

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Maladie de Willebrand**

Argumentaire

Centre de Référence de la Maladie de Willebrand

Février 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence de la Maladie de Willebrand. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Maladie de Willebrand.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence de la Maladie de Willebrand

Sommaire

Liste des abréviations	6
Préambule	7
Argumentaire	8
1 Diagnostic et évaluation initiale	8
1.1 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	8
1.1.1 Symptomatologie hémorragique	8
1.1.2 Score hémorragique	9
1.1.3 Dépistage familial avec antécédents familiaux connus	9
1.1.4 Diagnostic fortuit	9
1.2 Tests diagnostiques de premier niveau	9
1.3 Evaluation du type / Diagnostic différentiel/ Diagnostic moléculaire	11
1.4 Evaluation de la sévérité et du pronostic	13
1.5 Evaluation de la réponse à la desmopressine et contre-indications	15
1.5.1 Présentation	15
1.5.2 Mécanisme d'action	15
1.5.3 Test thérapeutique et interprétation	16
1.5.4 Indications/ contre-indications	16
▶ Indications à effectuer un test à la desmopressine selon le type de MW	16
▶ Effets indésirables	17
▶ Contre-indications	17
1.6 Annonce du diagnostic et information du patient	17
1.7 Conseil génétique et diagnostic prénatal	18
2 Prise en charge thérapeutique.....	18
2.1 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	19
2.1.1 Outils thérapeutiques	19
▶ Traitements adjuvants (tableau 1)	19
L'acide tranexamique	19
Les hémostatiques d'appoint	21
Le traitement des carences en fer	21
Autres traitements	23
▶ Utilisation des antalgiques	23
▶ Traitements spécifiques	23
Traitements exerçant une action sur les taux de FVIII:C et de VWF : la desmopressine	23
Traitements exerçant une action sur les taux de FVIII:C et de VWF : les concentrés en VWF 24	
Les concentrés disposant d'une AMM en France	25
Procédés d'inactivation virale des différents concentrés	25
Spécialités pharmaceutiques de VWF disponibles pour la population pédiatrique	26
Les médicaments ne disposant pas d'une AMM en France	26
Argumentation pour la proposition de priorisation des traitements	27
Interaction FVIII et VWF	27
Activité spécifique des différents concentrés de VWF disponibles	27
PK/PD des différents concentrés de VWF selon leur ratio VWF/FVIII	27
Risque thrombotique lié au FVIII	30
Accidents thrombotiques documentés avec les concentrés de VWF	31
Principaux facteurs de risque à considérer lors d'un traitement intensif (prophylaxie exclue)	33
Evaluation du risque thrombotique	33
Evaluation du risque hémorragique	34
Classification de la sévérité des hémorragies hors chirurgie	34
Classification du risque hémorragique au cours des procédures invasives	34

	Efficacité hémostatique des différents produits.....	35
	Pour le traitement à la demande des épisodes hémorragiques	35
	Pour la prévention du saignement en chirurgie	35
	Synthèse	35
	Cas particulier du patient MW type 3 allo immunisé.....	39
	Spécialités pharmaceutiques de FVIII.....	39
	FVII activé recombinant (NovoSeven®).....	39
	Emicizumab (Hemlibra®).....	39
	Matériel nécessaire aux injections de VWF/FVIII.....	39
2.1.2	Accidents hémorragiques.....	41
▶	Hémorragies muqueuses.....	41
	Sphère ORL.....	41
	Epistaxis : se référer au chapitre 3.5.....	41
	Plaies de bouche et gingivorragies.....	41
	Hémorragies amygdaliennes.....	41
	Tractus intestinal : se référer au chapitre 3.4.....	41
	Tractus urinaire.....	42
▶	Hémorragies du système nerveux central (SNC).....	42
▶	Hémarthroses et hématomes.....	42
	Hémarthroses.....	42
	Hématomes musculaires profonds.....	43
▶	Autres hémorragies.....	43
▶	Spécificités thérapeutiques liées à certains types de MW.....	43
	MW de type 3 avec allo immunisation.....	43
	MW de type 2B.....	43
	MW de type 2N.....	44
2.1.3	Procédures invasives.....	45
▶	Introduction.....	45
▶	Traitement spécifique préventif en cas de procédure invasive à risque hémorragique faible.....	46
	Patient répondeur à la desmopressine et ne présentant pas de contre-indication.....	46
	Patient non répondeur ou présentant une contre-indication à la desmopressine.....	47
	Si le patient présente à l'état basal un taux de FVIII:C (< 40 UI/dL) avec une intervention programmée ,	47
	Dans le cas de gestes comme une extraction dentaire simple,	47
	Pour d'autres procédures invasives à risque hémorragique faibles,	47
▶	Traitement spécifique préventif en cas de procédure invasive à risque hémorragique élevé.....	47
	Posologie initiale recommandée.....	47
	Si le patient présente à l'état basal un taux de FVIII:C (< 40 UI/dL) avec une intervention programmée, en cas de traitement par concentré de VWF seul ,	48
	En post-opératoire.....	48
▶	Spécificités liées à certains types de MW.....	48
	MW type 2B.....	48
	MW type 2N.....	49
	MW type 3.....	49
▶	Place de la prophylaxie anti-thrombotique pharmacologique.....	50
2.2	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....	54
2.3	Recours aux associations de patients.....	55
3	Suivi et situations particulières.....	56
3.1	Population pédiatrique.....	56
3.1.1	Précautions liées à l'accouchement- Prise en charge du nouveau-né.....	56
3.1.2	Thrombopénie néonatale et type 2B.....	56
3.1.3	Acquisition de la marche et début de la prophylaxie.....	57
3.1.4	Risque d'hémorragie amygdalienne spontanée.....	57
3.1.5	Entrée à l'école et mise en place d'un PAI.....	57
3.1.6	Prise en charge des premières règles.....	58
3.1.7	Score hémorragique spécifique à l'enfant.....	58
3.1.8	Vaccinations.....	58

3.2	Ménorragies	59
3.2.1	Généralités	59
3.2.2	Prise en charge thérapeutique	59
▶	Le traitement de 1 ^{ère} intention repose sur :	59
▶	Traitements spécifiques de la MW	60
3.3	Situations Obstétricales	61
3.3.1	Généralités	61
3.3.2	Prise en charge multidisciplinaire	61
3.3.3	Prise en charge de la grossesse en fonction du type de MW	61
3.3.4	L'enfant à naître	62
3.3.5	Sortie de la maternité	63
3.4	Hémorragies digestives	63
3.4.1	Présentation clinique	63
3.4.2	Prise en charge initiale	64
3.4.3	Explorations digestives	65
3.4.4	Encadrement des explorations digestives	66
3.4.5	Particularités du traitement au long cours	67
3.5	Epistaxis sévères	67
3.5.1	Evaluation de la gravité	67
▶	Recherche d'un syndrome anémique et d'une carence martiale	67
▶	Transfusion de concentrés de globules rouges	67
3.5.2	Traitement de première intention	67
3.5.3	Traitement à visée hémostatique	68
3.5.4	Tamponnements	68
3.5.5	Embolisation	68
3.5.6	Procédure invasive	68
3.5.7	Arbre décisionnel recommandations collège ORL	69
3.5.8	Particularités des épistaxis de l'enfant	69
3.5.9	Prévention des récurrences	69
3.5.10	Recommandations existantes internationales pour la prise en charge des épistaxis	69
▶	Italie	69
▶	Pays-Bas	70
▶	Royaume-Uni	70
▶	Etats-Unis	70
3.5.11	Propositions thérapeutiques pour la France	70
3.6	Prophylaxie au long cours	70
3.6.1	Indications	71
3.6.2	Schémas thérapeutiques	71
3.6.3	Efficacité de la prophylaxie	72
Annexe 1.	Recherche documentaire et sélection des articles.....	74
Annexe 2.	Liste des participants	75
Annexe 3.	Scores hémorragiques	77
▶	Score de Tosetto	77
▶	Score ISTH-BAT	78
▶	Score de Higham	79
Références bibliographiques	80

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRC	Centre de Ressources et de Compétence
CRMW	Centre de Référence de la Maladie de Willebrand
dDAVP	desmopressine
FVIII	facteur VIII
FVIII:C	dosage chromométrique du taux de facteur VIII
MW	Maladie de Willebrand
MHémo	Maladies rares : maladies Hémorragiques constitutionnelles
PK	Pharmacocinétique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
TCA	temps de céphaline avec activateur
VWF	Facteur von Willebrand
VWF:Ag	antigène du facteur Willebrand
VWF:Act	activité du facteur Willebrand
VWF:RCo	activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand
VWF:GPIbM	activité de liaison à un fragment de GPIb sans ristocétine
VWF:GPIbR	activité de liaison à un fragment de GPIb avec ristocétine
VWD-PN	VWD-Prophylaxis Network

Préambule

Le PNDS sur la maladie de Willebrand a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

La Maladie de Willebrand (MW) est une maladie hémorragique familiale décrite en 1926 par Erik von Willebrand, médecin finlandais, et qui est liée à un déficit en facteur Willebrand (VWF) entraînant un trouble de l'hémostase primaire et secondairement de la coagulation. L'expression clinique et biologique de la MW est variable selon les formes. Le trait commun à toutes celles-ci est l'existence d'un déficit constitutionnel quantitatif et/ou qualitatif en VWF. Une classification des différentes formes de la maladie existe pour orienter le diagnostic, le traitement et l'information génétique des patients. Si les anomalies biologiques isolées sont relativement fréquentes avec une prévalence de près de 1%, les formes symptomatiques de la MW sont plus rares (1 sur 10 000), touchant probablement moins de 10 000 patients en France (30 à 125 par million d'habitants). La prévalence de la MW de type 3, forme la plus sévère (autosomale récessive) a été estimée à 1 par million d'habitants. Alors que la transmission génétique autosomique prédit que les deux sexes sont atteints dans la même proportion, les formes symptomatiques sont plus fréquentes chez les femmes à cause du défi hémostatique que représentent les règles, la grossesse et l'accouchement. Dans le cadre des Plans Nationaux Maladies Rares, un Centre de Référence de la MW (CRMW) a été labellisé. Il est associé au Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH), et au Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP), au sein de la Filière de Santé Maladies Rares (FSMR) : Maladies Hémorragiques constitutionnelles (MHémo). Il comporte en 2018 un site coordonateur (Lille), deux sites constitutifs (Paris et Caen) et vingt-sept Centres de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC).

1 Diagnostic et évaluation initiale

1.1 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

1.1.1 Symptomatologie hémorragique

La symptomatologie hémorragique est hétérogène chez les patients porteurs d'une maladie de Willebrand (MW). Le facteur von Willebrand (VWF) est un acteur essentiel de l'hémostase primaire en interagissant avec les plaquettes et le vaisseau lésé. Il intervient aussi de façon importante dans la coagulation (transport et protection du facteur VIII (FVIII)). Les symptômes les plus fréquents sont essentiellement cutanéomuqueux : ecchymoses, épistaxis, gingivorragie, saignement paraissant prolongé aux plaies mineures, ménométrorragies. Ils sont le plus souvent de sévérité légère à modérée. La difficulté de pouvoir les associer à une MW vient du fait que ces symptômes peuvent se produire épisodiquement chez des sujets sains.

Dans des cas de symptomatologie plus sévère on relèvera des hémarthroses, des hématomes, des hémorragies du tractus gastro-intestinal ou du système nerveux, qui doivent faire rechercher une anomalie du VWF dans le bilan d'hémostase. Des complications hémorragiques péri ou post-opératoires peuvent également conduire au diagnostic (procédure invasive, gynéco-obstétricale ou avulsions dentaires).

Dans les déficits les plus sévères, la symptomatologie clinique débute souvent très tôt dans l'enfance : les hémarthroses et les hématomes musculaires apparaissent dès l'âge de la marche et des premières chutes, il peut y avoir des hématomes aux points d'injection vaccinale, voire des hémorragies intracrâniennes néonatales ou post-traumatiques pouvant engager le pronostic vital (cf. chapitre 3.1).

L'interrogatoire doit être exhaustif portant sur tous les antécédents personnels de toute procédure invasive, qu'elle présente un risque hémorragique faible ou élevé, le délai de survenue du saignement anormal, la nécessité ou non de transfusion de concentrés de

globules rouges. Chez les femmes, il faut pouvoir quantifier l'abondance des règles (cf. chapitre 3.2), leur retentissement au quotidien et hématologique par une anémie par carence martiale. Il est important aussi de les interroger sur d'éventuelles grossesses et accouchements à la recherche d'une hémorragie du postpartum immédiate ou retardée (cf. chapitre 3.3).

1.1.2 Score hémorragique

Il est utile d'établir un score hémorragique pour évaluer l'importance des événements hémorragiques sans pour autant avoir une valeur prédictive (conséquence de l'aspect hétérogène de la symptomatologie de la MW). Un des plus utilisés est le score de Tosetto (cf. annexe 3) qui pondère de -1 à 4 différents symptômes et actes chirurgicaux. Les avulsions de dents de sagesse y sont répertoriées. Le score de l'ISTH-BAT est également validé (cf. annexe 3), et comporte un item supplémentaire permettant d'évaluer certains symptômes particuliers, propres à la pédiatrie, tels la survenue d'un céphalématome en période néonatale, les hémorragies au cordon ombilical, mais aussi les circoncisions hémorragiques, et les hématomes aux points de ponction veineuse (cf. chapitre 1.4).

L'interrogatoire s'attachera également à connaître l'âge et le groupe sanguin du patient. En effet, les patients de groupe O ont des taux de facteurs Willebrand 25 à 35% inférieurs à ceux de groupe non O, et les taux de VWF augmentent avec l'âge.

Par ailleurs, il faut toujours penser à interroger le patient à la recherche de toute autre comorbidité et des différents traitements en cours, notamment les anticoagulants et agents antiplaquettaires et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de prise ponctuelle ou régulière.

Chez les femmes, l'abondance des règles est évaluée par le score de Higham (cf. annexe 3) : ce score évalue la durée des règles, le nombre de changes quotidiens, l'abondance de l'imprégnation du change et la présence de caillots. Un score supérieur à 100 correspond à une perte d'un volume de 80 ml de sang, définition de la ménorragie.

1.1.3 Dépistage familial avec antécédents familiaux connus

Point important, l'interrogatoire du patient doit relever les antécédents familiaux de toute anamnèse hémorragique. Ceci permet de dépister les cas familiaux.

De même, une fois le diagnostic de MW posé chez un patient, il convient d'initier une enquête familiale et un dépistage systématique des apparentés au 1er degré.

1.1.4 Diagnostic fortuit

Le diagnostic de MW peut aussi être fortuit, basé sur un bilan d'hémostase systématique perturbé. Cette situation est le cas des patients peu ou pas symptomatiques, ou encore très jeunes.

Références : (1–4)

1.2 Tests diagnostiques de premier niveau

Le diagnostic de MW repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques qui associe une symptomatologie hémorragique personnelle ainsi que familiale et une diminution du taux plasmatique de VWF. Le diagnostic biologique de MW repose sur la réalisation de 3 tests indissociables que sont les dosages du facteur VIII (FVIII:C), de l'activité et de l'antigène du facteur Willebrand (VWF:Act et VWF:Ag). Il doit être confirmé sur au moins 2 prélèvements distincts, réalisés au repos. Les ratios VWF:Act/VWF:Ag et FVIII:C/VWF:Ag doivent être calculés de manière systématique. L'ensemble de ces dosages est réalisable par un grand nombre de laboratoires. Un TCA normal n'exclut pas le diagnostic. La numération plaquettaire doit être systématiquement réalisée. La mesure du temps d'occlusion plaquettaire sur automate Platelet Function Analyser (PFA®) est parfois réalisée. Il est à noter que le temps de saignement n'est plus réalisé.

Le dosage du FVIII:C est réalisé par technique chromométrique et est exprimé en UI/dL ou en % (N = 50-150). Comme chez les sujets sains, le taux de FVIII:C est souvent proche de celui du VWF:Ag mais avec des valeurs un peu plus élevées. Le ratio FVIII:C/VWF:Ag est > 1 (Normale > 0,7) dans la plupart des MW sauf dans le type 2N où il est fréquemment $\leq 0,7$.

Le dosage de l'activité fonctionnelle du VWF mesure sa capacité à se fixer aux plaquettes (VWF:Act) et permet d'objectiver un déficit. Il est réalisé en présence de ristocétine par agrégométrie ou immunoluminescence (VWF:RCo) mais il existe également des variantes utilisant des fragments recombinants de GPIIb α avec (VWF:GPIIbR, HemosIL VWF Act®) ou sans ristocétine (VWF:GPIIbM, Innovance VWF Ac®). Ces techniques ont des caractéristiques différentes, des sensibilités et spécificités propres. La connaissance et l'analyse des discordances entre les différentes techniques relèvent du diagnostic spécialisé.

L'antigène du VWF (VWF:Ag) est dosé par différentes méthodes immunologiques, en turbidimétrie, luminescence, fluorescence ou ELISA. Les taux normaux de VWF varient de 50 à 150% et fluctuent en fonction de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. Leur interprétation se fait en prenant en compte le groupe sanguin ABO (les taux de VWF sont environ 25 à 35% inférieurs chez les sujets O par rapport aux sujets de groupe non O), l'âge (augmentation des taux de VWF avec l'âge) et de nombreux facteurs intercurrents comme le stress, l'inflammation et la grossesse qui en augmentent les taux. De fait, en cas de forte suspicion de MW, un bilan révélant des résultats normaux doit être répété. Le ratio VWF:Act/VWF:Ag permet d'orienter vers un déficit quantitatif (ratio > 0,7) ou qualitatif (ratio $\leq 0,7$) en VWF.

La mesure du temps d'occlusion plaquettaire sur automate Platelet Function Analyser (PFA®) évalue les interactions VWF-plaquettes en sang total dans un système automatisé. Il mesure le temps d'occlusion de l'orifice d'une membrane recouverte de collagène et d'agonistes plaquettaires (épinéphrine ou ADP) par le sang total aspiré par un microcapillaire. Ce test est très sensible aux variations du VWF et est donc prolongé dans toutes les formes de MW à l'exception du type 2N qui ne présente qu'un déficit en FVIII non détecté par cette technique. Néanmoins ce test ne fait pas partie des examens nécessaires au diagnostic positif de la MW.

Le test RIPA (Ristocetin Induced Platelet Aggregation) permet de mettre en évidence une agrégation plaquettaire paradoxale à des concentrations faibles de ristocétine < 0,8 mg/mL, caractéristique de la MW de type 2B (et de la maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD)) et qui correspond à une hyperaffinité du VWF pour la GPIIb α plaquettaire. Ce test est réalisé sur du plasma riche en plaquettes (PRP), à l'occasion du prélèvement de confirmation, ou en première intention devant une thrombopénie.

L'ensemble de ces tests constitue les analyses de première ligne qui permettent de dépister une MW. Le typage précis de la MW fait appel à des analyses phénotypiques de seconde ligne plus spécialisées et moléculaires.

En conclusion, toute anomalie des tests de première ligne (VWF:Act et/ou VWF:Ag < 50 UI/dL¹, VWF:Act /VWF:Ag $\leq 0,7$ ou FVIII:C/VWF:Ag $\leq 0,7$) peut évoquer une MW et doit faire orienter le patient vers une consultation avec le médecin du CRC-MHC afin de confirmer et typer précisément la MW. A l'inverse, des tests de première ligne normaux (VWF:Act et/ou VWF:Ag ≥ 50 UI/dL, VWF:Act /VWF:Ag > 0,7 ou FVIII:C/VWF:Ag > 0,7) associés à une numération plaquettaire normale, en l'absence de symptomatologie hémorragique personnelle ou familiale, permettent d'éliminer le diagnostic.

¹ 1 UI/dL = 1%

Références : (5–14)

1.3 Evaluation du type / Diagnostic différentiel/ Diagnostic moléculaire

Le typage exact d'une MW est nécessaire à une prise en charge thérapeutique optimale du patient. Il permet aussi une enquête familiale plus aisée et un conseil génétique conduisant éventuellement à un diagnostic prénatal (y compris le diagnostic préimplantatoire) dans les formes sévères, notamment le type 3. Cette caractérisation formelle est possible grâce à des tests biologiques spécialisés et à une étude moléculaire du gène *VWF*, mais nécessite un savoir-faire et une expertise importants.

Il existe des déficits quantitatifs partiels (type 1) ou complets (type 3) en VWF. Les déficits qualitatifs (type 2) sont définis par un ratio $VWF:Act/VWF:Ag \leq 0,7$ (types 2A, 2M, 2B) ou $FVIII:C/VWF:Ag \leq 0,7$ (type 2N). Le type 2A correspond à un défaut de liaison du VWF aux plaquettes par perte des multimères de plus haut poids moléculaire (HPM) du VWF. Dans le type 2M, il existe également un défaut de liaison du VWF aux plaquettes ou au collagène, non lié à la perte des multimères HPM (multimérisation du VWF (sub)normale). Le type 2B correspond à une hyperaffinité du VWF pour la GPIIb α plaquettaire. Dans le type 2N, il existe un défaut de liaison du VWF au FVIII.

Les tests phénotypiques de seconde intention sont à entreprendre en présence d'un rapport $VWF:Act/VWF:Ag \leq 0,7$, un rapport $FVIII:C/VWF:Ag \leq 0,7$, un test RIPA positif à une concentration de ristocétine $< 0,8\text{mg/mL}$ ou un taux de $VWF:Act$ et/ou de $VWF:Ag < 30$ UI/dL.

Le test RIPA (Ristocetin Induced Platelet Aggregation) permet de mettre en évidence une agrégation plaquettaire paradoxale à des concentrations faibles de ristocétine $< 0,8\text{mg/mL}$, caractéristique de la MW de type 2B (et de la maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD)) et qui correspond à une hyperaffinité du VWF pour la GPIIb α plaquettaire dans le cas de la MW de type 2B ou à une augmentation de l'affinité de la GPIb plaquettaire pour le VWF dans le cas du PT-VWD. Ce test est réalisé sur du plasma riche en plaquettes (PRP), à l'occasion du prélèvement de confirmation, ou en première intention devant une thrombopénie.

L'analyse de la capacité du VWF à se fixer au collagène ($VWF:CB$) est une autre mesure de l'activité du VWF qui dépend principalement du degré de multimérisation du VWF mais aussi des domaines spécifiques de liaison du VWF aux collagènes. Le dosage $VWF:CB$ est effectué le plus souvent en test ELISA, avec un seuil de quantification plus bas (1 UI/dL) par rapport au dosage $VWF:Act$. Le ratio $VWF:CB/VWF:Ag$ est en général similaire au ratio $VWF:Act/VWF:Ag$ à l'exception de certains types 2M (variants collagène) qui sont caractérisés par une anomalie moléculaire au sein même des sites de liaison du VWF aux collagènes (sans défaut de multimères de HPM du VWF) ; dans ce cas le ratio $VWF:CB/VWF:Ag$ est $\leq 0,7$ alors que le ratio $VWF:Act/VWF:Ag$ est subnormal.

L'étude de la répartition des multimères du VWF plasmatique permet d'objectiver en électrophorèse les anomalies de multimérisation dépitées par les tests fonctionnels de mesure du VWF puisque ce sont les multimères de plus HPM qui supportent l'essentiel de l'activité biologique du VWF pour ce qui concerne l'adhésion des plaquettes à la paroi du vaisseau. Une diminution des multimères de HPM est le plus souvent mise en évidence dans les types 2A et 2B alors que le profil multimérique est normal ou subnormal dans le type 2M.

Le test de liaison du VWF à la GPIIb α recombinante est réalisé devant tout test RIPA positif à des concentrations de ristocétine $< 0,8\text{mg/ml}$, pour permettre le diagnostic différentiel entre la MW 2B (hyperaffinité du VWF pour la GPIIb α plaquettaire) et la maladie de pseudo-

Willebrand plaquettaire (PT-VWD) (thrombopathie avec hyperaffinité de la GPIIb plaquettaire pour le VWF).

Le dosage du propeptide du VWF (VWFpp) est réalisé en cas de suspicion de MW type 1 liée à une clairance accélérée du VWF. Un ratio VWFpp/VWF:Ag > 3 témoigne d'une clairance accélérée du VWF.

La capacité du VWF à fixer le FVIII (VWF:FVIII) est mesurée en cas de ratio FVIII:C/VWF:Ag \leq 0,7. Ce test phénotypique permet le diagnostic différentiel entre la MW de type 2N et l'hémophilie A modérée ou mineure (ou un statut de conductrice d'hémophilie A). La liaison au FVIII est ainsi très diminuée voire nulle en cas de MW de type 2N alors qu'elle est normale (ou peu diminuée) en cas d'hémophilie A. Une diminution modérée de la liaison du VWF au FVIII n'explique en effet pas une diminution isolée du FVIII:C (FVIII:C/VWF:Ag \leq 0.7). Dans cette situation il faut suspecter plutôt une hémophilie A ou un statut de conductrice d'hémophilie A.

L'étude génétique du gène *VWF* est réalisée quand les taux d'antigène Willebrand sont inférieurs à 30 UI/dL, qu'un ratio VWF:Act/VWF:Ag est \leq 0.7 ou que des anomalies telles qu'une agrégation plaquettaire paradoxale aux faibles concentrations de ristocétine ou un défaut de liaison du VWF au facteur VIII sont objectivés.

L'analyse moléculaire permet d'établir une corrélation entre le phénotype de la maladie et le génotype. De plus, certaines caractérisations biologiques sont difficiles, notamment pour les types 2B dont le diagnostic différentiel est la maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD) (thrombopathie liée à une anomalie qualitative de la GPIIb plaquettaire) : dans ce cas, le recours à l'étude en biologie moléculaire permet de confirmer un diagnostic. L'analyse moléculaire du gène *VWF* permet d'identifier de manière formelle l'anomalie causale. L'étude du gène *VWF* est délicate de par sa grande taille, sa séquence très polymorphique et l'homologie forte avec le pseudogène *VWFP1*. Le séquençage conventionnel ciblé de quelques exons par technique de Sanger, onéreux et chronophage, est de plus en plus souvent remplacé par le *Next Generation Sequencing* (NGS) à haut débit sur puce, plus économique et plus rapide. Les grands remaniements du gène, tel que délétion ou duplication d'un ou plusieurs exons, sont souvent étudiés par *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). Des études indirectes par analyse de marqueurs microsatellites et *Variable Number of Tandem Repeat* (VNTR) sont réalisables pour le diagnostic prénatal.

Parmi les diagnostics différentiels, le syndrome de Willebrand acquis doit être évoqué lorsque la symptomatologie hémorragique semble d'installation récente et contraste avec l'absence d'antécédents personnels du même type sur une longue période antérieure. Cette situation doit faire rechercher une pathologie sous-jacente :

- cardiovasculaire (anomalie de flux au cours des sténoses aortiques, des assistances circulatoires, des ECMO...entraînant une perte des multimères de haut PM)
- hématologique (MGUS, TE, lymphome, par adsorption et/ou présence d'anticorps anti-VWF)
- contexte auto-immun (présence d'anticorps anti-VWF)

La synthèse du facteur VWF dans les mégacaryocytes et les cellules endothéliales est normale ainsi que sa libération. Le taux de VWF:Ag et/ou VWF:Act diminués peut être la conséquence de différents mécanismes comme la clairance accélérée du VWF lié à des anticorps spécifiques ou non spécifiques, l'adsorption du VWF aux cellules malignes ou la perte des multimères de HPM lors d'anomalies de flux.

Le dosage du propeptide du VWF, le dosage d'anticorps anti-VWF (par technique ELISA ou par tests de neutralisation) et l'étude des multimères du VWF permettront de définir le caractère acquis de la MW chez un patient présentant des taux bas de VWF:Ag et/ou VWF:Act et un syndrome hémorragique d'apparition récente.

L'hémophilie A modérée ou mineure (ou un statut de conductrice d'hémophilie A) doit être évoquée devant toute diminution du ratio FVIII:C/VWF:Ag (\leq 0.7). Le test de liaison du facteur

VIII au VWF (VWF:FVIIIIB), normale (ou peu diminuée) dans l'hémophilie A, permettra de faire le diagnostic différentiel avec la MW de type 2N (liaison très diminuée).

La maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire (PT-VWD), où il existe une augmentation de l'affinité de la GPIb pour le VWF, se présente comme une MW de type 2B : test RIPA positif, profil multimérique variable (HPM diminués ou non). Le test de liaison du VWF à la GPIba recombinante permet d'évoquer le diagnostic lorsque cette liaison est normale. Dans ce cas, l'étude du gène de la Gplb peut mettre en évidence une mutation gain de fonction, alors que l'étude du gène VWF ne retrouve pas d'anomalie.

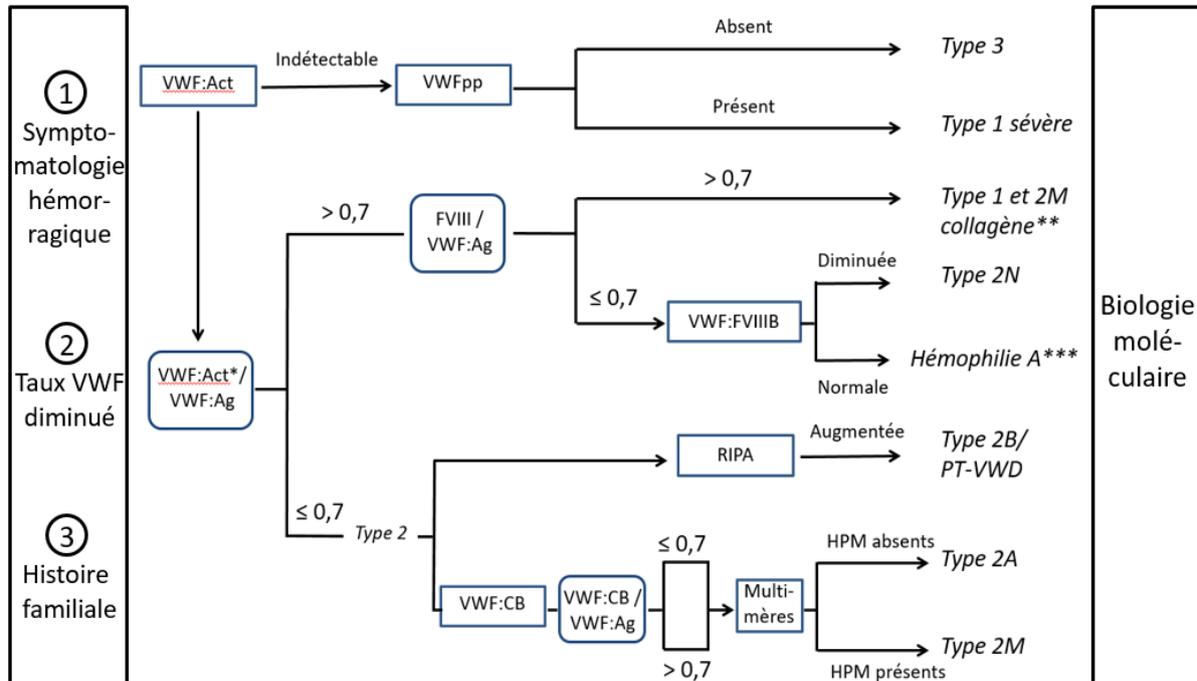


Figure 1 Arbre décisionnel du diagnostic biologique de la MW (adaptation d'après De Jong A, *J Thromb Haemost* 2016; 14:449-460). L'hypothèse d'une MW constitutionnelle repose sur l'existence d'une symptomatologie hémorragique, de taux de VWF diminués et d'antécédents familiaux. Le diagnostic de première ligne repose sur les dosages des FVIII:C, VWF:Act (*comme les activités VWF:RCo, VWF:GPIbR ou VWF:GPIbM) et du VWF:Ag. Le diagnostic de confirmation repose sur la réalisation des VWFpp, VWF:FVIIIIB, RIPA, VWF:CB et multimères. L'étude du gène VWF en biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic. **Dans le sous-type 2M collagène, le ratio VWF:RCo/VWF:Ag >0,7 et VWF:CB/VWF:Ag <0,7 avec des multimères de HPM présents. *** Hémophilie A modérée ou mineure.

