

Prise en charge gynécologique et obstétricale des femmes présentant une coagulopathie héréditaire

AUTEURS PRINCIPAUX

Christine Demers, MD, hématologue, FRCPC, Québec (Québec)

Christine Derzko, MD, obstétricienne-gynécologue, FRCSC, Toronto (Ont.)

Michèle David, MD, hématologue, FRCPC, Montréal (Québec)

Joanne Douglas, MD, anesthésiste, FRCPC, Vancouver (C.-B.)

Le présent document est fondé sur un résumé de l'atelier intitulé « *Gynaecological and Obstetrical Management of Women with von Willebrand Disease* », tel que présenté dans le cadre de la première conférence canadienne intitulée « Le point sur la maladie de von Willebrand », laquelle s'est tenue à Montréal les 8 et 9 mai 2003 pour commémorer le 50^e anniversaire de la Société canadienne de l'hémophilie.

Le texte a déjà, en partie, été publié par la Société canadienne de l'hémophilie dans un document intitulé « Les problèmes hémorragiques chez la femme », lequel avait été rédigé par le sous-comité sur les problèmes hémorragiques chez la femme de l'Association des directeurs de cliniques canadiennes de l'hémophilie. Parmi les membres de ce sous-comité, on trouve :

Michèle David, MD, FRCPC, Montréal (Québec)

Christine Demers, MD, FRCPC, Québec (Québec)

Diane Francoeur, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Bernadette Garvey, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)

Sara Israels, MD, FRCPC, Winnipeg (Man.)

David Lillicap, MD, FRCPC, Kingston (Ont.)

Georges-Étienne Rivard, MD, FRCPC, Montréal (Québec)

Mary Frances Scully, MD, FRCPC, St. John's (T.-N.-L.)

Linda Vickers, MD, FRCPC, Vancouver (C.-B.)

et une obstétricienne-gynécologue, et a été sanctionné par les organismes de spécialité respectifs de ces derniers. Il a été rédigé dans l'intention manifeste de fournir, tant aux femmes présentant une coagulopathie héréditaire qu'à leurs fournisseurs de soins, des lignes directrices en ce qui a trait à la prise en charge gynécologique et obstétricale des femmes en question, y compris en matière de soutien anesthésique approprié, le cas échéant.

Options : Des outils diagnostiques et des options médicales et (le cas échéant) chirurgicales particulières en matière de prise en charge font l'objet d'un examen, et des recommandations factuelles sont présentées.

Preuves : Des recherches ont été menées dans MEDLINE en vue d'en tirer les articles de langue anglaise, publiés entre janvier 1975 et novembre 2003, comportant les mots clés suivants : *menorrhagia, uterine bleeding, pregnancy, von Willebrand, congenital bleeding disorder, desmopressin/DDAVP, tranexamic acid, oral contraceptives, medroxyprogesterone, therapy, hysterectomy, anesthesia, epidural and spinal*. Les recommandations émises par d'autres sociétés dans le cadre de leurs directives cliniques ont fait l'objet d'un examen.

Recommandations :

1. Les coagulopathies héréditaires devraient être prises en considération dans le cadre du diagnostic différentiel de toutes les patientes qui présentent une ménorragie. (II-2 B) Le système de notation graphique présenté est un outil validé qui offre une méthode simple et pratique grâce à laquelle les patientes peuvent quantifier leur perte sanguine. (II-2B)
2. Puisque les coagulopathies sous-jacentes sont fréquentes chez les femmes qui présentent une ménorragie, les médecins devraient envisager l'exécution d'une numération plaquettaire, un dosage du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, un dosage de la ferritine, un TP (RIN) et un TCA chez ces dernières. Chez les femmes qui présentent des antécédents personnels d'autres types de saignements ou des antécédents familiaux d'hémorragie, d'autres explorations devraient être envisagées, y compris un bilan MvW (facteur VIII, antigène du facteur von Willebrand et dosage fonctionnel du facteur von Willebrand). (II-2B)
3. La prise en charge de la ménorragie chez les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire devrait être personnalisée. (III-B)
4. La présence d'une coagulopathie héréditaire ne constitue pas une contre-indication aux thérapies hormonales (contraceptifs oraux, [II-1B] acétate de médroxyprogestérone-retard, [II-3B] danazol, [II-2B] analogues de la Gn-RH [II-3B]) ni aux traitements locaux (SIU à libération de lévonorgestrel [II-1B]) ni aux traitements non hormonaux (agent antifibrinolytique connu sous le nom d'acide tranexamique, [II-1B] desmopressine [II-1B]). Ces thérapies

Résumé

Objectif : La prévalence des coagulopathies, notamment la maladie de von Willebrand (MvW), chez les femmes adultes présentant une ménorragie objectivement documentée est toujours signalée comme se situant entre 10 % et 20 %; elle est même encore plus élevée chez les adolescentes présentant une ménorragie.

Le présent document de consensus a été élaboré par un comité multidisciplinaire comprenant un anesthésiste, deux hématologues

Mots clés : Menorrhagia, coagulation disorder, pregnancy, von Willebrand.

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

constituent toutes des traitements de première intention. Les produits sanguins ne devraient pas être utilisés chez les femmes qui présentent une coagulopathie légère. (III-A)

5. Pour les femmes qui ne veulent plus conserver leur fertilité, le traitement chirurgical conservateur (ablation) et l'hystérectomie peuvent constituer des options. (III-B) Les cliniciens peuvent consulter le document « Directives cliniques de la SOGC : Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal » pour une discussion approfondie sur les modalités thérapeutiques disponibles, tant médicales que chirurgicales. La normalisation préopératoire des facteurs de coagulation et la mise en œuvre d'un suivi postopératoire approprié devraient être assurées en vue de minimiser les risques d'hémorragie peropératoires et postopératoires. (II-1B)
6. Les filles issues de familles présentant des antécédents de MvW ou de toute autre coagulopathie héréditaire devraient faire l'objet de tests avant l'apparition de leurs premières règles, et ce, afin de déterminer si elles ont hérité à leur tour de ces maladies. Ainsi, la patiente et sa famille seront en mesure de se préparer aux premières règles et aux règles subséquentes. (III-C)
7. Chez les adolescentes qui présentent une ménorragie, la présence possible d'une coagulopathie héréditaire devrait être écartée. (III-B) Dans la mesure du possible, une exploration devrait être effectuée avant la mise en œuvre d'un traitement aux contraceptifs oraux, puisque la hausse des taux de facteur VIII et de facteur von Willebrand provoquée de façon hormonale pourrait masquer le diagnostic. (II-B)
8. Chez les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire, la grossesse peut nécessiter une approche multidisciplinaire. Une copie des recommandations devrait être remise à la patiente, de façon à ce qu'elle puisse les remettre au fournisseur de soins de santé qui l'accueillera au centre de naissance. Les femmes qui présentent une coagulopathie grave ou dont le fœtus court le risque de présenter une coagulopathie grave devraient accoucher dans un hôpital (niveau trois) ou dans un établissement ayant accès à des conseillers en obstétrique, en anesthésiologie, en hématologie et en pédiatrie. (III-C)
9. L'utilisation d'une ventouse obstétricale, de forceps, d'électrodes devant être positionnées sur le cuir chevelu fœtal et du prélèvement de sang sur ce dernier devrait être évitée lorsque la présence d'un risque de coagulopathie héréditaire chez le fœtus est estimée ou établie. Le recours à la césarienne ne doit être motivé que par des indications obstétricales. (II-2C)
10. L'anesthésie péridurale et la rachianesthésie sont contre-indiquées en présence d'une anomalie de la coagulation. Il n'y a aucune contre-indication à l'anesthésie régionale lorsque la coagulation est normalisée. La décision d'avoir recours à une anesthésie régionale devrait être personnalisée. (III-C)
11. Le risque de constater une hémorragie post-partum précoce ou tardive est accru chez les femmes qui présentent une coagulopathie. Les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire devraient être avisées de la possibilité de connaître des saignements post-partum excessifs et de la nécessité de signaler un tel événement sans délai. (III-B)
12. Les injections intramusculaires, la chirurgie et la circoncision devraient être évitées chez les nouveau-nés courant le risque de présenter une coagulopathie héréditaire grave, et ce, jusqu'à ce qu'il soit possible de procéder à un bilan / une préparation adéquate. (III-B)

Le niveau des résultats signalés dans la présente directive clinique a été déterminé à l'aide des critères d'évaluation des résultats décrits dans le rapport du Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique (Tableau 1)¹³.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 27, n° 7, 2005, p. 719–732

INTRODUCTION

Les coagulopathies héréditaires touchent tant les hommes que les femmes. Leurs symptômes sont assez variables selon le type et la gravité de la maladie en question. En présence d'un degré de gravité semblable, les femmes sont souvent plus symptomatiques que les hommes, et ce, en raison de saignements menstruels excessifs et de l'hémorragie périnatale. La maladie de von Willebrand (MvW) est la coagulopathie héréditaire la plus fréquemment constatée; on retrouve par la suite les légères déficiences en facteurs de coagulation, telle que la déficience en facteur XI, et les troubles plaquettaires légers (Tableau 2). Bien que les hémophilies A et B n'affectent que les hommes, les femmes sont conductrices de la maladie et peuvent être symptomatiques.

