableau XI Suivi hématologique pendant la grossesse

	Total (n=45)		CH mineure (n =19)		CH modérée (n =13)		CH sévère (n=13)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Suivi gynéco au moins 1 fois	41	(91,1%)	17	(89,5%)	11	(84,6%)	13	(100%)	0,55	F
Suivi sage-femme uniquement	4	(8,9%)	2	(10,5%)	2	(15,4%)	0	(0%)		
Cs ^a hématologue	18	(40%)	7	(36,8%)	5	(38,5%)	6	(46,2)	0,93	F
Courrier ou avis hémato	8	(17,8%)	2	(10,5%)	4	(30,8%)	2	(15,4%)	0,27	F
Hématologue non informé	19	(42,2%)	10	(52,6%)	4	(30,8%)	5	(38,5%)	0,48	F
Dosage facteur au moins 1 fois	31	(68,9%)	10	(52,6%)	12	(92,3%)	9	(69,2%)	0,06	F
CAT ^b pour accouchement	27	(60%)	9	(47,4%)	10	(76,9%)	8	(61,5%)	0,24	F
Protocole de TTT ^c prévu en SDN ^d	3	(6,7%)	1	(5,3%)	1	(7,7%)	1	(7,7%)	1,00	F

χ^2 : test du Khi2, F : test de Fischer, A : ANOVA, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

^a Cs : Consultation

^b CAT : Conduite A Tenir

^c TTT : TraiTemenT

^d SDN : Salle De Naissance

Le Tableau XII (ci-dessous) présentant la prise en charge en salle de naissance a permis de mettre en avant une différence significative dans la contre-indication à l'analgésie péridurale quelle que soit la sévérité de la conduite.

Tableau XII Prise en charge en salle de naissance

	Total (n=45)		CH mineure (n =19)		CH modérée (n =13)		CH sévère (n=13)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Bilan en SDN ^a	5	(11,1%)	4	(21,1%)	1	(7,7%)	0	(0%)		
Hématologue appelé	1	(2,2%)	0	(0%)	0	(0%)	1	(7,7%)		
CI ^b APD ^c car F<60%	7	(15,6%)	1	(5,3%)	5	(38,5%)	1	(7,7%)	0,04	** F
TTT ^d avant l'accouchement	4	(8,9%)	1	(5,3%)	2	(15,4%)	1	(7,7%)	0,81	F
HPP ^e	9	(20%)	3	(15,8%)	4	(30,8%)	2	(15,4%)	0,64	F
TTT anti-hémophilique en PPI ^f	1	(2,2%)	0	(0%)	1	(7,7%)	0	(0%)		

χ^2 : test du Khi2, F : test de Fischer, A : ANOVA, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

^a SDN : Salle De Naissance

^b CI : Contre-Indication

^c APD : Analgésie PériDurale

^d TTT : TraiTemenT

^e HPP : Hémorragie du Post-Partum

^f PPI : Post-Partum Immédiat

Le Tableau XIII (ci-dessous) présentant la prise en charge néonatale, n'a pas permis de montrer de différence significative quelle que soit la sévérité de la conduction.

Tableau XIII Prise en charge en post-natale

	Total (n=45)		CH mineure (n =19)		CH modérée (n =13)		CH sévère (n=13)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Bilan facteur réalisé	10	(22,2%)	5	(26,3%)	3	(23,1%)	2	(15,4%)	0,90	F
Cure de facteur VIII / IX	2	(4,4%)	1	(5,3%)	1	(7,7%)	0	(0%)		
Transfusion	1	(2,2%)	1	(5,3%)	0	(0%)	0	(0%)		
Hématologue revu en post-natal	16	(35,6%)	8	(42,1%)	5	(38,5%)	3	(23,1%)	0,62	F

χ^2 : test du Khi2, F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

5. Prise en charge de la grossesse selon le sexe fœtal

Le Tableau XIV (ci-dessous), présentant la prise en charge des patientes CH selon le sexe fœtal, a permis de mettre en évidence deux différences significatives. Celles-ci concernaient la mesure du taux de facteur et la présence de conduite à tenir pour l'accouchement, toutes deux plus élevées lorsque le fœtus était masculin.

Tableau XIV Prise en charge selon le sexe fœtal

	Total (n=45)		Grossesse avec fœtus de sexe masculin (n =29)		Grossesse avec fœtus de sexe féminin (n =16)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Consultations hématologue	18	(40%)	14	(48.3%)	4	(25%)	0,12	X2
Taux de facteur mesuré	31	(68.9%)	23	(79.3%)	8	(50%)	0.04	** X2
Conduite à tenir ou protocole pour l'accouchement	27	(60%)	22	(75.9%)	5	(31.2%)	0.003	** X2

ANALYSE ET DISCUSSION

1. Première hypothèse

Notre première hypothèse était la suivante : la prise en charge des femmes CH diffère selon les centres hospitaliers. Nous avons choisi de comparer nos résultats à l'étude menée à Nantes sur la période de 2000 à 2009. L'étude nantaise comprenait un échantillon de 34 patientes, 28 CHA et 6 CHB, pour 53 grossesses (26).

Concernant le diagnostic de la pathologie (Tableau XV, Annexe VII), nous avons remarqué qu'il y avait significativement plus d'enquête génétique réalisée au CHU de Caen. Dans le PNDS, sa réalisation doit être systématique chez toutes les femmes CH avant une grossesse (1). L'intérêt d'une consultation pré-conceptionnelle dans le cadre du suivi des femmes CH a alors toute son importance. Concernant le suivi avec un hématologue avant la grossesse (Tableau XVI, Annexe VII), nous n'avons pas observé de différences entre nos deux populations. Autrement dit, les patientes ne se font pas suivre dans un autre centre plutôt que dans un autre. En revanche, le CHU de Nantes remettait presque systématiquement une carte « hémophile » à ses patientes permettant de connaître l'identité de la pathologie à tout moment et en toute circonstance, notamment à risque hémorragique. De plus, le taux des facteurs était mesuré significativement plus souvent à Nantes. En effet, 91,2% des patientes à Nantes contre 41,4% à Caen, alors que comme nous l'avons signalé précédemment, il n'y avait pas de différence dans le suivi de ces patientes. Nous pouvons imaginer que les femmes bien que suivi de façon irrégulière bénéficient à chaque consultation d'un bilan sanguin dans le but de vérifier leur taux de facteur.