Références : (5–14)

1.4 Evaluation de la sévérité et du pronostic

La MW se caractérise par une grande hétérogénéité biologique, clinique et thérapeutique. Son expression peut varier entre des formes peu voire pas symptomatiques dans la vie quotidienne et des formes associées à une symptomatologie hémorragique extrêmement sévère. L'évaluation du degré de sévérité de la MW peut ainsi se faire dans des circonstances variées : découverte fortuite de la MW lors d'une évaluation préopératoire, dépistage de la maladie en cas d'antécédents familiaux, exploration d'un syndrome hémorragique clinique plus ou moins sévère.

Par ailleurs les taux de VWF varient dans des limites très larges dans la population normale (50 à 200 UI/dL). La découverte d'un taux très modérément abaissé de VWF n'implique pas

que l'on retienne d'emblée le diagnostic de MW. En effet, la présence d'un déficit modéré en VWF (30 à 50 UI/dL) peut être retrouvée de façon isolée, sans antécédents personnels ou familiaux hémorragiques, particulièrement chez les sujets de groupe O. Une consultation avec le médecin du CRC-MHC permettra de statuer sur le diagnostic de MW et de fixer les éventuelles modalités de prise en charge. Chez ces patients le recours à la desmopressine ne sera pas systématique. Classiquement le diagnostic de MW est évoqué en cas de la présence simultanée d'un déficit authentifié en VWF, d'un syndrome hémorragique et d'antécédents familiaux.

L'appréciation du syndrome hémorragique se fonde sur l'existence d'un ensemble de manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses spontanées (ou après traumatisme minime) et de saignements survenus lors d'une procédure invasive. Il faut aussi en apprécier la fréquence, ses conséquences (hospitalisations, transfusions...) et le retentissement sur la qualité de vie. L'évaluation systématique de la sévérité du syndrome hémorragique peut se faire au moyen de questionnaires standardisés permettant d'établir un score hémorragique. De tels questionnaires ont été développés et validés pour la MW (Annexe 3, scores hémorragiques de Tosetto et ISTH-BAT (3,15)). Ces questionnaires incluent de 12 à 14 symptômes scorés de -1 (ou 0) à +4. Les scores supérieurs à 3-4 chez l'homme, 5-6 chez la femme, 2-3 chez l'enfant attestent d'un syndrome hémorragique significatif. Un score hémorragique élevé peut faciliter le diagnostic (16), le descriptif (15) et revêtir un intérêt pronostique (17).

La MW de type 3 constitue la forme la plus sévère et comporte des problématiques spécifiques :

- une fréquence élevée d'hémarthroses et/ou d'hématomes profonds liée à l'importance du déficit en FVIII:C (habituellement 1 à 5 UI/dL). Les hémarthroses apparaissent dès l'enfance et leur répétition au sein d'une même articulation expose au développement précoce d'une arthropathie sévère mono ou poly-articulaire semblable à celle observée dans les formes sévères d'hémophilie,
- une sévérité particulière de l'ensemble des manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses,
- le risque d'allo-immunisation anti-VWF suite à un traitement substitutif par concentrés de VWF. Cette allo-immunisation qui survient dans 5 à 10% des cas rend le traitement substitutif inefficace et peut s'accompagner de manifestations anaphylactiques sévères (18).

L'expression clinique dans les MW de types 1 et 2 est beaucoup plus hétérogène selon l'intensité du déficit et l'anomalie fonctionnelle de la molécule. Il n'existe en effet pas toujours de corrélation entre l'intensité du déficit biologique en VWF et/ ou en FVIII:C (du moins exploré par les tests de routine) et le risque d'hémorragies cutanéomuqueuses.

Certaines particularités méritent cependant d'être mentionnées :

- les hémorragies digestives (cf. chapitre 3.4) concernent plus particulièrement certains types de MW caractérisés par une absence des formes les plus multimérisées de VWF (types 2A, 2B et 3 de MW). Ce risque est présent dès l'enfance dans le type 3 et augmente avec l'âge dans les types 2A et 2B. Elles surviennent typiquement sur des lésions d'angiodysplasies digestives le plus souvent localisées dans l'intestin grêle, expliquant le manque de sensibilité des techniques d'endoscopie conventionnelle. Leur identification nécessite souvent une exploration endoscopique de l'intestin grêle par vidéocapsule. Leur prise en charge est difficile car ces lésions ne sont pas toujours accessibles à un traitement endoscopique et la prophylaxie par concentrés de VWF ne semble pas toujours efficace (19–21),
- certaines formes de MW 2B peuvent également être associées à une thrombopénie (22) et/ou à une thrombopathie (23) susceptibles d'aggraver le phénotype hémorragique. La thrombopénie peut être absente à l'état basal et se révéler uniquement dans certaines situations de « stress » ou d'inflammation (comme la période néonatale (24), la fin de grossesse ou en contexte chirurgical (25)).

Selon l'appréciation de la gravité de la symptomatologie hémorragique, il conviendra de définir le type de stratégie thérapeutique à mettre en place :

- utilisation préférentielle des moyens d'hémostase locale ou adjuvants locaux ou par voie générale (ex : acide tranexamique),
- prévention du risque hémorragique en cas de procédure invasive par les moyens appropriés (desmopressine, traitement substitutif),
- traitement des manifestations hémorragiques spontanées dépassant le cadre des moyens d'hémostase locale par la desmopressine ou le traitement substitutif
- prévention des manifestations hémorragiques récurrentes et sévères type épistaxis, hémorragies digestives, hémarthroses... par un traitement substitutif régulier (prophylaxie).

1.5 Evaluation de la réponse à la desmopressine et contre-indications

1.5.1 Présentation

Présentation des deux spécialités médicales utilisées pour l'hémostase dont le principe actif est la desmopressine (1-déamino-8D- arginine vasopressine ou dDAVP) et distribuées en France

Nom	Laboratoire	Présentation	Conditionnement	Prise en charge
Minirin®	Ferring SAS	Solution injectable (IV) à 4 µg/ml	Ampoule 1 ml Boîte de 10	Liste II (collectivités) 1 ampoule : 8 €
Octim® Spray Nasal	Ferring SAS	Solution pour pulvérisation nasale à 150 µg /dose	Flacon de 2,5 ml 25 doses	Liste 1, remboursé à 65% 1 flacon : 269,62 €

1.5.2 Mécanisme d'action

Classe thérapeutique : analogue synthétique de l'hormone anti diurétique, imposant une restriction hydrique pendant le traitement et jusqu'à 24 heures après la dernière injection, avec surveillance quotidienne de la natrémie en cas d'injections répétées.

Effets sur les récepteurs membranaires V1 : aucun (pas de vasoconstriction, d'hypertension, de contractions utérines, de douleurs abdominales) (1,26).

Effets sur les récepteurs membranaires V2 : propriétés antidiurétiques, effet vasodilatateur, activation de l'AMP cyclique (AMP-c) provoquant la sortie du VWF stocké dans les corpuscules de Weibel Palade des cellules endothéliales, et l'augmentation du taux plasmatique de FVIII:C (mécanisme pas complètement élucidé) (1,26).

Variation des taux plasmatiques de VWF et de FVIII: VWF x 2 à 3,5 et FVIII x 2,5 à 5 (1,26).

Délai d'action entre la fin de l'injection et le pic de VWF et de FVIII : 30 à 60 minutes (1,26).

Demi-vie du VWF et du FVIII après injection de desmopressine : 8-10h chez les sujets normaux. La demi-vie du FVIII est en revanche réduite jusqu'à 2h chez certains type 2N du fait du défaut de liaison du FVIII au VWF endogène du patient, entraînant une clairance rapide du FVIII non lié (1,26).

Tachyphylaxie : Lorsque les injections sont répétées sur une courte période, l'effet de la desmopressine s'épuise de par la réduction des stocks de VWF mobilisables. Chez 15 patients atteints de MW type 1 recevant 4 injections successives espacées de 24 heures une diminution de l'amplitude du pic mesuré après la 2^{ème} injection de 30% par rapport à celle mesurée après la 1^{ère} injection a été mise en évidence (26,27).

Chez l'enfant de moins de 2 ans : réponse incertaine (28), à éviter en raison des risques de convulsions du fait de la difficulté de respecter une restriction hydrique.

1.5.3 Test thérapeutique et interprétation

Pourquoi tester la réponse à la desmopressine : La réponse à la desmopressine est reproductible pour un même individu. Chez plus de 80% des personnes testées à au moins 1 mois d'intervalle, il y a moins de 20% de variation de la réponse mesurée au pic (29). L'interprétation du test doit être faite par le médecin du CRC-MHC.

Cependant, la réponse à la desmopressine est variable d'un individu à l'autre. Il est donc préférable de réaliser un test thérapeutique à la desmopressine avant la première utilisation clinique, en pratique après la connaissance du diagnostic. Ce test doit être réalisé à distance de son utilisation pour encadrer une procédure invasive programmée, car même si la réponse est bonne, l'effet de l'injection préopératoire sera moindre si elle est proche de l'injection test (voir plus haut). Habituellement un minimum de 7 jours est conseillé.

Voie d'administration et posologie : desmopressine IV 0.2 à 0.3 µg/kg dans 50 mL de sérum salé isotonique sur 30 minutes, la réponse par voie intranasale étant moins reproductible.

Modalités d'injection : patient allongé. Restriction hydrique pendant les 24 heures qui suivent l'injection : 750 ml/j chez l'adulte, 20 ml/kg/j chez l'enfant, avec surveillance quotidienne de la natrémie.

Temps des mesures : au minimum avant injection puis 30 min, 1h, 2h et 4h (éventuellement 6h) après la fin de l'injection afin d'évaluer à la fois la réponse au pic et la vitesse de décroissance des activités (clairance accélérée du VWF dans certains variants (30), et du FVIII dans le type 2N).

Dosages réalisés : FVIII:C, VWF:Ag, VWF:Act et numération plaquettaire. La mesure du temps d'occlusion (PFA®) peut être réalisée uniquement avant injection puis 2 heures après. Selon les caractéristiques des patients on peut aussi ajouter le dosage du VWF:CB.

Critères de réponse à la desmopressine (26–28,31)

	Moment de l'interprétation	Interprétation	VWF:Act et FVIII:C	Coefficient de multiplication des taux de base
Castaman (2008)	Au pic	Réponse complète Réponse partielle Pas de réponse	≥ 50 UI/dL < 50 UI/dL < 50 UI/dL	- 3 fois < 3 fois
Revel-Vilk (2003)	Au pic	Bonne réponse Mauvaise réponse	≥ 30 UI/dL < 30 UI/dL	2 fois -
Federici (2004)	2 heures après la fin de l'injection	Bonne réponse Mauvaise réponse	≥ 30 UI/dL < 30 UI/dL	3 fois -
CRMW	2 heures après la fin de l'injection	Réponse complète Réponse partielle Pas de réponse	≥ 50 UI/dL < 50 UI/dL < 50 UI/dL	- 3 fois < 3 fois

La normalisation du temps d'occlusion constitue un excellent critère de réponse à la desmopressine et permet une évaluation rapide (32).

1.5.4 Indications/ contre-indications

► Indications à effectuer un test à la desmopressine selon le type de MW

- **Type 1 :** bonne réponse dans 27 à 83% des cas selon les critères d'interprétation, l'âge des sujets, la sévérité du déficit (27,28,31)
- **Type 2A, 2M, 2N :** réponse variable, à évaluer au cas par cas (33,34) ; une étude prospective portant sur 40 cas sévères de MW (15 types 2A, 21 types 2M, 4 types 2N) retrouvait une bonne réponse dans 7%, 14% et 75% des cas respectivement (27).
- **Type 3 :** réponse systématiquement mauvaise, test inutile (1,12)

- **Type 2B** : classiquement contre indiqué car susceptible de provoquer l'apparition (ou l'aggravation) d'une thrombopénie transitoire. Cependant certaines mutations de type 2B (P1266L, P1266Q, R1308L, R1308C) ne sont jamais associées à une thrombopénie. Il paraît donc possible de réaliser chez ces patients une épreuve thérapeutique à la desmopressine (en suivant la numération plaquettaire) après avis du médecin spécialisé qui suit le patient et qui a connaissance de son génotype, et sous surveillance hospitalière. Selon les résultats de cette épreuve on pourra envisager d'utiliser la desmopressine dans certaines circonstances cliniques sur avis du médecin spécialiste (1,12,35).

► **Effets indésirables**

Flush facial, variations tensionnelles, céphalées, crampes intestinales. Rétention hydrique et hyponatrémie surtout chez l'adulte en cas d'injections répétées ou chez le jeune enfant, avec risque de crises convulsives surtout chez le jeune enfant, imposant une restriction hydrique (1,12,26,36).

► **Contre-indications**

Il est préférable de ne pas utiliser la desmopressine avant l'âge de 2 ans en raison de son efficacité incertaine et de la difficulté de réaliser la restriction hydrique dans cette population. Des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés lors de l'utilisation de desmopressine chez des patients atteints d'hémophilie A mineure, et une grande prudence s'impose donc en cas de facteurs de risque (FDR) cardio-vasculaires, et chez les sujets âgés. De plus, son usage n'est pas recommandé pour encadrer les procédures invasives cérébrales, oculaires et coronaires (1,26). Elle ne traverse pas la barrière foeto-placentaire et peut théoriquement être utilisée chez la femme enceinte mais les expériences rapportées demeurent limitées (1,12,37,38), et l'indication chez la femme enceinte ne figure pas dans le RCP.

1.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic est réalisée par le médecin spécialiste de l'hémostase et idéalement en binôme avec l'infirmier du Centre de ressources et de Compétence. Cette consultation « d'annonce » constitue la première étape du bilan éducatif partagé et apportera au patient les premières informations essentielles relatives à sa pathologie, son mode de transmission, les implications concernant sa vie quotidienne et la conduite à tenir en cas de manifestations hémorragiques, de geste invasif ou de projet de grossesse. Le médecin spécialiste remet au patient une Carte de Soins et d'Urgence du Ministère de la santé et des Solidarités, à présenter aux professionnels de santé amenés à le prendre en charge, et comportant des informations sur la maladie, les traitements à utiliser, ainsi que les numéros à joindre en cas d'urgence. Les patients présentant des formes sévères se verront remettre un carnet de suivi dans lequel doivent être consignés les dates et heures des injections de concentrés en VWF et en FVIII, la raison du traitement, les noms des produits injectés et numéros de lots (étiquettes figurant sur les produits à coller dans le carnet). La première demande d'exonération du ticket modérateur est faite à cette occasion par le médecin spécialiste de l'hémostase. Le médecin transmet également au patient les coordonnées de l'association Française des Hémophiles (AFH).

L'annonce diagnostique, l'information du patient et de sa famille se font le plus souvent en plusieurs consultations afin de répondre au mieux aux interrogations et il est possible d'avoir recours à la participation ou la rencontre du « patient ressource ou patient expert », patient ayant validé (arrêté du 14 janvier 2015) des compétences (arrêté du 2 août 2010 modifié relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient) dans le cadre d'une formation avec l'association Française des Hémophiles, de la MW et des pathologies plaquettaires.

Comme toute maladie génétique, la MW est soumise aux lois encadrant la consultation médicale du point de vue :

- de l'information donnée sur la pathologie (risques, conséquences, prévention, thérapeutique),
- du recueil du consentement éclairé du patient et de l'attestation de consultation nécessaires à une demande d'analyse moléculaire du gène VWF,
- de l'annonce du résultat et de sa prise en charge au patient et aux correspondants médicaux que le patient aura indiqué,
- de l'étude de sa famille afin d'informer les personnes susceptibles d'avoir hérité de la mutation de présenter un risque hémorragique.

Les MW de type 1, 2A, 2B ou 2M sont le plus souvent de transmission autosomique dominante. Un parent atteint a 50% de risque de transmettre la maladie à chacun de ses enfants. La pénétrance est parfois incomplète. La MW de type 2N est de transmission autosomique récessive. Le risque de transmission pour un couple portant chacun l'anomalie à l'état hétérozygote est de 25% à chaque grossesse.

La MW de type 3 est de transmission autosomique récessive, le risque de transmission de la maladie est de 25% à chaque grossesse pour un couple dont chacun des parents est porteur hétérozygote de l'anomalie génétique. Cette information est donnée en consultation dès qu'un diagnostic est posé chez un patient. Ceci permet d'initier le dépistage familial des apparentés pour les formes les plus sévères.

1.7 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique concernant le mode de transmission de la MW fait partie intégrante de la consultation spécialisée d'hémostase. Par ailleurs une consultation en génétique clinique peut être proposée aux formes les plus sévères, en particulier les types 3. Dans ces cas, l'accès au diagnostic préimplantatoire ou à une interruption médicale de grossesse en cas de fœtus atteint est possible pour les couples qui le désirent.

Lorsqu'un couple souhaite ce type de prise en charge, une consultation de conseil génétique et une discussion collégiale en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) sont nécessaires. Sur le plan génétique, une étude en biologie moléculaire du cas index et de ses deux parents est indispensable afin d'identifier les mutations responsables de la MW, et de confirmer leur ségrégation au sein de la famille nucléaire.

Le diagnostic prénatal proposé dans les formes sévères (MW de type 3) est réalisé de préférence précocement dans la grossesse, il s'agit d'une biopsie de trophoblaste (encore nommée prélèvement de villosités choriales), réalisée à partir de 12 semaines d'aménorrhée. Une amniocentèse est également réalisable après 16 semaines d'aménorrhée. L'interruption médicale de grossesse est possible quel que soit le terme, après confirmation de l'atteinte du fœtus et proposition validée par le CPDPN.

La correction de l'hémostase de la patiente doit être organisée au préalable des gestes invasifs (ponction d'ovocytes, biopsie de trophoblaste ou amniocentèse) pour limiter le risque de complication hémorragique.

Références : (1,6,10,12,39,40)

2 Prise en charge thérapeutique

2.1 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique² et autre)

2.1.1 Outils thérapeutiques

Selon le type de déficit en VWF et d'évènement clinique, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MW est extrêmement variable allant de l'abstention thérapeutique à la mise en œuvre de traitements lourds et complexes. Il est important de bien connaître les caractéristiques de l'arsenal thérapeutique disponible pour ces patients. Dans tous les cas, la prescription de médicaments adjuvants doit être discutée en fonction de la situation clinique. Lorsqu'il est décidé de mettre en œuvre un traitement spécifique visant à corriger le déficit en VWF et/ou en FVIII, il existe deux possibilités thérapeutiques majeures : la desmopressine d'une part (visant à mobiliser le VWF endogène), les concentrés de Willebrand d'autre part (apport exogène de VWF).

► Traitements adjuvants (tableau 1)

L'acide tranexamique

L'acide tranexamique inhibe l'activité fibrinolytique de la plasmine. Il renforce la stabilité du caillot ce qui peut avoir un intérêt pour prévenir ou traiter les manifestations hémorragiques

Tableau 1 : Médicaments ou dispositifs médicaux susceptibles d'être utilisés dans le traitement des manifestations hémorragiques dans la MW

Nom	Principe actif	Laboratoire	Présentation	Conditionnement	Prise en charge
Exacyl®	Acide tranexamique	Sanofi Aventis	Comprimés	500 mg	Liste 1, remboursé 65%
			Solution buvable (10 ml)	1g	Liste 1, remboursé 65%
			Solution injectable (5ml)	500 mg	Liste 1, remboursé 65%
Spotof®	Acide tranexamique	CCD	Comprimés	500 mg	Liste 1, remboursé 65%
			Solution buvable (10ml)	1g	Liste 1, remboursé 65%
Coalgan®	Alginate de calcium	Brothier	Mèche stérile	5 sachets	Dispositif, classe IIb, remboursé LPPR
Algosteril®	Alginate de calcium	Brothier	Compresse stérile 5 x 5 cm 10 x 10 cm 10 x 20 cm	10 compresses	Dispositif, classe III, remboursé LPPR
Pommade HEC®	Phénazone, acide tannique, hamamelis	Chauvin	Pommade	Tube de 25g	Non remboursé
Hemoclar®	Polyester sulfurique de pentosane	Sanofi-Aventis	Pommade 0.5%	Tube de 30 g	Non remboursé
Arnican®	Extrait d'arnica	Cooper (Coopération Pharmaceutique Française)	Pommade 4%	Tube de 50g	Non remboursé
Arnica Boiron®	Arnica montana	Boiron	Pommade	Tube de 20 g	Remboursé 30%

localisées aux tissus riches en activité fibrinolytique c'est-à-dire principalement les muqueuses : sphère ORL et buccale (épistaxis, adénoïdectomie, amygdalectomie, chirurgie buccodentaire), ménorragies. L'acide tranexamique est utilisable dans deux spécialités tout à fait comparables, l'Exacyl® et le Spotof®. La posologie orale est variable selon l'âge, de 2 à 4 g par 24 heures chez l'adulte, ou 20 mg/kg/j chez l'enfant à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises. Les doses doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche durant 2-3 minutes est préférable, puis en avalant le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement, notamment chez le tout petit enfant. Ce médicament est habituellement bien toléré mais on peut rarement observer des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée). Une augmentation du risque thrombotique longtemps suspectée dans les premières études n'a pas été confirmée par les larges séries et les méta-analyses les plus récentes, notamment dans les populations à risque (pontage coronaire et chirurgie prothétique du membre inférieur). Il n'y a pas de contre-indication absolue en dehors des antécédents de convulsions, qui concernent principalement les fortes doses utilisées par exemple en chirurgie cardiaque. Des précautions sont à prendre en cas d'hématurie, comme c'est le cas avec tous les traitements hémostatiques (risque obstructif des voies excrétrices) (41,42). La déclaration de cas consécutifs d'insuffisance rénale aiguë chez des patientes présentant une pré-éclampsie (43) a conduit l'ANSM à une mise en garde sur l'utilisation de l'acide tranexamique à des doses supérieures à 2 grammes par injection en raison d'un risque potentiellement accru d'atteinte rénale aiguë, notamment de type nécrose corticale, chez des patientes traitées pour une hémorragie du post-partum.

Les hémostatiques d'appoint

En cas d'épistaxis les tampons imbibés d'alginate de calcium (type Coalgan® ou Algosteril®) ou la pommade HEC® peuvent être conseillés en première intention. Dans les cas plus difficiles l'utilisation de mèches résorbables à base de cellulose oxydée est possible en milieu hospitalier (cf. chapitres 3.5). Les plaies superficielles peuvent aussi être traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium (Algosteril®). Les ecchymoses peuvent éventuellement être atténuées par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica. La plupart de ces dispositifs ne sont toutefois pas remboursés, en dehors de la crème Arnica 4% Boiron® « non substituable » qui est remboursée par la sécurité Sociale. L'utilisation de dispositifs de cryothérapie est essentielle après un traumatisme et dans la gestion de la douleur.

Le traitement des carences en fer

Les différentes recommandations publiées préconisent la mise en place d'une supplémentation martiale en cas de carence, définie par une ferritinémie abaissée, ou un coefficient de saturation de la transferrine diminué notamment dans les situations où la ferritine peut être faussement normale, comme en cas de syndrome inflammatoire ou d'insuffisance rénale chronique. Différents seuils de ferritinémie sont proposés selon les recommandations et les situations cliniques. Celles concernant l'anémie périopératoire, les enfants et les adultes sains sont résumées dans le tableau 2 (44).

Tableau 2 : Seuils de ferritinémie proposés dans la littérature pour définir une carence martiale

Organisation professionnelle	Origine	Année	Contexte	Ferritine, µg/L	CST, %
NATA	Américaine	2011	Anémie préopératoire Carence martiale Carence martiale fonctionnelle ou Insuffisant rénal	<30 30-100	<20 <20
ESA	Européenne	2013	Saignement périopératoire sévère Adulte sain Maladie chronique, inflammation	<30 30-100	
BCG	Britannique	2010	Enfant de 0 à 3 ans	<12	

AAP	Américaine	2010		<10	
CPSP	Canadienne	2011		<10	
AAFP	Américaine	2007	Adulte sain	<45	
BCG	Britannique	2010	Carence martiale Carence martiale probable Carence martiale possible Carence martiale peu probable	<15 15-50 50-100 >100	
GESA	Australienne	2011	Adulte sain	<15	
BCSH	Britannique	2013	Adulte sain	<12	<20

En première intention on privilégiera la voie orale. La posologie varie entre 100 à 200 mg par jour per os chez l'adulte, selon les besoins. Le traitement, en une ou plusieurs prises par jour à jeun pour en améliorer l'absorption ou au moment des repas pour en améliorer la tolérance, doit être prescrit pour une durée de 3 à 6 mois en fonction de l'importance de la carence et jusqu'à correction de l'hémogramme et de la ferritinémie, en informant le patient des effets indésirables pouvant conduire à une mauvaise observance (nausées, troubles du transit, coloration noire des selles...). En cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité du fer oral, un schéma posologique avec une prise matinale un jour sur deux peut être proposé avant d'envisager le recours au fer intraveineux (45).

On réservera la voie intraveineuse à usage hospitalier pour les cas d'inefficacité, d'intolérance ou de malabsorption du fer par voie orale, ou chez les insuffisants cardiaques ou rénaux. Le RCP précise qu'il est nécessaire de surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de fer intraveineux. Il doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration. La dose administrée est calculée selon la concentration en hémoglobine et le poids du patient. La concentration en hémoglobine doit être réévaluée au moins 4 semaines après la dernière administration de fer intraveineux afin de laisser le temps nécessaire à l'érythroïèse et à l'utilisation du fer. L'utilisation de Ferinject® n'a pas été étudiée chez l'enfant et n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 14 ans. Le fer administré par voie parentérale doit être utilisé avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, en raison du risque potentiel d'aggravation des infections, surtout chez l'enfant.

Les caractéristiques des différentes spécialités ayant une AMM en France sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des différentes spécialités à base de fer ayant une AMM en France

Nom Spécialité	Principe actif	Laboratoire	Prés.	Conditionnement	PEC	Remb.
Ascofer®	Ascorbate ferreux	TRADIPHAR	Gélules	33mg	Non listé	65%
Fer AP-HP®	Sulfate ferreux heptahydrate	AGEPS	Gélules	0,5mg	RH / non listé	/
Ferograd-vitamine C®	Acide ascorbique/sulfate ferreux	TEOFARMA	Cp enrobé	500mg/105mg	Non listé	65%
Ferrostrane®	Sodium férédétate	TEOFARMA	Sirop	0,68%	Liste II	65%
Fumafer®	Fumarate ferreux	SANOFI	Cp péll.	66mg	Non listé	65%
Inofer®	Succinate ferreux	DB Pharma	Cp péll.	100mg	Non listé	65%
Tardyferon®	Sulfate ferreux	Pierre Fabre	Cp	50mg ou 80mg	Non listé	65%
Tardyferon B9®	Sulfate ferreux / acide folique	Pierre Fabre	Cp péll.	50mg/0,35mg	Non listé	NR
Timoferol®	Acide ascorbique/sulfate ferreux	ELERTE	Gélules	30mg/50mg	Non listé	65%

Tot'hema® (nourrissons)	<i>cuivre gluconate / gluconate ferreux / manganèse gluconate</i>	INNOTECH	susp buv amp	20amp/10ml	Non listé	NR
Fer (générique)	<i>hydroxyde ferrique- saccharose</i>	/	Injectable	100mg/5ml	RH / liste I	/
Ferinject®	<i>Carboxymaltose ferrique</i>	VIFOR France	Injectable	50mg/ml	RH / liste I	/
Venofer®	<i>Hydroxyde ferrique- saccharose</i>	VIFOR France	Injectable	20mg/ml	RH / liste I	/

Autres traitements

Pour la prise en charge des ménorragies et des hémorragies digestives, le recours à d'autres traitements par voie générale peut être nécessaire (cf. chapitres 53.2 et 3.4).

► Utilisation des antalgiques

Le recours à ces thérapeutiques nécessite de façon systématique la vérification de l'absence d'interférence avec l'hémostase de l'antalgique considéré. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être limitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique.

► Traitements spécifiques

Traitements exerçant une action sur les taux de FVIII:C et de VWF : la desmopressine

Elle se présente sous deux formes (cf. chapitre 2.1.1) :

- une forme parentérale (injection IV) : Minirin® dosé à 4 µg/ml,
- une forme en spray nasal : Octim® Spray Nasal dosé à 150 µg/dose.

- Efficacité de la desmopressine dans le traitement des patients (46)

Elle est fonction :

- du type de MW,
- de la sévérité du déficit,
- de la réponse individuelle (cf. chapitre 1.5),
- de la durée du traitement en raison d'un phénomène de tachyphylaxie. En effet si l'administration de desmopressine est répétée, il existe dès la 2^{ème} administration une diminution de la réponse de 30% et un épuisement de l'effet en quelques jours.

La desmopressine est le traitement privilégié de la MW de type 1. Elle est inefficace dans le type 3. Son efficacité est variable dans les autres types de la MW (cf. chapitre 1.5.4) mais mérite néanmoins d'être testée au cas par cas lors d'une épreuve thérapeutique préalable.