La ménorragie est définie comme des saignements menstruels qui surviennent à intervalles réguliers ou normaux, mais dont la durée ou le volume sont excessifs¹. Plusieurs études récentes ont estimé que la prévalence de la ménorragie, chez les femmes présentant une coagulopathie héréditaire, se situait entre 57 % et 93 %²⁻⁵. Par comparaison, la ménorragie touche environ 10 % des femmes normales^{6,7}.

La détermination du nombre de femmes, consultant un médecin en raison d'une ménorragie, chez lesquelles l'on constate, à la suite d'une analyse en laboratoire, la présence d'une coagulopathie définissable constitue une autre façon de quantifier la portée clinique de ce problème. Ce chiffre semble se situer entre 10 % et 20 %, la MvW étant constatée dans environ 70 % des cas^{6,8,9}.

De plus en plus de résultats indiquent que la hausse de la prévalence de la ménorragie est non seulement associée à des coagulopathies héréditaires, mais également que cette complication nuit considérablement à la qualité de vie des femmes touchées^{10,11}. De 40 % à 50 % des femmes qui présentent une ménorragie indiquent que leurs activités en sont limitées et qu'il leur est plus difficile de travailler pendant leurs règles¹².

Le présent document a pour objectif de résumer les résultats disponibles en ce qui concerne tant le diagnostic que la prise en charge obstétricale et gynécologique des femmes présentant une coagulopathie héréditaire. Puisque la MvW est la coagulopathie héréditaire la plus courante, la plupart des recommandations sont inspirées de rapports qui traitent de patientes présentant une MvW de type 1 légère.

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations

Niveaux des résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique¹³.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique¹³.

DIAGNOSTIC

Ménorragie

La façon dont les femmes perçoivent l'ampleur de leur écoulement menstruel n'est souvent pas fiable¹⁴. En particulier, il est possible que les femmes qui présentent une coagulopathie sous-estiment leurs pertes, si elles se comparent à d'autres femmes de leur famille qui pourraient également présenter une coagulopathie¹⁵.

La ménorragie se définit comme étant la perte de plus de 80 ml de sang par cycle menstruel. L'utilisation d'un système de notation graphique pour l'évaluation des saignements menstruels constitue une façon plus pratique de quantifier les saignements excessifs (Figure 1)¹⁶. Le diagramme figuratif pour l'évaluation des saignements peut facilement être utilisé par les patientes et compte une sensibilité de 86 % et une spécificité de 89 %¹⁶ en ce qui concerne la ménorragie, par comparaison avec la mesure des pertes sanguines. Il peut être expédié aux patientes et celles-ci peuvent le remplir avant leur première consultation à la clinique; dans le cadre de cette dernière, le diagramme rempli peut alors faire l'objet d'un examen.

Évaluation préliminaire

Évaluation gynécologique

Les causes gynécologiques des saignements vaginaux anormaux (p. ex. polypes endométriaux, fibromes

sous-muqueux, cervicite, lésions vaginales et du col utérin, etc.) devraient d'abord être écartées. La ménorragie (c.-à-d. les saignements menstruels qui surviennent à intervalles réguliers ou normaux, mais dont la durée ou le volume sont excessifs) peut être attribuable à des troubles locaux ou généralisés. Une anamnèse (personnelle et familiale) complète et un examen physique (comprenant un examen pelvien / vaginal rigoureux) devraient être effectués. Les cliniciens sont priés de se reporter au document « Directives cliniques de la SOGC : Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal » pour une discussion approfondie sur les explorations gynécologiques appropriées en matière de saignements anormaux¹⁷.

Une exploration approfondie de la coagulation devrait être envisagée chez les patientes présentant une ménorragie et pour lesquelles les causes gynécologiques possibles ont été écartées. Un indice de suspicion élevé doit cependant être maintenu, quant à la présence possible d'une anomalie de la coagulation, pour toutes les patientes présentant des saignements excessifs, et ce, puisque la prévalence des anomalies utérines, chez les patientes présentant une ménorragie associée à une coagulopathie et dans le cas desquelles l'anomalie gynécologique en question est « mise au jour » par la coagulopathie, n'est pas bien déterminée. Certaines études ont constaté une pathologie gynécologique chez un nombre significatif de patientes présentant la MvW³.

Tableau 2 Coagulopathies héréditaires les plus fréquentes

Troubles	Définition	Tests de coagulation
Hémophilie A		
Grave	Facteur VIII < 2 %	TCA prolongé, faible facteur VIII
Légère	Facteur VIII 2–25 %	TCA prolongé, faible facteur VIII
Conductrice	Facteur VIII approx. 50 %	TCA habituellement normal, faible facteur VIII
Hémophilie B		
Grave	Facteur IX < 2 %	TCA prolongé, faible facteur IX
Légère	Facteur IX 2–25 %	TCA prolongé, faible facteur IX
Conductrice	Facteur IX approx. 50 %	TCA habituellement normal, faible facteur IX
MvW*		
	Faibles études sur le facteur von Willebrand [†]	TCA prolongé [‡] , temps de saignement ou temps de fermeture prolongé [‡] , faible facteur VIII, antigène du facteur von Willebrand [†] et dosage fonctionnel du facteur von Willebrand faibles
Déficiences en facteur XI	Faible facteur XI	TCA prolongé, faible facteur XI
Déficiences en facteur VII	Faible facteur VII	RIN prolongé, faible facteur VII
Déficiences en facteur XIII	Faible facteur XIII	TCA et RIN normaux, faible facteur XIII
Déficiences en α_2 -antiplasmine	Faible α_2 -antiplasmine	TCA et RIN normaux, faible α_2 -antiplasmine
Trouble plaquettaire héréditaire	Dysfonctionnement plaquettaire	Numération plaquettaire normale, temps de saignement ou temps de fermeture prolongé [‡] , dosage fonctionnel plaquettaire spécifique anormal

* En ce qui concerne la MvW, il n'existe aucune classification universelle de la gravité de la maladie. La plupart des cliniciens considèrent qu'une patiente présente une MvW grave, lorsque le dosage fonctionnel du facteur von Willebrand et/ou les taux de facteur VIII sont < 10 %, et une MvW légère, lorsque ces mêmes paramètres se situent entre 10 % et 40 %.

[†] L'antigène du facteur von Willebrand peut s'avérer normal dans certains types de MvW.

[‡] Peut s'avérer normal.

Au cours de l'adolescence, la présence d'une pathologie intra-utérine est rare; ainsi, il est peu probable qu'elle soit à l'origine d'une ménorragie. Un test de dépistage de la coagulopathie peut donc s'avérer approprié dans le cadre de l'évaluation préliminaire, même en l'absence d'un examen pelvien.

Évaluation médicale

Les tests préliminaires devraient comprendre une numération plaquettaire, un dosage du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, un dosage de la ferritine, le temps de prothrombine (PT) et le temps de céphaline activée (TCA). De plus, l'exécution d'un bilan thyroïdien, d'un test de la fonction hépatique et d'une mesure du taux sérique de prolactine devrait être envisagée.







