

ARTICLE D'ORIGINE

Femmes atteintes de troubles hémorragiques

Principes européens de soins pour les femmes et les jeunes filles atteintes de maladies hémorragiques constitutionnelles rares

Karin van Galen¹  | Michelle Lavin²  | Naja Skouw-Rasmussen³ |
 Kathelijin Fischer¹  | Declan Noone⁴  | Debra Pollard⁵ |
 Eveline Mauser-Bunschoten¹ | KateKhair⁶  | Keith Gomez⁵  | Ellen van Loon⁷ |
 Catherine N. Bagot⁸ | Petra Elfvinge⁹ | Roseline d'Oiron¹⁰  |
 Rezan Abdul-Kadir¹¹  | au nom de l'European Haemophilia Consortium (EHC) et de
 l'European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)

¹ Van Creveldklinik, Centre médical de l'université d'Utrecht, université d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas

² Centre irlandais de biologie vasculaire, école de pharmacie et de sciences biomédicales, RCSI, Dublin et Centre national de coagulation, Hôpital St. James, Dublin, Irlande

³ Consortium européen de l'hémophilie, Bruxelles, Belgique

⁴ Président, Consortium européen de l'hémophilie, Bruxelles, Belgique

⁵ Centre hémophilie et unité thrombose, Royal Free London NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

⁶ Directeur de recherche, Haemnet, Londres, Royaume-Uni

⁷ Département de psychologie, UZ Louvain, Louvain, Belgique

⁸ Département d'hématologie, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Royaume-Uni

⁹ Département d'hématologie, université de Karolinska, Stockholm, Suède

¹⁰ Centre de Référence de l'Hémophilie et des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles, APHP Paris Saclay-Hôpital Bicêtre et Inserm, U 1176 Le Kremlin Bicêtre, France

¹¹ Département d'obstétrique et de gynécologie, Royal Free London NHS Foundation Trust et Institut pour la santé féminine, collège universitaire de Londres, Londres, Royaume-Uni

Correspondance

Karin van Galen, Heidelberglaan 100, 3584 CX
 Utrecht, adresse postale: P.O. Box 85500,
 3508 GA Utrecht, Pays-Bas.
 E-mail : k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl

Résumé

Introduction : Malgré une prise de conscience croissante des problèmes rencontrés par les femmes et les jeunes filles atteintes de maladies hémorragiques rares (FFMHR), les standards de soins font défaut, avec des disparités de diagnostic et de traitement des FFMHR en Europe. Notre objectif était de mettre au point des Principes de Soins (PdS) pour promouvoir en pratique la standardisation des soins pour les FFMHR dans des centres européens de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques rares (MHR).

Méthodes : Le processus de co-création, soutenu par l'European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), a consisté en quatre rencontres multidisciplinaires entre soignants expérimentés dans la prise en charge des

Ceci est un article à accès libre dans les termes de la licence [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) qui permet une utilisation et une distribution dans tous les médias, à condition que l'ouvrage d'origine soit correctement cité, que l'utilisation ne soit pas commerciale et qu'aucune modification ou adaptation ne soit apportée.

© 2021 Les auteurs. Haemophilia publié par John Wiley & Sons Ltd.

FFMHR et des représentants de l'European Haemophilia Consortium (EHC), en parallèle de larges enquêtes auprès de patientes, d'associations nationales de patients et de soignants impliqués dans la communauté de l'hémophilie et des MHR en Europe. Des sociétés savantes internationales extérieures à l'Europe et concernées par ce sujet ont aussi été consultées.

Résultats : Nous avons élaboré dix PdS pour les FFMHR, soulignant l'importance et les avantages d'une approche centralisée, multidisciplinaire, globale et centrée sur la famille pour soutenir et prendre en charge les FFMHR à tous les stades de leur vie. Ces PdS soulignent le droit à l'accès équitable à des soins de qualité pour toutes les personnes atteintes de MHR, indépendamment de leur genre. De nombreuses sociétés savantes médicales extérieures à l'Europe ont également confirmé leur approbation des PdS.

Conclusions : Dix PdS pour les FFMHR ont émergé d'un processus réitéré au sein de plusieurs entités européennes, puis commentés et soutenus par des sociétés savantes spécialisées internationales. Ces PdS peuvent servir de référence pour le diagnostic et la prise en charge multidisciplinaire globale des FFMHR et améliorer la sensibilisation aux défis sans équivalent auxquelles elles sont confrontées. Ils offrent un cadre propre à guider les centres d'hémophilie et de MHR en vue d'apporter des soins équitables à toutes les FFMHR, à la fois dans leurs propres structures et au-delà dans d'autres contextes de soins. La mise en œuvre de ces principes a pour but d'influer positivement sur la santé, le bien-être et la qualité de vie des FFMHR.

MOTS-CLÉS

Maladie Hémorragique rare, saignements utérins anormaux, hémorragie du post-partum, reproduction, grossesse, principes de soins, femmes

1 | INTRODUCTION

Les soins apportés aux personnes concernées par les maladies hémorragiques ont évolué, passant d'une stratégie centrée sur l'hémophilie à une prise en compte d'un vaste spectre d'affections, incluant la maladie de Willebrand (MDW), les déficits rares en facteurs de coagulation, les maladies des plaquettes et autres troubles hémorragiques rares. Ceci implique qu'en parallèle des soins aux sujets masculins avec hémophilie, un nombre croissant de femmes et de jeunes filles sont désormais diagnostiquées et traitées pour des maladies hémorragiques. L'évolution continue des approches de soins est donc devenu un défi à la fois pour les patientes et pour les centres de traitement et de soins. En effet, nombre d'enjeux rencontrés par les FFMHR sont sans équivalent et restent encore actuellement peu pris en charge dans certains centres.

Environ une femme sur cinq consultant un gynécologue pour des saignements utérins anormaux (SUA) est atteinte d'une maladie hémorragique rare.^{1,2} Pourtant, l'errance diagnostique des maladies hémorragiques demeure très courante, avec des retards médians au

diagnostic de 8 à 16 ans chez les femmes et les jeunes filles.³⁻⁶ L'identification des conductrices d'hémophilie est insuffisante, avec un dépistage génétique souvent tardif (âge médian de 30 ans), 31 % des femmes ignorant leur statut de conductrice d'hémophilie avant l'accouchement, malgré une histoire familiale connue.^{7,8} En revanche, parmi les conductrices d'hémophilie qui ont été incluses dans une base de données, le statut génétique de la mère a pu être établi avant conception dans 94 % des grossesses, ce qui souligne l'importance de la reconnaissance et de l'enregistrement des FFMHR.⁹

Les FFMHR restent sous-traitées, les approches actuelles de la gestion du peripartum ne parvenant pas à réduire les risques d'hémorragie post-partum (HPP). Malgré la disponibilité de soins spécialisés dans les centres d'hémophilie et de MHR, plus de 70 % des FFMHR enceintes n'ont pas eu de contact avec un tel centre avant leur accouchement.⁹⁻¹³ Les conductrices d'hémophilie font état de plus d'hémorragies spontanées et présentent un risque plus élevé de saignement prolongé après une intervention chirurgicale, une extraction de dents et une amygdaléctomie, suggérant des mesures préventives insuffisantes.^{14,15} Les saignements utérins anormaux sont

un problème majeur constamment rapportés par les FFMHR et interférant avec une vie normale. A la lumière des expériences rapportées par les FFMHR une meilleure prise en charge est nécessaire,¹⁶⁻¹⁸

En outre des impacts sur la santé physique, les MHR peuvent avoir une influence négative sur les activités sociales et les relations sexuelles. Le diagnostic de MHR peut impacter fortement les décisions des FFMHR d'avoir des enfants.¹⁶ Ces femmes sont davantage exposées aux risques de problèmes de santé psychologique en raison de symptômes et/ou de risques potentiels pour leurs enfants.¹⁹ Une discussion ouverte sur les SUA avec les professionnels de santé et même la famille proche reste souvent entravée par le tabou touchant les règles.⁴ Un engagement proactif des soignants, y compris pour traiter des problèmes psychosociaux associés, est indispensable pour mieux suivre les FFMHR.^{17,20,21}

Ce projet collaboratif multidisciplinaire vise à définir des principes de soins (PdS) européens pour le suivi FFMHR pouvant servir de référence pour le diagnostic et la prise en charge globale afin d'aider les centres de MHR à apporter des soins équitables aux FFMHR dans leurs propres structures tout comme dans des contextes de soins autres.