Type	Réponse
1	Généralement efficace
2A	Habituellement inefficace
2B	Classiquement contre-indiquée

2M	Efficacité variable
2N	Efficacité variable mais avec une demi vie raccourcie
3	Inefficace

- Utilisation de la desmopressine chez les patients répondeurs :

1. Minirin® IV :

- la dose thérapeutique habituelle pour la voie intra veineuse est de 0,3 µg /kg à 0,4 µg /kg de poids corporel sur 30 min; elle doit être réduite à 0,2 µg /kg chez le sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires.
- En raison des difficultés liées à la restriction hydrique et à une potentielle efficacité moindre, ce traitement n'est pas utilisé chez l'enfant de moins de 2 ans. Chez le jeune enfant de plus de 2 ans, il est recommandé de réduire la posologie à 0,2 µg /kg.
- Immédiatement avant une procédure invasive ou lors d'un accident

hémorragique.

- Les administrations peuvent être répétées toutes les 12h sous réserve du contrôle du taux de FVIII:C et de VWF:Act (risque de tachyphylaxie).
- Restriction hydrique concomitante avec surveillance de la natrémie en cas d'administrations répétées en raison du risque d'hyponatrémie et de convulsions (cf. chapitre 1.5).

2. Octim® :

- avantage : il peut être utilisé à domicile par le patient mais le traitement doit être pris en charge et surveillé par le médecin qui a l'expérience du traitement de la MW. Son utilisation nécessite de bien évaluer les capacités de réalisation de la pulvérisation intranasale, notamment chez l'enfant, ainsi que les capacités de compréhension du patient, notamment à respecter la restriction hydrique.
- 1 seule pulvérisation nasale de 150 µg pour les sujets pesant moins de 50 kg et 1 pulvérisation de 150 µg dans chaque narine (300 µg) pour ceux pesant 50 kg ou plus.
- Dès le début du saignement en cas d'accident hémorragique ou 1 h avant le geste en cas d'intervention chirurgicale. Cependant dans cette situation il est préférable de recourir au Minirin® IV.
- À domicile l'administration peut être réitérée toutes les 12 h et ne devra pas se prolonger au-delà de 48 h; la suite du traitement devra être effectuée à l'hôpital ; les consignes de restriction hydrique s'appliquent également.

Les effets indésirables et contre-indications à la desmopressine sont décrits dans le chapitre 1.5.

Traitements exerçant une action sur les taux de FVIII:C et de VWF : les concentrés en VWF

Bien que s'agissant de médicaments, par commodité le terme de concentrés est utilisé dans l'ensemble du texte pour s'y référer.

La mise à disposition en France de quatre spécialités pharmaceutiques avec des caractéristiques différentes (tableau 4), portant en particulier sur leurs proportions respectives en FVIII et en VWF, justifie de propositions thérapeutiques. Celles-ci s'accordent avec les recommandations internationales qui tiennent compte des risques hémorragique et thrombotique, des situations et des patients traités. Elles privilégient, au moins dans certaines circonstances, l'usage des concentrés en VWF permettant de limiter une élévation

non souhaitée de FVIII (47)·(48) (49). Néanmoins, il n'est pas nécessaire de rechercher des FDR thrombotiques biologiques (déficit en AT, PC, PS, mutation G20210A du gène du FII ou mutation Leiden du gène du FV, marqueurs du SAPL) de façon systématique dans cette évaluation individuelle du risque thrombotique du patient. L'efficacité hémostatique des différents concentrés est équivalente. L'expérience relative à l'utilisation du VWF recombinant chez les patients à haut risque thrombotique est faible puisqu'ils n'ont pas été inclus dans les études ayant conduit à l'octroi de l'AMM (50) (51) (52).

Les concentrés disposant d'une AMM en France

Trois concentrés d'origine plasmatique disposent d'une AMM en France :

- Wilfactin® et Wilstart® fractionnés et commercialisés par le laboratoire LFB. Le Wilstart® est en fait un conditionnement particulier qui comporte dans le même coffret un flacon de FVIII plasmatique (Factane®) et un flacon de VWF pur (Wilfactin®),
- Voncento® fractionné et commercialisé par le laboratoire CSL Behring,
- Eqwilate® fractionné et commercialisé par le laboratoire Octapharma.

Un VWF recombinant dispose d'une AMM en France :

- Veyvondi® produit et commercialisé par le laboratoire Takeda

Les différents concentrés contenant du Facteur Willebrand disponibles en France présentent des caractéristiques différentes en ce qui concerne leur mode de production (plasmatique ou recombinant), leurs procédés d'inactivation virale, et leur contenu en facteur VIII : absent ou presque indétectable (Veyvondi® et Wilfactin®), ou présent avec des ratio FVIII/VWF variables (Voncento® et Eqwilate®)(Tableau 4).

Tableau 4 : Principales caractéristiques des différents concentrés de VWF (53,54)(55)

Spécialité DCI	Origine	Purification	Inactivation virale	VWF:Act/ mg (Activité spécifique)	Ratio VWF:Act /VWF:Ag	Ratio FVIII:C/VWF:Act (VWF :RCo/FVIII: C)	Laboratoire
Wilfactin® facteur Von Willebrand humain	Plasmatique	Chromatographie échangeuse d'ions	3 étapes : Solvant détergent + nanofiltration + chauffage à sec	95	1.06±0.22	<0,1 (>100)	LFB Bomédicaments
Voncento® facteur Von Willebrand +FVIII humain	Plasmatique	Chromatographie gel filtration	2 étapes : Solvant-détergent + chauffage à sec	100	0,8	0,4 (2,4)	CSL Behring
Eqwilate® facteur Von Willebrand +FVIII humain	Plasmatique	Chromatographie échangeuse d'ions	2 étapes : Solvant détergent + chauffage à sec	100	1,1	1 (1)	Octapharma
Veyvondi® vonicog alpha	Recombinant (CHO)	Chromatographie échangeuse d'ions	Solvant détergent	134	1.16	Pas de FVIII	Takeda

Wilstart® est en fait un conditionnement particulier qui comporte dans le même coffret un flacon de FVIII plasmatique (Factane®) et un flacon de VWF pur (Wilfactin®) avec 1000 unités de VWF pour 500 unités de FVIII

Procédés d'inactivation virale des différents concentrés

Le risque de transmission virale peut être réduit par des étapes d'inactivation virale (traitement solvant-détergent, chauffage) et des étapes d'élimination virale (nanofiltration).

Les procédés d'inactivation virale utilisés sont :

- la méthode solvant détergent permettant d'inactiver les virus enveloppés (VIH, VHB, VHC, HTLV I/II ...),
- la méthode de chauffage permettant d'éliminer les virus enveloppés et certains virus non enveloppés comme le VHA.

Le procédé d'élimination virale est la nanofiltration à 35 nm. Ce procédé supplémentaire permet d'éliminer les virus de grande taille.

Ces deux méthodes (inactivation et élimination) sont sans effet sur le parvovirus B19 dont la taille est d'environ 20 nm. La prévention de la transmission de cet agent repose sur la qualification biologique du don.

Tous les concentrés plasmatiques ont subi au moins 2 étapes d'inactivation virale (requis par l'EMA): solvant détergent et chauffage à sec 120 min à 100° pour Eqwilate®, solvant détergent et chauffage à sec 72h à 80° pour Voncento®. Pour Wilfactin® le traitement solvant détergent et chauffage à sec (72h à 80°) est complété par une étape de nanofiltration sur filtres 35 nm. Le concentré Veyvondi® inclut un traitement solvant/détergent dans sa préparation.

Spécialités pharmaceutiques de VWF disponibles pour la population pédiatrique

Parmi les médicaments disponibles en France, seule la spécialité Voncento® a une AMM chez les enfants (indication dans toutes les tranches d'âge) pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale. Le Wilfactin® et l'Eqwilate® ont une AMM avec une restriction pour l'enfant de moins de 6 ans en l'absence d'étude spécifique et/ou de donnée vis-à-vis de la sécurité et de la tolérance. En février 2020, la spécialité recombinante Veyvondi® n'a pas encore d'AMM pour le moins de 18 ans, les études n'étant pas disponibles.

Les médicaments ne disposant pas d'une AMM en France

D'autres spécialités, non disponibles en France mais commercialisées dans d'autres pays ont des ratios FVIII:C/VWF :Act variables mais proches de ceux de Voncento® et Eqwilate®. L'expérience acquise et les données publiées avec ces produits sont importantes à considérer pour proposer des choix prioritaires parmi les concentrés qui peuvent être prescrits aux patients.

Tableau 5 : Concentrés de VWF non commercialisés en France avec des ratio FVIII :C/VWF:Act proches de ceux utilisés en France (53)-(54)

Spécialité	Préparation	Purification	Inactivation virale	VWF:Act/ mg (activité spécifique)	VWF:Act/ VWF:Ag	FVIII:C/VWF:Act (VWF:Act/FVIII:C)	Laboratoire
Haemate P®	Plasmatique	Précipitation	Pasteurisation	>80	0.8	0.47 (2,4 à 2.88)	CSL Behring USA
Alphanate®	Plasmatique	Précipitation et Chromatographie	Solvant détergent +chauffage à sec	>100	0.9	1.21 (0.82)	Grifols Biologicals USA

Fandhi®	Plasmatique	Précipitation et Chromatographie	Solvant détergent + chauffage à sec	>100	0.8	0.77 (1.29)	Grifols Espagne
---------	-------------	----------------------------------	-------------------------------------	------	-----	-------------	-----------------

Les données d'efficacité des différents concentrés de VWF, dans le traitement à la demande des hémorragies, lors de la prévention des saignements en chirurgie et en prophylaxie au long cours (lorsque les données sont disponibles) sont équivalentes et ne permettent pas de prioriser l'utilisation d'un type de concentré par rapport à un autre.

Argumentation pour la proposition de priorisation des traitements

Interaction FVIII et VWF

Le VWF est la protéine de transport du FVIII. La formation d'un complexe non covalent entre le FVIII et les domaines D'D3 du VWF protège le FVIII d'une inactivation spontanée par des protéases, notamment la protéine C activée. Le VWF protège ainsi le FVIII d'une clairance accélérée. Ainsi la demi-vie du FVIII est dépendante du VWF, variant de 1 à 2 h en l'absence de VWF à ~10-14 h (56) en présence de concentrations normales de VWF. Le complexe circule avec une stœchiométrie à saturation d'environ 1:50 (FVIII/VWF) et 95% du FVIII circule associé au VWF (57). En principe, chaque sous-unité de multimère de VWF a la capacité de se lier à une molécule de FVIII, même si les domaines D'D3 monomériques situés aux extrémités des multimères ont une moindre affinité pour le FVIII. Le large excès molaire du VWF par rapport au FVIII suggère que la plupart des molécules de FVIII circulent associées au VWF et à l'inverse que la majorité du VWF circule sans FVIII, mais conserve le potentiel de fixer d'autres molécules de FVIII (57). De plus, il se peut que le VWF régule spatialement l'activité du FVIII en assurant le transport du FVIII jusqu'aux sites de formation des thrombi. En effet, l'activation du FVIII par la thrombine entraîne la formation d'un hétérotrimère et la perte du site de liaison au VWF, entraînant la libération du FVIIIa sur les sites de formation de la thrombine.

Activité spécifique des différents concentrés de VWF disponibles

De nombreux travaux ont comparé l'activité des différents concentrés de VWF par des tests mesurant l'activité de la protéine (VWF:Act ; VWF:CB et autres (58) (59)) à l'état statique ou en condition de flux (55) ainsi que la distribution multimérique. La plupart des concentrés sont équivalents pour l'interaction *in vitro* avec les plaquettes ou avec le collagène. Les multimères de haut poids moléculaire de facteur Willebrand (HMW) sont présents dans l'ensemble des concentrés disponibles en France mais en quantité et en qualité variables. Les concentrés d'origine plasmatique ne contiennent pas de multimères de très haut poids moléculaire (ultra larges) présents dans le VWF recombinant. Le contenu en ADAMTS13, protéase clivant le VWF, est un déterminant majeur de la structure des multimères. L'ADAMTS13 est absente dans le VWF recombinant (Veyvondi®) qui contient donc des multimères de très haut poids moléculaire (clivés après exposition à l'ADAMTS13 plasmatique) pouvant contribuer à une efficacité supplémentaire, mais aussi peut-être à un risque thrombotique plus élevé sans qu'aucune donnée ne conforte pour l'instant ni l'une ni l'autre de ces hypothèses. Wilfactin® et Eqwilate® contiennent très peu d'ADAMTS13, alors que la concentration de cette protéase est d'environ 0.9 IU/ml dans Voncento® (55). La structure en triplet des multimères caractéristique du VWF plasmatique normal (reflet de la protéolyse par ADAMTS13) est identifiée dans les spécialités Wilfactin® et Eqwilate®. Par contre pour Haemate P® et Voncento®, un excès de bandes à migration rapide (de faible poids moléculaire) témoignant d'une activité ADAMTS13 supérieure est retrouvée au sein de chaque triplet (60).

PK/PD des différents concentrés de VWF selon leur ratio VWF/FVIII

Les études de pharmacocinétique (PK) dans la maladie de Willebrand (MW) doivent tenir compte de l'hétérogénéité du phénotype biologique lié à des concentrations de VWF et de FVIII variables. Par ailleurs la stabilisation du FVIII endogène par le VWF injecté complique le modèle pharmacocinétique. De ce fait l'ensemble des paramètres VWF:Ag, VWF:Act, VWF:CB et FVIII doit être mesuré pour avoir une évaluation optimale de la PK du VWF. Pour les concentrés en VWF contenant aussi du FVIII, la courbe de décroissance du FVIII intègre à la fois le FVIII endogène stabilisé par le VWF et le FVIII exogène injecté en même temps que le VWF. En revanche après injection d'un VWF sans FVIII l'augmentation du FVIII est uniquement liée à la stabilisation du FVIII endogène.

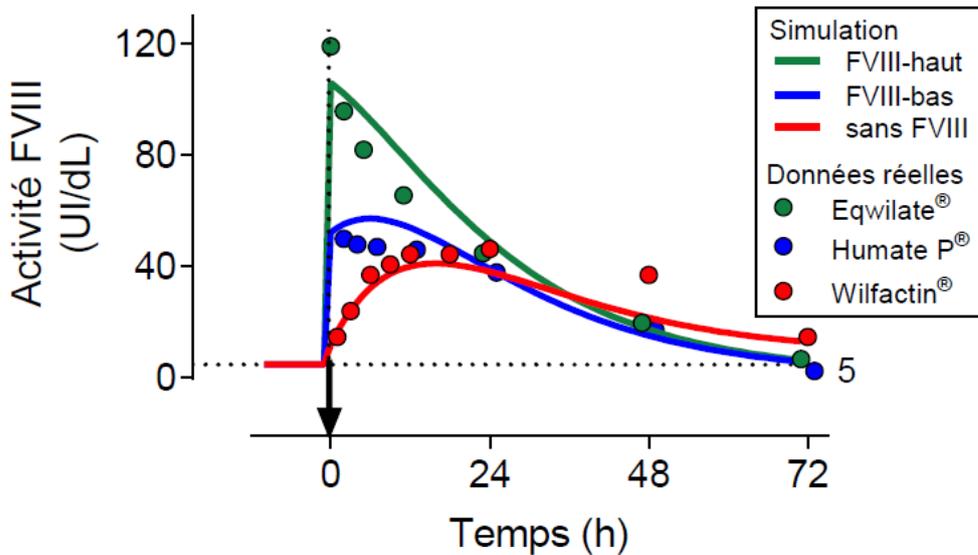
Les données de PK *in vivo* proviennent pour la plupart d'entre elles de patients atteints de MW de type 3 ou d'autres formes sévères de MW. La demi-vie plasmatique du VWF:Act, d'environ 7 heures, est trois fois plus courte que celle du FVIII:C, d'environ 21 heures. De ce fait en cas d'injections répétées lorsque l'on vise à atteindre un seuil de VWF supérieur à 50 %, le FVIII:C peut atteindre des valeurs élevées voire très élevées en fonction du type de concentré et de leur contenu en FVIII (61).

Il est possible de modéliser l'évolution des taux plasmatiques de FVIII:C après l'injection de VWF (qu'il soit associé ou non à du FVIII) puisqu'on connaît les paramètres nécessaires comme la production de FVIII endogène en U/ml/h, la clairance du FVIII libre ou lié au VWF, ainsi que le ratio entre FVIII libre et FVIII lié au VWF (calculé pour chaque concentré de VWF).

De façon schématique, trois types de produits sont disponibles en France et peuvent être décrits selon leur contenu en FVIII : « sans facteur VIII » (Veyvondi® et Wilfactin®) ; avec des « concentrations intermédiaires de FVIII » (Voncento®) ; avec des « concentrations élevées de FVIII » (Eqwilate®).

Après injection intraveineuse d'un concentré de VWF « sans FVIII » (VWF/FVIII>100 U/U), trois phases successives sont individualisées. Durant la première phase le FVIII endogène se fixe en quantités croissantes au VWF injecté. Cette phase atteint son maximum après environ 15 heures suivie par une seconde phase d'environ 9 heures au cours de laquelle la concentration de FVIII:C reste relativement stable. Pendant cette phase, la production de FVIII endogène compense la clairance du FVIII (libre ou lié au VWF). Finalement pendant la troisième phase, la concentration en FVIII:C commence à diminuer lentement sur une période couvrant au minimum 48 heures. L'injection d'un concentré de VWF avec des « concentrations intermédiaires de FVIII » (ratio VWF/FVIII=2.4 U/U), conduit à une augmentation rapide et maximale de la concentration de FVIII:C, permettant de conserver un taux stable de FVIII:C pendant environ 18 heures. Ensuite, la concentration en FVIII:C diminue progressivement pendant les 50-55 heures suivantes. Enfin, l'injection d'un concentré de VWF avec des « concentrations élevées de FVIII » (ratio VWF/FVIII=1.0 U/U) conduit à l'obtention d'une seule phase. En effet, en raison de la forte concentration en FVIII:C dans ces concentrés, un taux maximal de FVIII:C est atteint rapidement après l'injection mais sans période de stabilité ultérieure. L'hypothèse est que la majorité des sites disponibles pour la liaison au FVIII sur le VWF sont déjà occupés ce qui réduit la possibilité pour le FVIII endogène de se lier au VWF. Par conséquent, le FVIII endogène sera éliminé rapidement de la circulation. L'absence de cette période de stabilisation entraîne une diminution du taux de FVIII immédiate et qui va se poursuivre pendant les 72 heures suivantes. Les figures 2 et 3 sont une représentation schématique des différents types de pharmacocinétique obtenues avec les différents concentrés en appliquant les bases théoriques de la formation du complexe FVIII-VWF. Point notable, les taux résiduels de FVIII sont similaires au-delà de 48 heures après l'injection d'une seule dose de VWF, avec tous les concentrés disponibles. Ces données de modélisation (Figure 2) sont très proches de celles mesurées chez des patients atteints de MW de type 3 traités par Wilfactin®, Voncento® ou Eqwilate® (62)·(63)·(64).

Après injection d'un concentré de VWF sans FVIII, l'augmentation du FVIII:C, stabilisé par le VWF injecté, est observée en quelques heures avec un taux maximal mesuré entre 12 et 18 heures. Cette augmentation permet d'obtenir des taux hémostatiques de FVIII:C (> 40 UI/dL) en 6 heures environ chez un patient avec une MW de type 3. Les mesures de PK ont montré qu'entre 12 et 24 heures, le VWF:Ag moyen mesuré après injection de pdVWF/pdFVIII est inférieur à celui obtenu avec un rVWF/rFVIII ce qui pourrait théoriquement permettre de diminuer le nombre d'injection en cas d'injections répétées, mais qui doit être confirmé par les études en cours (50).



Données réelles Wilfactin® : Goudemand et al. JTH 2005, 3 :2219, Figure 1A

Données réelles Humate P® & Eqwilate® : Kessler et al. TH 2011, 106 :279, Figure 2

Figure 2 : Les données issues de la modélisation représentées par les lignes pleines sont comparées aux données « réelles », représentées par les symboles sur la figure ci-contre. La flèche indique l'injection.

FVIII-bas : Concentré de VWF avec un contenu « intermédiaire » en FVIII (type Voncento®),

FVIII-haut : Concentré de VWF avec un contenu « élevé » en FVIII (type Eqwilate®).

Sans FVIII : Concentré de VWF pur (type Wilfactin®)

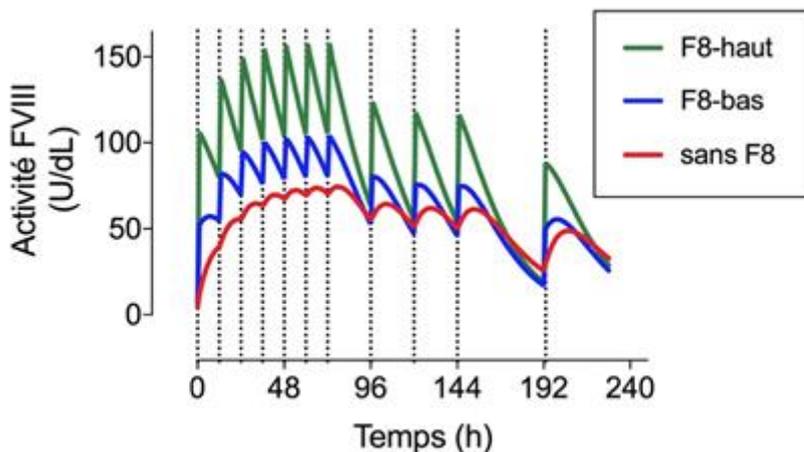


Figure 3 : modélisation de l'évolution des concentrations de FVIII:C après injection répétées des différents concentrés de VWF

(1 injection à 50 U/kg puis 6 injections à 35 U/kg toutes les 12 heures puis 3 injections à 35 U/kg toutes les 24 heures puis 1 injection à 35 U/kg à 48 heures)

Les pointillés indiquent les injections successives

FVIII-bas : Concentré de VWF avec un contenu « intermédiaire » en FVIII (type Voncento®),

FVIII-haut : Concentré de VWF avec un contenu « élevé » en FVIII (type Equilate®).

Sans FVIII : Concentré de VWF pur (type Wilfactin®)

Risque thrombotique lié au FVIII

Les concentrations élevées chroniques de FVIII:C augmentent le risque de thrombose veineuse (65)(66). Des données épidémiologiques ont montré que des taux élevés de FVIII:C > 150 UI/dL sont présents chez 25 % des patients présentant une thrombose veineuse et chez 11 % des sujets dans la population générale (67). Dans la période péri-opératoire, la MEGA study a montré chez des patients sans maladie hémorragique une multiplication du risque relatif par 3 pour des taux basaux compris entre 109 et 138 UI/dL et par 5 pour des taux basaux compris entre 139 et 173 UI/dL. Une augmentation plus importante des concentrations de FVIII:C entraîne une augmentation exponentielle de ce risque (68). En revanche le risque associé à des concentrations élevées mais transitoires n'est pas documenté. Toutefois, lorsque le FVIII:C a pu être mesuré en cas d'évènement thrombotique chez des patients traités par VWF/FVIII, il était élevé (cf tableau 7).

Des modèles *in vitro* et animaux semblent toutefois montrer que des concentrations très élevées de FVIII>200 UI/dL pourraient augmenter le risque thrombotique (69). La possibilité d'une augmentation du risque thrombotique liée à des concentrations élevées et prolongées de FVIII:C doit donc être prise en compte quel que soit le concentré et chez tous les patients, en particulier chez ceux ayant d'autres FDR de thrombose veineuse (si ceux-ci sont déjà connus), chez les femmes enceintes au cours de la grossesse ou dans le post-partum, en cas de chirurgie, de cancer, de pathologies cardiovasculaires et de façon plus large chez les personnes âgées. L'évaluation individuelle clinique du risque thrombotique doit intégrer ces différentes situations, le cumul des FDR thrombotiques devant conduire à envisager un traitement personnalisé visant à corriger le défaut en VWF, en choisissant le produit permettant de limiter l'élévation non souhaitée en FVIII:C.

Par ailleurs, chez les patients présentant une MW sans diminution du FVIII:C (ou avec une diminution modérée) à l'état basal, la seule anomalie à corriger dans la plupart des situations est le déficit en VWF. Le traitement par du VWF associé à du FVIII entraîne une élévation supplémentaire du taux de FVIII:C par rapport à l'élévation du FVIII:C liée à la stabilisation du FVIII endogène après apport de VWF « sans FVIII » (cf figure 2). En cas d'injections répétées, il existe donc un risque d'augmentation supplémentaire et inutile du FVIII:C. Celle-ci pourrait conduire à un risque thrombotique accru a fortiori en présence de FDR et comorbidités.

Ce risque doit être pris en compte selon la situation clinique sous-jacente (type de chirurgie, immobilisation prolongée) et les FDR liés au patient (cf supra).

Cette évaluation du risque thrombotique est surtout importante lors de situations chirurgicales, plus rarement lors de la prise en charge d'accidents hémorragiques sévères, à moins qu'elles ne nécessitent des injections répétées. C'est la raison pour laquelle l'ensemble des recommandations internationales s'accordent sur la nécessité de surveiller les concentrations de FVIII:C lors d'injections répétées de VWF (VWF ou VWF/FVIII).

Tableau 6 : Principaux seuils de FVIII:C péri-opératoires mentionnés dans les recommandations internationales

NHLBI (United States)(1)	AICE (Italy)(70) (71)	EUVWD (Europe)(72)
Recommandation de ne pas dépasser des taux de 250 UI/dL de FVIII:C en post-opératoire	Recommandation de maintenir les taux de FVIII:C entre 50 et 150 UI/dL en post-opératoire	Recommandation de maintenir les taux de FVIII:C < 150 UI/dL en post-opératoire

Ce risque est d'ailleurs mentionné dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de chacun des concentrés:

- *Voncento*[®] « Comme pour tout produit qui contient du facteur von Willebrand associé à du FVIII, un traitement prolongé peut provoquer une augmentation excessive du FVIII : C. Par conséquent, les patients qui reçoivent des produits contenant du facteur VIII associé à du facteur von Willebrand devront bénéficier d'une surveillance étroite des taux plasmatiques de FVIII : C afin d'en éviter une augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques. Des mesures anti-thrombotiques doivent être envisagées le cas échéant »
- *Eqwilate*[®] « Chez les patients recevant un concentré de FVW contenant du FVIII, il convient de suivre les taux plasmatiques de FVIII : C afin de détecter la persistance éventuelle d'un taux plasmatique trop élevé de FVIII : C, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques, en particulier chez les patients présentant des FDR cliniques ou biologiques. Si l'on constate des taux plasmatiques de FVIII : C trop élevés, des doses plus faibles et/ou l'augmentation de l'intervalle entre les doses ou le recours à un produit à base de FVW contenant une plus faible concentration en FVIII doivent être envisagés. »
- *Veyvondi*[®] « Il existe un risque de survenue d'événements thromboemboliques, en particulier chez les patients présentant des FDRs cliniques ou biologiques connus de thrombose, y compris des taux faibles d'ADAMTS13. Par conséquent, les patients à risque doivent être surveillés afin de détecter les premiers signes de thrombose, et des mesures prophylactiques antithromboemboliques doivent être instaurées conformément aux recommandations et norme de soins actuelles. Les patients qui nécessitent des doses fréquentes de Veyvondi en association à du facteur VIII recombinant doivent bénéficier d'une surveillance des taux plasmatiques de FVIII:C afin d'éviter une augmentation excessive, susceptible d'accroître le risque d'événements thrombotiques. Tout FVIII administré avec Veyvondi doit être un produit contenant du FVIII pur. Toute association avec un produit contenant du FVIII et du FVW pourrait constituer un risque supplémentaire d'événement thrombotique. »
- *Wilfactin*[®] « Lorsqu'une préparation de facteur Willebrand contenant du FVIII est prescrite, le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitement peut entraîner une augmentation excessive du FVIII:C. Chez les patients recevant du facteur Willebrand contenant du facteur VIII, le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévation excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complications thrombotiques. »

Accidents thrombotiques documentés avec les concentrés de VWF

Les études épidémiologiques se basant sur différentes cohortes de patients atteints de MW montrent que si le risque d'événements thrombotiques artériels ou veineux est réduit par rapport à la population générale mais il n'est néanmoins pas nul (73–76). Toutefois ces études basées sur des registres d'assurance maladie ne rapportent pas les circonstances de survenue de ces épisodes ni les modalités thérapeutiques associées (traitement par VWF pour un accident hémorragique, période péri-opératoire etc.).

Les résultats présentés en compilant trois études (77–79) indiquent que de nombreux patients atteints de MW traités avec des VWF/FVIII présentent des taux supra normaux de FVIII:C et ou de VWF en cours de traitement, et que la plupart n'ont pas de complications thromboemboliques. Les données issues du rapport de pharmacovigilance couvrant 33 années d'utilisation de VWF/FVIII dans l'hémophilie A (induction de tolérance immunitaire) et la

MW rapportent 33 cas de complications thrombotiques dont 24/33 dans la MW dont la plupart présentaient des FDR associés. Les auteurs concluent sur la nécessité de recourir à l'utilisation du concentré de VWF avec le contenu le plus faible possible en FVIII associé à un suivi biologique du FVIII:C et à une thromboprophylaxie adaptée aux circonstances (79). Une revue systématique de la littérature réalisée en 2012 a permis de référencer 361 cas de MW traités par du VWF pour lesquels les complications notamment thrombotiques étaient rapportées (80). Les patients étaient traités de façon intensive pour des hémorragies, ou des chirurgies dont certaines majeures. Seuls deux événements thromboemboliques majeurs ont été rapportés, chez des patients ayant reçu un traitement prolongé pour une chirurgie et avec des taux de FVIII:C >150 UI/dL associé à des comorbidités. De plus, cinq épisodes de thromboses veineuses superficielles ont aussi été rapportés dans cette étude. Ces résultats confirment ceux obtenus avec un questionnaire envoyé à 160 centres de traitement des pathologies hémorragiques, avec sept cas d'évènements thromboemboliques majeurs lors d'un traitement prolongé pour un saignement sévère ou pour une chirurgie majeure, avec coexistence de FDR (âge avancé, traitement hormonal, obésité) (81). Il s'agissait pour la plupart des cas de thromboses veineuses périphériques avec ou sans embolie pulmonaire survenues entre le 4^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement chez des patients traités par du VWF associé à du FVIII, avec un taux plasmatique de FVIII:C supérieur à 150 UI/dL. L'analyse de la littérature ne permet pas de savoir pour tous les cas rapportés si des prophylaxies antithrombotiques avaient été mises en place. Une revue de la littérature sur les données d'utilisation du VWF/FVIII dans un contexte chirurgical a tenté d'estimer la fréquence de complications thrombotiques et leurs principaux FDR. Les auteurs rapportent l'analyse combinée de deux études indiquant une fréquence de complications thrombotiques artérielles ou veineuse de 3.8% chez des patients présentant une élévation transitoire du FVIII:C et ou du VWF:RCo au décours d'une chirurgie. Les auteurs concluent à la nécessité d'une thromboprophylaxie en cas de facteurs additionnels de risque, notamment quand les taux de FVIII:C sont normaux ou supra normaux (82) .