Autres explorations

Une exploration approfondie devrait être envisagée dans les situations cliniques suivantes : (1) la ménorragie est présente depuis l'apparition des premières règles, (2) des résultats

indiquent la présence d'anémie ou d'une carence en fer, (3) la présence d'antécédents personnels ou familiaux d'hémorragie à la suite d'une provocation hémostatique (extraction dentaire, chirurgie ou accouchement) ou la présence d'antécédents familiaux de ménorragie, (4) aucune cause locale ne peut être déterminée afin d'expliquer la ménorragie. Cette exploration pourrait comprendre le temps de saignement ou le temps de fermeture, le groupe sanguin et les tests visant la maladie de von Willebrand (facteur VIII, antigène du facteur von Willebrand et dosage fonctionnel du facteur von Willebrand). Ces tests peuvent être demandés par le gynécologue ou l'omnipraticien; la patiente peut également être directement orientée vers un hématologue. Cependant, l'interprétation des résultats anormaux ou limites nécessite habituellement une orientation vers un conseiller en hématologie (ou en médecine interne).

Puisque les taux de facteur von Willebrand et de facteur VIII sont affectés par un certain nombre de paramètres et

Figure 1 Établissement d'un diagnostic de ménorragie(Tableau inspiré de J.M. Higham et coll. *Br. J. Obstet. Gynaecol*, vol. 97, 1990, p. 734-9)

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SERVIETTES										
Légèrement souillée 										
Modérément souillée 										
Fortement souillée 										
TAMPONS										
Légèrement souillé 										
Modérément souillé 										
Fortement souillé 										
Score menstruel : _____										

qu'ils sont ainsi appelés à fluctuer, il peut s'avérer nécessaire de procéder à un test à plus d'une occasion en présence d'antécédents positifs, lorsque les taux de facteur von Willebrand sont normaux à la suite du test initial (Tableau)¹⁸.

En présence d'antécédents positifs et en l'absence de MvW, d'autres explorations peuvent s'avérer indiquées afin de déterminer la présence ou non d'une légère déficience en facteur XI, d'un dysfonctionnement plaquettaire et d'autres troubles rares (tels que l' α_2 -antiplasmine ou une déficience en facteur XIII) qui ne peuvent être évalués par les tests de dépistage (Tableau 2).

Il est important de disposer d'un diagnostic hématologique précis, puisque le diagnostic peut affecter des situations cliniques telles que la prise en charge de l'hémorragie tant gynécologique que non gynécologique, les modalités pharmaceutiques / thérapeutiques optimales recommandées pour la prise en charge de l'hémorragie grave, les lignes directrices pour la préparation de la patiente en vue d'une chirurgie (y compris la prise en charge préopératoire et postopératoire) et les renseignements à offrir dans le cadre du counseling familial.

Cliniques multidisciplinaires

Le recours à des cliniques multidisciplinaires constitue le mode de prise en charge idéal pour les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire et une ménorragie. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe que très peu de ces cliniques et elles font toutes partie de centres de soins tertiaires. De telles cliniques comptent les services d'une

infirmière, d'un hématologue clinique et d'un gynécologue; ces intervenants rencontrent la patiente et assurent la liaison avec l'omnipraticien. L'équipe multidisciplinaire idéale disposerait d'une représentation de spécialités encore plus large et compterait les services d'un hématologue de laboratoire, d'un obstétricien-gynécologue, d'un anesthésiste, d'un omnipraticien, d'un travailleur social, d'un pharmacien, d'un technicien de laboratoire et d'un secrétaire.

Recommandations

1. Les coagulopathies héréditaires devraient être prises en considération dans le cadre du diagnostic différentiel de toutes les patientes qui présentent une ménorragie. (II-2 B) Le système de notation graphique présenté est un outil validé qui offre une méthode simple et pratique grâce à laquelle les patientes peuvent quantifier leur perte sanguine. (II-2B)

2. Puisque les coagulopathies sous-jacentes sont fréquentes chez les femmes qui présentent une ménorragie, les médecins devraient envisager l'exécution d'une numération plaquettaire, un dosage du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, un dosage de la ferritine, un TP (RIN) et un TCA chez ces dernières. Chez les femmes qui présentent des antécédents personnels d'autres types de saignements ou des antécédents familiaux d'hémorragie, d'autres explorations devraient être envisagées, y compris un bilan MvW (facteur VIII, antigène du facteur von Willebrand et dosage fonctionnel du facteur von Willebrand). (II-2B)

Tableau 3 Raisons à l'origine de la fluctuation des taux de facteur von Willebrand

A. Raisons physiologiques
État de santé
Fluctuations du cycle menstruel / hormonales
B. Modification attribuable à des paramètres coexistants
1. Paramètres associés à des taux accrus de facteur von Willebrand
Vieillesse
Inflammation aiguë et chronique
Diabète
Tumeur maligne
Grossesse ou utilisation de contraceptifs oraux
Stress, exercice
Hyperthyroïdie
2. Paramètres associés à des taux réduits de facteur von Willebrand
Hypothyroïdie
Groupe sanguin O plus faible que le groupe non O

PRISE EN CHARGE DE LA MÉNORRAGIE CHEZ LES FEMMES QUI PRÉSENTENT UNE COAGULOPATHIE

De plus en plus de résultats indiquent que la qualité de vie des femmes présentant une coagulopathie héréditaire en général, et des femmes présentant une MvW en particulier, est nettement réduite par la ménorragie et l'anémie qui en résulte¹⁰. De nombreuses stratégies efficaces s'offrent à nous pour la prise en charge de ce problème. En général, la prise en charge suit une progression allant des approches médicales aux approches chirurgicales, lorsque les approches médicales échouent. Les diverses options devraient être présentées à la patiente.

Les cliniciens sont une fois de plus priés de se reporter au document « Directives cliniques de la SOGC : Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal » pour un survol ou une discussion approfondie sur l'exploration et la prise en charge des saignements utérins anormaux¹⁷.

Les traitements visant les saignements anormaux chez les femmes présentant une coagulopathie héréditaire peuvent être catégorisés comme étant de nature médicale ou chirurgicale (Tableau 4).

Bon nombre de ces traitements ont été particulièrement évalués dans le cadre de la prise en charge des femmes présentant une coagulopathie, la plupart du temps chez des

femmes qui présentaient une légère MvW, laquelle constitue la coagulopathie héréditaire la plus courante. D'autres traitements suggérés sont fondés sur des données ayant été accumulées dans le cadre de la prise en charge générale de la ménorragie et extrapolées aux patientes présentant une coagulopathie héréditaire. Puisque la pratique varie considérablement en fonction des préférences personnelles, des études prospectives s'avèrent requises pour définir avec précision l'utilité relative de chacun de ces traitements. La prise en charge se doit d'être personnalisée et atteint son efficacité maximale lorsqu'elle est mise en œuvre de façon conjointe et coordonnée par l'omnipraticien, l'hématologue et le gynécologue. On prévoit que cette approche entraînera une diminution substantielle du nombre d'hystérectomies et une amélioration notable de la qualité de vie des femmes affectées.

Traitements médicaux

A. Traitements hormonaux

Les traitements hormonaux sont habituellement les traitements de première intention chez les femmes présentant une coagulopathie et une ménorragie. Tous les traitements hormonaux sont considérés comme étant sûrs pour les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire.

1. Contraceptifs oraux combinés (COC)

Les COC constituent un traitement efficace et sûr pour contrer la ménorragie; ils permettent en effet de réduire la perte sanguine menstruelle d'environ 50 %¹⁹. À moins d'être particulièrement contre-indiqués (p. ex. chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans), les contraceptifs oraux combinés constituent le traitement de première intention²⁰ pour la prise en charge de la MvW et comptent un taux de réussite élevé²¹.

Ces agents agissent, du moins en partie, en entraînant une hausse des taux plasmatiques du facteur VIII et du facteur von Willebrand. Les contraceptifs oraux combinés constituent le traitement idéal pour contrer la ménorragie chez les femmes présentant une MvW qui nécessitent également un moyen efficace d'assurer la contraception et la maîtrise de la dysménorrhée, ainsi que chez celles qui nécessitent une suppression de l'ovulation pour la prise en charge du syndrome intermenstruel grave (également connu sous le nom de « douleurs pelviennes intermenstruelles » chez les patientes présentant une MvW).