Au CHU de Nantes, les femmes étaient majoritairement suivies exclusivement par un gynécologue-obstétricien, parfois en collaboration avec une sage-femme, mais jamais par une sage-femme seule, et ce quel que soit le trimestre de la grossesse (Tableau XVII, Annexe VII). A Caen, en revanche, un certain nombre de femmes ont été suivie uniquement par une sage-femme. Or, selon la HAS, le suivi régulier de la grossesse d'une femme CH doit être assuré par un gynéco-obstétricien. Concernant les consultations réalisées pendant la grossesse, nous n'avons pas noté de différence

significative. Autrement dit, nous aurions pu nous attendre à une augmentation du suivi hématologique pendant la grossesse à la différence du suivi hors grossesse. En effet, la grossesse permet bien souvent un meilleur suivi des patientes de manière générale et permet parfois d'inscrire les patientes dans un parcours de soin plus adapté à leur pathologie. Cependant, dans les deux centres hospitaliers, le suivi hématologique pendant la grossesse est resté très disparate. Le nombre de bilans sanguins mesurant le taux de facteur était augmenté dans les deux centres pendant la grossesse et significativement plus élevé à Nantes. Nous savons que la grossesse rend nécessaire la prescription de certains bilans sanguins. Ainsi, ceux-ci semblent également constituer des occasions pour les professionnels de santé de prescrire de façon plus systématique les examens directement liés à la conduction d'hémophilie. Les conduites à tenir et/ou les protocoles sont réalisés et respectés presque systématiquement au CHU de Nantes (86,8%). A Caen, seules 60% des grossesses ont bénéficié d'une conduite à tenir et/ou d'un protocole. Nous pouvons nous demander les raisons de cet écart de prise en charge. Les conduites à tenir et/ou protocoles doivent être réactualisés à chaque nouvelle grossesse (1). Nous pouvons nous demander si cela n'est pas directement lié au fait que les patientes soient presque exclusivement suivies par des gynécologue-obstétriciens. A Caen, aucun protocole n'a été réalisé à ce jour pour les patientes CH (Tableau XVII, Annexe VI).

Concernant le suivi à l'admission en salle de naissance (Tableau XVIII, Annexe VII), nous avons retrouvé une fois de plus une différence significative dans la réalisation de bilan de facteurs. En effet, ceux-ci étaient plus nombreux à Nantes. Même si l'hématologue n'a pas été prévenu, l'existence d'un protocole préétabli quasi systématiquement pendant la grossesse au CHU de Nantes, a contribué au fait que ce dernier n'ait pas été nécessaire. Concernant l'analgésie pendant le travail (Tableau XIX, Annexe VII), au CHU de Caen, le recours à l'analgésie péridurale était plus élevé et toutes celles qui n'ont pas pu en bénéficier ont eu une pompe morphinique, contrairement à Nantes. Or, nous avons remarqué qu'au CHU de Caen les bilans de facteurs étaient significativement moins nombreux qu'à Nantes. Parmi les patientes n'ayant eu aucun bilan de leurs facteurs pendant la grossesse, sept patientes ont tout de même bénéficié d'une analgésie péridurale. La répartition de ces patientes était de

cinq CHA mineures, une CHA sévère et une CHB mineure. De fait, nous avons dénombré deux HPP parmi ces sept patientes, toutes deux CHA mineures, l'une d'elle avait cependant un taux connu hors grossesse à 38%. Dans un seul cas, un bilan de facteurs a été demandé par l'anesthésiste à l'admission en salle de naissance car aucun n'avait été prescrit pendant la grossesse. Cette patiente en question, CHB modérée, présentait en conséquence un taux à 47% et s'était donc vu refuser l'analgésie péridurale. En conclusion, un nombre insuffisant de bilans de facteurs a été prescrit pendant la grossesse avec des complications hémorragiques retrouvées chez certaines de ces patientes (28,6%). Alors que l'analgésie péridurale a été refusée pour motif de « conduction d'hémophilie », toutes les patientes qui souhaitaient bénéficier d'une analgésie pendant le travail ont pu recourir à une pompe morphinique au CHU de Caen. Pour prétendre à la pose d'une analgésie péridurale, le PNDS requiert un taux de facteur supérieur à 50% à 34 SA (1).

Concernant l'accouchement (Tableau XX, Annexe VII), nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans le mode d'accouchement des patientes entre les deux centres. Néanmoins, le recours aux extractions instrumentales était plus fréquent à Nantes sans pour autant que cela soit significatif. De plus, 75% des ventouses et 100% des forceps étaient réalisés sur un garçon. Or, les conduites à tenir des hématologues contre-indiquent l'utilisation de la ventouse et demandent à privilégier les forceps en cas de nécessité d'extraction instrumentale. Parmi ces enfants, nous avons relevés une bosse séro-sanguine et un céphalématome chez deux garçons de CH mineures sans qu'un diagnostic d'hémophilie ait été réalisé. Le PNDS recommande la réalisation d'un bilan sanguin au cordon à la naissance pour tous les nouveau-nés. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans les modes de délivrance (Tableau XXI, Annexe VII), les HPP et les traitements utilisés (Tableau XXII, Annexe VII), laissant supposer une uniformisation des pratiques de prise en charge des HPP au sein des centres hospitaliers de France. La seule différence significative retrouvée concernait les métrorragies abordées par les patientes au cours de la visite post natale (Tableau XXIII, Annexe VII). En effet, celles-ci étaient plus importantes au CHU de Nantes et concernaient les femmes présentant déjà des signes cliniques hors grossesse. Cependant, cette analyse reste subjective bien que

significative. D'après la littérature, le recours à une contraception microprogestative semble diminuer de façon significative l'abondance de ces saignements. Ainsi, la prescription systématique d'une contraception de ce type permettrait de diminuer le nombre de patientes CH présentant des métrorragies (27). Au CHU de Caen, à l'issu de 51,2% des séjours, une contraception microprogestative a été prescrite. Cette valeur est à mettre en relation avec la prescription déjà importante de ce moyen de contraception à la sortie de la maternité, en raison de la restriction des moyens de contraception dans le post-partum. De plus, les hématologues exigent un contrôle du taux de facteur à distance de l'accouchement lorsque celui-ci était anormal pendant la grossesse. Bien que dans les deux centres ces taux aient été mesurés pendant la grossesse, peu de patientes ont bénéficié de celui-ci (60%) (Tableau XIII, Annexe VII).

Concernant la prise en charge néonatale (Tableau XXIV, Annexe VII), nous n'avons pas observé de différence significative dans les dépistages du sexe fœtal et des hémophilies ou conceptions d'hémophilie. Au CHU de Nantes, l'étude a relevé deux cas de bosse séro-sanguine sans contexte d'extraction instrumentale, chez deux garçons à qui des hémophilies mineure et sévères ont été diagnostiquées.

En conclusion, il existe des différences significatives dans la prise en charge des patientes CH.