Enfin une étude s'est intéressée aux circonstances d'apparition des thromboses veineuses au cours de la MW (83) et a recensé 33 cas de thromboses veineuses confirmées. Le traitement par double concentré VWF/FVIII était le facteur de risque le plus fréquent. Les autres FDR retrouvés seuls ou associés étaient l'âge, la grossesse, la chirurgie, la desmopressine (83).

Tableau 7 : Principaux cas de complications thrombotiques rapportés dans la littérature avec les VWF disponibles en France ou présentant des ratios VWF /FVIII similaires.

Auteur	Patients, n	Produit	Circonstances de traitement	Nombre d'évènements TE	Localisation de la TV	FVIII:C UI/dL
Bowen (84)	1 cas isolé	Haemate P [®]	Douleur thoracique déficit en PC et en AT	1	EP	NA (immobilisation pour hémarthrose)
Mannucci (61)	81, Étude chirurgie Alphanate [®]	Alphanate [®]	87 saignements 71 chirurgies	2	1 TVS MSup 1 TVP MInf	116 UI/dL (chirurgie viscerale non carcinologique) 248 UI/dL (hémorroïdectomie)
Mannucci (85)	Questionnaire envoyé à 160 centres	Haemate P [®] (4) Innobrand [®] (2) Alphanate [®] (1)	NA	7	1 thrombose rétinienne 1 thrombose splanchnique et mésentérique 4 EP	NA (traitement OP) 87 UI/dL (MICI associée) -291 UI/dL (chir orthopédique) -60 UI/dL (chir orthopédique +obésité) -238 UI/dL (chir orthopédique +obésité) NA cancer +infection 201 UI/dL (VWD)

					1TVP MInf	type 3 pas d'autre FDR)
Makris (86)	4 cas isolés rapportés	Haemate P® (4)	Chondrocalcinose du genou 2 Chirurgies 1 arthroscopie	4	2 TVP MInf 2 EP	175 UI/dL (chondrocalcinose articulaire) NA (arthroscopie) 290 UI/dL (obèse cholecystectomie) 162 UI/dL (colostomie)
Lethagen (78)	29, Étude chirurgie Haemate	Haemate P®	Chirurgie	2	1 EP 1 TV	450 UI/dL (prothèse de genou)
Kouides (79)	NA, rapport de pharmacovigilance	Humate-P®	NA	24	9 EP 9 DVT 6 autres	NA
Peyvandi (52)	15, Étude chirurgie Veyvondi	Veyvondi®	Chirurgie (n=10 majeures)	1	1 TVP	158 UI/dL (prothèse totale de hanche)

Principaux facteurs de risque à considérer lors d'un traitement intensif (prophylaxie exclue)

La décision du traitement et de ses modalités chez les personnes atteintes de MW est complexe et intègre les circonstances de prise en charge : accident hémorragique, chirurgie, grossesse ; le risque hémorragique lié au type de MW et enfin les caractéristiques du patient susceptibles de moduler le risque hémorragique et thrombotique. Une étude nord-américaine de registre à partir des bases de données de santé a montré qu'en péri-opératoire, si la MW expose à un risque hémorragique accru, il n'y a pas de réduction du risque d'évènements cardio-vasculaires majeurs ni du risque thrombotique veineux (88). Afin d'adapter la prise en charge, les deux types de risque (hémorragique et thrombotique) doivent donc être pris en compte.

Evaluation du risque thrombotique

Les concentrés contenant du VWF disponibles étant différents, l'évaluation précise du risque thromboembolique est un élément devant participer au choix du traitement le plus adapté au patient et à la situation clinique. En dehors de la MW, au cours de la période péri-opératoire, les FDR listés dans le tableau 8 sont pris en compte pour définir le niveau de risque et adapter la thromboprophylaxie (89) (90) , mais ces différents FDR sont également importants à considérer en dehors d'un contexte chirurgical.

Tableau 8 : Facteurs de risque thromboembolique habituellement considérés chez les patients en période péri-opératoire chez l'adolescent pubère et l'adulte

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent personnel d'évènement thrombo-embolique veineux - Thrombophilie majeure (déficit en AT, PC, PS, SAPL, mutation homozygote ou hétérozygote composite G20210 A du gène du FII ou Leiden du gène du FV) - Age > 70 ans - BMI >30 kg/m2 - Cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois) - Chimiothérapie - Insuffisance cardiaque ou respiratoire - Hormonothérapie - Traitement œstrogénique - Déficit neurologique <1 mois (AVC, lésion médullaire) - Post-partum (2 mois) |
|---|

En cas de procédure invasive, cette évaluation du risque comporte également l'évaluation du risque lié à la procédure, en tenant compte des FDR liés au patient et au type de MW.

Tableau 9 : Risque thromboembolique de la chirurgie (liste non exhaustive de procédures chirurgicales)

Faible : Arthroscopie, ménisectomie chirurgie du pied, ablation de matériel d'ostéosynthèse, chirurgie de paroi, varices, appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale, chirurgie mammaire esthétique, lifting ...

Elevé : plateau tibial, fracture du col, abdominoplastie, chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, colon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif, durée supérieure à 120 minutes

Evaluation du risque hémorragique

Parmi les FDR liés au patient, le type de MW et le taux basal de FVIII:C sont des éléments essentiels à considérer. Si l'apport de VWF permet une stabilisation du FVIII endogène en quelques heures, certaines situations nécessitent l'apport initial de FVIII pour atteindre rapidement des taux hémostatiques. Cet objectif peut être atteint en utilisant un concentré contenant à la fois du VWF et du FVIII (doubles concentrés) ou en faisant suivre l'injection de VWF par une injection complémentaire de FVIII. Environ 30% seulement des patients inclus dans le CRMW (tous types confondus) ont des taux de FVIII:C nettement abaissés (<20 UI/dL). Dans une série monocentrique française de 85 patients avec 115 procédures invasives, la nécessité de recourir à une injection pré-opératoire de FVIII a concerné 21% de celles-ci tous types confondus (91).

Classification de la sévérité des hémorragies hors chirurgie

La sévérité des hémorragies est classée par l'ISTH en deux groupes (92)-(93) :

- Les hémorragies majeures définies de la façon suivante:
 - hémorragie mettant en jeu le pronostic vital
 - hémorragie dans une zone ou un organe critique, tels que intracrânien, intra/périmédullaire, intraoculaire, rétropéritonéal, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome de loge,
 - hémorragie associée à une chute de la concentration en hémoglobine de plus de 2 g.dL⁻¹
 - hémorragie nécessitant la transfusion d'au moins deux concentrés de globules rouges.
- Les hémorragies non majeures mais pouvant avoir des conséquences cliniques notables :
- tout signe ou symptôme d'hémorragie (par. ex, saignements plus importants que ce à quoi on pourrait s'attendre dans des circonstances cliniques définies, y compris les saignements décelés par imagerie seule) ne répondant pas aux critères de la définition de saignement majeur de l'ISTH, mais au moins à l'un des critères suivants:
 - nécessitant une intervention médicale par un professionnel de santé
 - nécessitant une consultation
 - nécessitant une hospitalisation

Classification du risque hémorragique au cours des procédures invasives

Il n'existe pas de classification adaptée à la prise en compte du risque hémorragique péri-opératoire des pathologies hémorragiques. Une étude systématique des classifications rapportées dans la littérature pour l'hémophilie a montré (35 publications) une grande variabilité de la classification des procédures en majeures et mineures associée avec des variations de la nomenclature chirurgicale (94). Une classification détaillée consensuelle de l'ensemble des actes chirurgicaux a été établie pour les patients recevant un traitement antiplaquettaire (95). Les recommandations françaises dans cette même situation classent les procédures en 3 types : risque hémorragique mineur, modéré et majeur (96). Pour les

patients présentant une forme symptomatique de MW (celles pour lesquelles une indication de traitement par VWF est posée) il n'existe probablement pas de procédures à risque hémorragique mineur, et la classification pourrait se résumer à risque modéré et majeur.

Efficacité hémostatique des différents produits

Pour le traitement à la demande des épisodes hémorragiques

L'expérience dans le traitement à la demande des différents produits semble équivalente. Une synthèse des principales études est rapportée dans le tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité des concentrés de VWF en traitement à la demande (adapté de (52))

Concentrés en VWF (ratio VWF/FVIII)	Eqwilate® (97)(1 :1)	Voncento® (98)(1 :0.4)	Wilfactin® (99) (1 :≤ 0.1)	Veyvondi® (51) (1 :0)
Efficacité bonne ou excellente	96%	98%	89%	100%
Dose médiane injectée	29 UI/kg.	74 UI/kg	41.8UI/kg	46.5 UI/kg
Nombre médian d'injection	1.93	2	3	1
Complications thrombotiques rapportées	Pas de complications rapportées			

Pour la prévention du saignement en chirurgie

L'expérience en chirurgie des différents concentrés semble équivalente sur la prévention du saignement. Une synthèse des principales études est rapportée dans le tableau 11 adaptée de Miesbach et al. (47).

Tableau 11 : Efficacité des concentrés de VWF en chirurgie (adapté de (47))

Concentrés en VWF (ratio VWF/FVIII)	Eqwilate® (64) (1 :1)	Haemate P® (78) (1 :0.4)	Wilfactin® (99) (1 :≤ 0.1)	Veyvondi® (52) (1 :0)
Nb de procédures, n	57	35	108	15
% de procédures chez des patients type 3	59%	24%	24%	45%
Efficacité bonne ou excellente	96%	96.3%	100%	100%
Efficacité bonne ou excellente dans la population pédiatrique	10 /10 (100%)	7 /7 (100%) (77)	11 / 11 (100%)	NA
Nombre de complications thrombotiques	Pas de complications rapportées	2/27 (7.4%)	Pas de complications rapportées	1/15 (6.6%)

Synthèse

L'évaluation précise du risque thromboembolique est un élément devant guider le choix du traitement le plus adapté au patient et à la situation clinique. Le cumul des FDR thrombotiques doit conduire à envisager un traitement substitutif personnalisé en choisissant en priorité le produit permettant de limiter l'élévation non souhaitée en FVIII:C. Le risque lié à la situation clinique prend en compte la nécessité de répétition des injections qui augmente le risque d'élévation non souhaitée de FVIII:C. Ceci est particulièrement vrai en situation

chirurgicale et un traitement personnalisé est recommandé par la plupart des experts (49,100). Ainsi les recommandations européennes publiées avec la société européenne d'anesthésiologie préconisent d'utiliser le VWF avec le plus bas ratio en FVIII/VWF en situation chirurgicale. Au cours des procédures à haut risque thromboembolique, la priorité sera donnée au Wilfactin® par rapport au Veyvondi® en raison d'une expérience plus importante au cours des procédures à risque élevé sans complications rapportées (101,102). Les circonstances cliniques pouvant motiver une priorisation des concentrés en VWF sont résumées dans le tableau 12 pour les adultes et 13 pour la population pédiatrique. Par priorisation on entend utilisation prioritaire d'un concentré de VWF pur permettant d'éviter d'apporter des quantités supplémentaires de FVIII non souhaitées. Quel que soit le produit utilisé, lors d'injections répétées la surveillance des concentrations de FVIII:C et de VWF doit conduire à une adaptation posologique ou du rythme d'administration.

Tableau 12 : synthèse des priorisations[§]chez l'adulte (> 18 ans)

		<i>Caractéristiques du patient</i>				
		FVIII:C basal < 40 UI/dL		FVIII:C basal ≥ 40 UI/dL		
		Pas de FDR thrombotique	FDR thrombotique*	Pas de FDR thrombotique	FDR thrombotique*	
Circonstances de prise en charge	Hémorragie **					
	<i>Selon les critères de l'ISTH</i> †	Hémorragie majeure	Pas de priorisation	Priorisation	Pas de priorisation	Priorisation
		Hémorragie non-majeure	Pas de priorisation	Pas de priorisation	Pas de priorisation	Priorisation
	Chirurgie et Procédure invasive ‡					
	<i>Risque de la procédure</i>	Risque TE faible	Pas de priorisation	Priorisation	Pas de priorisation	Priorisation
		Risque TE élevé	Priorisation	Priorisation ‡	Priorisation	Priorisation ‡
	Prophylaxie					
<i>Rythme et posologie de l'AMM</i>	Pas de priorisation (VWF/FVIII ou VWF pur disposant d'une AMM dans cette indication §)					

§ Utilisation en priorité d'un VWF pur lors de la répétition des injections. La première injection est réalisée avec un concentré VWF/FVIII ou un VWF seul avec du FVIII

*L'évaluation précise du risque thromboembolique est un élément devant participer au choix du traitement le plus adapté au patient et à la situation clinique. En dehors de la MW les principaux FDR à considérer sont : Antécédent personnel d'évènement thrombo-embolique veineux, Thrombophilie majeure connue (déficit en AT, PC, PS, SAPL, mutation Homozygote dans le gène du FII ou FV ou double hétérozygotie), Age > 70 ans, BMI >30 kg/m², Cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois), Chimiothérapie, Insuffisance cardiaque ou respiratoire, Hormonothérapie, Traitement oestrogénique, Déficit neurologique <1 mois (AVC, lésion médullaire), Post-partum (2 mois).

** Lors d'injections répétées la surveillance des concentrations de FVIII:C et de VWF doit conduire à une adaptation posologique

† Le risque hémorragique modéré ou majeur pour la chirurgie est pris en compte dans l'adaptation posologique et la durée du traitement

§ Voncento[®] et Eqwilate[®] disposent d'une AMM dans cette indication, parmi les VWF sans FVIII seul le Wilfactin[®] dispose d'une AMM dans cette indication

‡ la priorité sera donnée aux concentrés à plus faible contenu en FVIII voire sans FVIII. Dans cette catégorie, il existe actuellement une expérience plus importante avec le Wilfactin[®] au cours des procédures à risque TE élevé sans complications TE rapportées (101,102). D'après les données actuelles, il est donc prudent de privilégier le Wilfactin[®] dans cette situation.

Tableau 13 : synthèse des priorisations chez l'enfant (< 18 ans) *

		<i>Caractéristiques du patient</i>			
		FVIII:C basal < 40 UI/dL		FVIII:C basal ≥ 40 UI/dL	
		Pas de FDR thrombotique	FDR thrombotique	Pas de FDR thrombotique	FDR thrombotique
Circonstances de prise en charge	Hémorragie				
	<i>Selon les critères de l'ISTH</i>	Hémorragie Majeure	Pas de priorisation		
		Hémorragie non-majeure			
	Chirurgie et Procédure invasive				
	<i>Risque de la procédure</i>	Risque TE faible	Pas de priorisation		
		Risque TE élevé	Priorisation		
Prophylaxie					
<i>Rythme et posologie de l'AMM</i>		Pas de priorisation (VWF/FVIII ou VWF pur disposant d'une AMM dans cette indication*)			

*Parmi les médicaments disponibles en France, seule la spécialité Voncento® a une AMM chez les enfants (indication dans toutes les tranches d'âge) pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale. Le Wilfactin® et l'Eqwilate®, ont une AMM avec une restriction pour l'enfant de moins de 6 ans en l'absence d'étude spécifique et/ou de donnée vis-à-vis de la sécurité et de la tolérance. En février 2020, la spécialité recombinante Veyvondi® n'a pas encore d'AMM pour le moins de 18 ans, les résultats des études n'étant pas encore disponibles.

Matériel nécessaire aux injections de VWF/FVIII

Le recours à domicile au matériel nécessaire à la réalisation de la reconstitution (eau PPI) et de l'injection intraveineuse (dispositifs médicaux tels que seringue, aiguille, compresse, solution antiseptique) par le patient, ses parents ou une IDE, est essentiel. De plus, lors de l'utilisation d'une chambre implantable, l'achat du kit comportant notamment une aiguille de Huber, voire des aiguilles supplémentaires de taille adaptée, est également indispensable.

Cas particulier du patient MW type 3 allo immunisé

Les thérapeutiques utilisées chez le patient MW type 3 qui a développé un allo anticorps anti VWF sont actuellement considérées par l'ANSM et la HAS comme des situations hors AMM à discuter au cas par cas en recueillant dans la mesure du possible l'avis du centre de référence. Ces avis seront colligés dans le dossier médical du patient en indiquant l'argumentaire clinique et scientifique sous-tendant cette prescription.

Spécialités pharmaceutiques de FVIII

Certaines spécialités pharmaceutiques de FVIII (recombinant, ne contenant aucune molécule de VWF) peuvent être utilisées seules pour traiter des patients atteints de MW de type 3 qui ont développé un allo anticorps anti VWF : dans cette situation en effet, l'injection de VWF est le plus souvent inefficace (neutralisation par les anticorps) et susceptible de provoquer des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ; il peut alors être utile dans certains cas (par exemple pour une procédure invasive) de traiter ces malades par un FVIII recombinant ne contenant aucune molécule de VWF même à l'état de trace (Kovaltry[®], Refacto AF[®], Nuwiq[®], Novoeight[®], à l'exception d'Advate[®] qui en contient des traces) pour permettre au minimum une correction du déficit en FVIII, comme cela a été rapporté dans quelques cas (48,103).

FVII activé recombinant (NovoSeven[®])

Sur avis du médecin spécialisé en hémostase et en cas d'immunisation, on envisagera en dernier recours d'utiliser le FVII activé recombinant ou Eptacog alpha (NovoSeven[®]) : bolus de 90 µg/kg toutes les 2-3 heures initialement puis toutes les 4 – 6 h pendant la durée nécessaire à l'hémostase (50–53). Il s'agit d'une utilisation hors AMM dont l'emploi est à justifier dans le dossier médical.

Emicizumab (Hemlibra[®])

La potentielle utilisation d'emicizumab dans un contexte d'immunisation au cours de la MW ne peut être réalisée qu'après avis motivé du Centre de Référence de la Maladie de Willebrand formalisé au décours d'une RCP. Il s'agit donc d'une utilisation exceptionnelle et qui doit être encadrée par une réévaluation régulière de son rapport bénéfice/risque pour le patient. L'emicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique « mimant » ou plutôt reproduisant dans une certaine mesure, l'activité du FVIII, et permettant de réduire les saignements spontanés chez l'hémophile A avec ou sans inhibiteur. C'est un médicament dont l'usage est exclusivement prophylactique, ainsi en cas d'épisode hémorragique ou de chirurgie majeure, il faudra recourir à un traitement hémostatique autre (rFVIIa, FVIII). L'emicizumab ne remplace pas le facteur VIII, dont il ne mime qu'incomplètement l'activité coagulante. La protection conférée, bien que bonne, n'est que partielle, avec au mieux chez les malades traités un risque hémorragique équivalent à celui d'un hémophile mineur dont la concentration plasmatique de FVIII:C serait de l'ordre de 10 UI/dL à 20 UI/dL. L'emicizumab est administré par injections sous-cutanées hebdomadaires à la dose de 1,5 mg/kg après une période de 4 semaines avec une dose hebdomadaire de charge de 3 mg/kg. Les données disponibles décrivant les effets de l'emicizumab sur la MW sont très préliminaires et

limitées aux résultats d'une étude *ex vivo* réalisée par Chugai (firme à l'origine du développement du médicament). Dans cette étude, le sang total provenant de sujets ayant des taux de VWF et de FVIII:C différents représentatifs des sous-types de la MW (types 1, 2A, 2N et 3) a été analysé pour évaluer les effets de l'emicizumab en chambre de perfusion dans des conditions de cisaillement élevées et faibles. Dans l'ensemble, l'emicizumab a entraîné une augmentation de la formation de thrombus *in vitro*. Compte tenu de l'impasse thérapeutique dans laquelle se trouvent certains patients atteints de MW de type 3 alloimmunisés et du type de manifestations hémorragiques présentées par ces patients, le recours à l'emicizumab pourrait être envisagé comme une alternative aux autres options thérapeutiques citées plus haut (104). De façon également très rare (10 à 15 patients en France) certains variants de type 2N se caractérisant par un déficit isolé et sévère en FVIII:C (≤ 5 UI/dL) pourraient bénéficier d'une prophylaxie par l'emicizumab car dans ce cas particulier de MW les manifestations sont essentiellement liées au déficit sévère en FVIII.

2.1.2 Accidents hémorragiques

La prise en charge d'un accident hémorragique chez un patient atteint de MW doit tenir compte de plusieurs critères **(105)**: la nature de l'épisode hémorragique, les taux de base de FVIII:C et de VWF, le type de MW, les antécédents hémorragiques du patient et sa réponse habituelle au(x) traitement(s) notamment à la desmopressine (cf. chapitre 1.5), l'éventuelle présence d'un allo anticorps anti-VWF chez les patients de type 3 et enfin, les risques potentiels du traitement.

Dans tous les cas, le traitement doit être adapté au cas par cas en concertation avec le centre spécialisé où le patient est habituellement suivi. La mise en route d'un traitement spécifique ne doit pas être retardée dans l'attente d'une imagerie et/ou de résultats biologiques. En général, l'objectif biologique du traitement est d'obtenir et de maintenir des taux de FVIII:C et de VWF:Act supérieurs à 50 UI/dL pour juguler l'hémorragie mais inférieurs à 200 UI/dL pour prévenir le risque thrombotique iatrogène (1). En contexte hémorragique, le traitement le plus souvent utilisé reste le traitement substitutif par concentrés de VWF. Chez les patients connus pour être bons répondeurs, la desmopressine peut être utilisée en première intention à condition que l'hémorragie ne soit pas grave. L'acide tranexamique est souvent un traitement adjuvant utile. En revanche, les médicaments déprimant l'hémostase primaire notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre indiqués.

Les schémas thérapeutiques (posologie, rythme d'administration, durée du traitement...) sont définis dans les tableaux 12, 13 et 14 en fonction de la gravité des hémorragies (cf chapitre précédent page 34 *Classification de la sévérité des hémorragies hors chirurgie*).

► Hémorragies muqueuses

Sphère ORL

Epistaxis : se référer au chapitre 3.5

Plaies de bouche et gingivorragies

Les mesures générales consistent à associer l'acide tranexamique en bains de bouche et également *per os* (cf. chapitre 2.1.1) à une alimentation semi-liquide froide pendant 3 à 5 jours. Si l'hémorragie persiste plus de 24 heures, une consultation en milieu hospitalier est indiquée et le traitement par voie générale (traitement par desmopressine ou traitement substitutif selon le type de MW) doit être envisagé. En prévention des gingivorragies, une bonne hygiène dentaire avec visite périodique chez le dentiste est conseillée. Les détartrages seront réalisés sous couvert d'un traitement antifibrinolytique par bains de bouche à l'acide tranexamique (Exacyl®).

Hémorragies amygdaliennes

Elles sont plus fréquentes chez les enfants atteints de MW de type 2 sévère ou de type 3 survenant soit lors d'infections ORL soit plus occasionnellement de manière spontanée et leur gravité est souvent sous-estimée (106). Il s'agit toujours d'une **urgence thérapeutique** imposant le recours à un traitement substitutif pendant 48 à 72 heures associé à un traitement par acide tranexamique. Une consultation ORL est indispensable, au cours de laquelle un traitement à la pince bipolaire des lésions pourra être discuté (sous traitement substitutif). Le patient doit être informé du risque lié à la chute d'escarre entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour. Il existe des chutes d'escarre parfois tardives jusqu'au 21^{ème} jour. La survenue d'une reprise hémorragique nécessitera une consultation en urgence car la chute d'escarre nécessite parfois une reprise du traitement substitutif ou un nouveau geste opératoire. Il en est de même pour la chirurgie amygdalienne.

Tractus intestinal : se référer au chapitre 3.4

Tractus urinaire

Les hémorragies des voies urinaires sont assez peu fréquentes chez les patients atteints de MW et elles imposent de ne pas méconnaître une pathologie sous-jacente. En cas d'hématurie, un avis urologique est toujours indiqué notamment pour évaluer le risque de colique néphrétique. Le traitement symptomatique repose sur le repos au lit, l'apport de boissons abondantes (mais ne pas hésiter à proposer une réduction des apports hydriques en cas d'épisodes douloureux), les antispasmodiques (type Spasfon®). La desmopressine est contre-indiquée dans cette situation en raison de son effet antidiurétique. L'acide tranexamique peut être utilisé avec précaution et sous surveillance clinique adaptée en raison du risque rapporté de formation de caillot(s) générateur(s) d'obstacle(s) sur les voies urinaires (41,42). En cas d'hématurie importante, d'hématurie entraînant une déglobulisation ou de persistance de l'hématurie pendant plusieurs jours, un traitement substitutif à faibles doses est indiqué.

► Hémorragies du système nerveux central (SNC)

Chez un patient atteint de MW, qu'il existe ou non une notion de traumatisme crânien, l'apparition de signes neurologiques fonctionnels tels que céphalées persistantes accompagnées ou non de vomissements, une faiblesse musculaire, des difficultés à parler, une diminution ou une perte de conscience, des convulsions, une incontinence urinaire ou fécale, tout comportement anormal (incluant une irritabilité inhabituelle) impose le **recours à un traitement substitutif immédiat par concentrés de VWF +/- FVIII** suivi d'une imagerie cérébrale. La conduite doit être identique en cas de traumatisme crânien sans signe neurologique immédiat. En cas d'hémorragie, un avis neurochirurgical en urgence doit ensuite toujours être demandé.

Dans ces contextes d'hémorragie du SNC suspectées ou avérées, la desmopressine est à éviter en raison du risque d'œdème cérébral lié à une éventuelle rétention hydrique iatrogène.

En présence d'une hémorragie à l'imagerie, avec ou sans indication chirurgicale urgente, la poursuite du traitement substitutif est systématique avec pour objectif un maintien des taux de FVIII:C et de VWF supérieurs à 80 UI/dL pendant au moins 1 semaine puis supérieurs à 50UI/dL pendant les 2 semaines suivantes.

En l'absence d'hémorragie à l'imagerie, il existe néanmoins un risque d'hématome sous-dural subaigu (ou d'hématome en deux temps) surtout chez les patients atteints de MW de type 3 ou de type 2 sévère, qui doit motiver la surveillance hospitalière jusqu'à la réalisation d'un 2^{ème} scanner 48 heures après le premier. Un traitement prophylactique d'une semaine (40 à 60 UI/kg 2 à 3 fois par semaine) peut être envisagé parallèlement à une surveillance neurologique.

► Hémarthroses et hématomes

Hémarthroses

Ce type d'accident hémorragique ne survient pratiquement que chez les patients atteints de MW de type 3 ou de type 2N avec déficit profond en FVIII.

- **Hémarthrose vue tôt** : c'est-à-dire avant l'apparition de signes objectifs et devant les signes fonctionnels subjectifs identifiés par le patient (sensation de réplétion de l'articulation, gêne, douleur...), une seule injection de concentré de VWF et de FVIII peut suffire.
- **Hémarthrose constituée** : une injection de concentré de VWF et de FVIII doit être réalisée puis suivie d'une injection de concentré de VWF le lendemain et éventuellement le surlendemain. Une immobilisation par attelle ou une simple décharge par cannes anglaises est souhaitable pendant 24 à 48 heures. Si

l'hémarthrose est importante et hyperalgique, une ponction évacuatrice (réalisée impérativement sous traitement substitutif) peut être envisagée après avis chirurgical.

- **Hémarthroses récidivantes** : un traitement prophylactique au long cours sera discuté (cf. chapitre 3.6).

Hématomes musculaires profonds

Deux complications sont à redouter :

- L'anémie aigue
- La compression vasculo-nerveuse

Chez le patient répondeur à la desmopressine : instituer sans retard ce traitement.

Chez le patient non répondeur à la desmopressine : instaurer un traitement substitutif par concentrés de VWF +/- FVIII.

Dans tous les cas, une immobilisation par attelle peut être proposée, à visée antalgique et afin de prévenir les attitudes orthopédiques vicieuses. Dans les hématomes très volumineux ou si la localisation anatomique est à risque (compression vasculo-nerveuse notamment), il peut être conseillé d'avoir recours à des corticoïdes à fortes doses pendant quelques jours (1 mg/kg par jour pendant 3 à 5 jours). Une électrothérapie peut être proposée avec rééducation fonctionnelle à distance.

► Autres hémorragies

En contexte non traumatique, devant toute douleur abdomino-pelvienne atypique, d'autres sites hémorragiques doivent être envisagés et imposer une imagerie en urgence. Les hématomes spontanés du rein sont très rares chez les patients atteints de MW. Dans de très rares cas, chez des patientes atteintes de MW de type 3 (ou de type 2 sévère) ayant reçu un traitement hormonal fortement dosé en œstrogènes pour juguler des ménorragies, des adénomes hépatiques peuvent apparaître et potentiellement se rompre entraînant un hémopéritoine gravissime. La rupture de kyste(s) ovarien(s) peut également être à l'origine d'un hémopéritoine (cf. chapitre 3.3). Dans les cas susmentionnés, le recours au traitement substitutif par concentrés de VWF +/- FVIII en urgence est le plus souvent systématique. Enfin, quel que soit le site anatomique, tout traumatisme important chez un patient atteint d'une forme sévère de MW impose le recours immédiat à un traitement substitutif par concentrés de VWF +/- FVIII sans attendre les résultats de l'exploration radiologique.

► Spécificités thérapeutiques liées à certains types de MW

MW de type 3 avec allo immunisation

Environ 10% des patients atteints de MW de type 3 peuvent développer des allo-anticorps anti-VWF inhibiteurs après traitement substitutif par concentrés de VWF. Le traitement des accidents hémorragiques de ces patients n'obéit pas à un consensus clairement établi compte tenu du très faible nombre de patients (probablement moins de 10 en France). Néanmoins, les options thérapeutiques actuelles consistent à recourir après avis du médecin spécialisé en hémostase clinique soit à la perfusion de FVIII recombinant (complètement dépourvu de VWF à l'exception de l'octocog alpha qui peut contenir des traces de VWF), soit au facteur VII activé recombinant (NovoSeven®), soit à des concentrés de VWF (prudemment compte tenu du risque d'anaphylaxie) idéalement après des séances d'immunoabsorption des anticorps sur colonne de protéine A (107) (cf page 35-36 *Cas particulier du patient MW type 3 allo immunisé*) voire en dernier recours et en dehors du cadre de l'AMM à l'emicizumab utilisé en prévention des accidents hémorragiques selon l'avis du centre de référence (cf chapitre 2.1.1 outils thérapeutiques).