2 | MÉTHODES

Ces PdS sont une initiative commune du groupe de travail multidisciplinaire sur les MHR chez les femmes et les jeunes filles de l'European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) et de l'European Haemophilia Consortium (EHC). Des sociétés savantes spécialisées extérieures à l'Europe ont aussi été consultées afin de recueillir leurs remarques et suggestions. Ce projet de création conjointe a consisté en quatre rencontres multidisciplinaires entre des soignants européens expérimentés dans les soins aux FFMHR et des représentants de patientes de l'EHC, en parallèle de larges enquêtes auprès des patients, associations nationales de patientes et des professionnels de santé concernés par le domaine (figure 1). Les PdS ont été conçus pour compléter et renforcer la pratique clinique actuelle des centres d'hémophilie et de MHC et cherchent à promouvoir une qualité optimale des soins pour les FFMHR, y compris avec une implication des patientes. Le but des PdS était d'être intemporels, aussi inclusifs que possible et de donner des conseils clairs en vue d'aider la pratique clinique au sein des centres d'hémophilie et de MHR à travers le monde.

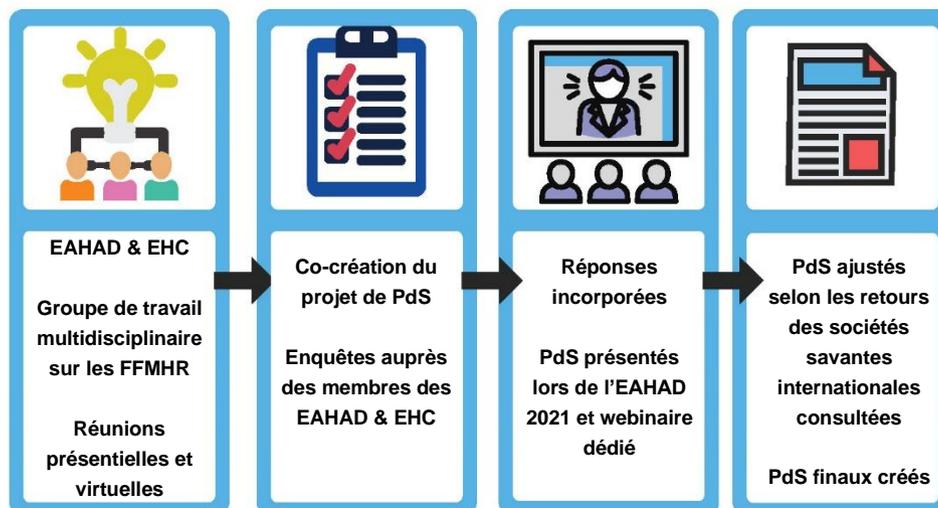


FIGURE 1 Diagramme de co-création des principes de soins pour les FFMHR.

Abréviations : PdS, principes de soins; EAHAD, European Association for Haemophilia and Allied Disorders; EHC, European Haemophilia Consortium; EAHAD 2021, conférence annuelle virtuelle EAHAD en 2021

Le groupe de travail multidisciplinaire sur les FFMHR de l'EAHAD était composée de 6 hématologues, 1 hématologue pédiatrique, 3 infirmières spécialisées en hémophilie, 1 directeur de recherche, 1 obstétricien gynécologue, 1 patiente/représentant de patiente de l'EHC et 1 psychologue. Après la rédaction d'une ébauche de PdS, un avis a été demandé à l'ensemble de la communauté de l'EAHAD et à une quinzaine de FFMHR de l'EHC. Ces parties prenantes ont été consultées par l'intermédiaire d'une enquête en ligne demandant d'apporter un complément ou de commenter chacun des articles des PdS. Des modifications ont été apportées aux PdS en se basant sur 51 réponses, dont 5 provenaient de FFMHR. Ces données sont disponibles sur demande auprès de l'EAHAD avec l'autorisation de l'auteur correspondant. Les PdS ont été révisés par l'EHC avant finalisation. Après mises à jour, les sociétés savantes internationales suivantes ont été contactées pour leur demander d'examiner les PdS et d'apporter leur soutien : la Foundation for Women and Girls with Blood Disorders (USA), la National Hemophilia Foundation, l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), l'Haemostasis Scientific and Standardization Committee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis, le Women Inherited Bleeding Disorders Committee (WIBD) de la World Federation of Hemophilia (WFH) and le WFH Medical Advisory Board. De plus, les PdS ont été présentés à la conférence virtuelle EAHAD 2021 sous forme d'e-poste, puis lors d'un webinaire le 9 mars 2021 en vue d'un débat ouvert à la fois aux patientes et aux professionnels de santé (>80 participants), permettant les modifications finales apportées au document des PdS.

3 | RÉSULTATS

Les 10 PdS européens pour les FFMHR figurent dans le tableau 1 et sont détaillés ci-dessous. Une infographie est fournie (figure 2). Tout 2.

3.1 | PdS 1 Accès équitable et qualité des soins pour toutes les personnes souffrant de maladies

TABLEAU 1 10 principes européens de soins pour les femmes et les jeunes filles atteintes de maladies hémorragiques rares

1. Accès équitable et qualité des soins pour toutes les personnes souffrant de maladies hémorragiques rares, indépendamment du genre
2. Diagnostic rapide et précis des maladies hémorragiques rares chez les femmes et les jeunes filles
3. Prise de conscience des défis supplémentaires auxquels sont confrontées les FFMHR tout au long de leur vie
4. Dispensation de soins complets dans une approche centrée sur la famille
5. Intégration d'un obstétricien et gynécologue dédié dans l'équipe multidisciplinaire
6. Éducation des FFMHR et de leur famille concernant le cycle menstruel et son suivi
7. Reconnaissance précoce et prise en charge optimale des saignements utérins anormaux
8. Dispensation de conseils avant la conception et accès au diagnostic prénatal
9. Établissement d'un protocole de suivi complet centré sur la patiente pendant la grossesse, l'accouchement et la période post-partum
10. Participation des FFMHR aux registres, à la recherche clinique et à l'innovation.

hémorragiques rares, indépendamment du genre

L'utilisation du terme « hémophilie » dans l'intitulé des centres peut détourner l'attention des autres maladies hémorragiques qui se manifestent plus fréquemment et peuvent affecter plus sévèrement les femmes et les jeunes filles. Le suivi des FFMHR manque actuellement de standardisation. Une enquête réalisée auprès de 59 centres européens d'hémophilie et de MHR a montré que 58 % d'entre eux ne

proposaient pas de consultations combinées gynécologie/hématologie et que 42 % n'avaient pas de stratégie de prise en charge des SUA.²² L'absence d'expertise et d'algorithmes définis pour les soins des FFMHR perpétue des disparités. Les FFMHR nécessitent un accès aux soins aussi bien pour les saignements gynécologiques qu'ailleurs.