2. Deuxième hypothèse

Notre deuxième hypothèse était la suivante : la prise en charge des femmes CH diffère selon la sévérité de la conduction d'hémophilie.

Afin d'améliorer la visibilité de nos résultats, nous avons fait le choix de regrouper les CHA et les CHB dans une seule et même catégorie, pour ensuite les classer selon leur sévérité.

D'une part, nous n'avons pas observé de différence significative dans la prise en charge de ces patientes au sein du CHU de Caen, et ceci quelle que soit la sévérité de la conduction.

Cependant, nous avons remarqué que toutes les patientes CH sévères ont bénéficié d'une étude génétique contrairement aux CH modérées et mineures, sans

toutefois que cela soit significatif. Selon le PNDS, un conseil génétique doit être proposé à toutes les CH avant de débiter une grossesse afin d'évaluer le risque précis de transmission à l'enfant (1).

Il existe néanmoins une différence significative dans nos résultats concernant la contre-indication à l'analgésie péridurale mais qui peut s'expliquer par le fait d'avoir lissé nos catégories (CHA et CHB). De fait, dans le groupe « CH modérées », nous avons retrouvé cinq cas pour lesquels l'analgésie péridurale a été contre-indiquée. Il s'agissait, pour la totalité des grossesses, de patientes CHB modérées. Or, dans le cas d'une conduction d'hémophilie B, la grossesse ne modifie pas le taux de FIX, donc ne l'augmente pas, comme cela est susceptible d'être le cas pour le FVIII chez une CHA.

D'autre part, nous avons remarqué une absence de différence significative entre la symptomatologie hémorragique en dehors des grossesses selon la sévérité de la conduction. Nous n'avons également pas noté de différence significative dans le taux d'HPP. En d'autres termes, les CH mineures sont autant susceptibles de présenter des signes hémorragiques que les CH modérées ou sévères. De plus, dans la littérature, il existe une corrélation entre taux de facteur et score cliniques hémorragiques chez les CH. La plupart des études rapportent un risque hémorragique accru pour les CH ayant des taux abaissés de facteur. Dans une cohorte rétrospective évaluée aux Pays-Bas, selon le type d'événement étudié (saignement spontané, traumatique, chirurgie), il a été constaté que le risque de saignement était plus multiplié par 1,9 à 3,3 chez les femmes ayant un taux de facteur inférieur 40% par rapport à celles dont un taux de facteur était supérieur ou égal 60%. De façon plus inattendue, les femmes présentant des taux de facteur de coagulation entre 41 et 60 % avaient également une tendance hémorragique plus élevée (28). Dans d'autres études, cependant, il n'y avait pas de corrélation entre le profil clinique hémorragique et les taux de facteur observés certaines CH présentant une tendance hémorragique accrue en dépit de taux de facteurs normaux et d'autres ont des taux abaissés mais n'ont aucune manifestation hémorragique anormale (29–31). Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre taux abaissés et sévérité de la conduction.

En conclusion, devant ces discordances, il semble nécessaire d'envisager une prise en charge identique des femmes CH quelle que soit la sévérité de la conduction.

3. Troisième hypothèse

Notre troisième hypothèse était la suivante : la prise en charge des femmes CH diffère selon le sexe fœtal. Nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à trois variables à savoir les consultations hématologiques pendant la grossesse, les mesures du taux de facteur et les conduites à tenir et/ou protocoles pour l'accouchement.

En effet, concernant les consultations hématologiques pendant la grossesse, nous n'avons pas observé de différence significative selon le sexe fœtal. Bien que les fœtus masculins soient plus à risque de complications hémorragiques, il semble cohérent que les patientes bénéficient du même suivi et ce quel que ce soit le sexe fœtal. Le suivi de toutes les patientes CH permet d'une part, de prévenir les complications hémorragiques néonatales et d'autre part, de réduire les complications hémorragiques maternelles (HPP).

De plus, concernant les mesures de taux de facteur, nous avons déjà montré que ces derniers avaient été réalisés dans 68,9% des grossesses, soit bien plus que la réalisation de consultations hématologiques. Ceci pouvant s'expliquer à la fois par une conduite à tenir identique à la précédente grossesse mais aussi par une demande d'avis adressée directement à l'hématologue. En outre, contrairement aux consultations hématologiques, les taux de facteur ont été mesurés significativement plus souvent lorsque le fœtus était masculin. Nous pouvons nous demander si les complications hémorragiques d'un nouveau-né masculin de mère CH exigeraient davantage l'avis d'un hématologue que les complications hémorragiques potentielles d'une patiente CH.

Enfin, nous pouvons alors rebondir sur les résultats obtenus concernant les conduites à tenir et/ou les protocoles établis pour l'accouchement. En effet, nous avons relevé une différence significative pour les grossesses de sexe fœtal masculin. Alors que 75,9% de ces grossesses bénéficiaient d'une prise en charge, seulement

31,2% des grossesses de sexe fœtal féminin ont été protocolisées. Afin d'illustrer ce propos, nous pouvons citer l'exemple de la seule ventouse réalisée dans notre étude après 58 minutes d'efforts expulsifs sur une fille, pour lequel aucune conduite à tenir n'avait été préalablement définie par les hématologues. La question que nous nous sommes alors posés concernait le délai d'utilisation de la ventouse. En effet, quand il s'agit d'une fille, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'instruments d'extraction (1). Il n'est pas non plus fréquent que la durée des efforts expulsifs dépasse 45 minutes sans altération du rythme cardiaque fœtal. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'absence de conduite à tenir avait freiné la décision d'utiliser la ventouse.

En conclusion, les recommandations les plus récentes insistent sur l'importance d'un suivi hématologique des patientes CH quel que soit le sexe fœtal. Néanmoins, il existe des variations dans la prise en charge des nouveau-nés à l'accouchement avec notamment la contre-indication à l'utilisation de ventouse si c'est un garçon.

Ainsi, cette étude rétrospective monocentrique nous a permis d'atteindre nos deux objectifs. Notre premier objectif était de faire un état des lieux de la prise en charge obstétricales des patientes CH au CHU de Caen et le second de comparer nos résultats à une étude menée au Centre Hospitalier de Nantes.

En comparaison avec Nantes, nous avons observé au CHU de Caen une augmentation :

- du nombre d'enquête génétique réalisée dans le cadre du diagnostic de conduction d'hémophilie,
- du recours à l'analgésie péridurale et à la PCA morphinique.

A l'inverse, nous avons retrouvé au CHU de Nantes une augmentation :

- des suivis réalisés exclusivement par un gynécologue-obstétricien,
- des bilans réalisés pendant la grossesse et à l'admission en salle de naissance,
- des conduites à tenir et/ou protocoles,
- des extractions instrumentales par ventouse sur un garçon,
- des métrorragies en post-partum signalées à la visite post-natale.