MW de type 2B

En cas d'accident hémorragique dans ce type de MW, la desmopressine est classiquement contre indiquée en raison du risque d'apparition ou de l'exacerbation d'une thrombopénie

(sauf les patients présentant un type 2B « New York » ou « Malmö » ou d'autres formes atténuées dans lesquelles il n'y a jamais de thrombopénie). Le traitement repose alors sur les concentrés de VWF. En cas d'hémorragie importante chez des patients atteints de MW 2B thrombopéniques avec thrombopathie, des concentrés plaquettaires peuvent être associés (cf. chapitre 2.1.3).

MW de type 2N

En cas d'accident hémorragique modéré (absence de déglobulisation et site anatomique n'engageant pas le pronostic vital), la desmopressine peut être utilisée chez les patients ayant une réponse suffisante et suffisamment longue. En cas d'hémorragie plus importante, le traitement substitutif repose sur l'utilisation de concentrés de VWF et de FVIII.

Tableau 14: Grandes lignes des modalités de traitement d'un accident hémorragique dans la MW chez les patients non répondeurs à la desmopressine

Hémorragie mineure	NHLBI (Etats Unis)	AICE (Italie)	NVHB (Hollande)
Posologie de l'injection initiale	30-60 UI/kg*	20-60 UI/kg	20-40 UI/kg [§]
Posologie du traitement d'entretien	20-40 UI/kg* toutes les 12 à 48 h		
Surveillance biologique	VWF:Act et FVIII:C résiduels et au pic au moins 1 fois	FVIII:C	VWF:Act et FVIII:C résiduels et au pic
Cible thérapeutique	VWF:Act et FVIII:C résiduels > 50 UI/dL pendant 3-5 jours	FVIII:C > 30 UI/dL pendant 2 à 4 jours	Pic > 50-80 UI/dL à J1, seuil > 30 UI/dL pendant les 1 à 3 jours suivants
Hémorragie grave			
Posologie de l'injection initiale	40-60 UI/kg*		50 UI/kg [§]
Posologie du traitement d'entretien	20-40 UI/kg* toutes les 8 à 24 h		
Surveillance biologique	VWF:Act et FVIII:C résiduels et au pic au moins 1 fois/24h		VWF:Act et FVIII:C résiduels et au pic
Cible thérapeutique	VWF:Act et FVIII:C résiduels > 50 UI/dL pendant 7 -14 jours		Pic > 100 UI/dL à J1 Seuil > 50 UI/dL après J1 pendant 7 -10 jours
Limite de sécurité	Limite supérieure du VWF:Act résiduel = 200 UI/dL Limite supérieure du FVIII:C résiduel = 250 -300 UI/dL		

* Posologie en UI VWF:Act /kg, [§] Posologie en UI FVIII:C /kg

2.1.3 Procédures invasives

► Introduction

Les procédures invasives constituent un motif fréquent d'hospitalisation et de traitement des patients atteints de MW. Les enjeux consistent à prévenir le risque hémorragique en période per et post-opératoire tout en considérant le risque d'éventuelles complications thromboemboliques post-opératoires. Les situations sont extrêmement hétérogènes (1) puisqu'elles dépendent à la fois du risque hémorragique de la procédure invasive « faible » versus « élevé » et des caractéristiques des patients : type de MW, taux de base du VWF (VWF) fonctionnel, le plus souvent cofacteur de la ristocétine (VWF:Act) et du facteur VIII coagulant (FVIII:C), réponse ou contre-indication à la desmopressine, - (cf. Chapitre 1.5), risques potentiels liés au traitement, pathologies intercurrentes... Les modalités d'anesthésie, de voie d'abord chirurgicale, de voie d'abord des gestes percutanés et de surveillance post-opératoire doivent être discutés en amont de la procédure en lien avec le médecin du CRC-MHC. La prise en charge post-opératoire des patients symptomatiques sévères peut nécessiter une prolongation de la durée d'hospitalisation.

Le but du traitement est de corriger l'anomalie de l'hémostase primaire liée au déficit en VWF et de la coagulation liée au déficit secondaire en FVIII. On admet que le taux de FVIII:C est le meilleur facteur prédictif de l'hémostase en cas de procédure invasive et dans les tissus mous, et que le taux de VWF fonctionnel est le meilleur facteur prédictif du risque hémorragique dans les tissus muqueux (108). La surveillance biologique et l'adaptation de la posologie se font en fonction des taux de FVIII:C et de VWF:Act. Si le dosage du VWF :Act n'est pas accessible dans le laboratoire, la surveillance peut être adaptée sur le taux de FVIII:C seul (109).

Il existe actuellement **deux options thérapeutiques spécifiques** selon le type de MW et le contexte clinique (1,110) : la desmopressine d'une part et les concentrés plasmatiques riches en VWF +/- FVIII d'autre part (Figure 4) (cf. Chapitre 2.1.1). Dans tous les cas, l'utilisation de médicaments adjuvants tels que l'acide tranexamique est à discuter en fonction de la situation clinique. Par ailleurs, les agents antiplaquettaires et AINS sont contre-indiqués.

Plusieurs pays ont publié des recommandations : le Royaume Uni (12,105), les Etats-Unis (1), l'Italie (110) et les Pays bas (37). L'ensemble des recommandations émises est basé sur des études observationnelles ou sur des études de séries de cas. Aucune étude randomisée et/ou méta-analyse n'est disponible concernant spécifiquement la MW. Il faut noter qu'il n'existe pas d'expérience d'anesthésie locorégionale dans la MW (hors situations obstétricales) dans la littérature internationale (111).

Comme déjà précisé (chapitre 2.1.1.), il n'existe pas de classification adaptée à la prise en compte du risque hémorragique péri-opératoire des pathologies hémorragiques. Une étude systématique des classifications rapportées dans la littérature pour l'hémophilie a montré (35 publications) une grande variabilité de la classification des procédures en majeures et mineures associée avec des variations de la nomenclature chirurgicale (94). Une classification détaillée consensuelle de l'ensemble des actes chirurgicaux a été établie pour les patients recevant un traitement antiplaquettaire (95). Les recommandations françaises dans cette même situation classe les procédures en 3 types : risque hémorragique mineur, modéré et majeur (96). Pour les patients présentant une forme symptomatique de MW (celles pour lesquelles une indication de traitement par VWF est posée) il n'existe probablement pas de procédures à risque hémorragique mineur, et la classification pourrait se résumer à risque modéré et majeur.

L'expérience en chirurgie des différents produits semble équivalente sur la prévention du saignement. Une synthèse des principales études est rapportée dans le tableau 11 adapté

de Miesbach et al. (47) (cf pages 33-34 *Principaux FDR à considérer lors d'un traitement intensif (prophylaxie exclue)*).

Finalement, l'évaluation du risque hémorragique périprocédural repose sur le risque hémorragique et thrombotique propre du patient, ses comorbidités, les traitements pouvant modifier l'hémostase, et sur le risque hémorragique de la procédure envisagée chez un patient donné (voie d'abord, contexte infectieux, reprise chirurgicale...). Cette évaluation fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire entre le médecin spécialiste de l'hémostase, le chirurgien ou le médecin spécialiste qui va réaliser le geste et l'anesthésiste-réanimateur, afin de rédiger un protocole thérapeutique individuel adapté. Le choix du concentré de VWF fait l'objet d'une proposition de priorisation (cf chapitre 2.1.1. tableaux 12 et 13).

► **Traitement spécifique préventif en cas de procédure invasive à risque hémorragique faible**

La rédaction du protocole indiquant la fréquence des administrations de desmopressine ou de concentré de VWF et leur posologie est réalisée par le médecin spécialiste de l'hémostase en collaboration étroite avec le chirurgien ou le médecin spécialiste qui va réaliser le geste, et l'anesthésiste-réanimateur.

Il sera souhaitable, chaque fois que possible, de favoriser le traitement par la desmopressine. Chez les « non répondeurs » à la desmopressine ou en présence de contre-indication à son utilisation (cf. Chapitre 1.5), il est recommandé de recourir à des concentrés de VWF avec adaptation de la posologie. L'acide tranexamique étant indiqué dans les procédures invasives à risque hémorragique élevé chez le patient sans pathologie préexistante de l'hémostase, il l'est aussi en cas de MW. De plus, lorsque la procédure invasive implique un tissu muqueux, un traitement associé par acide tranexamique est conseillé, sauf contre-indication (cf. Chapitre 2.1.1). En prévention des saignements, l'objectif du traitement initial est d'atteindre un taux de VWF:Act et FVIII:C d'au moins 30 UI/dL mais de préférence supérieur à 50 UI/dL. Ces taux doivent être maintenus pendant une durée de 1 à 5 jours (tableau 15). Le patient doit être informé du risque lié à la chute d'escarres entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour. La survenue d'une reprise hémorragique nécessitera une consultation en urgence car la chute d'escarres nécessite parfois une reprise du traitement.

Patient répondeur à la desmopressine et ne présentant pas de contre-indication

En cas procédure invasive à risque hémorragique faible (1,112,113), l'utilisation thérapeutique de la desmopressine chez le patient répondeur est efficace dans la majorité des cas. Un protocole thérapeutique sera rédigé par le médecin spécialiste de l'hémostase, allant d'une simple administration préopératoire pour certaines avulsions dentaires simples sans complications hémorragiques au décours, à des administrations répétées 12 h après, puis toutes les 24 h pendant environ 3 jours, puis lors de la chute d'escarres.

Sous réserve que la desmopressine soit utilisée moins de 3 fois en 72 h, la surveillance des taux de FVIII:C et de VWF:Act n'est pas systématique. En revanche, en cas d'utilisation répétée, il est préférable de mesurer le taux de FVIII:C et de VWF:Act du fait du risque de tachyphylaxie (110). Les seuils cibles de VWF:Act et de FVIII:C à maintenir pendant 1 à 5 jours en période post opératoire sont des valeurs supérieures à 50 UI/dL. En cas d'épuisement de la réponse sous desmopressine, un traitement par concentrés de VWF doit être instauré en relais (13,14).

Dans tous les cas, il faut respecter une restriction hydrique stricte durant toute la durée du traitement par desmopressine et jusqu'à 24 heures après la dernière injection (apport liquidien de 750 ml/j chez l'adulte, 20 ml/kg/j chez l'enfant), avec une surveillance quotidienne de la natrémie (cf. Chapitre 1.5).

Patient non répondeur ou présentant une contre-indication à la desmopressine

Les concentrés de VWF sont à utiliser chez les sujets non répondeurs à la desmopressine ou présentant une contre-indication à son utilisation, ou encore en cas d'échec au traitement par desmopressine ou de tachyphylaxie (cf. Chapitre 1.5). La stratégie thérapeutique dépend du taux de FVIII:C, de la procédure, ainsi que de l'urgence de la mise en circulation d'un taux de FVIII:C adapté au risque hémorragique aux environs de 40 UI/dL (cf. tableaux 4 et 5). (Figure 4). Le risque thrombotique devra être également pris en compte dans l'attitude thérapeutique proposée.

Si le patient présente à l'état basal un taux de FVIII:C (< 40 UI/dL) avec une intervention programmée,

Le même schéma thérapeutique que celui utilisé pour l'urgence (co administration de VWF et de FVIII à la première injection de VWF) est proposé dans la plupart des cas. En cas de traitement par concentré de VWF seul, une première injection peut également être administrée 12 heures avant l'intervention avec une deuxième injection administrée 1 heure avant le début du geste ; ce schéma à 2 injections pré opératoires permet la stabilisation complète du FVIII endogène avant le début du geste, mais ce schéma est plus contraignant car il nécessite une hospitalisation la veille de l'intervention et un contrôle du taux de FVIII:C immédiatement en pré opératoire.

Dans le cas de gestes comme une extraction dentaire simple,

Une dose unique de concentrés de VWF à la posologie de 30 UI/kg peut être administrée de façon à maintenir un taux de FVIII:C > 50 UI/dL pendant 12h.

Pour d'autres procédures invasives à risque hémorragique faibles,

Une dose de 30-60 UI/kg de VWF est administrée toutes les 24 à 48 heures pour maintenir un taux de FVIII:C et de VWF:Act > 30 UI/dL (110,116) voire > 50 UI/dL (1) jusqu'à cicatrisation complète obtenue habituellement en 2 à 5 jours (tableaux 14 et 15).

► Traitement spécifique préventif en cas de procédure invasive à risque hémorragique élevé

Dans la mesure du possible, la prise en charge d'une procédure invasive à risque hémorragique élevé doit être faite au sein d'un centre hospitalier avec surveillance clinique et biologique par une équipe pluridisciplinaire incluant un médecin spécialiste de l'hémostase, et présence sur le site de produits et médicaments dérivés du sang aisément accessibles ainsi qu'un plateau de biologie accessible 24 heures sur 24. Toute procédure invasive chez un patient avec une MW de type 3 doit être particulièrement discutée (117,118).

La rédaction du protocole indiquant la fréquence des administrations de desmopressine ou de concentré de VWF et leur posologie est réalisée au cas par cas par le médecin spécialiste de l'hémostase en collaboration étroite avec le chirurgien ou le médecin spécialiste qui va réaliser le geste, et l'anesthésiste-réanimateur.

Dans l'immense majorité des cas, c'est l'utilisation de **concentrés de VWF** (Figure 4) qui est recommandée (1,69,75,79–81). Les recommandations de modalités du traitement sont basées sur des études publiées et sont résumées dans les tableaux 15 et 17 (1,110). Elles s'appuient sur les données de pharmacocinétique (cf. Chapitre 2.1.1 Outils thérapeutiques) et il a été récemment confirmé dans une revue de la littérature le bien-fondé de ces recommandations posologiques (119).

Posologie initiale recommandée

Elle est de l'ordre de 50 UI/kg de VWF:Act, l'objectif du traitement étant d'obtenir en pré opératoire un taux de VWF:Act de l'ordre de 100 UI/dL. Dans l'ensemble des recommandations internationales, l'injection s'effectue 1 heure avant l'intervention. **La**

stratégie thérapeutique dépend du taux de FVIII:C, du risque thrombotique du patient et de la procédure et de l'urgence de la mise en circulation d'un taux de FVIII:C adapté au risque hémorragique aux environs de 40 UI/dL (cf. tableaux 12 et 13). (Figure 4).

Si le patient présente à l'état basal un taux de FVIII:C (< 40 UI/dL) avec une intervention programmée, en cas de traitement par concentré de VWF seul,

En cas de traitement par concentré de VWF seul, une première injection peut être administrée 12 heures avant l'intervention avec une deuxième injection administrée 1 heure avant le début du geste ; ce schéma à 2 injections pré opératoires permet la stabilisation complète du FVIII endogène avant le début du geste, mais nécessite une hospitalisation la veille de l'intervention et le contrôle du taux de FVIII:C immédiatement en pré opératoire est fortement recommandé. Il est également possible d'appliquer le même schéma thérapeutique que celui utilisé pour l'urgence (co administration de VWF et de FVIII à la première injection de VWF).

En post-opératoire

Pour adapter la posologie des injections suivantes, il est conseillé de surveiller le traitement par des dosages de VWF:Act et de FVIII:C deux fois par jour le premier jour puis une fois par jour, les prélèvements sanguins étant réalisés juste avant une injection (110,112); l'objectif est de maintenir la concentration en VWF:Act et en FVIII:C au-dessus d'un seuil de 50 UI/dL pendant au moins 7 à 10 jours; le rythme des injections est généralement de 2 fois/j les premiers jours, puis 1 fois/j. Le traitement peut être plus long en fonction de la sévérité de la MW et du type d'intervention et dans certains cas être relayé par un traitement à visée prophylactique. Il faut éviter d'atteindre des concentrations de FVIII:C >250 UI/dL qui sont susceptibles d'augmenter le risque thrombotique. Certains auteurs abaissent ce seuil à 150 UI/dL (103) (cf chapitre 2.1.1.).

► Spécificités liées à certains types de MW

MW type 2B

Compte tenu du risque d'exacerbation de la thrombopénie, la desmopressine est généralement contre-indiquée, à l'exception des patients avec MW type 2B « New York » ou « Malmö » ou autres variants bien définis chez lesquels il n'y a jamais ni thrombopénie ni anomalie des multimères (22,105). Le traitement repose alors sur des concentrés de VWF avec les mêmes cibles que pour les autres types de MW. La transfusion de concentrés plaquettaires associées au traitement substitutif en VWF peut être nécessaire chez certains patients atteints de MW de type 2B présentant une thrombopénie et/ou une thrombopathie (23–26). Des recommandations générales de transfusion de concentrés plaquettaires dans ces circonstances sont difficilement formulables en raison de la variabilité inter et intra individuelle des anomalies plaquettaires. De plus, il faut garder à l'esprit que le VWF synthétisé par le patient ayant une hyperaffinité pour les plaquettes entrainera une élimination rapide des plaquettes transfusées ; ainsi le rendement plaquettaire est toujours plus faible. Il est conseillé d'atteindre et de maintenir une numération plaquettaire > 50-80 G/l pendant la période hémorragique, après avoir corrigé le défaut en VWF. La transfusion de concentrés plaquettaires doit être considérée lorsque le syndrome hémorragique ne peut être maîtrisé par un traitement substitutif optimal en VWF. Dans tous les cas les caractéristiques des transfusions de concentrés plaquettaires doivent obéir aux règles établies par la Haute Autorité de Santé (HAS) et les recommandations de bonnes pratiques récentes.

(https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf)

MW type 2N

La sévérité du déficit en FVIII dépend de la mutation de la MW 2N impliquée (10). Ainsi, les patients avec la mutation la plus fréquente p.Arg854Gln ont une réponse à la desmopressine généralement bonne et suffisamment durable, alors que les patients avec une autre mutation de MW 2N (p.Arg816Trp, p.Cys1060Arg...) ont une augmentation insuffisante et trop brève du taux de FVIII:C après desmopressine.

Lorsque la desmopressine est contre-indiquée ou la réponse insuffisante, le déficit en FVIII doit être corrigé par des concentrés contenant du VWF, associés ou non selon le degré d'urgence à des concentrés de FVIII, ou par des concentrés contenant VWF et FVIII pour la première injection. L'injection de concentrés de FVIII seuls, induit une élévation très courte du FVIII:C du fait d'une demi-vie du FVIII exogène de l'ordre de 2 heures, en l'absence de VWF capable de lier le FVIII. Ainsi les concentrés de FVIII ne doivent pas être utilisés seuls. Chez un patient avec MW de type 2N qui reçoit un concentré de VWF dépourvu de FVIII, l'augmentation du taux de FVIII:C est retardée mais durable, le VWF exogène capable de lier le FVIII permettant de stabiliser le FVIII endogène (124).

MW type 3

Toute procédure invasive chez ces patients doit être particulièrement discutée. De même, leur prise en charge doit se faire dans un Centre Hospitalo-Universitaire pour une surveillance clinique et biologique optimale. Une étude préalable de la récupération et de la pharmacocinétique du concentré de VWF est fortement recommandée par certains auteurs (110), en particulier pour ne pas méconnaître l'existence d'une allo-immunisation anti-VWF. Le traitement des patients non allo-immunisés repose sur les concentrés de VWF. En cas d'inefficacité clinique alors que les taux de VWF en circulation sont satisfaisants, il a été proposé d'associer des concentrés plaquettaires aux concentrés plasmatiques de VWF, puisque les plaquettes sont également source de VWF (1). Lorsque la récupération du VWF injecté n'est pas celle attendue, et /ou en cas de mauvaise tolérance clinique du traitement, il faut évoquer l'apparition d'un allo-anticorps anti-VWF.

En effet, certains patients avec MW de type 3 peuvent développer après traitement substitutif des allo-anticorps anti-VWF qui sont inhibiteurs. La fréquence de cette complication est de l'ordre de 5-10% (18). Dans ce cas, il n'y a pas de consensus thérapeutique clairement établi si ce n'est qu'aucune procédure non indispensable ne doit être réalisée chez ces patients et que les concentrés de VWF ne sont pas recommandés du fait du risque d'anaphylaxie sévère particulièrement chez les patients qui ont des titres élevés d'anticorps anti-VWF. Même après la disparition de l'allo-anticorps, les concentrés de VWF ne doivent être réintroduits qu'avec la plus grande prudence puisqu'une réactivation de la synthèse d'anticorps est prévisible dans les jours qui suivent la réintroduction du traitement. Les options thérapeutiques actuelles (18), qui en France font l'objet de « Recommandation temporaire d'Utilisation » (cf chapitre 2.1.1.), consistent à recourir :

- soit à un concentré de FVIII recombinant complètement dépourvu de VWF (Kovaltry®, Refacto AF®, Nuwiq®, Novoeight®, Elocta® à l'exception d'Advate® qui en contient des traces) avec un bolus initial variant de 35-100 U/kg dans la littérature, puis 25-50 U/kg/h en perfusion continue du fait de la demi-vie très courte du FVIII injecté (de l'ordre de 2h voire moins), posologie devant être adaptée de façon à maintenir un taux de FVIII:C >50 UI/dL pendant 10 jours après la procédure invasive (125)
- soit au Facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) : bolus de 90 µg/kg toutes les 2-3 heures initialement, puis toutes les 4-6 h pendant la durée nécessaire à l'hémostase.

► **Place de la prophylaxie anti-thrombotique pharmacologique**

En 2002, sous l'égide du « VWF Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of ISTH », Mannucci (81) a rapporté les résultats d'une enquête internationale portant sur les accidents thromboemboliques survenus chez des patients avec MW recevant des concentrés de VWF/FVIII ; les conclusions de cette étude sont que le risque thromboembolique (après traitement substitutif) semble plus élevé chez les patients atteints de MW que chez les patients hémophiles et qu'il est important d'éviter des taux circulants de VWF et de FVIII:C trop élevés, d'où l'importance de la surveillance biologique post-opératoire. Par ailleurs, la SFAR a publié des recommandations concernant le type et la durée de la thromboprophylaxie pharmacologique (126). Ainsi, dans les situations à risque telles que la chirurgie orthopédique ou la chirurgie bariatrique, une prophylaxie anti-thrombotique, à la même posologie que celle recommandée pour un patient non atteint de MW, doit être envisagée si le risque hémorragique est maîtrisé (grade C, niveau IV). S'il est nécessaire de poursuivre le traitement antithrombotique plusieurs semaines, il faut discuter dans les formes de MW les plus sévères de la poursuite du traitement par concentrés de VWF à titre prophylactique.

Actuellement, la prophylaxie antithrombotique doit faire essentiellement appel aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM), puisque les nouveaux anticoagulants oraux directs ne sont pas recommandés dans les maladies hémorragiques constitutionnelles, et qu'il n'existe aucune expérience aujourd'hui dans ce contexte. Le fondaparinux, compte tenu de sa demi-vie, est également à déconseiller.

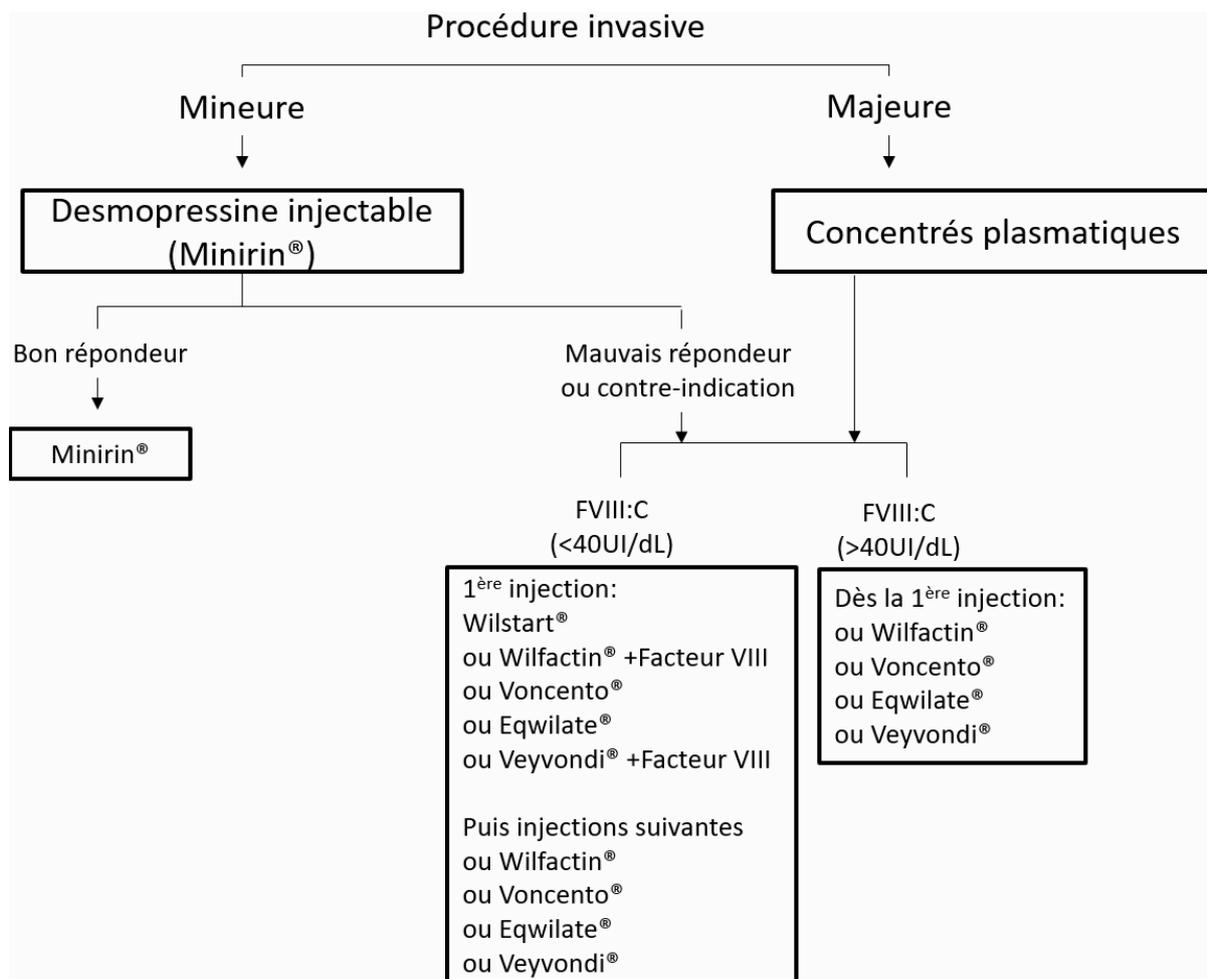


Figure 4 : Démarche générale de choix du traitement spécifique d'une procédure invasive chez un patient atteint d'une MW (cf. tableau 15, 16 et 17)

En cas de procédure invasive à risque hémorragique faible, la desmopressine (Minirin®) est utilisée chez le sujet bon répondeur. En cas de mauvaise réponse, de contre-indication à la desmopressine ou en cas de procédure invasive à risque hémorragique élevé, des concentrés plasmatiques sont utilisés. Si le patient présente un taux basal de FVIII:C bas (<40 UI/dL), on utilise pour la première injection soit Wilfactin® ou Veyvondi® associé à un apport complémentaire de FVIII pour la première injection, soit Wilstart® ou Voncento® ou Eqwilate®. Après la première injection, le traitement est relayé par du Wilfactin® ou Veyvondi® seul ou Voncento® ou Eqwilate®. Le nombre et la fréquence des injections sont adaptés quotidiennement selon l'évolution clinique et les résultats des contrôles biologiques (tableau 14). Pour l'argumentaire du choix des produits se référer au paragraphe « Argumentation pour la proposition de priorisation des traitements ».

Tableau 15: Taux de FVIII:C et VWF:Act à atteindre en cas de procédure invasive à risque hémorragique faible et à risque hémorragique élevé selon les recommandations publiées

Guideline	Procédure invasive à risque hémorragique faible			Procédure invasive à risque hémorragique élevé		
	Durée (jours)	FVIII:C cible (UI/dL)	VWF:Act cible (UI/dL)	Durée (jours)	FVIII:C cible (UI/dL)	VWF:Actcible (UI/dL)
NHLBI (Etats Unis)	Périopératoire 3-5 post-op.	nd >50	>100 >50	Périopératoire 7 -14 post-op. 5 - 10 post-op.	Nd >50	>100 >50
AICE (Italie)	2-4 post-op.	>30	nd		>50	nd
NVHB (Pays Bas)	Périopératoire 3 post-op. 4-7 post-op.	>80 >50 >30	>80 nd nd	Périopératoire 7 -10 post-op.	>80 >50	>80 nd
UKHCDO (Royaume uni)	nd	>50	>50	Périopératoire 6-10 post-op.	≥ 100 >50	nd >50

Tableau 16 : Grandes lignes des modalités du traitement substitutif par concentrés de VWF en cas de procédure invasive à risque hémorragique faible

	NHLBI (Etats Unis)	AICE (Italie)	NVHB (Hollande)
Dose initiale	30-60 UI/kg*	30-60 UI/kg'	30-50 UI/kg§
Dose d'entretien	20-40 UI/kg toutes les 12 à 48 heures	Tous les jours ou un jour sur deux	15- 25 UI/kg /12 h
Surveillance biologique	VWF:Act et FVIII:C résiduels et au pic au moins 1 fois	VWF:Act et FVIII:C /12h le jour de la procédure invasive puis 1 fois par jour	FVIII : C
Objectif	VWF:Act et FVIII:C résiduels >50 UI/dL pendant 3 à 5 jours	FVIII:C résiduel > 30 UI/dL pendant 2 à 4 jours	FVIII:C > 50 UI/dL pendant 3 jours puis à 30 UI/dL pendant 4 à 7 jours
Limite de sécurité	VWF:Act <200 UI/dL FVIII:C< 250 - 300 UI/dL	/	/

*La posologie est définie en VWF:Act UI/kg

* Posologie recommandée si déficit FVIII:C et/ou VWF:Act < 10 UI/dL

§ La posologie est définie en FVIII:C UI/kg

Tableau 17 : Grandes lignes des modalités du traitement substitutif par concentrés de VWF en cas de procédure invasive à risque hémorragique élevé

	NHLBI (US)	AICE (Italie)	NVHB (Hollande)
Dose initiale*	40-60 UI/kg	50 UI/kg [†]	50 UI/kg [§]
Dose d'entretien	20-40 UI/kg toutes les 8 à 24h	Tous les jours	25 UI/kg/ 12 h
Surveillance biologique	VWF:Act et FVIII:C résiduels et pic 1 fois/ jour	VWF:Act et FVIII:C /12 h le jour de la procédure invasive puis 1 fois/ jour	FVIII:C
Objectif	VWF:Act et FVIII:C résiduels > 50 UI/dL pendant 7 à 14 jours	FVIII:C résiduel > 50 UI/dL jusqu'à cicatrisation complète (5 à 10 jours)	FVIII:C > 50 UI/dL pendant 7 à 10 jours
Limite de sécurité à ne pas dépasser (pour les valeurs résiduelles ?)	200 UI/dL pour VWF:Act 250 - 300 UI/dL pour FVIII:C	/	/
Prophylaxie antithrombotique	Possible	Recommandée	

*La posologie est définie en VWF:Act UI/kg

* Posologie recommandée si déficit FVIII:C et/ou VWF:Act < 10 UI/dL

§ La posologie est définie en FVIII:C UI/kg

2.2 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique fait partie de chaque consultation de suivi, avec pour objectif d'aider les patients et leurs familles à comprendre la maladie et ses traitements, de faciliter les collaborations afin de permettre au patient de maintenir et d'améliorer sa qualité de vie. Pour les patients qui se sont vu remettre un carnet de suivi, celui-ci sera relu avec le patient en consultation spécialisée, et la façon dont les épisodes hémorragiques ont été traités rediscutée.