Le recours à la pilule monophasique administrée selon un schéma posologique continu (sans période d'arrêt), lequel entraîne l'élimination totale des menstruations, devrait être envisagé, et ce, particulièrement chez les femmes présentant une anémie et chez celles qui connaissent une provocation

hémodynamique au moment des menstruations. La métrorragie, si elle est légère, peut être ignorée. Toutefois, lorsqu'elle s'avère problématique, la métrorragie peut être contrée par l'administration de deux comprimés de COC par jour, pendant une période de trois à quatre jours, ou par l'application d'un timbre transdermique de 50 µg d'œstrogènes pendant la même période. Si la métrorragie persiste, l'administration d'un comprimé de 50 µg de COC (en remplacement de la préparation à faible dose habituelle) peut faire l'objet d'un essai.

2. Agents progestatifs

2.1 Acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR)

Comme dans le cas de la population générale, l'AMPR administré par injection intramusculaire une fois tous les trois mois représente une solution de rechange utile pour la prise en charge de la ménorragie chez les femmes qui souhaitent obtenir une protection contraceptive, mais pour lesquelles les COC sont contre-indiqués. Cette option peut s'avérer appropriée pour les femmes qui souhaitent conserver leur fertilité ou, encore, à titre de mesure de temporisation pour les femmes périménopausées. Les médecins et leurs patientes qui adoptent cette solution de rechange devraient être mis au courant du fait que, bien que l'aménorrhée soit l'issue anticipée de cette intervention, pas moins du 1/3 des femmes connaissent malgré tout des pertes vaginales légères ou des saignements de façon continue pendant le traitement.

À la suite d'une injection intramusculaire chez les patientes présentant une coagulopathie, une pression devrait être appliquée au site d'injection pendant 15 minutes. En présence (rare) d'une MvW grave ou de toute autre coagulopathie grave, les injections intramusculaires sont contre-indiquées.

2.2 Système intra-utérin à libération de lévonorgestrel (SIU Mirena)

Tout récemment, un autre mode d'administration chronique d'un progestatif dans l'endomètre a été lancé sur le marché sous le nom de système intra-utérin (SIU) Mirena. Mirena libère 20 µg de lévonorgestrel par jour, ce qui supprime efficacement la croissance endométriale et entraîne une diminution notable des saignements menstruels, de la coagulation et de la dysménorrhée. Ce dispositif a été évalué de façon approfondie chez des femmes présentant une ménorragie grave qui étaient en attente d'une hystérectomie. L'utilisation du SIU Mirena a entraîné une diminution de la perte sanguine menstruelle de l'ordre de 74 % à 97 %, ainsi que l'annulation subséquente de l'hystérectomie chez de 64 % à 82 % des femmes^{22,23}. L'acceptation générale de ce dispositif est excellente; toutefois, on compte, parmi les effets indésirables signalés

Tableau 4 Options de traitement pour les femmes présentant une ménorragie et une coagulopathie héréditaire

Traitements médicaux

A. Traitements hormonaux

Contraceptifs oraux combinés

Acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR)

SIU à libération de lévonorgestrel (Mirena)

Danazol (Cyclomen)

Analogues de la gonadolibérine (Gn-RH)

B. Traitements non hormonaux

Agents antifibrinolytiques

Desmopressine

AINS (inhibiteurs de la COX-2)

Traitement substitutif en fer

C. Produits sanguins

Humate-P

Autres

Traitements chirurgicaux

A. Conservateur

Intervention visant l'ablation endométriale

B. Définitif

Hystérectomie

(probablement attribuable à l'absorption générale du norgestrel), ce qui suit : le gain pondéral, les maux de tête, la dépression, l'acné, les saignements prolongés et les pertes vaginales légères. Puisque le SIU à libération de lévonorgestrel n'est offert sur le marché que depuis tout récemment, très peu de données sont disponibles quant à son efficacité, particulièrement en ce qui concerne la prise en charge de la ménorragie chez les femmes présentant une coagulopathie héréditaire; il est cependant considéré comme une option thérapeutique sûre et appropriée pour cette population de patientes²⁴.

3. Danazol (Cyclomen)

Le danazol (Cyclomen), autre traitement efficace contre la ménorragie, a été utilisé avec succès pour maîtriser les saignements excessifs²⁴. Ce médicament est un stéroïde synthétique doté de propriétés légèrement androgéniques et exerce un effet direct profond sur le tissu endométrial. Il est possible de provoquer une oligoménorrhée ou une aménorrhée au moyen d'une posologie de danazol de 100 à 200 mg par jour, pendant une période de trois mois; cet effet peut par la suite être maintenu à l'aide d'une posologie de 100 mg par jour (une posologie de 100 mg tous les deux jours peut même suffire à cette fin).

4. Analogues de la gonadolibérine (Gn-RH)

L'hypo-œstrogénie provoquée par la Gn-RH entraîne un amincissement endométrial se traduisant habituellement par une aménorrhée; toutefois, les effets indésirables importants de cette substance (dont la perte osseuse et des symptômes ménopausiques tels que les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale) en rendent l'utilisation thérapeutique moins attrayante. Qui plus est, chez les patientes présentant une MvW, cette hypo-œstrogénie provoquée aggrave, en théorie, la baisse des taux de facteur VIII et de facteur von Willebrand, ce qui prédispose ces patientes (encore une fois en théorie) à des saignements encore plus accrus. La Gn-RH peut toutefois s'avérer utile dans la prise en charge de la ménorragie, si elle est utilisée conjointement avec un traitement de compensation (œstrogènes et progestatif).

B. Traitements non hormonaux

1. Agents antifibrinolytiques

L'agent antifibrinolytique connu sous le nom d'« acide tranexamique » entraîne une diminution substantielle de la capacité fibrinolytique du sang menstruel, ce qui stabilise la coagulation et entraîne ainsi une diminution de la perte sanguine menstruelle d'environ 50 % en moyenne²⁵. Il s'avère efficace tant chez les femmes qui présentent une coagulopathie sous-jacente^{26,27} que chez celles qui n'en présentent pas²⁵. Ce traitement très efficace ne doit être administré qu'au cours de la période menstruelle en tant que telle, ce qui lui confère un avantage majeur. La posologie standard (pour les adultes) de l'acide tranexamique est de 1 g po q6h; toutefois, un nombre limité d'essais ont indiqué que le recours à une seule dose de 4 g par jour, par voie orale, s'avérait tout aussi efficace et bien toléré^{26,27}. Une légère nausée constitue le seul effet indésirable courant de l'acide tranexamique. Ce dernier peut également être administré par voie intraveineuse (10 mg/kg q6h).

2. Desmopressine (DDAVP, Octostim)

La desmopressine, analogue synthétique de la vasopressine, peut être administrée par voie intranasale, par voie sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse. Elle libère le facteur von Willebrand des sites de stockage se trouvant au sein des cellules endothéliales, ce qui entraîne une augmentation du taux de facteur von Willebrand et, par la suite, une hausse des taux plasmatiques de facteur VIII. La desmopressine est utilisée pour traiter les patientes présentant une coagulopathie légère, c.-à-d. la MvW légère, l'hémophilie A légère et les troubles légers de la fonction plaquettaire^{28,29}.

À la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose standard de 0,3 µg/kg (dose maximale : 20 µg) de desmopressine, les taux de facteur von Willebrand et de

facteur VIII connaissent une hausse allant du double au sextuple, par comparaison avec les taux de base. Les taux maximaux de facteur VIII et de facteur von Willebrand s'observent dans les 30 à 60 minutes qui suivent la perfusion intraveineuse et dans les 30 à 120 minutes qui suivent l'administration intranasale³⁰.

L'administration de desmopressine par voie intranasale³¹ ou sous-cutanée³² constitue un traitement pratique contre la ménorragie pour les patientes qui présentent une légère MvW, pour les conductrices de l'hémophilie A et pour celles qui présentent un léger dysfonctionnement plaquettaire³³. La desmopressine peut être utilisée pour soutenir l'effet du traitement antifibrinolytique. La desmopressine en vaporisateur intranasal (vaporisateur intranasal Octostim – concentration : 1,5 mg/ml) est administrée à raison d'une vaporisation par narine, pour une dose totale de 300 µg. Par voie sous-cutanée (Octostim injectable), la desmopressine est administrée selon une dose de 0,3 µg/kg. L'administration de la desmopressine devrait débuter dès le déclenchement des règles et peut être répétée à intervalles de 12 à 24 heures pendant les deux ou trois premiers jours des menstruations. Bien qu'une tachyphylaxie ait été signalée à la suite de l'administration de doses fréquemment répétées de desmopressine, une réponse thérapeutique équivalant à environ 70 % de la réponse initiale est habituellement observée³⁴.