Enfin, nous n'avons pas remarqué de différence entre :

- les suivis par un hématologue avant la grossesse et pendant la grossesse
- les modalités d'accouchement, de délivrances, des HPP et des traitements administrés,
- la réalisation de contrôle des taux de facteurs dans le post-partum,
- la prise en charge néonatale.

Ainsi, même s'il subsistait des différences dans nos résultats, la parution du PNDS en Septembre 2019 contribuera à harmoniser les prises en charge quels que soient la sévérité de la conduction et le sexe fœtal.

4. Forces et limites de l'étude

4.1 Forces et limites liées au sujet

La conduction d'hémophilie représente un sujet dont l'étude est complexe, en particulier chez la femme enceinte. Alors qu'un certain nombre d'articles sur l'hémophilie a pu être identifié, nous avons relevé très peu d'articles s'intéressant plus particulièrement à notre sujet. Avant la sortie du PNDS en Septembre 2019, nous n'avions pas retrouvé de protocole français sur la prise en charge de ces patientes.

4.2 Forces et limites liées à l'étude

La principale force de cette étude rétrospective monocentrique est qu'elle a été menée selon les recommandations pour la pratique clinique rédigées par la HAS en 2007.

De plus, alors que les données recueillies concernent une période de recrutement de seize ans, les variations dans la prise en charge étaient par conséquent susceptibles d'être plus importantes.

Ce travail a un retentissement direct sur les compétences de la sage-femme, qui doit savoir orienter une patiente CH vers un gynécologue-obstétricien et assurer son suivi pendant le travail.

Les limites de cette étude ont été :

- le type d'étude : une étude rétrospective est considérée comme à faible niveau de preuve,
- le faible échantillon (< 30) : il s'agit d'une maladie rare,
- cette étude ne constitue pas un véritable état des lieux français à large échelle car l'étude a été comparé à une seule autre étude du même type.

4.3 Les biais

Concernant l'étude, deux types de biais ont pu être relevés :

- un biais de sélection : dans la sélection des patientes au sein de la population de femmes suivies au CHU de Caen pendant la grossesse,
- un biais d'information : car les dossiers n'étant pas toujours bien renseignés.

CONCLUSION

En conclusion, cette étude rétrospective monocentrique nous a permis de nous intéresser aux modalités de prise en charge obstétricale des femmes conductrices d'hémophilie. Notre objectif principal était de faire un état des lieux de ces pratiques au CHU de Caen.

Nous avons pu montrer, en comparant nos résultats à une étude menée à Nantes, des différences significatives dans les pratiques autour du suivi de la grossesse de ces patientes. Nous avons ensuite pu mettre en évidence l'importance d'un suivi uniformisé à toutes les conductrices d'hémophilie quel que soit le degré de sévérité de la condition. Enfin, nous avons mis en exergue le décalage dans la prise en charge des grossesses de patientes conductrices d'hémophilie selon s'il s'agissait d'un fœtus masculin ou féminin.

Néanmoins, nous pouvons supposer que la parution du protocole national de diagnostic et de soins en Septembre 2019 permettra une harmonisation des pratiques en France. Afin de vérifier cette hypothèse, il semblerait pertinent de mener un travail de recherche dans différents centres hospitaliers français pour évaluer l'intégration et l'application de ce protocole dans le suivi de ces patientes, et ceci dans quelques années afin d'avoir un recul suffisant.

BIBLIOGRAPHIE

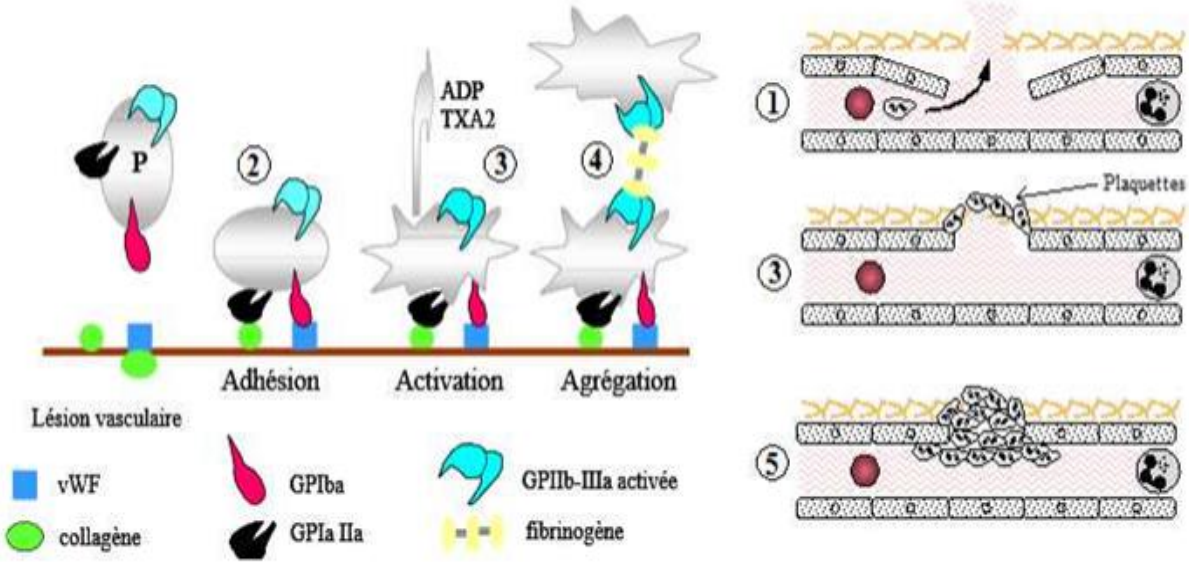
1. Hémophilie. Protocole national de diagnostic et de soins pour l'hémophilie. Document validé par le Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation ; Sept 2019.
2. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <http://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
3. Gibout M, Amouroux F. La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les taritements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques. [Diplôme de docteur en pharmacie]. Bordeaux; 2014.
4. Jourdy Y, Vinciguerra C. Détermination des mécanismes physiopathologiques d'anomalies rares de la coagulation à l'aide de modèles in vitro et d'approches génétiques innovantes [Thèse de doctorat en biologie moléculaire]. Lyon; 2017.
5. Martineau L, Beurrier P. Maladie de Willebrand et grossesse. [Mémoire pour le diplôme d'état de sage-femme]. Angers; 2010.
6. Itzhar-Baikian N, Stepanian A. Hémostase et grossesse. EMC - Hémathologie. 2016;12(2):1-11.
7. Marlu R, Polack B. Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variants du facteur Xa dépourvus du domaine Gla [Thèse pour l'obtention du grade de docteur de l'université de Grenoble. Spécialité : Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine et l'Environnement]. Grenoble; 2013.
8. Qu'est-ce que l'hémophilie ? - Définition et explications [Internet]. Association française d'hémophile. [cité 2 janv 2020]. Disponible sur: <https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/hemophilie/quest-ce-que-lhemophilie/>
9. Hémophilie [Internet]. Inserm. 2016. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hemophilie>