La mise en place de programmes d'Education Thérapeutique des Patients est un maillon important de la prise en charge des patients atteints de MW ; ces programmes sont conçus par les équipes soignantes des CRC et en collaboration avec les patients et l'AFH, adaptés à leurs besoins et soutenus par les comités de l'Association Française des Hémophiles (AFH). Un certain nombre de CRC ont mis ces programmes en place.

Par ailleurs, le groupe THE 3P, incluant des professionnels de santé interdisciplinaire, des patients ressources Willebrand et des membres de la commission Willebrand de l'AFH ont conçu un programme d'ETP autorisé par l'ARS Ile de France et animent chaque année un weekend d'ETP Willebrand dont les thématiques sont évolutives et répondent au besoin des différents groupes de patients réunis. Deux weekends d'ETP Willebrand ont déjà été réalisés à Paris avec des ateliers interactifs tels que la prise en charge des épistaxis, des hémorragies digestives, des hémorragies gynécologiques et la prise en charge de la grossesse, l'activité physique et les techniques de relaxation.

Des ateliers, des réunions, des groupes sont organisés pour les familles et les personnes vivant avec une MW pour apporter les savoirs leur permettant d'acquérir ou maintenir les compétences nécessaires à la prise en charge de la maladie. Ces séances d'éducation thérapeutique sont assurées par une équipe éducative multidisciplinaire qui peut être composée de médecins, infirmières, psychologues, pharmaciens, kinésithérapeutes, patient/parent ressource membre de l'Association Française des Hémophiles.

Ces programmes d'ETP concernent différentes problématiques et favorisent à terme l'autonomie des patients, des familles et permet d'optimiser l'insertion scolaire,

professionnelle et sociale des patients atteints de MW tant dans les formes modérée-mineure que sévères.

Selon le type et la sévérité de la maladie hémorragique, le vécu au quotidien sera différent : pour les formes modérées ou mineures, les soins seront réalisés au rythme des accidents hémorragiques. Pour les formes sévères nécessitant une prophylaxie une adaptation du quotidien du patient sera nécessaire. Ces injections se feront dans un premier temps à l'hôpital puis la plupart du temps un relais se fera à domicile, soit avec une infirmière libérale, soit par les parents ou le patient après avoir suivi une formation.

Le bébé/l'enfant doit pouvoir bénéficier du mode de garde que ses parents auront choisi : assistante maternelle, crèche, halte-garderie... sous réserve d'informer la personne qui le prend en charge. Les équipes des CRC et l'AFH peuvent conseiller les parents dans leurs démarches. Des guides d'informations sont disponibles.

L'entrée à l'école maternelle et la poursuite du cursus scolaire se fera comme pour tous les enfants/adolescents. Il n'y a aucune contre-indication à la pratique des activités scolaires ou extra-scolaires. L'information de l'équipe enseignante est un élément essentiel pour assurer la bonne intégration de l'enfant atteint de maladie hémorragique. Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) sera mis en place à la demande de l'établissement scolaire ou de la famille.

Le choix de l'activité sportive se fera en concertation entre le patient et le médecin spécialiste. En effet, le sport est fortement recommandé mais certaines activités sont malgré tout à éviter (par exemple les sports de combat).

L'orientation professionnelle est à discuter précocement avec le jeune et sa famille. La plupart des métiers sont accessibles aux personnes vivant avec une maladie hémorragique sévère; certains postes dans l'armée, la police, l'aviation restent tout de même inaccessibles. Le choix d'une profession est personnel mais doit être compatible avec la gestion de la maladie au quotidien, en évitant les situations de risques pour les formes sévères (matériel, rythme ou effort inadaptés...).

Il faut penser en cas de voyage à ce qui est nécessaire par rapport à la maladie, en particulier dans les formes nécessitant une prophylaxie :

- la carte de MW
- le carnet de traçabilité des concentrés de VWF et FVIII
- la trousse d'urgence contenant par exemple : antalgique, pommade Arnica, dispositif de cryothérapie, antiseptique, bande compressive, sparadrap, gel hydro alcoolique, compresses, pansements...
- les facteurs de coagulation à prendre en quantité suffisante, le matériel pour les transporter (sac isotherme) et le matériel pour les injections, s'il y a lieu
- l'adresse des centres de traitement des maladies hémorragiques les plus proches du lieu de séjour,
- les documents nécessaires pour le transport des médicaments : certificat de douane.

2.3 Recours aux associations de patients

Association reconnue d'utilité publique et agréée pour représenter les usagers du système de santé, l'AFH a un rôle d'information, d'entraide et de défense des droits de personnes atteintes de maladies hémorragiques rares : hémophilie, MW, pathologies plaquettaires et autres déficits rares de la coagulation. Une commission de patients atteints de MW est individualisée au sein de l'Association Française des Hémophiles.

En région, 24 comités établissent des relations de proximité avec les adhérents de l'AFH, apportant convivialité, échanges d'expériences et relations intergénérationnelles. Ils travaillent en relation avec les centres de traitement de l'hémophilie et organisent chaque année des événements pour faire se rencontrer patients, parents et professionnels de santé.

3 Suivi et situations particulières

3.1 Population pédiatrique

La prise en charge des enfants atteints de MW comporte certains points spécifiques.

3.1.1 Précautions liées à l'accouchement- Prise en charge du nouveau-né

La prise en charge des femmes enceintes atteintes d'une forme significative de MW, ou à risque de la transmettre, doit être pluridisciplinaire. L'équipe prenant en charge ces patientes doit être composée d'un obstétricien, d'une sage-femme, d'un anesthésiste-réanimateur, de l'hématologue et du pédiatre de maternité. Cette collaboration multidisciplinaire est essentielle afin de maîtriser les risques hémorragiques tant maternels que néonataux. Chez les femmes porteuses d'une MW sévère et /ou chez un enfant à naître à risque de MW sévère, le lieu d'accouchement doit être une maternité de niveau 2B ou 3 pour assurer une réanimation néonatale éventuelle en urgence. Il n'y a pas lieu de requérir ce niveau de maternité pour les femmes atteintes d'une forme plus modérée de MW de type 1 qui pour la plupart normalisent leurs concentrations de VWF et de FVIII:C à la fin de la grossesse. Le mode d'accouchement peut être une voie basse, en l'absence de contre-indication obstétricale. Il n'y a pas d'indication hématologique à la réalisation d'une césarienne systématique. En cas de difficultés de progression par voie basse, une conversion rapide en césarienne est nécessaire afin d'extraire le nouveau-né sans risque hémorragique surajouté lié à un accouchement dystocique.

En période néonatale, il est parfois décrit des céphalématomes, pouvant compliquer une naissance instrumentale. Toute utilisation de ventouse est contre-indiquée. L'utilisation de forceps doit être évitée dans la mesure du possible. Les ponctions du scalp (mesure du pH par exemple) du nouveau-né sont contre-indiquées ainsi que toute injection intramusculaire, notamment de vitamine K.

Tout prélèvement veineux, notamment le test de Guthrie, doit être suivi d'une compression manuelle d'une dizaine de minutes du point de ponction veineuse. En cas d'antécédent familiaux avec un risque de MW type 3, un dosage sur sang de cordon pourra être fait dès la délivrance afin d'affirmer ou infirmer le diagnostic. Dans les autres cas, ces dosages seront réalisés à distance de la naissance, lors d'une consultation avec le médecin du CRC-MHC, éventuellement renouvelés afin de faire le diagnostic définitif de la MW ce d'autant que les taux de VWF sont plus élevés durant les 3 premiers mois de la vie par rapport à l'adulte ce qui pourrait conduire à méconnaître le diagnostic. En l'absence de symptomatologie hémorragique ou de procédure invasive planifiée on peut retarder le bilan de dépistage de MW jusque l'âge de 2-3 ans pour pouvoir le réaliser dans de meilleures conditions.

Le nouveau-né porteur d'une MW sévère doit bénéficier d'un examen clinique complet, quotidien, pendant 5 jours, à la maternité, avant le retour au domicile.

En cas de suspicion d'hémorragie intracrânienne, un scanner cérébral doit être réalisé. L'échographie transfontanellaire ne permet pas d'éliminer formellement ce diagnostic et l'imagerie ne doit pas retarder un traitement.

3.1.2 Thrombopénie néonatale et type 2B

Les parents atteints de MW de type 2B ont 50% de risque de transmettre ce déficit au nouveau-né. Du fait de l'élévation physiologique des taux de VWF à la naissance, il peut alors apparaître chez celui-ci une thrombopénie néo-natale résultant de l'hyper affinité du VWF pour les plaquettes hérité du père ou de la mère. Si c'est la mère qui est atteinte de MW de type 2B, elle a pu elle-même développer une thrombopénie durant la grossesse. Quels que soient donc les antécédents familiaux, une thrombopénie néonatale doit faire rechercher une MW de type 2B, qui peut nécessiter en urgence si le nouveau-né saigne, un traitement différent de celui des autres thrombopénies néonatales (cf. chapitre 2.1.2).

3.1.3 Acquisition de la marche et début de la prophylaxie

Dans les formes sévères, la symptomatologie hémorragique est essentiellement cutanéomuqueuse mais il peut aussi exister des hémarthroses et des hématomes musculaires, en particulier dans les formes les plus sévères (type 3)

Les épisodes hémorragiques peuvent être spontanés, mais chez l'enfant, l'âge de la marche est une période particulièrement à risque hémorragique du fait des traumatismes liés aux chutes. Ils peuvent présenter de nombreuses ecchymoses post-traumatiques ou des plaies de la bouche post-morsure.

Les enfants peuvent aussi présenter des gingivorragies lors d'éruption dentaire ou lors de la chute des dents de lait, et des épistaxis. L'épistaxis est une symptomatologie hémorragique très fréquente chez l'enfant atteint de MW, y compris dans le cas des formes modérées.

Il est important de rappeler que l'acide tranexamique n'est indiqué qu'au-delà d'un an, et la desmopressine au-delà de 2 ans. Par ailleurs, la réponse thérapeutique à la desmopressine n'est optimale que chez le grand enfant, en général après 8 ans. On peut donc être amené à traiter ces enfants par concentrés en VWF lors des épisodes hémorragiques les plus sévères.

La répétition des épistaxis dans les formes les plus sévères de MW (type 3, type 2...) ou la survenue d'hémarthroses peut justifier la mise en place d'un traitement substitutif prophylactique (cf. chapitre 3.6).

La prophylaxie est débutée par perfusion hebdomadaire, avec une augmentation progressive de la fréquence des injections, de 1 à 2 voire 3 injections hebdomadaires en fonction de la symptomatologie hémorragique. En cas de difficultés de voie d'abord chez l'enfant, la pose d'une chambre implantable peut s'avérer nécessaire.

3.1.4 Risque d'hémorragie amygdalienne spontanée

La symptomatologie hémorragique de la MW est essentiellement cutanéomuqueuse. Dans les déficits sévères, il peut se produire une hémorragie à point de départ amygdalien, parfois déclenchée par un épisode infectieux ORL local, ou de survenue spontanée (106).

La correction de l'hémostase est une urgence, par la supplémentation en VWF associé à l'acide tranexamique.

Une hémostase chirurgicale peut être nécessaire en fonction de l'abondance du saignement et de la réponse clinique au traitement substitutif.

La prise en charge de patients présentant une hémorragie amygdalienne doit donc se faire à proximité d'un service d'ORL pouvant intervenir en urgence.

Par ailleurs, une hémorragie amygdalienne peut être abondante, et entraîner une anémie, qu'il conviendra de compenser par un traitement martial voire une de concentrés de globules rouges.

3.1.5 Entrée à l'école et mise en place d'un PAI

Le projet d'accueil individualisé (PAI) est une démarche facilitant l'accueil dans la structure scolaire d'un enfant porteur d'une pathologie chronique et pouvant nécessiter des soins sur le temps scolaire.

La circulaire interministérielle n° 2003-135 du 8 septembre 2003 pose un cadre légal autour du PAI. Ce PAI correspond à un document écrit mis au point par le directeur d'établissement, en accord avec la famille, complété par les médecins. Le médecin spécialiste du trouble de l'hémostase fournit les informations nécessaires à sa mise en place après accord de la famille. Il précise les modalités particulières de prise en charge de l'enfant dans la vie quotidienne au sein de l'établissement.

Il précise les signes d'appel notamment en cas d'accident hémorragique, les symptômes visibles, les mesures à prendre, les coordonnées des médecins à joindre, les permanences téléphoniques accessibles et les éléments d'information à fournir aux services d'urgence. Certains aménagements particuliers peuvent y être adjoints, par exemple les sports contre-indiqués du fait du risque hémorragique.

Le respect du secret médical est essentiel. Il est important que le personnel de l'établissement scolaire respecte une discrétion professionnelle concernant la pathologie de

l'enfant. Néanmoins le secret professionnel ne doit pas empêcher de transmettre aux équipes pédagogiques les éléments nécessaires à la bonne prise en charge de l'enfant dans le milieu scolaire.

Ce document est également souvent demandé par les structures d'accueil dès l'entrée en collectivité (crèche, halte-garderie).

3.1.6 Prise en charge des premières règles

L'adolescence chez les jeunes filles porteuses d'une MW s'accompagne généralement d'une symptomatologie hémorragique nouvelle : les ménométrorragies (cf. chapitre 3.2). Il convient de les prendre en charge de manière spécifique, et d'anticiper ce risque hémorragique potentiel.

Dès l'apparition des premiers signes pubertaires, et si possible avant l'apparition des premières règles, ce risque hémorragique est à expliquer aux jeunes filles, en consultation. On proposera de les orienter vers une équipe de gynécologie pédiatrique et/ou de l'adolescente. Une échographie pelvienne par voie sus-pubienne peut être réalisée afin d'évaluer la maturation utérine. Une prescription d'acide tranexamique est remise aux jeunes filles, afin que le traitement puisse être débuté dès le premier jour des premières règles. De plus, la prescription d'une numération formule sanguine est remise aux patientes porteuses des formes les plus sévères de façon à permettre de vérifier la concentration en hémoglobine rapidement (48 heures après le début des règles) si celles-ci sont abondantes. Cela permet de dépister précocement la constitution d'une anémie.

L'abondance des ménométrorragies est évaluée par le score de Higham (annexe 3), qui permet de quantifier le nombre de changes quotidiens, l'abondance de l'imprégnation du change et la durée des règles. La fiche de score est complétée au domicile par la jeune fille en temps réel sur 3 cycles consécutifs. Un score supérieur à 100 définit la ménorragie (correspondant à un saignement supérieur à 80 ml).

Une prise en charge conjointe avec l'hématologue et une équipe de gynécologie pédiatrique et/ou de l'adolescente est importante en cas de règles abondantes. Une prescription rapide d'un traitement hormonal (progestatif ou oestroprogestatif) en séquentiel ou en continu peut s'avérer nécessaire, en fonction de l'abondance des règles. Un traitement par desmopressine ou concentré de VWF peut parfois être nécessaire. Dans les formes les plus sévères, un traitement substitutif prophylactique peut être débuté du 1^{er} au 3^{ème} jour des règles, au moment où elles sont le plus abondantes.

Il est important qu'un bilan martial soit régulièrement pratiqué pour dépister précocement un état de carence et le traiter (cf. chapitre 2.1.1) (127).

3.1.7 Score hémorragique spécifique à l'enfant

L'évaluation du risque hémorragique est possible à l'aide du score hémorragique établi à l'interrogatoire, suivant le questionnaire de l'ISTH BAT (International Society of Thrombosis and Hemostasis, Bleeding Assessment Tool) (annexe 3). Il comporte 12 items évaluant la symptomatologie hémorragique du patient : épistaxis, gingivorragies, tendance ecchymotique, tendance à saigner de façon prolongée lors de blessures, complications hémorragiques post-chirurgicales, post-extraction dentaire, ménométrorragie, hémorragie digestive, hématomes musculaires, hémarthroses, hémorragie cérébrale et autres. Ce dernier item permet de répondre à la spécificité pédiatrique de certains symptômes hémorragiques qui apparaissent avant l'âge de la marche : céphalématome, hémorragie au cordon ombilical, hématome post-ponction veineuse.

Le score hémorragique est pathologique chez l'adulte au-delà d'un score à 3 chez l'homme et 5 chez la femme. Chez l'enfant le score est pathologique au-delà de 2.

3.1.8 Vaccinations

Les enfants et les adultes atteints d'une maladie de Willebrand, quelle que soit la sévérité du déficit, doivent bénéficier de la couverture vaccinale complète selon les recommandations nationales émises annuellement par la Commission Technique des Vaccinations, rattaché à la Haute Autorité de Santé. Il était habituellement recommandé de réaliser cette vaccination par voie sous cutanée au regard du risque d'hématome intramusculaire. De récentes données

de la littérature laissent à penser que la voie intramusculaire reste acceptable en termes d'efficacité (meilleure tolérance locale, respect des RCP du vaccin) et de risque (hématome). Les vaccinations seront donc réalisées soit par voie intramusculaire soit par voie sous-cutanée (au choix du praticien et selon le vaccin), en privilégiant la région deltoïdienne ou la partie supéroexterne de la cuisse (selon l'âge), permettant une compression locale prolongée plus accessible, et en utilisant une aiguille de petit diamètre (25G). Il est important de rappeler qu'il n'existe pas d'étude déterminant le seuil de facteur minimal (Willebrand et VIII) pour autoriser une injection vaccinale intramusculaire.

Références : (128,129)

3.2 Ménorragies

3.2.1 Généralités

Les patientes atteintes d'une MW sont exposées à un risque de ménorragies. Il s'agit du symptôme hémorragique le plus fréquemment rapporté (1,2,4,9) mais celui-ci n'est pas spécifique et surtout peut varier au cours de la vie génitale. Sa prise en charge est primordiale car il impacte la qualité de vie de ces femmes (119–122)

. Le retentissement des ménorragies sur la vie sociale (scolaire, professionnelle ou sportive) et le risque d'anémie par carence martiale doivent être systématiquement recherchés et pris en compte. La quantification de ces saignements reste difficile. Elle repose sur la mesure de la concentration en hémoglobine et de la ferritinémie, mais aussi sur l'utilisation à l'interrogatoire d'un pictogramme menstruel qui permet d'établir un score quantitatif (score de Higham) qui pourra aussi être utile pour le suivi thérapeutique (1,134). Les traitements ne seront pas systématiques mais adaptés à la fréquence et à l'intensité des ménorragies. Certains médicaments, souvent utilisés en automédication tels que les AINS, les AINS méconnus de type Ponstyl® et Antadys® ou l'aspirine (du fait de leur effet antiagrégant), sont contre-indiqués. De même, la prescription de certains antidépresseurs ou la prise de traitements de phytothérapie et compléments alimentaires pouvant aussi aggraver les signes hémorragiques doivent être recherchés à l'interrogatoire.

3.2.2 Prise en charge thérapeutique

Après avoir éliminé une cause gynécologique, la prise en charge des ménorragies chez ces patientes s'effectue de façon progressive en collaboration avec le médecin gynécologue, le gynécologue pédiatrique et/ou de l'adolescente puis le médecin traitant. Ces traitements pourront varier en fonction des différentes étapes de la vie génitale des femmes. Il faut distinguer la période des premières règles (ménarche), de celle de la fécondité et celle après les grossesses.

En première intention, le traitement est basé sur des traitements non spécifiques. Les traitements corrigeant le déficit en VWF seront réservés aux patientes présentant une forme sévère de MW et chez lesquelles les premiers traitements ont échoué ou ne sont pas indiqués comme par exemple les traitements hormonaux en cas de désir de grossesse ou d'antécédent personnel thrombo-embolique. Dans cette situation d'antécédents thrombo-emboliques, l'utilisation des progestatifs purs quelle que soit leur forme (implants, pillule, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) peut être proposé.

Dans tous les cas, il est essentiel de dépister une éventuelle anémie ferriprive afin de proposer un traitement per os de la carence martiale.

► Le traitement de 1^{ère} intention repose sur :

– la prescription d'acide tranexamique (1,4,110,134) à la dose de 1g x3/jour dès le 1^{er} jour des règles pendant la durée des règles abondantes et au moins 3 jours (ou à la dose de 20 mg/kg/jour en 2 prises chez la toute jeune fille). L'action antifibrinolytique seule qui réduit le volume sans réduire la durée des règles, peut suffire dans un premier temps surtout si la

patiente ne souhaite pas avoir recours au traitement hormonal (1,124–126)

- le recours au traitement œstroprogestatif sous forme de contraceptifs oraux combinés (1,4,110,131,132,134,138) : en l'absence de contre-indication (cf supra), doit être proposé en 1^{ère} intention aux jeunes filles dès l'apparition des ménarches (135) si celle-ci sont très hémorragiques et aux patientes qui n'ont pas de désir de grossesse immédiat. La part œstrogénique du traitement réduit la durée et le volume de ménorragies en augmentant le taux de VWF et en limitant la croissance de l'endomètre.
- l'association traitement hormonal et acide tranexamique est possible et souvent suffisante même dans les formes sévères
- les traitements progestatifs :
 - Les progestatifs à faible dose (pilule microprogestative) ne sont pas recommandés en première intention du fait du risque de spotting associé ;
 - Les traitements progestatifs utilisés à forte dose pour un effet antigonadotrope plus puissant (hors AMM pour la contraception) diminuent comme la pilule œstroprogestative, les ménorragies, et assurent pour certains une contraception efficace (prescrit 21/28 jours au minimum, voire en continu) en particulier en cas de contre-indication aux contraceptions œstroprogestatives ;
 - dispositif implantable progestatif (etonogestrel)
S'il entraîne une aménorrhée fréquente, le risque de spotting et les complications à type d'ecchymoses lors de la pose et du retrait en limitent les indications chez des patientes atteintes de MW
- les dispositifs intra utérins (DIU) : les DIU au cuivre simple sont fortement déconseillés car ils augmentent les ménorragies. Les DIU au progestatif (levonorgestrel) sont plus adaptés aux patientes ayant une maladie hémorragique (1,12,132,136) : ils ne suppriment pas le cycle ovulatoire (dans la plupart des cas) mais ils diminuent la croissance de l'endomètre induite par les œstrogènes. Ils peuvent entraîner des métrorragies dans les mois qui suivent la pose mais induisent secondairement l'aménorrhée souhaitée.
- les traitements plus radicaux tels que la thermocoagulation, ou l'ablation de l'endomètre (1,131,132) ne seront proposés que chez les femmes ne souhaitant plus de grossesse et pour lesquelles tous les traitements précédents bien menés n'ont pas été suffisamment efficaces.. Les traitements invasifs du type dilatation et curetage n'ont pas montré d'amélioration de ce symptôme (1). De plus, il s'agit d'une procédure invasive à risque hémorragique notamment lors de la chute d'escarre. L'hystérectomie doit rester la solution de dernier recours à moins qu'il n'existe une cause gynécologique majorant ces saignements compte tenu du risque hémorragique important de l'intervention (1,131,132). Ces traitements devront dans tous les cas être encadrés par un traitement préventif du risque hémorragique.

► Traitements spécifiques de la MW

- Un traitement substitutif par VWF et/ou FVIII peut être nécessaire chez certaines patientes qui ne répondent pas aux traitements non spécifiques, en particulier chez les patientes ayant un déficit sévère, le plus souvent atteintes de MW de types 2 ou 3 et chez celles qui ont interrompu leur traitement hormonal en raison d'un désir de grossesse. Dans ces cas, la fréquence des injections sera fonction de la symptomatologie (139).
- La desmopressine sous forme de spray nasal (150 µg/dose) voire IV peut être proposée chez les patientes répondeuses, en cas de saignements importants (1,2,4,12,110,117,131–133,136,138,140,141). Son utilisation reste limitée aux risques de tachyphylaxie et au respect de la restriction hydrique. L'association aux traitements non spécifiques est possible.

Une information sur les différents traitements doit être anticipée avant la survenue des 1^{ères} règles chez les jeunes filles présentant une forme sévère de MW. La prise en charge est d'autant plus efficace qu'elle est précoce. La prescription d'acide tranexamique et d'un bilan biologique doit être remis aux parents avant les premières règles ainsi la conduite à tenir en cas de saignement mal contrôlé ou mal toléré. Un avis sera nécessaire auprès du médecin spécialiste de la patiente en cas de saignement majeur pour l'adaptation rapide des traitements.

3.3 Situations Obstétricales

3.3.1 Généralités

Chez toutes les femmes une élévation du VWF et du FVIII:C est observée à partir de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée (SA). Cette augmentation se poursuit régulièrement jusqu'en fin de grossesse. Au terme, ces taux vont être 1,5 à 2 fois plus hauts que les taux de base et peuvent atteindre plus de 250 UI/dL (142). En post-partum, le retour à des taux de base commence dès le 3^{ème} jour et est obtenu entre le 7^{ème} et 21^{ème} jour (143). La vitesse de cette décroissance est variable. L'allaitement est susceptible de ralentir ou de retarder cette diminution (144).

Chez les patientes atteintes de MW, l'augmentation des taux de VWF et FVIII:C sera fonction du type de déficit et de sa sévérité. Dans les formes sévères, l'absence de correction des taux augmente le risque hémorragique du péri et post partum chez ces patientes (145,146).

3.3.2 Prise en charge multidisciplinaire

Même si la potentielle normalisation des taux des facteurs en particuliers dans les déficits quantitatifs n'entraînera pas systématiquement de prise en charge spécifique, une prise en charge multidisciplinaire doit être instaurée, quel que soit le type de MW, avec une interaction entre le médecin du CRC-MHC, l'anesthésiste-réanimateur, l'obstétricien, le maïeuticien, le pédiatre, le pharmacien, le biologiste (12,110,132,133,146,147). Pour les patientes justifiant d'une prise en charge spécifique l'accouchement devra se faire dans une maternité de type 2, voire idéalement de type 3 si le risque est important pour le nouveau-né. L'accompagnement de la patiente se fera dès la période pré-conceptionnelle au moment du désir de grossesse (110,148). Les modalités de la prise en charge seront transmises par le médecin du CRC-MHC, par écrit, aux différents intervenants. Il faudra instaurer un suivi clinique et biologique pendant la grossesse, en particuliers les dosages de VWF :Ag, VWF :Act et FVIII:C. Bien que les recommandations proposent un suivi à partir du troisième trimestre (28^{ème} SA) (110), il est préférable de réaliser ce suivi dès le 2^{ème} trimestre afin de mieux orienter la prise en charge de ces patientes (110,133).

Comme pour toute grossesse, le mode d'accouchement à privilégier est la voie basse (intérêt de l'hémostase « mécanique » générée par les contractions utérines notamment) et la césarienne sera une décision guidée par des raisons obstétricales (132,133).

3.3.3 Prise en charge de la grossesse en fonction du type de MW

Selon le type de MW, l'augmentation des taux de FVIII:C et VWF :Act est très variable et est fonction du type de défaut présent sur le VWF (110,133,142).

Dans la majorité des MW de type 1, on observe une augmentation parallèle du VWF et du FVIII:C et des taux >50 UI/dL dès la 28^{ème} SA voire plus précocément. En l'absence d'autres contre-indications, cette correction permettra d'autoriser la réalisation d'une anesthésie périmédullaire et de ne pas proposer de traitement spécifique (1,2,110,133,149). Des consignes seront transmises par écrit dès que possible aux différents correspondants afin que la prise en charge de l'accouchement soit identique à celle de toute femme non atteinte de MW.

Un protocole thérapeutique pour prévenir le risque hémorragique de l'accouchement sera rédigé en amont chez les patientes atteintes d'une MW de type 2 (2A, 2B, 2M et 2N) qui garderont tout au long de la grossesse un déficit qualitatif, et chez les patientes atteintes d'une forme sévère de type 1 ou de type 3. Dans ces formes sévères un traitement substitutif par VWF et/ou FVIII sera instauré, traitement dont le rythme et la durée des injections seront fonction du type de MW, des taux en fin de grossesse et du mode d'accouchement (1,2,12,110,132,133,149,150). Il est recommandé de maintenir un taux de VWF :Act et FVIII:C > 50 /dL pendant au moins 3 jours en cas d'accouchement par voie basse, et 5 à 7 jours en cas de césarienne (1,133). La prévention du risque thrombotique intégrera le suivi du taux de FVIII:C pour éviter des taux supra—physiologiques (cf paragraphe risque thrombotique lié au FVIII) Chez ces patientes, l'anesthésie périmédullaire sera contre-indiquée. Les patientes atteintes de MW de type 2B peuvent classiquement présenter une aggravation de la thrombopénie d'autant plus importante que l'on approche du terme.

Chez les patientes dont les taux de VWF :Act et FVIII:C sont proches de 50 UI/dL au moment de l'accouchement (type 2 ou type 1 sévère), l'administration d'un traitement n'est pas systématique. La desmopressine peut être proposée mais son administration doit être réalisée après clampage du cordon. Ce traitement est contre indiqué si la patiente présente une pré-éclampsie/éclampsie (133). Dans ces situations, l'indication de la péridurale devra être discuté au cas par cas par l'équipe multidisciplinaire en fonction des antécédents hémorragiques personnels et familiaux.