Assurer un accès équitable et amélioré par les centres d'hémophilie et de MHR, demande une formation des professionnels de santé de première ligne soulignant que les MHR ne se limitent pas aux hommes ou à l'hémophilie, et une éducation sur les symptômes hémorragiques, en particulier les SUA, afin d'améliorer leur reconnaissance et une orientation précoce vers les soignants spécialistes. Après le diagnostic, les centres d'hémophilie et de MHR doivent permettre un accès à des soins, des traitements et des conseils multidisciplinaires spécifiques.

TABLEAU 2 Résumé des actions suggérées en vue d'une mise en œuvre pour chaque principe de soins

PdS	Actions de mise en œuvre
1. Accès équitable et qualité des soins pour toutes les personnes souffrant de MHR, quel que soit leur genre	<ul style="list-style-type: none"> • Les FFMHR demandent un accès aux soins aussi bien pour les symptômes hémorragiques gynécologiques que généraux • Soins, traitements et conseils multidisciplinaires appropriés
2. Diagnostic rapide et précis des maladies hémorragiques rares chez les femmes et les jeunes filles	<p><u>Orienter rapidement vers une consultation spécialisée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Éducation du public et des professionnels de santé au sujet du caractère normal ou anormal de symptôme hémorragique <ul style="list-style-type: none"> ○ Accent mis sur les pédiatres, médecins généralistes, gynécologues, médecins ORL, dentistes, organisations de patients • Parcours de soins établis et critères clairs et simples <p><u>Évaluation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Implication d'expertise hématologique dans le test et l'interprétation hémostatique • Utilisation d'outils d'évaluation des hémorragies pour déterminer le phénotype <p><u>Centres HTC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Approche systématique pour l'identification et le test des porteuses • Enregistrement des WGBD, avec un enregistrement approprié des porteuses hémophiles
3. Prise de conscience des défis supplémentaires auxquels sont confrontées les FFMHR tout au long de leur vie	<ul style="list-style-type: none"> • Éducation - FFMHR et professionnels de santé HCP • Aide psychologique pour les symptômes hémorragiques <ul style="list-style-type: none"> ○ Optimiser la qualité de vie, la participation professionnelle/scolaire et sportive, les fonctions sexuelles et reproductives • Suivi médical amélioré <ul style="list-style-type: none"> ○ Responsabilisation des FFMHR ○ Autogestion plus efficace ○ Plans de traitement individualisés ○ Évitement d'interventions chirurgicales inutiles
4. Dispensation de soins complets dans une approche centrée sur la famille	<ul style="list-style-type: none"> • Chaque contact avec une patiente est une opportunité d'identifier d'autres membres de la famille ou porteurs affectés • Mettre en place une approche centrée sur la famille pour éducation • Transition en douceur des soins - des services pour adolescents à ceux des adultes
5. Intégration d'un obstétricien et gynécologue dédié dans l'équipe multidisciplinaire	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure communication - parmi les professionnels de santé HCP et avec toutes FFMHR • Plans de gestion multidisciplinaires, lignes directrices cliniques • Plans de soins individualisés et centrés sur les patientes
6. Éducation des FFMHR et de leur famille concernant le cycle menstruel et son suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Programmes d'éducation supportés par des sociétés médicales et des associations de patientes adoptés localement par les centres HTC/CCC • Information écrite adaptée à l'âge et à la sensibilité culturelle • Assistance à l'auto-évaluation et l'autogestion • Stratégies planifiées sur la prévention et accès immédiat aux soins pour les saignements anormaux
7. Reconnaissance précoce et prise en charge optimale des saignements utérins anormaux	<ul style="list-style-type: none"> • Prise de conscience du risque accru d'hémorragies menstruelles sévères à la ménarche et à la périménopause • Évaluation régulière et normalisée de la perte de sang menstruelle (PBAC) et des taux de fer • Parcours clair pour un diagnostic et traitement des hémorragies menstruelles sévères permettant un traitement personnalisé
8. Dispensation de conseils avant la conception et accès au diagnostic prénatal	<ul style="list-style-type: none"> • Conseils complets dispensés en temps voulu avant la conception (check-lists) • Options de diagnostic prénatales disponibles et évaluation de leur sécurité (parcours)

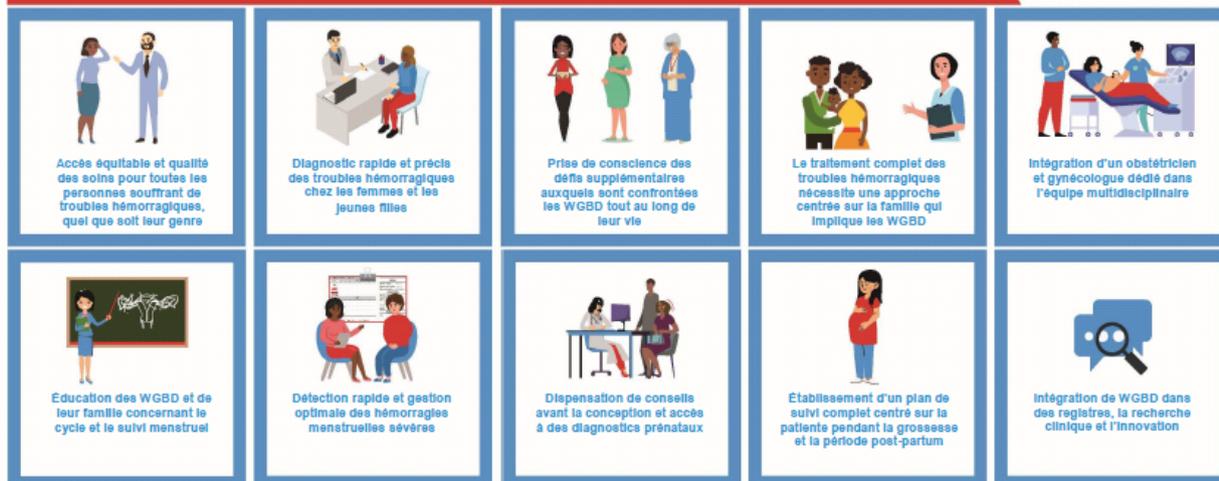
9. Établissement d'un protocole de suivi complet centré sur la patiente pendant la grossesse, l'accouchement et la période post-partum
- Protocoles clairs pour plans de naissance et de suivi
 - Implication de la patiente et de son partenaire
 - Évaluation de l'état du facteur de coagulation et taux de fer
 - Prise de conscience/anticipation/éducation sur les hémorragies post-partum primaires et secondaires
 - Anticipation des risques d'hémorragie néonatale
10. Participation des FFMHR aux registres, à la recherche clinique et à l'innovation
- Mesures de résultats uniformes établies au niveau international
 - Saisie des mesures de résultats concernant les FFMHR et spécifiques aux femmes dans des bases de données
 - Pharmacovigilance spécifique au sexe et développement de médicaments
 - Implication active des FFMHR dans l'objectif et la conception d'études

Abréviations : BAT, outils d'évaluation des hémorragies ENT, ORL ; GP, généraliste ; HC, hémophile ; HCP, professionnels de santé ; HMB, hémorragies menstruelles sévères ; HTC/CCC, centre de soins/traitement complet de l'hémophilie ; PBAC, tableau illustratif d'évaluation des saignements ; PO, association de patientes ; PdS, principes de soins ; PPH, hémorragie post-partum ; QoL, qualité de vie ; FFMHR, femmes et jeunes filles atteintes de maladies hémorragiques rares.