10. L'hémophilie [Internet]. MHEMO [cité 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>
11. L'hémophilie au quotidien [Internet]. France Assos Santé. 2018. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2018/12/26/27982/>
12. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*. Mai 2012;18(3):e91-94.
13. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie [Internet]. World Federation of Haemophilia. 2012. Disponible sur: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf>
14. Bleeding disorders / National Hemophilia Foundation [Internet]. Hemophilia. Disponible sur: <https://www.hemophilia.org/>
15. Hemophilia A [Internet]. National Hemophilia Foundation. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Hemophilia-A>
16. Hemophilia B [Internet]. National Hemophilia Foundation. 2014. Disponible sur: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Hemophilia-B>
17. Lakich D, Kazazian HJ, Antonarakis S, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*. nov 1993;5(3):236-41.
18. Giannelli F, Green P, Sommer S, Poon MC, Ludwig M, Schwaab R. Haemophilia B: a database of point mutations and short additions and deletions. *Nucleic Acids Res*. janv 1996;24(1):103-18.
19. Les porteuses et femmes hémophiles. Montréal (Québec): Fédération mondiale de l'hémophilie; 2012.

20. Le Marec B, Pommereuil M, Roussey M, Fonlupt J, Morel H. L'hémophilie féminine. A propos d'une femme homozygote. *J Genet Hum.* déc 1985;33(5):449-56.
21. J P, M B, L T, Leteutre S, A M, Vinchon M. Hémophilie A et saignements intracrâniens du nourrisson. *févr 2012;58(1):19-24.*
22. Rothschild C. Anomalies génétiques de l'hémostase exposant à des hémorragies : risque gynécologiques à l'adolescence, grossesse et accouchement. *Ann Pediatr.* 1999;46(8):556-60.
23. Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. Efficacité et sécurité de l'acide tranexamique en prévention et/ou en traitement de l'hémorragie du post-partum : une revue systématique de la littérature avec méta-analyse. *Ann Fr Anesth Reanim.* nov 2014;33(11):563-76.
24. Grossesses à risque : orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2009 déc. (Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_-_recommandations.pdf
25. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2007 févr. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf
26. Lincy M, Sigaud M. Hémophilie et grossesse : De la conception à la prise en charge néonatale. Etude rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes entre le 1er Janvier 2000 et le 31 décembre 2009 et revue de la littérature [mémoire pour le diplôme d'état de sage-femme]. Nantes; 2010.
27. L A, Bulach A, Leclercq M, Mesrine S, F S, Sperandeo D, et al. Bénéfices non contraceptifs des contraceptions. *RPC Contraception CNGOF. GYNECOL OBSTET FERTI.* déc 2018;46(12):883-8.

28. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH. Bleeding in carriers of hemophilia. 6. 2006;
29. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol.* 2015;170(2):223-8.
30. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(5):471-5.
31. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia.* 16(1):111-7.

Annexe I - L'hémostase primaire



Annexe II - Les facteurs de coagulation

N° des facteurs	Nom	Particularité	½ Vie
I	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jrs
II	Prothrombine	Vit. K dépendant	3-4 jrs
III	Facteur tissulaire		
IV	Calcium (Ca ²⁺)		
V	Proaccéléline	Absent du sérum	12-36 h
VII	Proconvertine	Vit. K dépendant	4-6 h
VIII	Anti-hémophilique A	Absent du sérum	10-16 h
IX	Anti-hémophilique B	Vit. K dépendant	24 h
X	Stuart	Vit. K dépendant	1-2 jrs
XI	Rosenthal		1-2 jrs
XII	Hageman		2-3 jrs
XIII	Stabilisant de fibrine		3-7 jrs

(N.B. Le facteur VI est en fait l'ancien nom du facteur Va : l'accéléline)

Annexe III - Modifications des facteurs de coagulations pendant la grossesse

	Hors grossesse	Grossesse	Post-partum
Fibrinogène	2 à 4 g/L	5 à 6 g/L	
Facteur II = prothrombine	100 mg/L	Stable	NI en 3 à 6 sem.
Facteur V = pro-accélérine	10 mg/L	Stable	
Facteur VII = proconvertine	0,5 mg/L	↗ de 120 à 180 %	
Facteur VIII = Anti-hémophilique A	0,1 à 0,2 mg/L	X 2	
Facteur IX = Antihémophilique B	3 mg/L		
Facteur X = Stuart	15 mg/L	↗ de 120 à 180 %	
Facteur XI = plasma-thromboplastin-antécédent (PTA)	5 mg/L	↘ de 20 à 30 %	
Facteur XIII = stabilisant de la fibrine	20 mg/L	Stable ou ↗ début ↘ ensuite	
Facteur Von Willebrand		X 3	
Antithrombine III	Méthode immuno 230 à 330 mg/L Méthode biol 90 à 120 %	↘ de 15 % fin de grossesse	
Protéine C	4 à 5 mg/L	↗ 2 ^{ème} trim ↘ 3 ^{ème} trim	↗ post-partum
Protéine S	15 à 30 ng/L 210 à 420 nmol/L	↘ de 50 % à terme	↘ pendant 2 mois
PDF = produits de dégradation de la fibrine	<10 mg/L	↘	NI dans 1 ^{ère} heures
D-Dimères	< 500 ng/ml	1000 – 1200 ng/ml	↗ pendant 3 heures

Annexe IV : Questionnaire de recueil de données

DOSSIER NUMÉRO :

1. GÉNÉRALITÉS

- Date de naissance /âge
- IMC avant grossesse
- Gestité /Parité
- Année de l'accouchement :
- Antécédents médicaux/familiaux/chirurgicaux/gynécologiques
- Antécédents obstétricaux :
 - **FCS** : oui /non ,
 - Terme :
 - Chirurgie : oui /non
 - Hospitalisation : oui /non
 - Complication hémorragique : oui /non
 - Protocole d'hémophilie : oui /non
 - **IVG** : oui /non
 - Terme :
 - Méthode :
 - Médicamenteuse
 - Aspiration
 - Sous AL sous AG
 - Hospitalisation : oui /non
 - Complication hémorragique : oui /non
 - Protocole d'hémophilie : oui /non
 - **IMG** : oui /non
 - Terme :
 - Motif :
 - Complication hémorragique : oui /non
 - Protocole d'hémophilie : oui /non