La césarienne étant également une situation à risque thrombotique, le traitement préventif anticoagulant est à considérer en postpartum surtout si la patiente est substituée, et cela pendant la durée de cette substitution (110).

En cas d'hémorragie du postpartum, la prise en charge doit correspondre à celle recommandée par la SFAR (transfusion de concentrés de globules rouges, acide tranexamique, PFC, éventuellement CPA, concentrés de fibrinogène...) (151).

Les fausses couches constituent une autre situation à risque chez les patientes atteintes de MW. Il est rapporté une prévalence de fausses couches spontanées un peu plus importante chez les patientes atteintes de MW (146). En fonction de l'abondance du syndrome hémorragique, la prise en charge peut être classique, seulement encadrée par de l'acide tranexamique mais il peut être nécessaire de prescrire soit de la desmopressine si la patiente est répondeuse, soit du VWF+/-FVIII. Il faut préférer l'aspiration à un traitement médicamenteux de la fausse couche en raison du risque d'hémorragie à domicile dont la survenue n'est pas prévisible (152). Ces précautions peuvent être appliquées en cas d'IVG.

Au cours de certaines grossesses, des indications de choriocentèse, d'amniocentèse ou de cerclage sont posées. Il est impératif de connaître les taux de VWF :Act et FVIII:C des patientes au moment du geste. Certaines patientes avec MW de type 1 auront déjà atteint un taux de VWF:Act et FVIII:C >50 UI/dL permettant une abstention thérapeutique. Une injection de VWF et/ou FVIII sera prescrite dans le cas contraire. L'absence de tératogénicité de la desmopressine en cours de grossesse est démontrée (1,12,110,149). Les experts américains concluent que la desmopressine n'est théoriquement pas contre-indiquée pendant la grossesse, bien que ce traitement conserve peu ou pas d'indication dans ce contexte (110,133). La desmopressine pouvant majorer l'hyponatrémie physiologique de fin de grossesse, son administration, si elle est envisagée, doit rester prudente et limitée à une dose. Ces indications potentielles sont donc à évaluer par le médecin du CRC-MHC. Le recours à la desmopressine après clampage du cordon ombilical peut être discuté si la patiente est connue comme bonne répondeuse à ce traitement en dehors de la grossesse.

3.3.4 L'enfant à naître

Pour l'enfant à naître, si la mère est atteinte d'un type de MW sévère dont le mode de transmission est dominant, il y a un risque sur 2 de présenter la même MW. Il est recommandé dans la mesure du possible, de ne pas avoir recours aux manœuvres obstétricales traumatiques (ventouses/forceps) sauf si l'engagement obstétrical ne peut se

faire autrement. Le raisonnement est identique que le parent atteint de MW soit la mère ou le père.

Toute procédure invasive chez cet enfant ne devra se faire que si l'on connaît son statut hémostatique (133), et après correction si besoin.

Dans la majorité des cas, les dosages seront réalisés à distance de la naissance (ch chapitre 3.1.1).

La desmopressine ne semble pas être une contre-indication à l'allaitement bien qu'il n'existe que très peu de données dans la littérature, mais, même en cas de passage dans le lait maternel, l'absorption de la desmopressine par voie digestive est négligeable (12). Toutefois, la restriction hydrique justifiée par l'administration répétée de desmopressine (risque d'hyponatémie), peut être un facteur interférant dans la mise en place de l'allaitement.

L'allaitement ne contre indique pas l'utilisation de l'acide tranexamique (153).

Le carnet de santé à la sortie de la maternité doit préciser le risque hémorragique.

3.3.5 Sortie de la maternité

Les patientes à risque hémorragique élevé et ayant reçu un traitement substitutif justifient d'une hospitalisation d'au moins 4 à 6 jours selon les modalités d'accouchement, permettant une surveillance clinique d'au moins 24H après la dernière injection. Le traitement de sortie doit être anticipé, notamment en informant la patiente du risque d'hémorragie retardée du post-partum qui peut survenir jusqu'à 6 semaines (143,144). La moyenne d'apparition de ce risque est autour de 15 jours : l'ordonnance de sortie comportera de l'acide tranexamique (1g x 3/jour), un bilan sanguin (hémogramme, bilan martial) à faire 1 semaine après la sortie et les coordonnées du médecin du CRC-MHC. L'acide tranexamique sera également prescrit pour le retour de couches qui peut être hémorragique, surtout si la patiente est connue pour présenter des ménorragies. De même, la desmopressine par voie nasale peut également être proposée lors d'un retour de couches hémorragique avec toujours la difficulté de réaliser une restriction hydrique dans ce contexte éventuel d'allaitement.

L'introduction ou la réintroduction d'un traitement hormonal doit être à considérer rapidement par l'équipe obstétricale (132,133). Le risque thrombotique potentiel de ce mode de contraception en post partum doit être mis en balance avec le risque hémorragique de cette période, du fait du retour aux taux de base du FVIII:C et VWF.

Certaines équipes proposent de revoir systématiquement la patiente à J15 du post partum (110,132).

Dans les formes de MW de type 3, un traitement prophylactique par VWF est à discuter au cas par cas (154) au rythme de 2 à 3 fois par semaine afin de couvrir la période du risque potentiel d'hémorragie retardée du post-partum.

3.4 Hémorragies digestives

Les hémorragies digestives peuvent se manifester par des signes d'anémie chronique isolée, une carence en fer ou au contraire être révélées par un saignement extériorisé (hématémèse, méléna) pouvant se compliquer à l'extrême de choc hémorragique. Dans cette situation, elles constituent toujours une urgence thérapeutique et justifient un traitement spécifique à la MW.

3.4.1 Présentation clinique

Les patients atteints de MW peuvent développer des hémorragies digestives d'étiologies variées et similaires à la population générale (pathologies tumorales, ulcères hémorragiques, hémorragies diverticulaires...). La fréquence de ces lésions est identique à celle de la population générale. La particularité liée à la MW repose sur la nécessité de traiter de façon adaptée ces épisodes hémorragiques, de prévenir les risques hémorragiques liés aux procédures d'explorations digestives, notamment endoscopiques, et d'éviter les récives.

Une fréquence accrue d'anomalies vasculaires de la muqueuse digestive ou angiodysplasies est associée à la MW (20). Les angiodysplasies (malformations vasculaires dégénératives)

intestinales constituent une entité à part au sein des lésions digestives susceptibles de saigner chez un patient atteint de MW. Elles sont symptomatiques chez les sujets atteints de formes sévères, parfois découvertes lors de l'exploration d'une anémie ferriprive. L'angiodysplasie intestinale est définie comme une lésion vasculaire acquise superficielle, unique ou multiple, développée dans la muqueuse et/ou la sous muqueuse de la paroi du tube digestif, sans être associée à une lésion angiomateuse cutanée ou viscérale. Différents termes équivalents sont utilisés dans la littérature pour les désigner : « malformation artérioveineuse », « télangiectasie », « ectasie vasculaire ». En revanche, les angiodysplasies sont à différencier des tumeurs vasculaires bénignes (hémangiomes) ou malignes (angiosarcomes), des ectasies vasculaires antrales de l'estomac, des ectasies vasculaires post-radiques et des ulcères de Dieulafoy (21,155).

Une enquête internationale réalisée en 1993 au sein de 297 centres de traitement de l'hémophilie a permis d'évaluer la fréquence de ces angiodysplasies, résumées dans le tableau 18.

Tableau 18 : Fréquence des angiodysplasies selon le type de MW

Type de MW	Patients n	Angiodysplasie n (%)	Age* médiane (limites)
Congenitale			
type 1	3 593	0	0
type 2	661	13 (2)	50 (27-75)
type 3	198	9 (4,5)	51 (14-65)
Acquise	51	7 (13,7)	69 (59-76)
Total	4 503	29 (0,7)	55 (14-78)

Cette observation de défauts qualitatifs ou quantitatifs du VWF associés à des malformations vasculaires, en particulier dans le tube digestif, a conduit à l'hypothèse que le VWF joue un rôle régulateur dans l'angiogenèse. Des données récentes ont permis de mieux comprendre ce rôle du VWF dans l'angiogenèse.

Une étude plus récente (156) a été réalisée de façon rétrospective à partir d'une cohorte internationale portant sur l'usage de la prophylaxie dans la MW (The Von Willebrand Disease (VWD) International Prophylaxis Study-NCT00557908). Cette étude a inclus 48 patients issus de 18 centres (10 pays) ayant présenté au moins un épisode d'hémorragie digestive de cause incertaine ou associé à des angiodysplasies. La majorité des patients présentaient une MW de type 3 (37,7%) ou de type 2A (23%) mais des types 1 étaient également rapportés (18,7%). Les angiodysplasies surviennent le plus souvent chez des patients de plus de 40 ans, localisées au caecum et au côlon ascendant, ou parfois diffus sur l'ensemble du côlon, intestin grêle et estomac. Des hospitalisations prolongées sont parfois nécessaires ainsi que le recours aux transfusions, et à un traitement substitutif, parfois durant plusieurs semaines ce qui altère la qualité de vie. La mise en évidence des lésions à l'origine des saignements est difficile et nécessite souvent des explorations répétées en combinant plusieurs approches. Les lésions angiodysplasiques sont donc la cause la plus fréquente de saignements gastro-intestinaux récidivants dans la MW. Elles sont à l'origine de difficultés diagnostiques et thérapeutiques et imposent une prise en charge multidisciplinaire.

Enfin, chez les patients atteints de MW sévère, les hématomes de la paroi du grêle même s'ils sont peu fréquents et surtout décrits dans l'hémophilie, doivent être envisagés en cas de symptomatologie digestive atypique notamment en cas de tableau sub-occlusif chez les patients atteints de MW sévère, cela d'autant plus qu'ils peuvent poser à l'imagerie un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome digestif.

3.4.2 Prise en charge initiale

La concentration en hémoglobine est contrôlée et le traitement hémostatique adapté à la MW est instauré rapidement afin de permettre l'exploration endoscopique (fibroscopie oeso-

gastro-duodénale, coloscopie, voire vidéocapsule de l'intestin grêle) qui permettra de faire un diagnostic étiologique du saignement digestif. En cas d'hémorragie nécessitant un remplissage vasculaire, la desmopressine ne doit pas être utilisée en raison du risque d'hyponatrémie iatrogène. Il est alors nécessaire (outre le traitement transfusionnel si celui-ci est nécessaire) de mettre en place un traitement substitutif par concentrés de VWF en prolongeant le traitement jusqu'à la chute d'escarres (ce qui peut nécessiter une à deux semaines de traitement). En outre, un traitement adjuvant par acide tranexamique par voie orale est mis en œuvre pendant 8 à 10 jours (1).

3.4.3 Explorations digestives

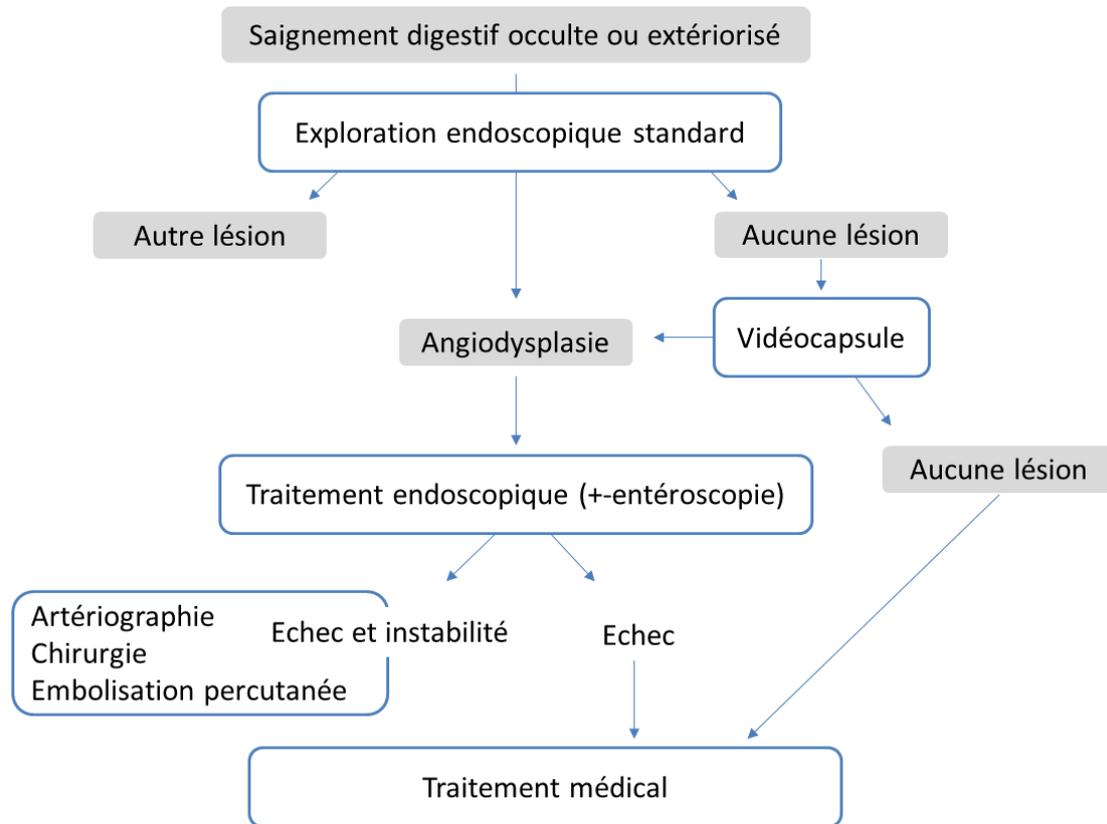
Les investigations permettant d'aboutir au diagnostic d'hémorragie digestive, et en particulier d'angiodysplasies digestives, dépendent de la présentation clinique et de la sévérité du saignement digestif. Elles nécessitent (hormis la vidéocapsule) d'être encadrées par un protocole thérapeutique reposant soit sur la desmopressine soit sur les concentrés de VWF (cf. chapitres 2.1.1 et 2.1.3). Le bilan endoscopique standard (fibroscopie œsogastroduodénale et iléocoloscopie) est réalisé de façon systématique après un premier épisode d'hémorragie digestive. Dans les cas urgents les lésions peuvent être difficiles à voir lors de la coloscopie, à cause de l'hémorragie active et de la préparation non optimale des patients, ce qui peut conduire à la répétition de la coloscopie.

Les angiodysplasies peuvent être visualisées par l'endoscopie œsogastroduodénale et par l'iléo-coloscopie. Lorsqu'elles sont situées dans l'intestin grêle, le diagnostic nécessite le recours à la vidéocapsule endoscopique puis éventuellement à l'entéroscopie.

La vidéocapsule endoscopique est l'examen de choix après un bilan endoscopique standard normal pour l'exploration d'un saignement digestif inexplicé. Il s'agit d'un examen non invasif, avec un taux d'exploration complète de l'intestin grêle élevé. Les limites de la vidéocapsule endoscopique sont la visibilité quelquefois diminuée et l'impossibilité de traiter les lésions visualisées. Elle permet de connaître le nombre et la localisation des lésions, ce qui aide à choisir la voie d'abord (haute ou basse) de l'entéroscopie thérapeutique.

La réalisation de l'entéroscopie permet, en cas de lésion accessible, de réaliser une hémostase endoscopique, le plus souvent par électrocoagulation au plasma argon. Elle permet également de réaliser des biopsies en cas de suspicion de lésion tumorale sous-jacente. Certaines lésions peuvent cependant ne pas être visualisées en raison de leur localisation, par exemple médio-grêlique, difficilement accessible par entéroscopie. La répétition du bilan endoscopique est donc à favoriser quand il existe une forte suspicion clinique de récurrence d'hémorragie digestive c'est à dire en présence d'extériorisation sanguine ou d'anémie inexplicée chez un patient atteint de MW.

Le traitement local des angiodysplasies digestives repose sur des gestes invasifs (coagulation par plasma argon, angioscanner ou artériographie avec embolisation percutanée en cas d'échec du traitement endoscopique, pour les vaisseaux accessibles) qui doivent être réalisés sous traitement substitutif par concentrés de VWF et qui permettent en cas de succès, d'éviter la résection chirurgicale qui reste une intervention de dernier recours en cas d'instabilité du patient, pour les lésions visualisées inaccessibles à l'embolisation et après échec des traitements endoscopiques. L'arbre ci-dessous reprend la hiérarchisation des explorations digestives devant un saignement occulte ou extériorisé (157,158).



Parfois, malgré l’extériorisation et le bilan digestif exhaustif, le bilan étiologique reste négatif. Ces hémorragies occultes nécessitent la mise en œuvre d’un traitement prophylactique, voire de traitements complémentaires.

3.4.4 Encadrement des explorations digestives

Les modalités de prévention du risque hémorragique diffèrent selon le type de MW et le type d’acte endoscopique envisagé. Les principaux actes endoscopiques sont classés dans les recommandations européennes de la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) en fonction de leur risque hémorragique dans le tableau 19 (159).

Tableau 19 : classification ESGE du risque hémorragique des actes endoscopiques

Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie haute et coloscopie ± biopsie - Échoendoscopie sans ponction - Polypectomie colique < 1 cm - Dilatation des sténoses digestives - Écho endo-ponction de masses solides - Pose de prothèses digestives - CPRE* sans SE**, avec pose de prothèse ou dilatation papillaire par ballonnet - Coagulation plasma argon 	<ul style="list-style-type: none"> - Mucosectomie, dissection sous-muqueuse, résection ampullaire - CPRE* avec SE** - CPRE* avec SE** et macrodilatation papillaire après SE** - Polypectomie colique >1 cm - Écho endo-ponction de lésions kystiques - Gastrostomie percutanée endoscopique - Ligature de varices œsophagiennes

*CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ; **SE : sphinctérotomie

Il n’existe pas vraiment de recommandations permettant d’établir la durée nécessaire de prévention du risque hémorragique pour ces procédures, en dehors de la nécessité d’une injection pré-geste au minimum. Celle-ci repose sur l’évaluation conjointe du gastro-entérologue, du médecin spécialiste de l’hémostase et de l’anesthésiste-réanimateur. On tiendra compte de la nature de l’acte (selon le tableau 19), de la sévérité et des caractéristiques de la MW et des éventuelles pathologies intercurrentes. L’expérience acquise chez les patients recevant des traitements antithrombotiques et d’une série de

patients hémophiles (160) incitent à envisager pour les formes symptomatiques de MW un traitement d'une durée de 2 à 3 jours pour les gestes à risque hémorragique faible et de 5 à 8 jours pour les gestes à risque hémorragique élevé. Comme dit précédemment le traitement peut parfois devoir être repris quelques jours plus tard pour prévenir le risque hémorragique liés à la chute d'escarres. Des mesures complémentaires doivent aussi bien sur être envisagées comme la pose systématique de clip.

3.4.5 Particularités du traitement au long cours

La récurrence des épisodes hémorragiques occultes malgré des explorations digestives répétées ou liés à des angiodysplasies inaccessibles à un traitement local peuvent amener à poser l'indication d'un traitement substitutif au long cours sous la forme d'une prophylaxie (injections régulières de concentrés en VWF). Il s'agit d'un traitement lourd et contraignant. Le traitement prophylactique dans cette indication semble cependant moins efficace que dans les autres indications (épistaxis, hémarthroses, ménorragies), et nécessite des doses élevées de concentrés de VWF injectées de façon rapprochée (tous les 2 à 3 jours) (cf. chapitre 3.6).

En cas de saignement réfractaire inaccessible à un traitement endoscopique et au traitement substitutif par VWF, le recours à un traitement général par un anti-angiogénique comme la thalidomide, l'octréotide ou les statines sera envisagé. Cependant, les données concernant leur efficacité et sécurité dans la MW sont basées sur des études de cas et de petites séries, et ils restent du domaine de la consultation spécialisée (161).

3.5 Epistaxis sévères

3.5.1 Evaluation de la gravité

Les épistaxis peuvent revêtir différents degrés de gravité. La plupart d'entre elles restent d'abondance et de durée modérées mais l'épistaxis sévère chez un patient atteint de MW est une urgence qui peut nécessiter une consultation aux urgences et, parfois, l'hospitalisation du patient notamment en cas de choc hémorragique.

► Recherche d'un syndrome anémique et d'une carence martiale

Les épistaxis modérées mais répétées peuvent conduire à une carence martiale voire à une anémie dont les signes cliniques et biologiques doivent être recherchés.

► Transfusion de concentrés de globules rouges

Il est recommandé de proposer une transfusion de concentrés de globules rouges si l'anémie est mal tolérée ou chez le patient vasculaire (confère Recommandation de Bonne Pratique HAS « Transfusion de concentrés de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives »)

A noter que dans les formes sévères de MW, les épistaxis répétées ou sévères avec retentissement (hémodynamique ou anémie ferriprive) peuvent être une indication d'instauration de traitement par prophylaxie (cf. chapitre 3.6).

3.5.2 Traitement de première intention

Les patients atteints d'une MW doivent être formés aux gestes à réaliser à domicile en cas d'épistaxis: mouchage doux afin d'évacuer les caillots, maintien d'une position assise avec position de tête légèrement penchée en avant, compression antérieure des narines, bidigitale avec le pouce et l'index d'une durée de 20 minutes.

La pommade H.E.C[®] peut être utilisée pour le traitement local d'appoint des épistaxis plus légères. Elle est hémostatique, protectrice et calmante. Elle ne doit pas être utilisée en cas d'allergie à l'un des constituants de la pommade, notamment pyrazolés, baume du Pérou, graisse de laine ou lanoline ou en cas de lésions nasales infectées.

Des mèches hémostatiques d'alginate de calcium (Coalgan®) peuvent également être utilisées en traitement d'appoint. La mèche est introduite dans la narine qui saigne après mouchage pour éliminer les caillots, puis la compression est poursuivie encore une dizaine de minutes. La mèche peut rester en place jusque 24 heures.

Un traitement adjuvant par acide tranexamique est également utile. Son administration orale (3 à 4g/j chez l'adulte, 20 mg/kg/j chez l'enfant) doit être fractionnée en 3-4 prises par jour et poursuivie pendant 10 jours afin de couvrir la chute du caillot et le risque de resaignement.

3.5.3 Traitement à visée hémostatique

Si les mesures précédentes sont insuffisantes et si la durée de l'épistaxis dépasse 20 minutes, on peut envisager de recourir à un traitement par la desmopressine (par voie IV ou spray nasal en pulvérisant la narine qui ne saigne pas) chez les patients atteints de MW de type 1 ou de certains type 2 (si le sujet a préalablement été identifié comme répondeur).

Chez les patients atteints de MW de type 3 ou ayant une forme sévère de type 2 ou de type 1, le recours à un traitement substitutif par concentrés de VWF+/-FVIII doit être mis en place sans attendre.

3.5.4 Tamponnements

En cas de persistance de l'épistaxis malgré les mesures de première intention, il faut mettre en place un tamponnement antérieur. Il est recommandé, en cas de MW, de préférer un tamponnement résorbable, ou le cas échéant, un système de méchage en gel (de type RapidRhino®) afin d'éviter la reprise du saignement observé lors du retrait du tamponnement non résorbable. Ce tamponnement doit être idéalement réalisé par un médecin ORL. Si le site du saignement est bien visible à l'examen ORL, une cautérisation peut être tentée.

Les produits résorbables sont représentés par des mèches hémostatiques résorbables à base de cellulose oxydée, des éponges en polyuréthane synthétique (Nasopore®) et des colles hémostatiques.

En cas d'échec d'un tamponnement antérieur bilatéral, un tamponnement postérieur peut-être nécessaire par une sonde à double ballonnet laissée en place 48-72 heures, puis les ballonnets sont dégonflés progressivement.

Tout geste de tamponnement et de cautérisation doit être précédé d'un traitement à visée hémostatique (desmopressine ou traitement substitutif) afin de corriger l'hémostase (cf. chapitre 2.1.3).

3.5.5 Embolisation

En cas d'échec et de récurrence hémorragique au dégonflage des ballonnets, ces derniers doivent être regonflés et un recours à l'embolisation artérielle est à envisager. Il est recommandé que l'embolisation artérielle (artère sphéno-palatine) soit effectuée par un neuroradiologue expérimenté (Arrêtés du 15 mars 2010) disposant d'un plateau technique dédié (Décrets du 19 mars 2007) et du matériel adapté afin de limiter le risque de complications. Il est à noter que les artères ethmoïdales étant des branches de l'artère ophtalmique, ces dernières ne peuvent être embolisées en raison du risque de cécité.

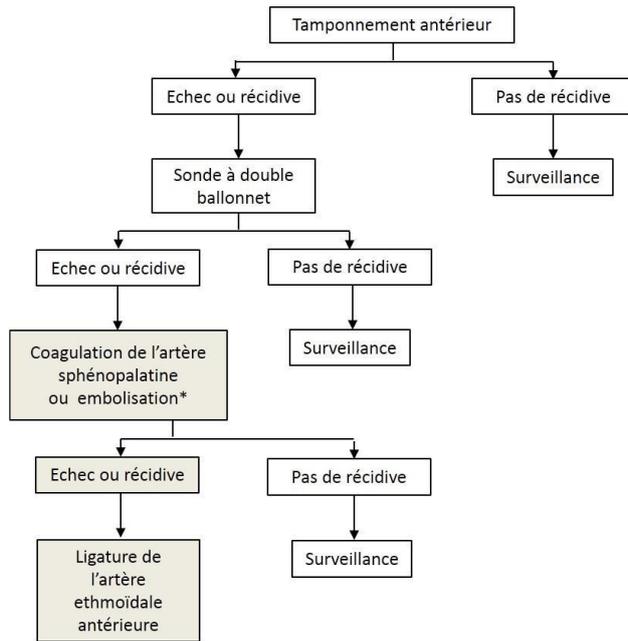
Ce type de geste devra également être couvert d'un traitement à visée hémostatique (desmopressine ou traitement substitutif) afin d'éviter des complications hémorragiques secondaires (cf. chapitre 2.1.3).

3.5.6 Procédure invasive

En cas d'épistaxis sévère persistante malgré l'embolisation, l'hémostase sera complétée par un abord chirurgical. L'abord des artères ethmoïdales est réalisé par voie canthale interne.

En cas d'impossibilité de réalisation, un abord chirurgical des artères sphéno-palatines se fera par voie endoscopique endonasale. Ce geste sera réalisé sous couvert d'un traitement à visée hémostatique (desmopressine ou traitement substitutif) afin d'éviter des complications hémorragiques secondaires (cf. chapitre 2.1.3).

3.5.7 Arbre décisionnel recommandations collègue ORL



3.5.8 Particularités des épistaxis de l'enfant

La gravité d'une épistaxis peut être sous-estimée chez l'enfant où le saignement est souvent dégluti, quand il est postérieur; il peut s'exprimer par des vomissements sanglants. Un passage du sang est possible aussi par le canal lacrymal : les larmes peuvent être alors hémorragiques. La concentration en hémoglobine doit toujours être contrôlée. Les signes cliniques de mauvaise tolérance hémodynamique sont souvent tardifs. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de saignements postérieurs par un examen de la gorge.

3.5.9 Prévention des récurrences

La prévention des récurrences repose sur l'augmentation de l'humidité environnementale, sur l'utilisation de pulvérisateurs nasaux à base de sel et l'application de gel de vaseline ou de solution huileuse (Gelositin®) sur la muqueuse nasale. Dans tous les cas, il faut traiter, le cas échéant, une cause favorisante par exemple une rhinite allergique sous-jacente. Une cautérisation de la tache vasculaire peut être réalisée à distance d'un épisode d'épistaxis aiguë.

3.5.10 Recommandations existantes internationales pour la prise en charge des épistaxis

► Italie

Chez les patients répondeurs, en l'absence de contre-indication, les épisodes hémorragiques doivent être traités par la desmopressine (Grade B, Niveau III). Les patients non répondeurs ou présentant une contre-indication au traitement par desmopressine doivent être traités par concentrés de VWF (en notant qu'en Italie les concentrés de VWF disponibles contenaient aussi du FVIII au moment de la publication de ces recommandations); le traitement des épisodes hémorragiques spontanés se fait par une dose journalière de 20 à 60 UI/kg pour maintenir un niveau de FVIII:C \geq 30 UI/dL, et ce jusqu'à l'arrêt du saignement (généralement 3 à 4 jours) (Grade B, Niveau III). La mise en place d'une prophylaxie peut être indiquée en cas d'épistaxis récidivantes chez l'enfant avec une MW sévère. Le traitement par acide tranexamique (10-15 mg/kg toutes les 8 à 12 heures) est indiqué et peut-être suffisant en cas d'épistaxis non sévères ou en association avec la desmopressine ou aux concentrés de VWF dans les épistaxis sévères. (Grade B, Niveau III).

► Pays-Bas

L'acide tranexamique est utilisé en première intention (sujets de plus de 40 kg : 1g 3 ou 4 fois par jour et pour les moins de 40 kg : 25 à 50 mg/kg en 3 ou 4 fois par jour) pendant 7 à 10 jours. L'acide tranexamique est souvent prescrit, seul, ou en association avec la desmopressine ou aux concentrés de VWF (qui en général sont aussi des concentrés contenant du FVIII) à la dose de 20 UI/kg de VWF:Act (en général une seule injection).

► Royaume-Uni

Acide tranexamique en première intention, si insuffisant desmopressine ou concentré de VWF en fonction de la réponse à la desmopressine.

► Etats-Unis

L'épistaxis peut être traitée par la desmopressine intraveineuse ou intranasale en l'absence de contre-indication après évaluation de la réponse (grade B, niveau IIa).

La desmopressine peut être utilisée en intranasal (à la dose de 150 µg pour les moins de 50 kg et de deux pulvérisations de 150 µg pour les plus de 50 kg). Elle est utilisée dans la narine qui ne saigne pas. Une administration unique ne nécessite pas de surveillance biologique.

En cas de non réponse à la desmopressine, il faut recourir à un traitement par concentrés de VWF en utilisant des posologies basées sur la concentration en VWF:Act et secondairement en FVIII:C (grade C, niveau IV).