Les effets indésirables de la desmopressine sont habituellement légers et transitoires; parmi ceux-ci, on trouve la rougeur du visage, les maux de tête, la nausée, des crampes rappelant les crampes menstruelles, ainsi que des modifications mineures du pouls et de la tension artérielle. Puisqu'il s'agit d'un analogue synthétique de la vasopressine, la desmopressine exerce également un effet antidiurétique d'une durée d'environ 24 heures. Ainsi, pendant 24 heures à la suite de l'administration de DDAVP, l'apport hydrique devrait être limité à environ 75 % de l'apport normal, et ce, afin de prévenir l'apparition d'une hyponatrémie importante³⁵. Par voie intraveineuse, la desmopressine devrait être administrée chez une patiente se trouvant en position couchée.

3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la cyclo-oxygénase et entraînent une diminution des taux de prostaglandine endométriale, mais nuisent également à l'agrégation plaquettaire. Ainsi, en général, pour ce qui est de la prise en charge de la ménorragie chez des patientes présentant une MvW ou toute autre coagulopathie héréditaire, le recours aux AINS s'avère contre-indiqué en raison de ses effets qui entraînent l'exacerbation des saignements excessifs. Cependant, il est possible que les inhibiteurs de la COX-2 (p. ex. Celebrex, Vioxx), qui

n'entraîneraient pas (selon certaines sources) un dysfonctionnement plaquettaire³⁶, fassent figure d'exception et puissent ainsi s'avérer utiles pour les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire.

4. Carence en fer

De façon obligatoire, toutes les femmes qui présentent une anémie ou une carence en fer attribuable à la ménorragie doivent bénéficier d'un traitement substitutif en fer adéquat.

C. Produits sanguins

Les thérapies hormonales et non hormonales susmentionnées représentent la pierre angulaire du traitement des femmes présentant une coagulopathie héréditaire et leur utilisation devrait être envisagée avant que l'on songe à avoir recours à des produits sanguins, particulièrement dans le cas des coagulopathies légères.

Le Humate P constitue le traitement privilégié contre la MvW grave. Il s'agit d'un concentré de pool de plasma humain, ayant subi un procédé d'inactivation virale, qui contient tant le facteur VIII que le facteur von Willebrand. Le plasma congelé et les cryoprécipités ne constituent pas des traitements de première intention en ce qui concerne la MvW grave; leur utilisation devrait être réservée aux situations d'urgence dans le cadre desquelles il est impossible d'avoir rapidement accès à du Humate P. À la suite d'une perfusion IV, le Humate P remplace le facteur von Willebrand pendant une période allant de 12 à 24 heures.

La desmopressine n'exerce aucun effet sur le facteur IX. Pour les conductrices de la carence en facteur IX, un facteur IX recombinant est disponible et constitue le traitement de première intention lorsqu'une thérapie de remplacement s'avère nécessaire.

De nombreuses patientes présentant une carence en facteur XI ne connaissent pas de saignements anormaux. Ainsi, lorsque la carence est légère et en l'absence d'antécédents de saignements importants, on peut habituellement s'abstenir d'avoir recours à un traitement. Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire, le recours au plasma humain constitue généralement le traitement à privilégier. Un concentré de facteur XI est disponible, mais il est possible qu'il soit associé à la thrombose. Un nombre limité d'essais ont obtenu des résultats positifs en administrant de la desmopressine à des patientes qui présentaient une carence en facteur XI³⁷.

Traitements chirurgicaux

Reportez-vous au document « Directives cliniques de la SOGC : Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal » pour une discussion approfondie sur les solutions de rechange chirurgicales¹⁷.

Chirurgie conservatrice : Ablation endométriale

Pour les femmes présentant une coagulopathie héréditaire et des saignements utérins anormaux, l'ablation endométriale constitue une option thérapeutique sûre et efficace. L'utilisation de technologies d'ablation endométriale de deuxième génération (ablation globale) ou de l'électrocoagulation hystéroscopique par *rollerball* pourrait s'avérer plus sûre et plus facile à mettre en œuvre que la résection hystéroscopique. L'ablation endométriale globale à l'aide d'un ballonnet thermique a été utilisée chez des femmes présentant une coagulopathie³⁸. Il faut s'assurer de minimiser les risques de complications traumatiques, au cours de la dilatation du col, en utilisant des ramollissants du col avant l'intervention et en évitant d'avoir recours à un tenaculum.

Traitement chirurgical définitif : Hystérectomie

L'hystérectomie constitue le traitement définitif pour contrer la ménorragie, conformément au document « Directives cliniques de la SOGC : Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal ». Avant l'intervention, il faut s'assurer de normaliser les facteurs de coagulation, et ce, afin de minimiser les risques d'hémorragie peropératoires et postopératoires.

Recommandations

3. La prise en charge de la ménorragie chez les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire devrait être personnalisée. (III-B)

4. La présence d'une coagulopathie héréditaire ne constitue pas une contre-indication aux thérapies hormonales (contraceptifs oraux, [II-1B] acétate de médroxyprogestérone-retard, [II-3B] danazol, [II-2B] analogues de la Gn-RH [II-3B]) ni aux traitements locaux (SIU à libération de lévonorgestrel [II-1B]) ni aux traitements non hormonaux (agent antifibrinolytique connu sous le nom d'acide tranexamique, [II-1B] desmopressine [II-1B]). Ces thérapies constituent toutes des traitements de première intention. Les produits sanguins ne devraient pas être utilisés chez les femmes qui présentent une coagulopathie légère. (III-A)

5. Pour les femmes qui ne veulent plus conserver leur fertilité, le traitement chirurgical conservateur (ablation) et l'hystérectomie peuvent constituer des options. (III-B) Les cliniciens peuvent consulter le document « Directives cliniques de la SOGC : Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal » pour une discussion approfondie sur les modalités thérapeutiques disponibles, tant médicales que chirurgicales. La normalisation préopératoire des facteurs de coagulation et la mise en œuvre d'un suivi postopératoire approprié devraient être assurées en vue de minimiser les risques d'hémorragie peropératoires et postopératoires. (II-1B)

PRISE EN CHARGE DE LA PATIENTE ADOLESCENTE PENDANT LA PÉRIODE ENTOURANT L'APPARITION DES RÈGLES

L'exécution, avant l'apparition des règles, de tests chez les femmes issues de familles présentant des antécédents de coagulopathie héréditaire est recommandée. Le maintien d'un « indice de suspicion élevé » lorsque des adolescentes présentent des problèmes hémorragiques (tels qu'une hémorragie ou des saignements cutanéomuqueux à l'apparition des règles) devrait accroître la probabilité d'un diagnostic précoce. L'établissement d'un diagnostic avant l'apparition des règles nous permet de préparer tant la jeune adolescente que sa famille à la prise en charge physique et affective des premières règles et de celles qui suivront.

La poursuite du counseling contribuera à atténuer les anxiétés que les adolescentes peuvent entretenir au sujet de leurs règles en général. Les discussions devraient comprendre un survol des médicaments disponibles permettant la régulation des cycles (particulièrement en ce qui concerne la fréquence, la durée et l'abondance des saignements anovulatoires de l'adolescence), des médicaments utilisés pour la maîtrise des menstruations abondantes, ainsi que des médicaments à éviter. L'importance du syndrome intermenstruel (les douleurs pelviennes intermenstruelles associées à l'ovulation) et de sa prise en charge appropriée, et les questions entourant la contraception, devraient être traitées. Les parents (ainsi que l'adolescente elle-même) devraient bénéficier de renseignements sur l'innocuité et le caractère approprié du recours aux COC, que ceux-ci soient prescrits à des fins de contraception ou pour la maîtrise des saignements. La patiente devrait être avisée que sa fertilité future n'en sera pas affectée, mais qu'il est possible que ses enfants héritent de la maladie.

Il est important que l'équipe multidisciplinaire entre en scène dès les premiers instants. La patiente devrait être incitée à en apprendre autant que possible au sujet de sa coagulopathie. Elle devrait être mise au fait des nombreuses ressources et organisations qui s'offrent à elle, y compris des sources où elle pourra obtenir d'excellents renseignements au sujet des coagulopathies héréditaires et de leur prise en charge.