2. STATUT DE LA MALADIE

a. Familial

- Statut connu de la famille : oui /non
- Type d'hémophilie : A B
 - Sévérité : Mineure Modérée Sévère
- Porteur :

b. Patiente

- Statut de la patiente : Conductrice Hémophile
- Facteur :
- Patiente connue : oui /non
- Circonstance de découverte :
- Suivi par un hématologue : oui /non
 - Oui, fréquence : Irrégulier Régulier <1/an
- Signes cliniques : oui /non
 - Oui, Hématome Hémarthrose Epistaxis
Gingivorragies Ménorragies Métrorragies Autres :
- TCA : (Ratio :)
- Dosage du facteur :
- Etude génétique : oui /non
 - Oui, résultat :
- Epreuve à la desmopressine : oui /non
 - Oui, résultats :
- Traitement anti-hémophilique : oui /non
 - Oui, Desmopressine Exacyl® Facteur de coagulation substitutif

3. SUIVI ET PRISE EN CHARGE LORS DE LA GROSSESSE

- Consultation périconceptionnelle : oui /non
- Consultation hématologue en périconceptionnelle : oui /non
- Grossesse spontanée : oui /non
- Nombre de fœtus :

- Suivi de la grossesse générale : Sage-femme Gynécologue Médecin traitant
- Suivi fin de grossesse : Sage-femme CHU Gynécologue CHU
- Suivi hématologue pendant la grossesse : oui /non
 - Oui, Terme consultation 1 :
 - Terme consultation 2 :
- CAT/Protocole établi : oui /non
 - Oui, Terme :
- Traitement mis en place pendant la grossesse : oui /non
 - Oui, Traitement(s) :
- Bilan de coagulation pendant la grossesse : oui /non
- Bilan à _____ SA
- TP : / TCA : / Ratio : / Facteur :
- Pathologie hémostatique pendant la grossesse : oui /non
- Hospitalisation pendant la grossesse : oui /non
 - Terme :
 - Motif :
 - Traitement :
 - Hospitalisation : oui /non

4. DIAGNOSTIC ANTÉNATAL

- DAN proposé : oui /non , Motif :
- DAN souhaité : oui /non , Motif :
- DAN réalisé : oui /non , Terme : _____ SA
- Résultat :
- IMG : oui /non

5. ACCOUCHEMENT

- Début du travail : spontané Maturation Déclenchement Césarienne avant travail
- Présentation fœtale : céphalique Siège complet Siège décomplété Transverse

- Bilan avant l'accouchement :
 - TP : / TCA : / Ratio : / Facteur :
- APD réalisé : oui /non
 - Non, Cause du refus : hémophilie Autres , :
 - Oui, Méthode d'anesthésie utilisée :
- Déroulement du travail : Normal Pathologique
- Hématologue prévenu en salle : oui /non
- Traitement anti-hémophile pendant le travail : oui /non , si oui, lequel :
- Accouchement voie basse : Spontané Ventouse Forceps Spatules Manœuvres
 - Si voie base instrumentale ou manœuvre, motif :
 - Durée des Efforts Expulsifs (en minutes) :
 - Périnée : Intacte Déchirure périnéale simple Déchirure complète Déchirure complète compliquée Épisiotomie
- Si césarienne : Programmée En urgence avant le travail En urgence pendant le travail
 - Indication : Maternelle Fœtale
 - Motif :
 - Anesthésie : APD Rachianesthésie AG
 - Motif :

6. DÉLIVRANCE

- Naturelle Dirigée Artificielle
- Motif :
- Examen du placenta : Complet Incomplet
- Saignements : Physiologiques < 500ml Pathologiques : ml
- RU : oui /non
 - Motif :

- Anesthésie RU : Aucune APD Rachianesthésie AG
- Autres :

7. POST-PARTUM

a. Immédiat

- Pathologie hémorragique du post-partum immédiat : oui /non , si oui, décrire :
- Traitement mis en place :

b. Suite de couches

- Pathologie en suite de couches : oui /non , si oui, décrire :
- Traitement mis en place :
- Bilan en suites de couches :
 - Jour (J+) :
 - TP/TCA : / Ratio : / Facteur :
- Durée d'hospitalisation en maternité (jours) :
- Contraception :

c. Visite post-natale

- Lieu : CHU de Caen Autres :
- Saignements pathologiques : oui /non
- Traitement :
- Hématologue vu : oui /non

8. PRISE EN CHARGE NÉONATALE

- Poids de naissance (grammes) :
- Sexe : Masculin Féminin
- Examen clinique en SDN : Normal BSS Céphalhématome Autres
- Examen clinique J3: Normal BSS Céphalhématome Autres
- Dépistage : oui /non
 - Oui, au Cordon Bilan J3 les deux
- Hémophilie : oui /non
- Durée d'hospitalisation (jours) :
- Complications hémorragiques : oui /non , si oui décrire :
- Traitement mis en place :

- Suivi hématologue : oui /non
- Carte hémophile : oui /non

9. CAT

- CAT pour l'accouchement : oui /non
- Transmis par :
- **Respect de la CAT et du protocole** : oui /non

Annexe V - Lettre de non-opposition à destination des patientes



FORMULAIRE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Il vous est proposé de participer à une étude intitulée : « HEMOF », coordonnée par le Dr. Repesse Yohann (hématologue au CHU de CAEN), dans le cadre d'un Mémoire de sage-femme.

Le CHU de Caen Normandie est responsable du traitement de données. Pour toutes questions relatives à ce traitement vous pouvez contacter le délégué à la protection des données : dpd@chu-caen.fr.

Cette étude permettra d'améliorer les connaissances biologiques ou médicales (travaux de recherche ayant une mission d'intérêt public : thèse de médecine, de sciences, article scientifiques académiques).

Ce formulaire a pour but de vous expliquer ce que cette étude implique afin de vous permettre de décider si vous voulez y participer.

Informations Générales

L'objectif de l'étude, à laquelle nous vous proposons de participer, est d'évaluer la prise en charge obstétricale des femmes conductrices d'hémophilies (ou hémophiles) au CHU de Caen.

Déroulement

Les analyses effectuées concerneront :

- Les antécédents personnels et familiaux médicaux
- Le statut de la maladie
- Le suivi et la prise en charge de la grossesse
- Le diagnostic anténatal
- L'accouchement
- Le post-partum
- La prise en charge néonatale

Les données recueillies resteront strictement confidentielles et seront traitées anonymement.

Participation

La participation à cette étude ne nécessite aucune visite médicale supplémentaire ou examen complémentaire.