PRINCIPES EUROPÉENS DE SOINS DES FEMMES ET DES JEUNES FILLES ATTEINTES DE TROUBLES HÉMORRAGIQUES HÉRÉDITAIRES

Les femmes et les jeunes filles atteintes de troubles hémorragiques héréditaires (WGBD) font face à des défis sans équivalent. En vue d'optimiser le diagnostic, les soins et le suivi des WGBD, le Groupe de travail sur les troubles gynécologique et hémorragique et hémorragique EAHAD a mis au point les principes de soins suivants (PoC):



CES PRINCIPES DE SOINS SERVENT DE CADRE AFIN DE GUIDER LES CENTRES DE TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE DANS L'OBJECTIF D'AVOIR UN IMPACT POSITIF SUR LA SANTÉ, LE BIEN-ÊTRE ET LA QUALITÉ DE VIE DES WGBD



FIGURE 2 Infographie soulignant les dix principes de soins pour les femmes et jeunes filles atteintes de troubles hémorragiques

3.2 | PdS 2 Diagnostic rapide et précis maladies hémorragiques rares chez les femmes et les jeunes filles

Des délais de diagnostic importants rencontrés dans la plupart des MHR font obstacle à un suivi approprié, en particulier pour les FFMHR.^{3,6,23} Les SUA peuvent être un symptôme sentinelle de MHR, en particulier chez les adolescentes.²⁴ Les barrières à un diagnostic rapide sont en lien avec une reconnaissance insuffisante du caractère anormal des symptômes, un manque d'enquête familiale systématique à la recherche d'apparentées touchées, une minimisation des symptômes hémorragiques dans les familles avec MHR, et une trop faible sensibilisation des professionnels de santé au retentissement des MHR sur la vie quotidienne.^{16,18,25}

Bien que les symptômes hémorragiques soient fréquents, l'identification des conductrices d'hémophilie est souvent retardée, même au-delà de la grossesse, avec des conséquences néonatales potentiellement néfastes.^{7,8,14,15} Les conductrices d'hémophilie ayant elles-mêmes un déficit en facteur VIII ou IX < 0,40 UI/ml doivent être enregistrées et suivies en tant que personnes avec hémophilie

mineure, modérée ou sévère. Des hémorragies accrues peuvent également se manifester chez certaines les conductrices d'hémophilie ayant des taux de FVIII/FIX >0,40 UI/ml, allant de pair avec une qualité de vie dégradée.^{14,15,26-28} Une nouvelle nomenclature des conductrices d'hémophilie récemment proposée reconnaît ces conductrices d'hémophilie symptomatiques comme une catégorie distincte avec un phénotype hémorragique.²⁹

Des tests systématiques et une actualisation régulière des antécédents familiaux sont les clés de la promotion d'un diagnostic et d'une orientation appropriée précoces. Dans les familles avec MHR, un dosage du facteur de coagulation correspondant et une évaluation du phénotype hémorragique des apparentées possiblement touchées devra être menée pendant la petite enfance, et renouvelée avant la ménarche (PdS 6&8), accompagnée d'une éducation familiale (PdS 3&4). Si une mutation causale est identifiée, tous les individus/porteurs potentiels affectés devraient se voir proposer des conseils génétiques et être testés dès qu'ils ont la faculté de comprendre les implications, généralement au début de l'âge adulte. Le dépistage génétique au cours de l'enfance peut également être envisagés s'il est cliniquement pertinent et bénéfique pour l'enfant (PdS 8).³⁰

La sensibilisation et la connaissance générales sur les FFMHR devraient être renforcées dans les familles et chez les professionnels

									
Stade de la vie	Petite enfance/enfance	Adolescence	Début de l'âge adulte	(Pré)-conception	Grossesse	Accouchement	Allaitement	Âge moyen/âge mûr	Ménopause
Besoins d'éducation	Test des niveaux de facteurs de coagulation Symptômes hémorragiques Introduction du traitement des troubles hémorragiques	Cycle menstruel normal Éducation sexuelle Symptômes de déficience en fer Tests généraux	Tableau illustratif d'évaluation des saignements Hémorragies menstruelles sévères Saignements à l'ovulation Suppression hormonale Hérédité	Conseil génétique Choix incluant Diagnostic génétique pré-implantation Perspectives actuelles de traitement	Diagnostic prénatal Plan d'accouchement multidisciplinaire	Hémorragie post-partum primaire, Symptômes de la déficience en fer	Utilisation en sécurité d'acide tranexamique Contraception/suppression hormonale	Tableau illustratif d'évaluation des saignements menstruelles Options de traitement en fonction des choix de fécondité	Suppression hormonale Données gynécologiques

FIGURE 3 Besoins d'éducation sur les défis supplémentaires des WGBD. Abréviations : FFMHR, femmes et jeunes filles atteintes de troubles hémorragiques héréditaires ; HMB, hémorragies menstruelles sévères ; PBAC, tableau illustratif d'évaluation des saignements ; PND, diagnostic prénatal ; PGD, diagnostic génétique de pré-implantation ; MD(T), (équipe) multidisciplinaire ; ID(A), déficience en fer (anémie) ; PPH, hémorragie post-partum ; TXA, acide tranexamique ; gynéco, gynécologue

de santé de première ligne, y compris les pédiatres, les médecins généralistes, les dentistes et les gynécologues. L'engagement collaboratif à la fois des organisations de patients et des centres spécialisés est indispensable pour éduquer le public et les communautés médicales concernant : les symptômes hémorragiques anormaux (PdS 7), les modes de transmission (PdS 8), l'évaluation du risque hémorragique, les tests biologiques appropriés et les critères d'orientation vers des centres d'hémophilie et de MHR. Des parcours de diagnostic définis et des outils d'(auto)-évaluation hémorragiques peuvent contribuer à réduire les délais.^{31,32}

3.3 | PdS 3 Prise de conscience des défis supplémentaires auxquels sont confrontées les FFMHR tout au long de leur vie

Les FFMHR peuvent présenter des symptômes hémorragiques généraux, tels que des épistaxis, des saignements dentaires, des saignements des articulations et post-opératoires mais elles sont également confrontées à des défis supplémentaires propres aux femmes (figure 3). Des saignements excessifs et/ou prolongés peuvent se produire pendant les règles, en particulier aux alentours de la ménarche, de la péri-ménopause, pendant l'ovulation, mais aussi lors de fausse couche, d'interruption de grossesse et durant ou après l'accouchement. Les SUA sont les plus fréquemment rencontrés (PdS 7).¹⁶

Les patientes et les professionnels de santé ne sont pas toujours conscients de la proportion de FFMHR avec SUA et de la gravité de

ceux-ci, pouvant causer une morbidité voire une mortalité s'ils ne sont pas traités.³³ Les hémorragies survenant pendant l'ovulation, bien que peu fréquentes, doivent amener à dépister rapidement une MHR latente. Sans reconnaissance précoce, (PdS 8 & 9), l'hémopéritoine en résultant peut nécessiter une intervention chirurgicale d'urgence et même une ovariectomie compromettant la fertilité.³⁴ La nature héréditaire des coagulopathies pose des problèmes supplémentaires de prise de décision reproductive et de gestion de l'accouchement (PdS 8 & 9).

Les FFMHR doivent être suivies dans un centre d'hémophilie et de MHR où l'éducation à la fois des professionnels de santé et des patientes est essentielle pour prévenir et traiter les complications hémorragiques spécifiquement féminines. Un plan de traitement, comprenant entre autres une carte pour les urgences, comme pour les hommes avec MHR, est une première étape pour améliorer la qualité de soins des FFMHR. Celui-ci doit être mise à jour régulièrement tout au long de la vie et inclure le suivi des spécificités féminines (PdS 7 & 9).