Apparition des premières règles

Il a été établi qu'une proportion importante des adolescentes présentant une ménorragie à l'apparition de leurs premières règles présentaient également une coagulopathie^{20,39}. La présence de saignements menstruels excessifs débutant à l'apparition des premières règles constitue un problème particulièrement effrayant pour les adolescentes et encore plus pour celles qui présentent une

coagulopathie héréditaire. Ce sujet devrait être abordé à l'avance avec la jeune femme et sa famille. Il est important de renseigner la patiente au sujet de la façon de déterminer le caractère « excessif » des saignements, de la gamme de produits de protection féminine disponibles et du moment à partir duquel une consultation médicale s'avère indiquée. La patiente devrait savoir qu'il existe une variété de médicaments pouvant assurer la prise en charge de ses saignements anormaux.

Recommandations

6. Les filles issues de familles présentant des antécédents de MvW ou de toute autre coagulopathie héréditaire devraient faire l'objet de tests avant l'apparition de leurs premières règles, et ce, afin de déterminer si elles ont hérité à leur tour de ces maladies. Ainsi, la patiente et sa famille seront en mesure de se préparer aux premières règles et aux règles subséquentes. (III-C)

7. Chez les adolescentes qui présentent une ménorragie, la présence possible d'une coagulopathie héréditaire devrait être écartée. (III-B) Dans la mesure du possible, une exploration devrait être effectuée avant la mise en œuvre d'un traitement aux contraceptifs oraux, puisque la hausse des taux de facteur VIII et de facteur von Willebrand provoquée de façon hormonale pourrait masquer le diagnostic. (II-B)

GROSSESSE CHEZ LES PATIENTES PRÉSENTANT UNE COAGULOPATHIE

Bien que la grossesse ne soit pas contre-indiquée chez les patientes présentant une coagulopathie, sa prise en charge nécessite néanmoins une approche multidisciplinaire. Idéalement, une discussion pré-grossesse devrait avoir lieu entre les futurs parents et l'équipe médicale.

Réaction physiologique prévue en ce qui concerne la grossesse chez les femmes présentant une coagulopathie

L'activité du facteur VIII et du facteur von Willebrand connaît habituellement une hausse notable au cours de la grossesse chez les femmes présentant une MvW de type 1⁴⁰⁻⁴² et chez les conductrices de l'hémophilie A⁴³. Ces facteurs atteignent leur taux maximal entre la 29^e et la 35^e semaine de gestation^{40,43}. Les taux des facteurs IX et XI ne fluctuent habituellement pas de façon significative au cours de la grossesse^{42,43}. Puisque les taux de facteur ne sont pas prévisibles au cours de la grossesse, il est recommandé de procéder à nouveau à un test au cours du troisième trimestre. À la suite de l'accouchement, les taux de facteur reviennent habituellement à leurs valeurs de départ en 7 à 10 jours; toutefois, cette baisse survient parfois plus tôt⁴⁴.

Prise en charge de la grossesse

Au cours de la grossesse

L'hémorragie attribuable à la coagulopathie en tant que telle est plutôt rare au cours de la grossesse. Lorsqu'une intervention diagnostique (p. ex. amniocentèse) ou thérapeutique effractive est prévue au cours de la grossesse, les taux de facteur (correspondant à la pathologie) devraient être évalués avant la mise en œuvre de l'intervention en question. Un taux de facteur de 0,5 U/ml est généralement considéré comme adéquat aux fins des techniques diagnostiques et de l'accouchement chez les femmes présentant une MvW de type 1⁴⁵. Lorsque la future mère est une conductrice de l'hémophilie, le counseling génétique s'avère obligatoire. Le diagnostic prénatal déborde du cadre du présent document. Dans le cas des pathologies liées au chromosome X, la détermination du sexe de l'enfant à naître est recommandée, puisque cette information s'avérera utile pour l'obstétricien au moment de l'accouchement.

Dans le cadre des préparatifs à l'accouchement, les taux de facteur devraient être évalués au cours du troisième trimestre (préférentiellement entre la 32^e et la 34^e semaine de gestation). À la suite de l'évaluation de ces taux au cours du troisième trimestre, les recommandations finales en ce qui concerne l'accouchement devraient faire l'objet d'une discussion avec la patiente et être consignées dans le dossier (conjointement avec les raisons motivant la décision). De plus, une copie des recommandations devrait être remise à la patiente, de façon à ce qu'elle puisse remettre lesdites recommandations à l'équipe qui l'accueillera à l'hôpital au moment de l'accouchement. Il est important que les femmes qui présentent une coagulopathie grave ou dont le fœtus court le risque de présenter une coagulopathie grave accouchent dans un hôpital ayant accès à des conseillers en obstétrique, en anesthésiologie, en hématologie et en pédiatrie. L'accès à un service transfusionnel approprié doté des facteurs de coagulation nécessaires, au besoin, est également obligatoire.

Travail et accouchement

Il serait idéal de procéder à l'évaluation des taux de facteur au moment de l'hospitalisation; toutefois, cela s'avère irréaliste. Qui plus est, il ne devrait y avoir qu'une faible variation entre les taux évalués au cours du troisième trimestre et les taux évalués au moment de l'hospitalisation. Le taux de facteur considéré comme adéquat pour l'accouchement vaginal et la césarienne est de 0,5 U/ml chez les femmes présentant une MvW de type 1⁴⁵.

La présence d'une coagulopathie héréditaire ne constitue pas en tant que telle une indication de procéder à un accouchement par césarienne; la décision de procéder à une telle intervention devrait être fondée sur des indications de

nature obstétricale⁴⁶. L'accouchement devrait être aussi atraumatique que possible; les intervenants devraient s'assurer de minimiser les risques de lacerations au niveau du périnée et des voies génitales maternelles. Le recours à la ventouse obstétricale et aux forceps devrait être évité, tout comme le prélèvement (aux fins de la gazométrie) de sang du cuir chevelu fœtal et l'utilisation d'électrodes devant être positionnées sur ce dernier⁴⁶.

Post-partum

Au sein de la population générale, le risque d'hémorragie post-partum précoce (au cours des 24 premières heures à la suite de l'accouchement) est de 4 % à 5 %. Ce risque est de 16 % à 22 % chez les patientes présentant une MvW, une déficience en facteur XI, ainsi que chez les conductrices de l'hémophilie, ce qui constitue une nette hausse^{42,47}. Le risque d'hémorragie post-partum tardive connaît également une hausse pour atteindre de 11 % à 24 % des femmes présentant une coagulopathie (par comparaison avec moins de 1 % au sein de la population générale)^{41,42,47}. Il est généralement recommandé de maintenir les taux de facteur au-dessus de 0,5 U/ml pendant une période de trois à quatre jours, à la suite d'un accouchement vaginal, et de quatre à cinq jours, à la suite d'une césarienne⁴⁵. Les femmes qui courent le risque de présenter une hémorragie post-partum tardive devraient se soumettre à un dosage du taux d'hémoglobine avant d'obtenir leur congé de l'hôpital. Elles devraient également bénéficier de renseignements au sujet de possibles saignements excessifs et faire l'objet, deux semaines à la suite de l'accouchement, d'une consultation de suivi.

Anesthésie obstétricale

Lorsque la coagulation s'avère normale en présence d'une MvW de type 1 (à la suite d'un test mené au cours du troisième trimestre), bon nombre d'anesthésiste procéderont à une analgésie péridurale^{48,49}. Cette dernière a pour avantage que le bloc péridural qu'elle permet peut être prolongé en vue d'assurer une anesthésie, lorsque le recours à une césarienne s'avère nécessaire.

