

Déficits en FV et déficits combinés en FV+FVIII: Caractéristiques chez les patientes en âge de procréer : syndrome hémorragique et prise en charge pendant la grossesse

Etude Défi 58 Pro

Introduction

Les déficits constitutionnels en FV et combinés en FV et FVIII sont des déficits hémorragiques rares. Avec une prévalence de chacun de ces déficits autour de 1 pour 1 million, ces derniers représentent respectivement 8% et 3 % de ces déficits rares (WFH, <http://wfh.org> , EN-RBD ; <http://wwwrbdd.eu>). Leur mode de transmission est autosomique récessif. Dans les déficits en FV, des mutations sont localisées sur le chromosome 1 (1q23). Par contre dans les déficits combinés, il n'a été identifié que des mutations des gènes LMAN1 et MCFD2, respectivement sur les chromosomes 18 (18q21) et 2 (2p21) responsables d'un défaut de sécrétion des 2 facteurs V et VIII (1).

Dans les 2 types de déficits, les manifestations hémorragiques sont souvent modérées. Thalji et al décrivent l'absence de symptôme hémorragique chez 32% des patients atteints de déficits sévères en FV, dans lesquels le taux de facteur V est <10% (2). Cette équipe décrit des épisodes hémorragiques spontanés graves (SNC ou gastro-intestinaux, hémorragie du sang de cordon) chez 14% des patients, des saignements provoqués postopératoires ou post traumatiques chez 20%, et enfin des saignements cutanéomuqueux modérés chez 34%. Les patients porteurs d'un déficit combiné en FV et FVIII ne présentent pas de symptomatologie hémorragique supérieure à celle décrite pour chaque déficit isolé (3), et présentent peu de manifestations hémorragiques spontanées lorsque les taux de facteur V et VIII sont respectivement >5% et >20%. Les symptômes les plus fréquents sont les épistaxis, les saignements cutanéomuqueux (ecchymoses, gingivorragies) et surtout les saignements post opératoires ou post traumatiques. Les hématomes, les hémarthroses, les saignements intracérébraux ou gastro-intestinaux sont plus rares (3)(4).

Chez les femmes, des ménorragies et des hémorragies du post partum ont été rapportées (5). Toutefois, la fréquence des ménorragies sont variables, de l'ordre de 50% dans les déficits en FV et de 40 à 100% dans les déficits combinés (6). Les données de la littérature sont plus imprécises sur la prévalence des manifestations hémorragiques dans le post partum.

Outre une symptomatologie hémorragique variable, les modalités de traitements sont mal standardisées. Dans les déficits isolés en FV, la transfusion de Plasma Frais Congelé (PFC) pour maintenir un taux de FV > 20% en cas d'accident hémorragique sévère ou > 25% en cas de chirurgie a été proposé (2)(5). L'association avec des concentrés plaquettaires peut être envisagée (7). Dans les déficits combinés, à la transfusion de PFC est associé un traitement par concentrés de FVIII (3). Le traitement des ménorragies reposent comme dans d'autres déficits rares sur un traitement symptomatique associant un traitement hormonal (oestroprogestatifs ou dispositif intra-utérin avec progestatif) à des antifibrinolytiques (2). Par contre, dans le contexte du post partum, les modalités de traitement sont mal définies notamment vis-à-vis du seuil de FV et/ou FVIII nécessaire pour éviter tout risque hémorragique selon les modalités de l'accouchement.

Le but de cette étude est d'évaluer au sein de la population française dans le cadre du réseau de soins des déficits hémorragiques rares (Centres de Références, Centres de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles CRC-MHC, Centres affiliés à MHEMO filière Maladies Hémorragiques Constitutionnelles), l'épidémiologie et la prise en charge des événements gynéco-obstétricaux chez les patientes présentant un déficit en facteur V ou un déficit combiné en facteurs V et VIII.

Objectifs de l'étude

1. Description de la symptomatologie hémorragique lors des règles et du post partum chez les patientes présentant un déficit en facteur V ou un déficit combiné en facteurs V et VIII
2. Description des antécédents obstétricaux de ces patientes
3. Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique de la grossesse chez ces patientes.

Méthodologie de l'étude

Critères d'inclusion

1. Sujet féminin
2. Porteuse d'un déficit sévère en FV (<15%) ou déficit combiné en FV et FVIII (< 10 et <20% respectivement)
3. Pubère, en âge de procréer.
4. Dont le suivi est assuré dans un centre service d'Hémostase affilié à la filière MHEMO (Annexe 1)
5. Remise de la note d'information
6. Non opposition exprimée auprès de l'investigateur (Annexe 2)

Critères d'exclusion

1. Jeune femme non pubère
2. Refus de participer

Méthodologie de recueil des données :

Les données seront recueillies par un médecin dans chaque service d'Hémostase affilié à la filière MHEMO. Ce médecin remplira le CRF (Case Report Form) comportant les demandes de

renseignements cliniques, biologiques et thérapeutiques des événements hémorragiques et gynécologiques/obstétriques des patientes.

L'anonymat du questionnaire est garanti au moment du recueil des données. Le médecin renseigne le document de recueil de données en indiquant l'identité du centre de recrutement et l'année de naissance de la malade. Les données du questionnaire seront ensuite saisies par les investigateurs sur fichiers informatiques qui créeront le code d'anonymat sous la forme des trois premières lettres du centre suivi des initiales de la patiente et de son année de naissance. Il n'y aura pas de liste de correspondance des noms avec les codes uniques d'anonymat. Aucun des fichiers utilisés pour l'analyse ne contiendra de données nominatives.

Confidentialité

Conformément à l'article R 5120 du Code de la santé publique, les investigateurs sont tenus au secret professionnel pour tout ce qui concerne l'étude.

Nature des données recueillies

Pour chaque centre de l'Annexe 1, les différents documents (protocole, CRF lettre d'information seront adressés au médecin responsable afin de lui permettre d'inclure les patientes suivies dans son centre (Annexe 3)

Mode de circulation des données

Toutes les données initiales (questionnaires anonymisés), seront conservées et archivées en lieu sécurisé au CHM. Les données seront saisies à partir des CRF sur une base de données sécurisée hébergée au CHM. Les fichiers ne pourront pas être transférés par Internet sans passer par un réseau sécurisé et un cryptage des données.

Durée et modalités de la recherche

Le recrutement s'effectuera pendant 24 mois.

L'analyse des données sera réalisée pendant 6 mois après réception des fiches de recueil.

13/04/2022

Le recueil des données se fera depuis la naissance jusqu'au jour d'inclusion.

Analyses statistiques

L'analyse statistique sera assurée par le service statistique du Centre Hospitalier du Mans.

Justification du nombre de sujets

L'objectif est l'exhaustivité vis-à-vis des patientes répondant aux critères d'inclusion. En se basant sur les registres nationaux, un effectif de 30 femmes est envisagé.

Références

1. Zheng C, Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Sep;39(6):613–20.
2. Thalji N, Camire RM. Parahemophilia: new insights into factor v deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Sep;39(6):607–12.
3. Spreafico M, Peyvandi F. Combined Factor V and Factor VIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Jun;35(4):390–9.
4. Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, Lak M, Mannucci PM. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol.* 1998 Mar;100(4):773–6.
5. Viswabandya A, Baidya S, Nair SC, Lakshmi KM, Mathews V, George B, et al. Clinical manifestations of combined factor V and VIII deficiency: a series of 37 cases from a single center in India. *Am J Hematol.* 2010 Jul;85(7):538–9.
6. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood.* 2015 Mar 26;125(13):2052–61.
7. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2001 Jan;7 Suppl 1:16–22.