Les professionnels de santé devraient être conscients que les symptômes hémorragiques, y compris les hématomes stigmatisants, peuvent avoir des implications physiques et psychologiques spécifiques. Des SUA peuvent être associées à des douleurs menstruelles, de la fatigue, une mauvaise qualité de vie, des absences à l'école ou au travail, une participation réduite aux activités sportives, des coûts économiques significatifs et des impacts sur les fonctions sexuelles et reproductives.^{16,35} Une erreur de diagnostic ou un traitement insuffisant peuvent entraîner des complications, comme une

hystérectomie à un jeune âge ou une hémorragie post-opératoire.²⁰ Une meilleure reconnaissance et un traitement adapté, prenant aussi en compte les problèmes psychosociaux de manière multidisciplinaire, peuvent éviter des procédures coûteuses et une insertion sociale perturbée.^{36,37} Une éducation solide des professionnels de santé, des FFMHR et de leurs familles favorise une meilleure prise de conscience, des soins personnalisés améliorés et une gestion autonome plus efficace (figure 2, tableau 2).

3.4 | PdS 4 Dispensation de soins complets dans une approche centrée sur la famille

Les MHR affectent des familles entières, pas seulement les apparentés eux-mêmes touchés en raison du mode de transmission génétique, mais aussi à cause de l'impact social des signes hémorragiques, générant perte de productivité, stress et anxiété y compris pour les autres membres de la famille.³⁸⁻⁴¹ Les SUA posent un problème récurrent mensuel et affectent jusqu'à un tiers des femmes dans la population générale. On ne parle pas ouvertement des cycles menstruels dans les familles et la banalisation des SUA dans les familles avec MHR ajoute au fardeau non reconnu de la maladie.^{17,42,43} Il est donc utile d'encourager un changement de perspective au sein des centres spécialisés faisant évoluer l'approche éducative centrée sur le patient vers une vision plus holistique de l'ensemble de la famille. Lorsqu'une MHR est diagnostiquée ou suspectée chez une fille, les deux parents doivent être informés des symptômes hémorragiques spécifiquement féminins (PdS 3, figure 2). Des conseils sur la prise en charge des SUA à la ménarche aideront les parents à se préparer et facilitent la communication sur ce sujet (PdS 6). Dans les programmes de transition, les aides éducatives centrées sur la famille doivent être mises en balance avec les actions visant à aider l'adolescente à devenir partie prenante de sa propre prise en charge, permettant ainsi de renforcer la relation de confiance à la fois pour les parents et pour la patiente bientôt adulte.⁴⁴

Pour chaque homme avec hémophilie on peut identifier parmi les parentes féminines 2,5-5 conductrices potentielles et parmi celles-ci 1,6 conductrices confirmées.⁴⁵ Une focalisation limitée aux hommes atteints d'hémophilie a entraîné des errances diagnostiques des conductrices symptomatiques et des femmes ou des jeunes filles elles-mêmes hémophiles, à l'origine d'hémorragies non reconnues et de complications non traitées, notamment articulaires.^{8,45,46} En parallèle de l'hémophilie, toutes les familles avec une MHR doivent pouvoir accéder facilement à des centres spécialisés. Chaque contact avec un patient donne l'opportunité d'identifier des apparentés féminins ou masculins eux-mêmes affectés (PdS 2), en donnant l'accès à des tests d'hémostase, à des soins complets et à des conseils génétiques pour les membres de la famille.⁴⁷

L'approche centrée sur la famille devrait de plus inclure une information sur les modes de transmission, les choix disponibles pour les individus ou les couples en matière de reproduction, et les éléments susceptibles d'empêcher ou de rendre difficile le partage de certaines informations avec sa famille.^{48,49} Le conseil génétique doit prendre en compte le rôle central de l'histoire familiale dans les décisions des couples dans le désir de procréation.^{46,50-53} Toutes les FFMHR et leurs partenaires, y compris les conductrices d'hémophilie potentielles ou avérées, doivent être encouragés à consulter les centres d'hémophilie

et de MHR avant de planifier une grossesse pour garantir la meilleure issue possible pour la mère et l'enfant (PdS 8).^{45,48}

3.5 | PdS 5 Intégration d'un obstétricien et gynécologue dédié dans l'équipe multidisciplinaire

L'importance d'un suivi multidisciplinaire dans un centre spécialisé pour les personnes atteintes d'hémophilie ou de MHR est reconnue depuis longtemps.^{54,55} Pour les FFMHR en âge de procréer, les saignements les plus courants concernent les hémorragies utérines et les problèmes gynécologiques. La grossesse, l'accouchement et la période post-partum sont des moments critiques pour les FFMHR et nécessitent une attention particulière.⁵⁶ Tous les centres spécialisés devraient mettre en place et faciliter une collaboration étroite avec leur équipe locale d'obstétrique et de gynécologie, y compris la gynécologie des adolescentes, afin d'améliorer la continuité des soins pour les FFMHR et l'optimisation de la prise en charge.

Les soins multidisciplinaires peuvent être prodigués par l'intermédiaire de consultations combinées ou conjointes d'hématologie et de gynécologie, où les patientes rencontreront tous des professionnels de santé nécessaires au cours d'une seule visite, où sera prescrit un plan de soins personnalisé spécifique, incluant le cas échéant des infirmières et des travailleurs sociaux. Les consultations conjointes, en face-à-face ou en distanciel favorisent l'interaction entre la patiente et les professionnels de santé spécialistes, améliorent la satisfaction des patientes et réduisent les venues à l'hôpital.⁵⁵ L'association formelle d'obstétriciens/gynécologues comme membre à part entière de l'équipe multidisciplinaire du centre d'hémophilie et de MHR contribue à une meilleure visibilité et sensibilisation aux MHR et favorise un diagnostic plus précoce des MHR.

3.6 | PdS 6 Éducation des FFMHR et de leur famille concernant le cycle menstruel et son suivi

Au cours de leur vie, les femmes ont en moyenne 450 cycles menstruels, faisant face à chaque fois aux défis hémostatiques de l'ovulation et des règles.^{57,58} Afin d'améliorer la compréhension et la sensibilisation des cycles menstruels, les centres d'hémophilie et de MHR devraient dispenser une éducation aux FFMHR et à leurs familles.

Les consultations doivent être doublées de supports éducatifs reprenant sous forme écrite avec des informations adaptées à l'âge et l'environnement culturel. Chaque FFMHR doit être informée de ce qui est normalement attendu lors de la ménarche, durant les phases d'ovulation, les cycles menstruels et la ménopause. Les centres spécialisés et les organisations de patients peuvent contribuer à aider les FFMHR à mieux reconnaître les symptômes anormaux, à s'auto-évaluer et à repérer les situations devant conduire à une demande précoce d'aide auprès des soignants spécialistes.

Les adolescentes sont particulièrement à risque de SUA en raison de l'immaturation ovarienne et d'un taux élevé de cycles anovulatoires.²⁴ Pour limiter les SUA à l'adolescence les centres d'hémophilie et de MHR doivent préparer les filles et les membres de leur famille bien en amont de la ménarche et expliquer quand chercher assistance auprès

d'un centre de traitement. Concevoir des stratégies de prise en charge précoce aide à prévenir ou à contrôler les SUA et les saignements ovulatoires. Les centres spécialisés devraient répondre aux besoins des filles et de leur famille lors de leur passage des services pédiatriques aux services adultes (PdS 4). Un gynécologue spécialisé dans l'adolescence pourrait être consulté si nécessaire.