L'analgésie / anesthésie régionale (péridurale, rachianesthésie) est contre-indiquée en présence de résultats indiquant que la coagulation est anormale au moment de l'administration du bloc de l'axe cérébro-spinal, et ce, en raison des risques de voir apparaître un hématome affectant cet axe⁵⁰. Les hématomes de l'axe cérébro-spinal sont rares chez les femmes présentant une coagulation normale (1:150 000–1:220 000); de plus, il est établi que leur probabilité d'apparition connaît une hausse chez celles qui présentent une coagulopathie⁵⁰. Puisque l'apparition d'un hématome de l'axe cérébro-spinal peut être provoquée par le retrait d'un cathéter pour anesthésie péridurale, ce dernier

devrait être retiré lorsque la coagulation est normale. Dans le cas de la MvW de type 1, cela se traduira par un retrait immédiatement à la suite de l'accouchement, puisque les taux de facteur von Willebrand connaissent une baisse à ce moment. Les blocs du nerf honteux interne sont également contre-indiqués chez les patientes présentant une coagulation anormale. Les injections intramusculaires devraient être évitées chez les patientes présentant une coagulopathie héréditaire grave. Lorsque la périurale s'avère contre-indiquée, il est possible de procéder à une analgésie à l'aide d'opioïdes administrés par voie intraveineuse (p. ex. fentanyl, mépéridine) et/ou de protoxyde d'azote. Il est nécessaire d'assurer un suivi approprié lorsque l'on a recours à des opioïdes administrés par voie intraveineuse.

Dans le cas de la césarienne, l'anesthésie régionale est contre-indiquée en présence de résultats indiquant une coagulopathie. Lorsque la coagulation est mal définie et que la patiente présente des voies respiratoires malaisées, la rachianesthésie peut constituer une option, mais les risques et les avantages de l'anesthésie générale et de la rachianesthésie doivent être pris en considération et faire l'objet d'une discussion avec la patiente. Lorsque l'on a recours à une analgésie / anesthésie régionale, la patiente devrait faire l'objet d'un suivi post-partum afin de s'assurer de la dissipation du bloc et du retour à la normale de la fonction neurologique. Parmi les symptômes d'un hématome périurale, on peut trouver la paralysie flasque, la dorsalgie et la réapparition de l'engourdissement, de la faiblesse ou du dysfonctionnement intestinal et vésical. Si ces symptômes apparaissent chez une femme présentant une coagulopathie, il est essentiel de diagnostiquer le problème rapidement (IRM, tomodensitométrie) et d'évacuer l'hématome sans délai. Plus le délai s'allonge, plus il est probable de constater la présence d'un trouble neurologique permanent.

Nouveau-né

Lorsque le nouveau-né court le risque de présenter une coagulopathie grave, des prélèvements sanguins doivent être effectués sur le cordon ombilical afin de déterminer le taux du facteur qui fait défaut chez la mère. Dans certains cas, les taux de facteur n'ont pas de valeur diagnostique à la naissance; néanmoins, les résultats du dosage permettent habituellement d'obtenir une certaine indication quant à l'état de l'enfant et révèlent les taux de base (au cas où une intervention s'avérerait requise). Si les taux de facteur ne sont pas instructifs, leur dosage doit être répété ultérieurement.

Les injections intramusculaires devraient être évitées chez les nouveau-nés courant le risque de présenter une coagulopathie héréditaire grave; de plus, la chirurgie ou la circoncision devrait être remise, chez les nouveau-nés

courant le risque de présenter quelque coagulopathie héréditaire que ce soit, jusqu'à ce qu'il soit possible de procéder à un bilan / une préparation adéquate. Lorsque la vitamine K n'est pas administrée par voie intramusculaire, elle doit l'être par voie orale ou sous-cutanée et une pression doit être exercée pendant 10 minutes sur le site d'injection. Lorsque l'on choisit de procéder à l'administration de la vitamine K par voie orale, des doses répétées s'avèrent nécessaires⁵¹. Une échographie trans-fontanelle devrait être effectuée peu de temps après la naissance chez les nouveau-nés pour lesquels la présence d'une coagulopathie grave a été établie. La question de savoir si un nouveau-né présentant une coagulopathie grave devrait demeurer ou non sous observation à l'hôpital pendant une période plus longue qu'à l'habitude n'a pas encore été élucidée. Toutefois, lorsqu'un tel nouveau-né obtient son congé de l'hôpital tôt, une consultation de suivi hâtive est recommandée. Les nouveau-nés pour lesquels la présence d'une coagulopathie héréditaire a été établie devraient être inscrits au registre du centre d'hémophilie; de plus, les conseils habituels devraient être donnés aux familles concernées. Le médecin de premier recours doit être avisé de la présence d'un diagnostic de coagulopathie.

Traitement

Travail et accouchement

Des préoccupations ont été soulevées⁵² quant à la possibilité que la desmopressine soit à l'origine de contractions utérines donnant lieu à un travail préterme, d'un retard de croissance intra-utérin et d'une hyponatrémie. Aucune grande base de données ne confirme l'innocuité de la desmopressine au cours de la grossesse. Toutefois, nous avons recensé une étude *in vitro* se penchant sur le transport de la desmopressine au-delà du placenta chez l'homme⁵³ et un certain nombre de rapports cliniques publiés (portant principalement sur des patientes enceintes qui présentaient un diabète insipide) qui en soutiennent l'innocuité au cours de la grossesse⁵⁴.

L'expérience clinique semble indiquer qu'il est raisonnable d'avoir recours à la desmopressine immédiatement avant l'exécution d'une césarienne. La desmopressine peut également être administrée une fois le cordon clampé à la suite de l'accouchement, au besoin, sans que cela ne soulève de préoccupations. En ce qui concerne les autres indications de la desmopressine au cours de la grossesse, la décision doit être prise au cas par cas, en fonction des renseignements rassurants disponibles au sujet de son innocuité et en prenant en considération les solutions de rechange (telles que le recours à d'autres médicaments ou à des produits sanguins). La desmopressine n'est pas contre-indiquée au cours de la lactation.

Dans le cas des patientes qui présentent une MvW grave ou une déficience du facteur IX ou XI, le recours à une thérapie de remplacement peut s'avérer nécessaire pour l'accouchement. Le traitement devrait faire l'objet d'une discussion à l'avance et l'on devrait s'assurer de la disponibilité du produit de remplacement approprié auprès de la banque de sang.

Post-partum

En présence d'une hémorragie post-partum tardive, l'acide tranexamique et les contraceptifs oraux constituent les traitements de première intention pour la prise en charge du problème. Afin de réduire le risque d'hémorragie post-partum, l'administration prophylactique de contraceptifs oraux peut être entamée immédiatement à la suite de l'accouchement et se poursuivre pendant un mois chez les femmes qui ne présentent aucune contre-indication. Le risque de thrombose pourrait s'avérer problématique lorsque des agents antifibrinolytiques sont utilisés à la suite de l'accouchement; toutefois, ce risque est probablement raisonnable chez les femmes qui ne présentent aucun autre facteur de risque.

Pour les femmes chez lesquelles la coagulopathie se manifeste pour la première fois au cours de la grossesse, il est important d'obtenir les taux de facteur de base quelques mois à la suite de l'accouchement et de la lactation.

Recommandations

8. Chez les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire, la grossesse peut nécessiter une approche multidisciplinaire. Une copie des recommandations devrait être remise à la patiente, de façon à ce qu'elle puisse les remettre au fournisseur de soins de santé qui l'accueillera au centre de naissance. Les femmes qui présentent une coagulopathie grave ou dont le fœtus court le risque de présenter une coagulopathie grave devraient accoucher dans un hôpital (niveau trois) ou dans un établissement ayant accès à des conseillers en obstétrique, en anesthésiologie, en hématologie et en pédiatrie. (III-C)

9. L'utilisation d'une ventouse obstétricale, de forceps, d'électrodes devant être positionnées sur le cuir chevelu fœtal et du prélèvement de sang sur ce dernier devrait être évitée lorsque la présence d'un risque de coagulopathie héréditaire chez le fœtus est estimée ou établie. Le recours à la césarienne ne doit être motivé que par des indications obstétricales. (II-2C)

10. L'anesthésie péridurale et la rachianesthésie sont contre-indiquées en présence d'une anomalie de la coagulation. Il n'y a aucune contre-indication à l'anesthésie régionale lorsque la coagulation est normalisée. La décision d'avoir recours à une anesthésie régionale devrait être personnalisée. (III-C)

11. Le risque de constater une hémorragie post-partum précoce ou tardive est accru chez les femmes qui présentent une coagulopathie héréditaire devraient être avisées de la possibilité de connaître des saignements post-partum excessifs et de la nécessité de signaler un tel événement sans délai. (III-B)

12. Les injections intramusculaires, la chirurgie et la circoncision devraient être évitées chez les nouveau-nés courant le risque de présenter une coagulopathie héréditaire grave, et ce, jusqu'à ce qu'il soit possible de procéder à un bilan / une préparation adéquate. (III-B)