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes libre de refuser d'y participer sans encourir aucune responsabilité. Dans ce cas, il vous faudra adresser un courrier à l'adresse suivante :

CHU de Caen
Docteur Repesse – Hématologie biologique
Avenue de la côte de nacre
14 000 CAEN

Vous avez bien entendu la possibilité de réfléchir avec votre entourage, avant de prendre votre décision ou de refuser sans aucun préjudice pour vous.



Aspects légaux

Conformément aux dispositions de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles ainsi que le droit à l'effacement, à l'oubli et le droit à la portabilité des données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ce traitement automatisé de vos données de santé est conforme au règlement Européen du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

Vous disposez d'un droit de réclamation auprès de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : 3, place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07 (01.53.73.22.22)

Docteur REPESSE

Tel : 02 31 06 48 49

Annexe VI – Avis par le CLERS



C.L.E.R.S

Comité Local d’Ethique de la Recherche en Santé

CHU de CAEN Normandie – Université de CAEN Normandie



Caen, le 10 Juillet 2019

Objet : Avis favorable

Adresse pour toute correspondance :

clers@unicaen.fr

Président :

Pr Grégoire MOUTEL

Vice-Président :

Pr Achille AOUBA

Membres

Nathalie Brielle
Aurore Catherine
Claude Françoise
Véronique Gauthier
François Girault
Guillaume Grandazzi
Sonia Guillouet
Xavier Humbert
Rémy Morello
Philippe Ravasse
Fanny Rogue
Bertille Suzat

Cher collègue,

Vous trouverez ci-dessous l’avis favorable du CLERS favorable suite à votre demande.

Réponse du questionnaire	
ID de la réponse	728
Date de soumission	2019-06-27 21:41:28
Avis du CLERS	FAVORABLE
Demandeur [Nom]	DUFFOURG
Demandeur [Prénom]	Marina
Demandeur [e-mail]	21303632@etu.unicaen.fr
Titre de l'étude	Prise en charge obstétricale des femmes conductrices d'hémophilies au CHU de Caen

Cordialement

Le Président du CLERS

Rappels : Nous vous rappelons que votre traitement de données doit être en conformité avec le Règlement Européen du 27 avril 2016 (UE-2016/679) relatif à la protection des données des personnes physiques à l’égard du traitement des données à caractère personnel. Les participants doivent avoir été informé et pouvoir s’opposer à l’utilisation de leurs données de santé pour ce travail de recherche.

En aucun cas vous n’êtes autorisé à sortir du CHU des données médicales nominatives, que ce soit par mail, via un circuit non sécurisé ou par transfert sur une clé USB. Le traitement et l’utilisation de ces données engagent votre responsabilité.

Annexe VII – Comparaisons des prises en charge avec le CHU de Nantes

Tableau XV Description des populations d'étude

	Total (n=63)		CHU Caen (n=29)		CHU Nantes (n=34)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Statut de la maladie								
CHA	54	(85,7%)	26	(89,7%)	28	(82,4%)	0,49	F
CHB	9	(14,3%)	3	(10,3%)	6	(17,6%)	0,49	F
Sévérité de la maladie								
Mineure	31	(49,2%)	13	(44,8%)	18	(52,9%)	0,52	X2
Modérée	15	(23,8%)	6	(20,7%)	9	(26,5%)	0,59	X2
Majeure	17	(27%)	10	(34,5%)	7	(20,6%)	0,22	X2
Diagnostic								
Enquête génétique	36	(57,1%)	22	(75,9%)	14	(41,2%)	0,006	** X2

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XVI Suivi hématologique hors grossesse

	Total (n=63)		CHU Caen (n=34)		CHU Nantes (n=29)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Suivi hématologue								
Pas de suivi	13	(20,6%)	7	(24,1%)	6	(17,6%)	0,52	X2
Suivi irrégulier	49	(77,8%)	22	(75,9%)	27	(79,4%)	0,74	X2
Suivi régulier	1	(1,6%)	0	(0%)	1	(2,9%)		
Taux de facteur mesuré	43	(68,3%)	12	(41,4%)	31	(91,2%)	<0,001	** X2
Carte hémophile	20	(31,7%)	1	(3,4%)	19	(55,9%)	< 0,001	** F
CHA ayant eu une épreuve à la desmopressine								
	n=	54	n=	26	n=	28		
Test effectué	19	(35,2%)	4	(15,4%)	15	(53,6%)	0,003	** X2

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XVII Suivi des grossesses ayant donné lieu à une naissance vivante

	Total (n=98)		CHU Caen (n= 45)		CHU Nantes (n=53)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Suivi général (T1+T2)								
Gynécologue uniquement	52	(53,1%)	17	(37,8%)	35	(66%)	0,005	** X2
Sage-femme uniquement	8	(8,2%)	8	(17,8%)	0	(0%)		
Gynécologue et sage-femme	14	(14,3%)	14	(31,1%)	0	(0%)		
Médecin traitant	24	(24,5%)	6	(13,3%)	18	(34%)	0,02	** X2
Suivi fin de grossesse (T3)								
Gynécologue CHU	61	(62,2%)	20	(44,4%)	41	(77,4%)	< 0,001	** X2
Sage-femme CHU	27	(27,6%)	15	(33,3%)	12	(22,6%)	0,24	X2
Gynécologue et sage-femme CHU	10	(10,2%)	10	(22,2%)	0	(0%)		
Suivi hématologue pendant la grossesse								
Consultations hématologiques	43	(43,9%)	18	(40%)	25	(47,2%)	0,48	X2
Taux de facteur mesuré	80	(81,6%)	31	(68,9%)	49	(92,5%)	<0,001	** F
CAT/protocole défini pour l'accouchement								
Présent dans le dossier	73	(74,5%)	27	(60%)	46	(86,8%)	0,002	** X2
Respecté	71	(72,4%)	26	(57,7%)	45	(84,9%)		

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XVIII Suivi hématologique en salle de naissance

	Total (n=98)		CHU Caen (n= 45)		CHU Nantes (n=53)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Bilan de facteurs fait en SDN ^a	23	(23,5%)	5	(11,1%)	18	(34%)	0,008	** X2
Hématologue prévenu en SDN	1	(1%)	1	(2,2%)	0	(0%)		
TTT ^b anti-hémophilique donné en SDN	5	(5,1%)	4	(8,9%)	1	(1,9%)	0,18	F