La périménopause et la ménopause sont des périodes critiques où les hémorragies menstruelles peuvent augmenter et les cycles devenir irréguliers. Les femmes devraient recevoir des informations à l'avance sur les changements du cycle menstruel et les symptômes de la ménopause et savoir comment/quand solliciter des soins médicaux spécialisés si nécessaire. Si un traitement chirurgical est jugé nécessaire, une évaluation et une prise en charge appropriée des risques hémorragiques individuels sont essentielles pour prévenir les complications.^{20,59}

3.7 | PdS 7 Reconnaissance précoce et prise en charge optimale des saignements utérins anormaux

Une évaluation subjective des règles peut ne pas être fiable et être affectée par des barrières, notamment culturelles et linguistiques.⁶⁰ La durée, l'intensité et la fréquence des pertes menstruelles devraient au mieux être consignées à l'aide de tableaux imagés d'évaluation des saignements de type « pictorial bleeding assessment charts » (PBAC) ou score de Higham, afin d'améliorer la quantification des pertes de sang et suivre l'efficacité d'un traitement.³² Les réserves d'hémoglobine et de fer doivent être mesurées régulièrement et corrigées de manière appropriée avec une supplémentation précoce en fer si besoin.^{61,62} À côté de ces mesures générales, les soins multidisciplinaires dans des centres spécialisés devraient se concentrer sur la satisfaction des patientes, la qualité de vie et la réduction de l'impact sur la scolarisation ou les activités professionnelles.

Chez les FFMHR, les options de traitement pour les SUA incluent des agents hémostatiques (comme l'acide tranexamique, l'administration de facteurs de coagulation), ou les traitements hormonaux (comme les agents contraceptifs oraux), ou des combinaisons de ceux-ci, mais rarement des options chirurgicales.⁶³ Le recours éventuel à un dispositif intra-utérin (DIU) hormonal ne dépend pas de l'âge ou de la parité, car des études ont identifié ces DIU comme des options de traitements appropriées et efficaces pour les adolescentes atteintes de SUA.⁶⁴ Les centres spécialisés devraient proposer des options de traitement personnalisées respectant les aspects culturels et psychologiques et tenant compte de l'âge, des souhaits de fertilité/grossesse, des autres symptômes gynécologiques, du point de vue et de l'adhérence des patientes aux options de traitement et de la tolérance de ceux-ci.¹⁹

Les SUA des FFMHR peuvent enfin ne pas toujours être dues à l'anomalie de coagulation mais peuvent résulter de causes structurelles comme les polypes, les fibromes, l'endométriome et pathologies de l'endomètre. C'est pourquoi une collaboration étroite avec des équipes gynécologiques est essentielle pour faciliter les investigations et les traitements gynécologiques opportuns et appropriés.

3.8 | PdS 8 Dispensation de conseils avant la conception et accès au diagnostic prénatal

Les FFMHR peuvent avoir à faire des choix difficiles pour fonder une famille. Un accompagnement devrait être proposé, couvrant le risque hémorragique maternel, le risque de transmission à la descendance, et les risques hémorragiques chez l'enfant. Les options existantes permettant de diminuer ces risques doivent être discutées dès que les FFMHR le souhaitent, de préférence de manière répétée, et elles doivent pouvoir se sentir aptes à faire des choix librement sans crainte d'être jugées.²¹

Pour les MHR sévères, les options de prévention de la transmission du variant causal peuvent faire appel au diagnostic pré-implantatoire (DPI) et le diagnostic prénatal (DPN).⁶⁵ Le DPI englobe une fécondation *in vitro* avec une sélection d'embryons génétiquement testés qui sont non atteints. Il faut consacrer suffisamment de temps à la discussion des contraintes, des risques et des avantages du DPI, y compris tout risque hémorragique maternel associé avec les procédures invasives afférentes. Selon les environnements, la disponibilité du DPI peut être limitée pour des motifs financiers, technologiques, culturels et éthiques; les FFMHR doivent être informées des limitations de des critères limitant l'accès à cette option.⁶⁶

Les conseils relatifs à la conception naturelle devraient se concentrer sur la probabilité d'avoir un enfant atteint de la MHR ou porteur du variant génétique et sur le phénotype clinique auquel il faut s'attendre. Des parcours de soins identifiés devraient garantir que le diagnostic prénatal soit disponible rapidement si la mère souhaite envisager une interruption médicale de grossesse dans le cas d'un enfant atteint. Ceci comprend des options non invasives (en cas d'hémophilie, la détermination du sexe foetal par échographie ou l'analyse de l'ADN foetal libre par prélèvement du plasma maternel) et des procédures invasives (prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse). Les futurs parents doivent être informés que les procédures de diagnostic prénatal invasives comportent un risque légèrement accru de fausse couche.^{67,68} À l'avenir, il est possible que l'ADN foetal libre soit suffisamment sensible pour déterminer le statut génétique exact du foetus, ce qui supprimerait le besoin de recourir à des tests invasifs.^{69,70}

Un diagnostic prénatal tardif permettant d'orienter le suivi obstétrical peut être proposé pour les grossesses avec des fœtus présentant un risque élevé d'hémorragie néonatale pendant l'accouchement. Ceci nécessite une amniocentèse au milieu du troisième trimestre et la mère doit être informée d'un risque faible d'accouchement prématuré.⁷¹

3.9 | PdS 9 Établissement d'un protocole de suivi complet centré sur la patiente pendant la grossesse, l'accouchement et la période post-partum

Les FFMHR présentent un risque plus élevé d'hémorragie du post-partum (HPP) primaire et/ou secondaire, et leurs nouveau-nés qui peuvent hériter de la MHR peuvent présenter un risque d'hémorragie à la naissance, en particulier en cas d'accouchement instrumental.^{10,12,72,73} Outre les conséquences physiques et médicales évidentes, l'hémorragie du post-partum peut avoir un impact négatif sur la santé mentale. Une expérience négative à l'accouchement peut augmenter l'anxiété et influencer les grossesses et les accouchements futurs.⁷⁴⁻⁷⁶

Les taux de fer doivent être contrôlés et la carence en fer traitée pendant la grossesse pour atténuer le risque de conséquences défavorables pour la mère et le nouveau-né.⁶² Pour renforcer un sentiment de sécurité et d'autonomie pendant la naissance, les futurs parents devraient être impliqués dans la préparation du protocole multidisciplinaire pour l'accouchement.²¹ Ceci inclut une discussion sur le niveau de maternité, soit une structure régionale disposant de l'expertise d'un centre d'hémophilie et de MHR, soit un hôpital de proximité local. Une information claire et documentée et la remise du protocole d'accouchement aux futurs parents et à tous les professionnels de santé susceptibles d'être impliqués est essentielle pour assurer un accouchement sécurisé. Avant retour à domicile, les femmes ayant accouché doivent être informées des lochies considérées comme normales par opposition aux symptômes d'HPP tardive et savoir comment, quand et où demander une aide médicale en cas de survenue.

Les centres HTC doivent rédiger un protocole clair multidisciplinaire pour l'accouchement, avec une première version intermédiaire en place à partir de 24 semaines pour couvrir toute éventualité y compris d'accouchement avant terme, à ajuster à 28 - 36 semaines sur la base de la réévaluation du statut de coagulation et des résultats éventuels du diagnostic prénatal. Il devra inclure les conseils spécifiques de prise en charge de l'hémostase pendant l'accouchement et le post-partum, la faisabilité du recours à une anesthésie épi ou péridurale, les restrictions et précautions requises pour limiter le risque hémorragique de l'enfant (le cas échéant) et le suivi du nouveau-né après la naissance.^{45,77-79} Des prélèvements sanguins au cordon ombilical peuvent être nécessaires et permettre la réalisation de tests d'hémostase en vue d'établir un diagnostic précoce de MHR chez le nouveau-né et une prise en charge en hématologie pédiatrique. À côté des traitements hémostatiques spécifiques, l'acide tranexamique pourrait réduire le risque d'HPP précoce et tardive et ne contre-indique pas l'allaitement.^{73,80-82} Son utilisation immédiate ou tardive après l'accouchement devrait donc être envisagée pour toutes les femmes ayant une symptomatologie hémorragique accrue.