RÉFÉRENCES

- Speroff L. « Dysfunctional uterine bleeding ». Speroff L, Glass R, Kase C, éditeurs. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (6th ed)*, Baltimore : Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
- Ragni MV, Bontempo FA, Hassett AC. « von Willebrand disease and bleeding in women », *Haemophilia*, vol. 5, 1999, p. 313-7.
- Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z et coll. « Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type 1 von Willebrand disease: results of a patient survey », *Haemophilia*, vol. 6, 2000, p. 643-8.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. « Assessment of menstrual blood loss and gynecological problems in patients with inherited bleeding disorders », *Haemophilia*, vol. 5, 1999, p. 40-8.
- Kadir RA, Economides DL, Lee CA. « Factor XI deficiency in women », *Am J Hematol*, vol. 60, 1999, p. 48-54.
- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. « Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia », *Lancet*, vol. 351, 1998, p. 485-9.
- van Eijkeren MA, Christiaens GC, Sixma JJ, Haspels AA. « Menorrhagia: a review », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 44, 1989, p. 421-9.
- Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. « On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders », *Am J Hematol*, vol. 53, 1996, p. 234-8.
- Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D et coll. « von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia », *Obstet Gynecol*, vol. 97, 2001, p. 630-6.
- Barr RD, Sek J, Horsman J, Furlong W, Saleh M, Pai M et coll. « Health status and health-related quality of life associated with von Willebrand Disease », *Am J Hematol*, vol. 73, 2003, p. 108-14.
- Kouides PA, Burkart P, Phatak PD, Porter J, Peacock L, Braggins C et coll. « The substantial impact of von Willebrand disease on menstruation », *Update Ob Gyns*, vol. 5, 1998, p. 153-4.
- Kadir RA, Sabin CA, Pollard D, Lee CA, Economides DL. « Quality of life during menstruation in patients with inherited bleeding disorders », *Haemophilia*, vol. 4, 1998, p. 836-41.
- Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994, p. xxxvii.
- Rees MCP, Chimbira TH, Anderson ABM, Turnbull AC. « Menstrual blood loss: measurement and clinical correlates », *Research and Clinical Forums*, vol. 4, 1982, p. 69-80.
- Kouides PA. « Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease », *Best Pract Res Clin Haematol*, vol. 14, 2001, p. 381-99.
- Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. « Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 97, 1990, p. 734-9.
- « Directives cliniques de la SOGC : Lignes directrices sur la prise en charge du saignement utérin anormal », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 106, 2001, p. 1-6.

18. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D et coll. « Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease », *Thromb Haemost*, vol. 84, 2000, p. 160–74.
19. Irvine GA, Cameron IT. « Medical management of dysfunctional uterine bleeding », *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 13, 1999, p. 189–202.
20. ACOG Committee Opinion. « ACOG Bulletin No. 263. von Willebrand's disease in gynecologic practice », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 76, 2002, p. 336–7.
21. Foster PA T « The reproductive Health of women with von Willebrand Disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH », *Thromb Haemost*, vol. 74, 1995, p. 784–90.
22. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. « The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 108, 2001, p. 74–86.
23. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. « Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) », dans : *The Cochrane Library*, numéro 1, 2001, Oxford : Update Software.
24. Siegel JE, Kouides PA. « Menorrhagia from a hematologist's point of view. Part II: management », *Haemophilia*, vol. 8, 2002, p. 339–47.
25. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. « Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) », dans : *The Cochrane Library*, numéro 1, 2001, Oxford : Update Software.
26. Onundarson PT. « Treatment of menorrhagia in von Willebrand's disease », *Haemophilia*, vol. 5, 1999, p. 76.
27. Ong YL, Hull DR, Mayne EE. « Menorrhagia in von Willebrand disease successfully treated with single daily dose tranexamic acid », *Haemophilia*, vol. 4, 1998, p. 63–65.
28. Mannucci PM. « Desmopressin: a nontransfusional hemostatic agent », *Annu Rev Med*, vol. 41, 1990, p. 55–64.
29. DiMichele DM, Hathaway WE. « Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction », *Am J Hematol*, vol. 33, 1990, p. 39–45.
30. Lethagen S, Harris AS, Sjorin E, Nilsson IM. « Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effect on F VIII/vWF, pharmacokinetics and reproducibility », *Thromb Haemost*, vol. 58, 1987, p. 1033–6.
31. Lethagen S, Ragnarson Tennvall G. « Self-treatment with desmopressin intranasal spray in patients with bleeding disorders: effect on bleeding symptoms and socio-economic factors », *Ann Hematol*, vol. 66, 1993, p. 257–60.
32. Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. « Prospective multicenter study on subcutaneous concentrated desmopressin for home treatment of patients with von Willebrand disease and mild or moderate hemophilia A », *Thromb Haemost*, vol. 76, 1996, p. 692–6.
33. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. « DDAVP nasal spray for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: a randomized placebo-controlled crossover study », *Haemophilia*, vol. 8, 2002, p. 787–93.
34. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. « Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP) », *Br J Haematol*, vol. 82, 1992, p. 87–93.
35. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. « Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP », *Am J Hematol*, vol. 31, 1989, p. 199–202.
36. Avouac B, Combe B, Darne B. « Prescription of NSAIDs in patients treatment with platelet inhibitors or anticoagulants », *Presse Med*, vol. 32, 2003, p. S38–43.
37. Castaman G, Ruggeri M, Rodeghiero F. « Clinical usefulness of desmopressin for prevention of surgical bleeding in patients with symptomatic heterozygous Factor XI deficiency », *Br J Haematol*, vol. 94, 1996, p. 168–70.
38. Aletobi FA, Vilos GA, Eskandar MA. « Thermal balloon endometrial ablation to treat menorrhagia in high-risk surgical candidates », *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, vol. 6, 1999, p. 435–9.
39. Claessens E, Cowell CA. « Acute adolescent menorrhagia », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 139, 1981, p. 277–80.
40. Chediak JR, Alban GM, Maxey B. « von Willebrand's disease and pregnancy: management during delivery and outcome of offspring », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 155, 1986, p. 618–24.
41. Ramsahoye BH, Davies SV, Dasani H, Pearson JF. « Obstetric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literature », *Hemophilia*, vol. 1, 1995, p. 140–4.
42. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. « Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 105, 1998, p. 314–21.
43. Greer IA, Lowe GDO, Walker JJ, Forbes CD. « Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies », *Br J Obstet Gynecol*, vol. 98, 1991, p. 909–18.
44. Noller KL, Bowie EJW, Kempers RD, Owen F, Owen CA. « Von Willebrand's disease in pregnancy », *Obstet Gynecol*, vol. 41, 1973, p. 865–72.
45. Kadir RA. « Women and inherited bleeding disorders: pregnancy and delivery », *Seminars in Hematology*, vol. 36, (Suppl. 4), 1999, p. 28–35.
46. Ljung R, Lindgren A-C, Petrini P, Tengborn L. « Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae », *Acta Paediatr*, vol. 83, 1994, p. 609–11.
47. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. « The obstetric experience of carriers of haemophilia », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 104, 1997, p. 803–10.
48. Milaskiewicz RM, Holdercroft A, Letsky E. « Epidural anaesthesia and von Willebrand's disease », *Anaesthesia*, vol. 45, 1990, p. 462–4.
49. Cohen S, Daitch JS, Amar D, Goldiner PL. « Epidural analgesia for labor and delivery in a patient with von Willebrand's disease », *Regional Anesth*, vol. 14, 1989, p. 95–97.
50. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA et coll. « Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation) », *Reg Anesth Pain Med*, vol. 28, 2003, p. 172–97.
51. Sutor AH, von Kries R, Cornellsen EAM, McNinch AW, Andrew M. « Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy », *Thromb Haemost*, vol. 81, 1999, p. 456–61.
52. Mannucci PM. « Treatment of von Willebrand disease », *Thromb Haemost*, vol. 80, 2001, p. 149–53.
53. Ray JG, Boskovic R, Knie B, Hard M, Portnoi G, Koren G. « In vitro analysis of human transplacental transport of desmopressin », *Clin Biochem*, vol. 37, 2004, p. 10–13.
54. Ray JG. « DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 53, 1998, p. 450–5.