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

^a SDN : Salle De Naissance

^b TTT : TraiTementT

Tableau XIX Analgésie pendant le travail

	Total (n=98)		CHU Caen (n= 45)		CHU Nantes (n=53)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Souhaitée	68	(69,4%)	35	(77,8%)	33	(62,3%)	0,10	X2
APD réalisée	41	(41,8%)	25	(55,6%)	16	(30,2%)	0,01	** X2
APD refusée pour CH	21	(21,4%)	7	(15,6%)	14	(26,4%)	0,19	X2
PCA morphinique faite	16	(16,3%)	10	(22,2%)	6	(11,3%)	0,15	X2

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XX Accouchement

	Total (n=98)		CHU Caen (n= 45)		CHU Nantes (n=53)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Voie basse spontanée	78	(79,6%)	36	(80%)	42	(79,2%)	0,92	X2
Ventouse	4	(4,1%)	1	(2,2%)	3	(5,7%)	0,62	F
Forceps	1	(1%)	0	(0%)	1	(1,9%)		
Césarienne	14	(14,3%)	8	(17,8%)	6	(11,3%)	0,36	X2
Non renseigné	1	(1%)	0	(0%)	1	(1,9%)		

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XXI Délivrance

	Total (n=98)		CHU Caen (n=45)		CHU Nantes (n=53)		p	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Naturelle	12	(12,2%)	0	(0%)	12	(22,6%)		
Dirigée	68	(69,4%)	35	(77,8%)	33	(62,3%)	0,10	X2
Artificielle	18	(18,4%)	10	(22,2%)	8	(15,1%)	0,36	X2
Délivrance incomplète	2	(2%)	1	(2,2%)	1	(1,9%)	1,00	F
Révision utérine	10	(10,2%)	6	(13,3%)	4	(7,5%)	0,51	F

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XXII Post-Partum Immédiat

	Total (n=98)	CHU Caen (n=45)	CHU Nantes (n=53)	p	
	n (%)	n (%)	n (%)		
Hémorragie de la délivrance					
Oui	13 (13,3%)	8 (17,8%)	5 (9,4%)	0,22	X2
Traitement contre l'hémorragie					
Syntocinon 10 UI en IVL	10 (10,2%)	5 (11,1%)	5 (9,4%)	1,00	F
Nalador	6 (6,1%)	2 (4,4%)	4 (7,5%)	0,68	F
Perfusion de facteur IX	1 (1%)	1 (2,2%)	0 (0%)		
Transfusion	1 (1%)	0 (0%)	1 (1,9%)		
Plicature utérine	2 (2%)	0 (0%)	2 (3,8%)		
Traitement en préventif après délivrance					
Perfusion de facteur IX	3 (3,1%)	1 (2,2%)	(3,8%)	1,00	F

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XXIII Suites de naissance

	Total (n=98)	CHU Caen (n=45)	CHU Nantes (n=53)	p	
	n (%)	n (%)	n (%)		
Traitement anti-hémophilique FVIII	1 (1%)	1 (2,2%)	0 (0%)		
Traitement anti-hémophilique F IX	3 (3,1%)	1 (2,2%)	2 (3,8%)	1,00	F
Exacyl	1 (1%)	1 (2,2%)	0 (0%)		
Transfusion	1 (1%)	1 (2,2%)	0 (0%)		
Taux de facteur mesuré en post-partum	14 (14,3%)	10 (22,2%)	4 (7,6%)	0,35	X2
Retour de couches physiologique à la Visite Post-Natale	74 (75,5%)	44 (97,8%)	30 (56,6%)	< 0,001	** X2
Hématologue revu en post-partum	29 (29,6%)	16 (35,6%)	13 (24,5%)	0,23	X2

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

Tableau XXIV Prise en charge néonatale

	Total (n=102)	CHU Caen (n=48)	CHU Nantes (n=54)	p	
	n (%)	n (%)	n (%)		
Enfant de sexe masculin	56 (54,9%)	30 (62,5%)	26 (48,1%)	0,15	X2
Examen clinique à la naissance					
Bosse séro-sanguine	4 (3,9%)	0 (0%)	4 (7,4%)		
Céphalhématome	1 (1%)	0 (0%)	1 (1,9%)		
Complications hémorragiques	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Dépistage					
Effectué	61 (59,8%)	29 (60,4%)	32 (59,3%)	0,90	X2
Résultats					
Hémophilie	20 (19,6%)	9 (18,8%)	11 (20,4%)	0,84	F
Fille conductrice d'hémophilie	1 (1%)	1 (2,1%)	0 (0%)		
Suivi					
CHU avec carte/carnet	20 (19,6%)	9 (18,8%)	11 (20,4%)	0,84	F

χ^2 : test du Khi², F : test de Fischer, ** une valeur de p < 0,05 était considérée comme significative

RESUME

Prise en charge obstétricale des femmes conductrices d'hémophilie : Etude rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire de Caen entre le 1er Janvier 2003 au 31 décembre 2019

Introduction : L'hémophilie fait partie des maladies hémorragiques liées à un déficit génétique en facteur VIII ou en facteur IX. La grossesse, l'accouchement et le post-partum sont des périodes à risque hémorragique pour les patientes conductrices d'hémophilie (CH). **Objectif :** Faire un état des lieux de la prise en charge obstétricale des CH au CHU de Caen. **Matériel et méthode :** étude rétrospective monocentrique de 29 patientes conductrices d'hémophilie A ou B au CHU de Caen entre 2003 et 2019. **Résultats :** il y avait une différence significative de la prise en charge selon le sexe fœtal et avec le CHU de Nantes. En revanche, il n'y avait pas de différence significative de la prise en charge selon la sévérité de la conduction au sein du CHU de Caen. **Discussion et conclusion :** La parution du Protocole National De Soins paraît être un outil indispensable pour uniformiser la prise en charge de ces femmes, en particulier en per-partum.

Mots clés : conductrice d'hémophilie, grossesse, accouchement, prise en charge obstétricale.

ABSTRACT

Obstetrical care of pregnant haemophilia carriers: retrospective study at Caen University Hospital from 2003 to 2019

Introduction: Haemophilia is one of the haemorrhagic diseases linked to a genetic factor VIII or factor IX deficiency. Pregnancy, childbirth and postpartum are periods at risk of bleeding for women haemophilia carriers (HC). **Objective:** Make an inventory of obstetric care of HC at Caen University Hospital. **Materials & methods:** retrospective monocentric study on 29 patients with haemophilia A or B at Caen University Hospital from 2003 to 2019. **Results:** there was a significant difference in obstetric care according to fetal sex and compared to the Nantes University Hospital. There was no significant difference in obstetrical care according to the severity of conduction within the CHU de Caen. **Discussion and conclusion:** The publication of the national treatment protocol seems to be an essential tool for standardizing obstetrical care of these women, particularly in per-partum.

Keywords: haemophilia carriers, pregnancy, delivery, obstetrical care.