3.10 | PdS 10 Participation des FFMHR aux registres, à la recherche clinique et à l'innovation

Les données concernant les FFMHR sont limitées. L'inclusion systématique des FFMHR dans des registres (inter)nationaux fait défaut et la recherche clinique sur l'impact et la prise en charge des MHR reste focalisée principalement sur les hommes atteints d'hémophilie.⁸³ Pour améliorer notre connaissance des FFMHR, une inclusion systématique et homogène des FFMHR dans les registres nationaux et internationaux de MHR est indispensable. Des critères pertinents, homogènes et bien définis au niveau international d'évaluation de l'état de santé des FFMHR devraient être utilisés pour mieux mesurer l'impact des MHR chez les filles et les femmes et identifier quels sont des traitements efficaces pour réduire les saignements spécifiques et leurs conséquences.

Il est insuffisamment reconnu que les différences selon le sexe influencent la pharmacocinétique de certains médicaments, entravant une optimisation thérapeutique.⁸³ Il conviendrait d'accorder davantage d'attention à la pharmacovigilance et au développement clinique des médicaments chez les FFMHR.

Pour garantir un traitement satisfaisant et une évaluation pertinente optimale des données chez les FFMHR, ce groupe spécifique devrait être impliqué dans la conception, la co-création au sein de comités scientifiques et la participation aux études cliniques. Les protocoles d'études cliniques devraient intégrer des mesures de résultats spécifiques aux femmes. Ce n'est qu'alors que l'innovation médicale visera réellement à améliorer la qualité de vie des FFMHR.

3.11 | Limites et défis rencontrés

Les différents systèmes de soins comportent des contraintes et des ressources propres qui pourront interférer avec la mise en œuvre de ces changements. En tant que tels, les défis associés à l'introduction des PdS varieront au niveau international et même au sein d'un même pays selon l'offre de soins locale. Nous encourageons chaque centre d'hémophilie et de MHR à examiner la faisabilité de la mise en œuvre des PdS des FFMHR et à les prioriser en fonction des ressources actuellement disponibles et des secteurs nécessitant le plus d'évolution. Une première étape importante pour chaque centre consiste à établir une relation étroite avec un service associé de gynécologie-obstétrique qui accélérera les améliorations des autres PdS. Grâce à la disponibilité accrue des téléconsultations, cette option devra également être exploitée afin de faciliter les interactions avec les patientes d'une manière efficace notamment pour celles vivant dans les lieux retirés.

4 | CONCLUSIONS

Dix PdS pour les FFMHR ont été définis en se basant sur un processus itératif au sein de la communauté européenne des MHR. Ces PdS peuvent servir de référence pour sensibiliser aux défis uniques rencontrés par les FFMHR et soutenir leur diagnostic et leur prise en charge multidisciplinaire globale. Ils créent un cadre propre à guider les centres d'hémophilie et de MHR en vue d'apporter des soins équitables à toutes les FFMHR, à la fois dans leurs propres services et dans d'autres établissements de soins. On attend de la mise en œuvre et de l'application des PdS un impact positif sur la qualité de vie des FFMHR, une amélioration de leur participation sociale et de leur engagement dans les études cliniques et la recherche. Les limites et les défis potentiels de la mise en œuvre de ces PdS restent à évaluer, de même que leur impact sur les expériences futures des FFMHR, dans le but d'assurer une prise en charge et une représentation adéquate en tenant compte de l'origine, de l'ethnicité, de la culture et des déterminants sociaux des facteurs de santé.

REMERCIEMENTS

Ce projet a été entièrement soutenu par l'EAHAD sans financement commercial. Nous souhaitons également remercier Dawn Rotellini (World Federation of Hemophilia et National Hemophilia Foundation), Maha Othman (International Society of Thrombosis and Haemostasis), ISTH Sub committee on women issues), Kerry Funkhouser (Fondation for Women and Grils with Blood Disorders) et Amanda Bok (CEO de l'EHC) pour leur aide et leur soutien. Enfin, nous souhaitons exprimer notre gratitude à toutes les patientes et à tous les professionnels de santé qui nous ont fourni des données ou des commentaires au cours

du processus.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

M. le Dr. van Galen a reçu des subventions de recherche illimitées de CSL Behring et Bayer et Octapharma et des honoraires de conférencier de Takeda, CSL Behring et Bayer. Dr. Lavin a reçu des honoraires de conseil pour Takeda et pour un conseil consultatif pour Tremeau Pharmaceuticals, et a exercé des fonctions de consultant pour Sobi. D. Pollard a reçu des honoraires de conférencier de CSL, Roche-Chugai, NovoNordisk, Sobi, Takeda et des honoraires de conseil/consultant de BioMarin, CSL, Takeda, Roche, NovoNordisk. M. le Dr. d'Oiron a été consultant pour Baxalta/Shire, Bayer, Biomarin, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche et Sobi, Spark et a été conférencier invité pour Baxalta/Shire, Bayer, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche et Sobi. M. le Dr Khair a reçu des subventions de recherche illimitées de CSL Behring, Pfizer, Roche, SOBI, uniQure et des honoraires de conseil/consultant de Bayer, Biomarin, CSL Behring, HCD Economics, Novo Nordisk, Pfizer Roche, SOBI et Takeda. M. le Dr. Fischer a reçu des honoraires de conférencier de Bayer, Baxter/Shire, SOBI/Biogen, CSL Behring, NovoNordisk ; a exercé des fonctions de consultant pour Bayer, Biogen, CSL-Behring, Freeline, NovoNordisk, Roche et SOBI ; et a bénéficié d'une assistance à la recherche de la part de Bayer, Baxter/Shire, Novo Nordisk, Pfizer et Biogen. M. le Dr Gomez a reçu des subventions de recherche illimitées de Bayer et Pfizer et des honoraires de consultant et de conférencier de Bayer, Biomarin, BPL, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi et Takeda. M. le Prof Abdul-Kadir a reçu des honoraires de conférencier/d'enseignant de Pfizer, NovoNordisk, Takeda et ViforParma.

Aucun des autres auteurs n'a de conflit d'intérêts à déclarer.

ORCID

Karin van Galen  <https://orcid.org/0000-0003-3251-8595>

Michelle Lavin  <https://orcid.org/0000-0003-2999-4216>

Kathelijin Fischer  <https://orcid.org/0000-0001-7126-6613>

Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>

Keith Gomez  <https://orcid.org/0000-0002-8934-0700>

Roseline d'Oiron  <https://orcid.org/0000-0002-4843-7805>

Rezan Abdul-Kadir  <https://orcid.org/0000-0002-2684-1006>

REFERENCES

- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998;351:485-489.
- Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:e1-7.
- Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24:63-69.
- Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:51-54. <https://doi.org/10.1002/rth2.12468>
- Jacobson AE, Vesely SK, Brien SHO, Campbell J. Patterns of von Willebrand disease screening in girls and adolescents with heavy menstrual bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131:1121-1129.
- Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100726.
- Balak DMW, Gouw SC, Plug I, Van der Bom JG. Prenatal diagnosis for haemophilia: a nationwide survey among female carriers in the Netherlands. *Haemophilia*. 2012;18:584-592. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02742.x>
- Maclean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10:560-564.
- Nau A, Gillet B, Guillet B, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: an observational study. *Haemophilia*. 2020;26:1046-1055. <http://doi.org/10.1111/hae.14117>
- Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: a systematic review. *Blood Rev*. 2020;39:100633.
- Punt M, Ruigrok ND, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Obstetrical bleeding in women with MYH9-related disease — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;27:e278-e283. <http://doi.org/10.1111/hae.14147>
- Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Hovinga Kremer, ICL, van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26:216-227.
- Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the centers for disease control and prevention universal data collection system. *Haemophilia*. 2017;23:207-214.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brouwer-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52-56.
- Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *BRJ Haematol*. 2015;170:223-228.
- Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *Haemophilia*. 2019;25:468-474.
- Arya S, Wilton P, Page D, et al. "Everything was blood when it comes to me": understanding the lived experiences of women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2020;18:3211-3221.
- Arya S, Wilton P, Page D, et al. "They don't really take my bleeds seriously": barriers to care for women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1506-1514.
- Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2021;27:463-469.

- <http://doi.org/10.1111/hae.14221>
20. Eising HP, Sanders YV, De Meris J, Leebeek F, Meijer K. Women prefer proactive support from providers for treatment of heavy menstrual bleeding: a qualitative study in adult women with moderate or severe Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018;24:950-956.
 21. Punt MC, Aalders TH, Bloemenkamp KWM, et al. The experiences and attitudes of hemophilia carriers around pregnancy: a qualitative systematic review. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1626-1636.
 22. van Galen KPM, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Clinical management of woman with bleeding disorders: a survey among European haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020;26:657-662.
 23. Sidonio RF, Haley KM, Fallaize D. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: analysis of medical insurance claims data. *Haemophilia*. 2017;23:743-749.
 24. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105:1969-1976.
 25. van Galen KPM, Sanders YV, Vojinovic U, et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia*. 2015;21:e185-e192.
 26. Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun M, Sidonio R. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia*. 2015;21:761-765.
 27. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Baghaei F. Association between bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of moderate and severe haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21:742-746.
 28. Young JE, Grabell J, Tuttle A, et al. Evaluation of the self-administered bleeding assessment tool (Self-BAT) in haemophilia carriers and correlations with quality of life. *Haemophilia*. 2017;23:e536-e538. <https://doi.org/10.1111/hae.13354>
 29. van Galen K, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. New Hemophilia Carrier Nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC on Factor VIII, Factor IX and rare coagulation disorders and Women's Health issues in Thrombosis and Hemostasis. submitted.
 30. Winikoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:S43-S47.
 31. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015;21:e384- e388.
 32. Higham J, O'Brien P, Shaw R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obs Gynaecol*. 1990;97:734-739.
 33. Von Willebrand, E. Hereditar Pseudoheemophili. *Haemophilia*. 1999;5:223-231. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1>
 34. Hoffman R, Brenner B. Corpus luteum hemorrhage in women with bleeding disorders. *Women's Heal*. 2009;5:91-95.
 35. Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol*. 2002;100:683- 687.
 36. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Women's Heal*. 2009;19:70-78.
 37. Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, et al. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108:281-285.
 38. von Mackensen S, Myrin Westesson L, Kavakli K, et al. The impact of psychosocial determinants on caregivers' burden of children with haemophilia (results of the BBC study). *Haemophilia*. 2019;25:424- 432.
 39. Recht M, Neufeld EJ, Sharma VR, et al. Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the dosing observational study in hemophilia (DOSE). *Value Heal*. 2014;17: 744-748.
 40. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. *Patient Educ Couns*. 2007;68:235-242.
 41. Duncan A, Kellum A, Peltier S, Cooper DL, Saad H. Disease burden in patients with glanzmann's thrombasthenia: perspectives from the glanzmann's thrombasthenia patient/caregiver questionnaire. *J Blood Med*. 2020;11:289-295.
 42. VanderMeulen H, Petrucci J, Floros G, Meffe F, Dainty KN, Sholzberg M. The experience of postpartum bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:733-740.
 43. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:569.e1-569.e7.
 44. Breaky VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:848-857.
 45. d'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia*. 2021;27(S3):75-81. <https://doi.org/10.1111/hae.14094>
 46. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a south african cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24:978-986.
 47. Bernard W, Lambert C, Henrard S, Hermans C. Screening of haemophilia carriers in moderate and severe haemophilia A and B: prevalence and determinants. *Haemophilia*. 2018;24:e142-e144.
 48. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00288.x>
 49. Shah LL, Daack-Hirsch S, Ersig AL, Paik A, Ahmad F, Williams J. Family relationships associated with communication and testing for inherited cardiac conditions. *West J Nurs Res*. 2019;41:1576-1601.
 50. Thomas S, Herbert D, Street A, Barnes C, Boal J, Komesaroff P. Attitudes towards and beliefs about genetic testing in the haemophilia community: a qualitative study. *Haemophilia*. 2007;13(5):633-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01454.x>

51. Boardman, FK, Hale, R, Gohel, R, Young, PJ. Preventing lives affected by hemophilia: a mixed methods study of the views of adults with hemophilia and their families toward genetic screening. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:1-19.
52. Leuzinger-Bohleber M, Teising M. 'Without being in psychoanalysis I would never have dared to become pregnant': psychoanalytical observations in a multidisciplinary study concerning a woman undergoing prenatal diagnostics. *Int J Psychoanal.* 2012;93:293-315.
53. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14:361-374.
54. Lee CA, Chi C, Shiltagh N, et al. Review of a multidisciplinary clinic for women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009;15:359-360.
55. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2013;19(4):1-10.
56. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia.* 2000;6:643-648.
57. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2010;16:832-839.
58. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:133-137.
59. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health.* 2018;18:1-13.
60. Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017:152-159.
61. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:727-736.
62. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: an update on management. *Thromb Res.* 2017;151:S70-S77.
63. Parks MA, Zwayne N, Temkit M. Bleeding patterns among adolescents using the levonorgestrel intrauterine device: a single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33:555-558.
64. Michaelides K, Tuddenham E, Turner C, Lavender B, Lavery S. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2006;95:373-279.
65. Peyvandi F, Garagiola I, Mortarino M. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis: novel technologies and state of the art of PGD in different regions of the world. *Haemophilia.* 2011;17:14-17.
66. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54:442-451.
67. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003252.pub2>
68. Tsui NBY, Kadir RA, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood.* 2011;117:3684-3691.
69. Vermeulen C, Geeven G, de Wit E, et al. Sensitive monogenic noninvasive prenatal diagnosis by targeted haplotyping. *Am J Hum Genet.* 2017;101:326-339.
70. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia.* 2013;19:904-907.
71. Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in hemophilia carriers: a systematic review. *Blood Rev.* 2021;100826.
72. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia.* 2016;22:906-911.
73. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:615-620.
74. Thompson JF, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Ellwood DA. Women's experiences of care and their concerns and needs following a significant primary postpartum hemorrhage. *Birth.* 2011;38:327-335.
75. Gottvall K, Waldenstrom U. Does a traumatic birth experience have an impact on future reproduction?. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109:254-260.
76. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011;17(1):20-30.
77. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruip MJH. A. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. *Blood.* 2020;136:2143-2150.
78. Kouides P. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:987-995.
79. Shakur H, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389:2105-2116.
80. Saccone G, Della Corte L, D'Alessandro P, et al. Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2020;33(19):3368-3376. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571576>
81. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014;9:407-410.
82. Byams VR, Beckman MG, Grant AM, Parker CS. Developing a public health research agenda for women with blood disorders. *J women's Heal.* 2010;19:1231-1234.
83. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:143-157.

0.1"van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Principes européens de soins pour les femmes et jeunes filles atteintes de troubles hémorragiques héréditaires.

Haemophilia. 2021 ;27:837-847.

<https://doi.org/10.1111/hae.14379>