3.5.11 Propositions thérapeutiques pour la France

- Mouchage doux, compression manuelle 20 min
- Si inefficace : moyen thérapeutique local (Coalgan®, pommade HEC) et acide tranexamique
- Si inefficace : desmopressine IV, associé à l'acide tranexamique
- Si inefficace (ou contre indiqué) : concentré de VWF (sans surveillance biologique si une seule injection est efficace), sinon, hospitalisation, poursuite de la supplémentation en VWF en s'assurant que les taux de VWF:Act et FVIII:C sont >30 UI/dL,
- Prise en charge ORL par tamponnement (cf. arbre décisionnel ORL),

Références :(1,12,37,110,162)

3.6 Prophylaxie au long cours

La prophylaxie au long cours est habituellement définie comme l'administration régulière de concentrés de VWF à domicile, par une IDE ou en autotraitement, à raison d'au moins 1 injection par semaine durant au moins 45 semaines dans l'année, ou régulièrement pendant les cycles menstruels dans le but de réduire les ménorragies (163). Son objectif est de réduire la survenue d'accidents hémorragiques et de leurs complications, par l'administration régulière de concentrés du facteur déficitaire. Si son bénéfice est bien établi chez l'hémophile, son indication est beaucoup moins fréquente chez les patients atteints de MW. Il n'y a pas de réel consensus sur les critères d'initiation de la prophylaxie chez ces malades, et le schéma thérapeutique à privilégier. Les données publiées sont limitées, provenant de quelques études rétrospectives et prospectives avec de petits effectifs, de registres nationaux ou internationaux : le VWD-Prophylaxis Network (VWD-PN) mais les effectifs demeurent réduits. L'efficacité et la tolérance de la prophylaxie doivent être régulièrement évaluées par le médecin spécialiste, au minimum tous les 6 mois.. Un suivi rapproché de l'hémogramme en ville pourra être mis en place à l'instauration de la prophylaxie en collaboration avec le médecin traitant.

3.6.1 Indications

Les données publiées rapportent son utilisation dans les formes sévères de MW le plus souvent de type 3 ou de type 2 en cas d'épisodes hémorragiques particulièrement fréquents et sévères : hémarthroses à répétition créant un risque d'arthropathie secondaire ; saignements muqueux, digestifs ou gynécologiques itératifs entraînant une déglobulisation majeure (tableau 20). En pratique elle repose sur la sévérité de la MW, l'histoire hémorragique du patient, les comorbidités, et les besoins individuels des patients (12,110,163).

Tableau 20 : Résumé des indications retenues pour la prophylaxie au long cours par concentrés de VWF dans les recommandations nationales publiées

Recommandations	Indications
2009 Mannucci Blood Transfus	Formes sévères de MW (FVIII:C <5 U/dL) et saignements récurrents de localisation dangereuse (digestif, hémarthrose, épistaxis de l'enfant)
2014 Laffan BJH	Saignements récurrents dans tous les types de MW : Hémarthroses, épistaxis sévères, ménorragies, angiodyplasies
2015 Holm Blood Coagul Fibrinolysis VWD-PN	Type 1 avec FVIII:C <20U/dL et/ou VWF:Act <20U/dL et mauvaise réponse au Minirin, Type 2 mauvais répondeur au Minirin, Type 3. Hémarthroses : au moins 2 épisodes spontanés aux dépends de la même articulation ou 3 épisodes aux dépends d'articulations différentes dans les 6 mois précédents. Hémorragies digestives : au moins 2 épisodes sévères sans cause identifiée, avec soit une chute de la concentration en hémoglobine d'au moins 2 g/dL ou nécessitant une transfusion de concentrés de globules rouges ou un traitement substitutif par concentré de VWF. Ménorragies : score PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) > 185 et cytologie cervicale normale, ou recours à un traitement substitutif par concentré de VWF pour au moins un cycle menstruel dans l'année précédente. Epistaxis : au moins 3 épisodes nécessitant une transfusion de concentrés de globules rouges ou un traitement substitutif par concentré de VWF dans les 6 mois précédents.

3.6.2 Schémas thérapeutiques

Les schémas proposés sont en général basés sur des injections de 30-50 UI/kg faites 2-3 fois par semaine (12,19) (tableau 21). Il faut noter que ces recommandations sont proposées en utilisant des concentrés associant VWF et FVIII, dont les contenus respectifs en VWF et FVIII diffèrent selon les concentrés, mais l'utilisation d'un concentré de VWF dépourvu de FVIII est envisageable selon les mêmes modalités. Le VWD-PN propose un schéma basé sur une escalade de dose de 50 UI/kg avec une fréquence d'injection augmentée de 1 à 2 ou de 2 à 3 injections par semaines par paliers. Le passage d'un palier à l'autre se fait s'il survient une hémarthrose spontanée, une hémorragie digestive sévère, une hyperménorrhée avec un score PBAC >185 (cf. Chapitre 3.2), une épistaxis nécessitant une supplémentation martiale, une transfusion de concentrés de globules rouges, un méchage, une hospitalisation, ou deux épistaxis nécessitant un traitement substitutif. En cas de difficultés de voie d'abord veineux, la pose d'une chambre implantable peut s'avérer nécessaire.

Tableau 21: Résumé des schémas thérapeutiques retenus pour la prophylaxie au long cours par concentrés de VWF dans les recommandations nationales publiées

Recommandations	Schéma thérapeutique
2014 Laffan BJH	Saignement articulaire chez les enfants avec MW de type 3 : 30 -50 UI/kg 2-3 fois /semaine
2015 Abshire JTH	50 UI/kg. Hémarthrose : 2-3 fois /semaine Saignement digestif : 2-3.5 fois /semaine Ménorragies : 1-3 jours /cycle Epistaxis : 1-3 fois/semaine

3.6.3 Efficacité de la prophylaxie

Les données publiées (tableau 22) indiquent que le traitement par prophylaxie au long cours permet de diminuer la fréquence des saignements d'une façon globalement comparable à celle de la prophylaxie dans l'hémophilie, du nombre de concentrés de globules rouges transfusés et du nombre de jours d'hospitalisation (164). La prophylaxie à long terme paraît moins efficace dans la prévention des épisodes d'hémorragies digestives.

Tableau 22 : Résumé des études évaluant l'efficacité de la prophylaxie au long cours par concentrés de VWF (adapté de Saccullo et al.(164)).

Auteur, Année, Design	N	Age médian de début de prophylaxie (range)	Durée médiane de prophylaxie (range)	Type de MW	Type de saignement	Résultats
Berntorp, 2005, Rétrospectif	37	13 (1-61)	11 ans (2-45)	Type 3 : 28 Type 2 : 6 Type 1 : 3	Cutanéomuqueux Hémarthrose	Diminution du nombre de saignements sous prophylaxie. Pas d'arthropathie quand la prophylaxie est démarrée avant l'âge de 5 ans
Borel-Derlon, 2007, Rétrospective	4	25 (11-48)	1.4 ans (0.25-2.1)	Type 3 : 4	Adultes : Hémarthrose Enfants : muqueux Hémarthrose	Diminution significative du nombre d'accidents hémorragiques. Pas d'hémarthroses
Federici, 2007, Rétrospectif	11	-	-	Type 3 : 5 Type 2A : 4 Type 2M : 1 Type 1 : 1	Digestif : 7 Hémarthrose: 4	Réponse clinique bonne ou excellente dans 100% des cas. Réduction de la consommation annuelle de concentrés, du nombre de CGR transfusés et de la durée d'hospitalisation
Halimeh, 2011, Rétrospectif	32	Enfants : 13 Adolescents : 7 Adultes : 12	3 ans	Type 3 : 13 Type 2 : 15 Type 1 : 4	-	Arrêt des saignements récurrents chez 31 patients. Diminution significative de la fréquence mensuelle des saignements
Castaman, 2013, Prospectif	31	-	-	Type 3 : 15 Type 2A : 1 Type 2B : 5 Type 1 : 16	Hémarthrose : 41 Digestif : 34 Ménorragies : 17	Réponse clinique bonne ou excellente dans 93% des cas
Abshire, 2013, Rétrospectif	59	22.4 (2.3-7.2)	2.2 ans	Type 3 : 34 Type 2A : 10 Type 2B : 8 Type 2M : 2 Type 1 : 5	Digestif : 13 Hémarthrose: 12 Epistaxis : 13	Diminution significative du nombre de saignements annuels
Abshire, 2015, Prospectif	11	34.6 (3-80.6)	1 an	Type 3 : 54 Type 2A : 25 Type 2B : 9 Type 2M : 3 Type 1 : 13	Digestif : 3 Hémarthrose : 2 Epistaxis : 6	Diminution du nombre de saignements médian annuel de 35 à 6.1
Holm, 2015, Prospectif, Rétrospectif	11 95	26 (1-81)	-	-	Adultes : Digestif : 34% Hémarthrose : 21% Enfants : Epistaxis : 43% Hémarthrose : 32%	Diminution significative des saignements
Miesbach, 2015, Rétrospectif	3	-	-	Type 3 : 2 Type 2A : 1	Digestif	Arrêt des saignements chez 2 des 3 patients
Khair, 2015, Rétrospectif	4	6.8	-	Type 3 : 4	Digestif : 1 Hémarthrose: 3	Pas de saignement pendant la prophylaxie

Considérant l'ensemble de ces données on peut considérer que la prophylaxie est indiquée :

- chez l'enfant atteint de MW de type 3, dès lors qu'il apparaît une ou plusieurs hémarthroses, car le risque d'arthropathie chez ces malades est quasiment identique à celui de l'hémophile sévère ou modéré

- pour tous les autres patients (type 3 et type 2, enfants et adultes) selon les critères définis en 2015 par Holm pour le VWD-PN (tableau 20) (163).

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : NCBI Sites internet : Orphanet, Association des Praticiens de Génétique Moléculaire, Association Française des Hémophiles
Période de recherche	Jusqu'au 31.12.2017
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	<p>1.1. Von Willebrand disease, guideline, diagnosis, bleeding score, 1.2. VWD, diagnosis, molecular diagnosis, laboratory testing 1.3. VWD, diagnosis, molecular diagnosis, laboratory testing 1.4. Severe VWD, prophylaxis, guidelines, quality of life, bleeding score 1.5. VWD, desmopressin, DDAVP, DDAVP test, indication, response to desmopressin, side effects, contraindication, VWF 1.7. VWD, diagnosis, molecular diagnosis, laboratory testing 2.1.1. VWD, desmopressin, DDAVP, tranexamic acid, treatment, management, VWF concentrate, factor VIII concentrate, novoseven 2.1.2. VWD, treatment, management, guideline 2.1.3. VWD, treatment, management, guideline 3.2. VWD, management, guideline, pediatric specificity, child, children 3.3. Women, menorrhagia, von Willebrand disease, bleeding disorders 3.4. von Willebrand disease, women, pregnancy, guidelines, post partum, haemorrhage, epidural neuraxial analgesia 3.5. VWD, management, guideline, gastro intestinal bleeding, angiodysplasia 3.6. VWD, , management, guideline, bleeding disorders, epistaxis 3.7. VWD, long term prophylaxis</p>

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Camille PARIS, site coordonnateur du Centre de référence de Lille (Institut Cœur Poumons, Boulevard du Pr Leclercq, 59037 LILLE CEDEX), sous la direction du Pr Sophie SUSEN (directeur du CR).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Sophie Susen, Hématologue , Lille
- D^r Annie Borel-Derlon, Hématologue, Caen,
- Dr Cécile Denis, Chercheur , Le Kremlin Bicêtre
- D^r Annie Harroche, Pédiatre, Paris,
- D^r Audrey Hochart, Pédiatre, Lille,
- D^r Nathalie Itzhar Baikian, Hématologue, Paris,
- D^r Emmanuelle Jeanpierre, Biologiste, Lille,
- Dr Peter Lenting, chercheur, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Camille Paris, Biologiste, Lille,
- D^r Antoine Rauch, Hématologue, Lille,
- D^r Yohann Repessé, Hématologue, Caen,
- D^r Lucia Rugeri, Hématologue, Lyon,
- D^r Catherine Ternisien, Biologiste, Nantes,
- D^r Christophe Zawadzki, Biologiste, Lille,
- Dr. Pierre Boisseau, Ingénieur, Nantes,

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Marie-Christine Alessi, Hématologue, Marseille
- Pr Hervé Chambost, Pédiatre, Marseille,
- Pr Dominique Chassard, Anesthésiste-Réanimateur, Lyon
- Pr Pierre Fayoux, Oto-Rhino-Laryngologiste, Lille,
- Pr Jenny Goudemand, Hématologue, Lille,
- Pr Yves Gruel, Hématologue ,Tours,
- Pr Claude Négrier, Hématologue, Lyon,
- Pr Geneviève Plu-Bureau, Gynécologue médicale, Paris,
- Pr Claire Pouplard, Biologiste, Tours,
- Pr Pierre Sié, Hématologue, Toulouse,
- Pr Agnès Veyradier, Hématologue, Paris,
- Pr Norbert Winer, Gynécologue-obstétricien, Nantes
- D^r Axel Balian, Gastro-entérologue, Paris,
- D^r Cécile Bally, Hématologue, Paris,
- D^r Maud Bidet, Gynécologue médicale, Paris,
- D^r Anne-Gaelle Bodard, Chirurgien dentiste, Lyon
- D^r Valérie Chamouard, Pharmacien, Lyon
- D^r Ségolène Claeysens, Pédiatre, Toulouse,
- D^r Roseline d'Oiron, Biologiste, Paris,
- D^r Sabrina Da Costa, Gynécologue médicale, Paris,
- D^r Emmanuel de Maistre, Biologiste, Dijon,
- D^r Lise Duranteau, Gynécologue médicale, Paris,
- D^r Mathieu Fiore, Hématologue, Bordeaux,
- D^r Laurent Frenzel, Hématologue, Paris,
- D^r Edith Fressinaud, Hématologue, Paris,
- D^r Marie-Françoise Hurtaud, Hématologue, Paris,
- D^r Delphine Garrigue, Anesthésiste-réanimateur, Lille,
- D^r Romain Gerard, Gastro-entérologue, Lille
- D^r Anne Godier, Anesthésiste-réanimateur, Paris,
- D^r Dominique Lasne, Biologiste, Paris,
- D^r Cécile Lavenu-Bombled, Hématologue, Le Kremlin Bicêtre

- D^r Isabelle Lopez, Pharmacien, Paris
- D^r Sandrine Meunier, Pédiatre, Lyon
- D^r Brigitte Pan-Petes, Biologiste, Brest
- D^r Valérie Proulle, Biologiste, Le Kremlin Bicêtre
- D^r Stéphanie Rouillet, Anesthésiste-réanimateur, Bordeaux
- D^r Valérie Roussel-Robert, Hématologue, Paris,
- D^r Marianne Sigaud, Biologiste, Nantes,
- D^r François Trillot, Médecin Généraliste, Lille,
- D^r Marc Trossaert, Biologiste, Nantes,
- D^r Bénédicte Wibaut, Biologiste, Lille,
- Mme. Charline Brunet, Association Française des Hémophiles
- M. Nicolas Giraud, Association Française des Hémophiles
- M. Thomas Sannié, Association Française des Hémophiles

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la MW ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le le site internet du centre de référence <https://mhemo.fr/>.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunion physique des rédacteurs le 01.12.2017

Conférence téléphonique des rédacteurs le 22.12.2017

Conférence téléphonique des rédacteurs le 25.01.2018

Conférence téléphonique des rédacteurs le 01.03.2018

Echanges entre relecteurs et rédacteurs par mail et téléphone avant le 26.03.2018

Diffusion du PNDS et de son argumentaire à l'ensemble des rédacteurs et relecteurs le 27.04.2018

Réunion physique des rédacteurs le 17.05.2018 afin d'intégrer les remarques des rédacteurs et relecteurs suite à l'envoi du 27.04.2018

Diffusion du PNDS et de son argumentaire le 30.05.2018 au groupe de travail multidisciplinaire

Réunion physique du groupe de travail multidisciplinaire le 20.06.2018

Modalités de concertation pour la rédaction de l'actualisation

- Mise à disposition du groupe de relecture le 27.05.2019

- Réunion téléphonique des rédacteurs le 25.06.2019

- Envoi au groupe de relecture le 20.11.2019

- Finalisation le 19.03.2020

Annexe 3. Scores hémorragiques

▶ **Score de Tosetto**

Les paramètres nécessaires sont manquants ou erronés.

► Score ISTH-BAT

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 [§]	1 [§]	2	3	4
Epistaxis	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	No/trivial	For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	Consultation only*	Extensive	Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Oral cavity	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	No/trivial	Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematuria	No/trivial	Present (macroscopic)	Consultation only*	Surgical hemostasis, iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	No/trivial or none done	Reported in ≤25% of all procedures, no intervention**	Reported in >25% of all procedures, no intervention**	Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Surgery	No/trivial or none done	Reported in ≤25% of all procedures, no intervention**	Reported in >25% of all procedures, no intervention**	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	No/trivial	Consultation only* or - Changing pads more frequently than every 2 hours or - Clot and flooding or - PBAC score>100 [#]	- Time off work/school > 2/year or - Requiring antifibrinolytics or hormonal or iron therapy	- Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or - Present since menarche and > 12 months	- Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or - Requiring blood transfusion, Replacement therapy, Desmopressin, or - Requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy)
Post-partum hemorrhage	No/trivial or no deliveries	Consultation only* or - Use of syntocin or - Lochia > 6 weeks	- Iron therapy or - Antifibrinolytics	- Requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or - Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterin balloon/package to tamponade the uterus	- Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)
Muscle hematomas	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post trauma, no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention
Other bleedings [^]	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

In addition to the guidance offered by the table, it is mandatory to refer to the text for more detailed instructions.

[§]Distinction between 0 and 1 is of critical importance. Score 1 means that the symptom is judged as present in the patient's history by the interviewer but does not qualify for a score 2 or more

* Consultation only: the patient sought medical evaluation and was either referred to a specialist or offered detailed laboratory investigation

** Example: 1 extraction/surgery resulting in bleeding (100%); the score to be assigned is 2; 2 extractions/surgeries, 1 resulting in bleeding (50%); the score to be assigned is 2; 3 extractions/surgeries, 1 resulting in bleeding (33%); the score to be assigned is 2; 4 extractions/surgeries, 1 resulting in bleeding (25%); the score to be assigned is 1

[#] If already available at the time of collection

[^] Include: umbilical stump bleeding, cephalohematoma, cheek hematoma caused by sucking during breast/bottle feeding, conjunctival hemorrhage or excessive bleeding following circumcision or venipuncture. Their presence in infancy requires detailed investigation independently from the overall score

► Score de Higham

Score de Higham

Score d'évaluation objective des ménorragies

Extrait et adapté de : Michel Ploia. Ménorragies : un syndrome souvent difficile à appréhender par le gynécologue. Genesis, numérospécial, février 2003

Nom : _____ Prénom : _____ DN : _____
 Date : _____

		Jour de règles								
		1 ^e	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	Points
Serviette ou Tampon  1 point / linge 										
5 points / linge 										
20 points / linge 										
Caillots										
Débordement										
										Total points

- Durant les règles il faut noter, chaque jour le nombre de linge (serviette ou tampon) dans la case correspondant au degré d'imprégnation en sang
- En additionnant les points à la fin des règles on obtient la valeur du score de Higham
- Un score supérieur à 100 points correspond à un saignement supérieur à 80 ml de sang (définition de la ménorragie).

Références bibliographiques

1. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2008 Mar;14(2):171–232.
2. Yawn B, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. *Am Fam Physician.* 2009 Dec 1;80(11):1261–8.
3. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders: ISTH/SSC bleeding assessment tool. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):2063–5.
4. Schinco P, Castaman G, Coppola A, Cultrera D, Ettorre C, Giuffrida AC, et al. Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand's disease in Italy: an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis. *Blood Transfus Trásfus Sanguie.* 2017 May 26;1–11.
5. Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F. Molecular diagnosis of von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2017 Mar;23(2):188–97.
6. Caron C. Biological techniques. *Hématologie.* 2014 Mar;(S2):14–22.
7. Castaman G, Linari S. Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. *J Clin Med.* 2017 Apr 10;6(4).
8. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost JTH.* 2016 Mar;14(3):449–60.
9. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology (Phila).* 2016 Jun;48(4):303–18.
10. Fressinaud É. Clinical, biological and molecular diagnosis. *Hématologie.* 2014 Mar;(S2):30–49.
11. Just S. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: The Past, Present, and Future State of Play for von Willebrand Factor Assays that Measure Platelet Binding Activity, with or without Ristocetin. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Feb;43(1):75–91.
12. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(4):453–65.

13. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 24;375(21):2067–80.
14. Michiels JJ, Smejkal P, Penka M, Batorova A, Pricangova T, Budde U, et al. Diagnostic Differentiation of von Willebrand Disease Types 1 and 2 by von Willebrand Factor Multimer Analysis and DDAVP Challenge Test. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2017 Sep;23(6):518–31.
15. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Apr;4(4):766–73.
16. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Dec;3(12):2619–26.
17. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Mazzucconi MG, Morfini M, Rocino A, et al. The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. *Blood*. 2014 Jun 26;123(26):4037–44.
18. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood*. 2013 Aug 1;122(5):636–40.
19. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, Leebeek FWG, Carcao M, Kouides P, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *J Thromb Haemost JTH*. 2015 Sep;13(9):1585–9.
20. Franchini M, Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 2;112(3):427–31.
21. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr;109(4):474–83; quiz 484.
22. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, Baronciani L, Bucciarelli P, Canciani MT, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood*. 2009 Jan 15;113(3):526–34.
23. Casari C, Berrou E, Lebret M, Adam F, Kauskot A, Bobe R, et al. von Willebrand factor mutation promotes thrombocytopathy by inhibiting integrin α IIb β 3. *J Clin Invest*. 2013 Dec;123(12):5071–81.
24. Penel-Page M, Meunier S, Fretigny M, Le Quellec S, Boisseau P, Vinciguerra C, et al. Differential diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia: Type 2B von Willebrand disease. *Platelets*. 2017 Dec;28(8):825–8.
25. Kruse-Jarres R, Johnsen JM. How I treat type 2B von Willebrand disease. *Blood*.

- 2018 Mar 22;131(12):1292–300.
26. Federici AB. The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007). *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2008 Jan;14 Suppl 1:5–14.
27. Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J, et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood.* 2004 Mar 15;103(6):2032–8.
28. Revel-Vilk S, Schmutz M, Carcao MD, Blanchette P, Rand ML, Blanchette VS. Desmopressin (DDAVP) responsiveness in children with von Willebrand disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Nov;25(11):874–9.
29. Rodeghiero F, Castaman G, Di Bona E, Ruggeri M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood.* 1989 Nov 1;74(6):1997–2000.
30. Castaman G, Toretto A, Federici AB, Rodeghiero F. Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. *Thromb Haemost.* 2011 Apr;105(4):647–54.
31. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Toretto A, Goodeve A, Budde U, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood.* 2008 Apr 1;111(7):3531–9.
32. Fressinaud E, Veyradier A, Sigaud M, Boyer-Neumann C, Le Boterff C, Meyer D. Therapeutic monitoring of von Willebrand disease: interest and limits of a platelet function analyser at high shear rates. *Br J Haematol.* 1999 Sep;106(3):777–83.
33. Neff AT. Current controversies in the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Ther Adv Hematol.* 2015 Aug;6(4):209–16.
34. Toretto A, Castaman G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood.* 2015 Feb 5;125(6):907–14.
35. Casonato A, Sartori MT, de Marco L, Girolami A. 1-Desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) infusion in type IIB von Willebrand's disease: shortening of bleeding time and induction of a variable pseudothrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1990 Aug 13;64(1):117–20.
36. Stoof SCM, Cnossen MH, de Maat MPM, Leebeek FWG, Kruip MJHA. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016 Jan;22(1):39–45.
37. de Wee EM, Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Diagnosis and management of von Willebrand disease in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Jul;37(5):480–7.
38. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair S.

- Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2017 Nov 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009824.pub3>
39. Boisseau P. Molecular genetic techniques. *Hématologie*. 2014 Mar;(S2):23–29.
40. Fressinaud É. Von Willebrand Factor and von Willebrand disease: prerequisite for diagnostic. *Hématologie*. 2014 Mar;(S2):6–13.
41. Schultz M, van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol*. 1995 Mar;89(3):663–4.
42. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):231–42.
43. Jonard M, Ducloy-Bouthors A-S, Boyle E, Aucourt M, Gasan G, Jourdain M, et al. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Apr 11];4(1). Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/4/1/36>
44. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec 1;102(6):1585–94.
45. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e524–33.
46. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2001 Apr 1;97(7):1915–9.
47. Miesbach W, Berntorp E. Von Willebrand disease - the “Dos” and “Don’ts” in surgery. *Eur J Haematol*. 2017 Feb;98(2):121–7.
48. Ahmed A, Kozek-Langenecker S, Mullier F, Pavord S, Hermans C, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb;35(2):96–107.
49. Husseinzadeh HD, Haberichter S. Evidence-Based Minireview: Perioperative management of the VWD patient at elevated thrombotic risk. *Hematology*. 2019 Dec 6;2019(1):601–3.
50. Mannucci PM, Kempton C, Millar C, Romond E, Shapiro A, Birschmann I, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor

- manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood*. 2013 Aug 1;122(5):648–57.
51. Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FWG, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):2038–46.
52. Peyvandi F, Mamaev A, Wang J-D, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost JTH*. 2019 Jan;17(1):52–62.
53. Heijdra JM, Cnossen MH, Leebeek FWG. Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. *Drugs*. 2017;77(14):1531–47.
54. Harper P, Favaloro EJ, Curtin J, Barnes C, Dunkley S. Human plasma-derived FVIII/VWD concentrate (Biostat): a review of experimental and clinical pharmacokinetic, efficacy and safety data. *Drugs Context*. 2016;5:212292.
55. Riddell A, Vinayagam S, Gomez K, Laffan M, McKinnon T. Evaluation of von Willebrand factor concentrates by platelet adhesion to collagen using an in vitro flow assay. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Jan;3(1):126–35.
56. Tuddenham EG, Lane RS, Rotblat F, Johnson AJ, Snape TJ, Middleton S, et al. Response to infusions of polyelectrolyte fractionated human factor VIII concentrate in human haemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol*. 1982 Oct;52(2):259–67.
57. Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood*. 2016 20;128(16):2007–16.
58. Lawrie AS, Harrison P, Armstrong AL, Wilbourn BR, Dalton RG, Savidge GF. Comparison of the in vitro characteristics of von Willebrand factor in British and commercial factor VIII concentrates. *Br J Haematol*. 1989 Sep;73(1):100–4.
59. Samor B, Michalski C, Brandin M-P, Andre M-H, Chtourou S, Tellier Z. A qualitative and quantitative analysis of von Willebrand factor contained in a very high-purity plasma-derived FVIII concentrate. *Vox Sang*. 2012 Jul;103(1):35–41.
60. Kannicht C, Fisseau C, Hofmann W, Kröning M, Fuchs B. ADAMTS13 content and VWF multimer and triplet structure in commercially available VWF/FVIII concentrates. *Biologicals*. 2015 Mar;43(2):117–22.
61. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood*. 2002 Jan 15;99(2):450–6.
62. Goudemand J, Scharer I, Berntorp E, Lee CA, Borel-Derlon A, Stieltjes N, et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand

- factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Oct;3(10):2219–27.
63. Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, Gill JC, Powell JS, Wilate PK Study Investigators. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/ factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. *Thromb Haemost*. 2011 Aug;106(2):279–88.
64. Windyga J, von Depka-Prondzinski M, European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 2011 Jun;105(6):1072–9.
65. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2000 Jan;83(1):5–9.
66. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 May;21(5):731–8.
67. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl*. 1995 Jan 21;345(8943):152–5.
68. Rietveld IM, Lijfering WM, Cessie S, Bos MHA, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost*. 2019 Jan;17(1):99–109.
69. Golder M, Mewburn J, Lillicrap D. IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION OF THE EFFECT OF ELEVATED FACTOR VIII ON THE THROMBOGENIC PROCESS. *Thromb Haemost*. 2013 Jan;109(1):53–60.
70. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB, Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 2009 Apr;7(2):117–26.
71. Federici AB. Management of von Willebrand disease with factor VIII/von Willebrand factor concentrates: results from current studies and surveys. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2005 Apr;16 Suppl 1:S17-21.
72. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013 May;98(5):667–74.
73. Šrámek A, Bucciarelli P, Federici AB, Mannucci PM, De Rosa V, Castaman G, et al. Patients With Type 3 Severe von Willebrand Disease Are Not Protected Against

- Atherosclerosis: Results From a Multicenter Study in 47 Patients. *Circulation*. 2004 Feb 17;109(6):740–4.
74. Seaman CD, Yabes J, Comer DM, Ragni MV. Does deficiency of von Willebrand factor protect against cardiovascular disease? Analysis of a national discharge register. *J Thromb Haemost*. 2015 Nov;13(11):1999–2003.
75. Sanders YV, Eikenboom J, de Wee EM, van der Bom JG, Cnossen MH, Degenaar-Dujardin MEL, et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost JTH*. 2013 May;11(5):845–54.
76. Holm E, Osooli M, Steen Carlsson K, Berntorp E. Cardiovascular disease-related hospitalization and mortality among persons with von Willebrand disease: A nationwide register study in Sweden. *Haemophilia*. 2019 Jan;25(1):109–15.
77. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2011 Nov;17(6):895–905.
78. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM, HAEMATE P Surgical Study Group. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Jul;5(7):1420–30.
79. Kouides P, Wawra-Hehenberger K, Sajan A, Mead H, Simon T. Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data: SAFETY OF HUMATE-P. *Transfusion (Paris)*. 2017 Oct;57(10):2390–403.
80. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e173–87.
81. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2002 Sep;88(3):378–9.
82. Gill JC, Mannucci PM. Thromboembolic incidence with transiently elevated levels of coagulation factors in patients with von Willebrand disease treated with VWF:FVIII concentrate during surgery. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2014 Nov;20(6):e404–406.
83. Girolami A, Tasinato V, Sambado L, Peroni E, Casonato A. Venous thrombosis in von Willebrand disease as observed in one centre and as reported in the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015 Jan;26(1):54–8.
84. Bowen D, Dasani H, Yung B, Bloom A. Deep venous thrombosis and

- pulmonary embolism in a patient with type III von Willebrand's disease, protein C and antithrombin III deficiency. *Br J Haematol*. 1992 Jul;81(3):446–7.
85. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2002 Sep;88(3):378–9.
86. Makris M, Colvin B, Gupta V, Shields ML, Smith MP. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost*. 2002 Sep;88(3):387–8.
87. Wetzstein V, Budde U, Oyen F, Ding X, Herrmann J, Liebig B, et al. Intracranial hemorrhage in a term newborn with severe von Willebrand disease type 3 associated with sinus venous thrombosis. *Haematologica*. 2006 Dec;91(12 Suppl):ECR60.
88. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Bangalore S, Berger JS. Perioperative bleeding and thrombotic risks in patients with Von Willebrand disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Jul;44(1):67–70.
89. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011 Dec;30(12):947–51.
90. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir*. 2019 Feb;36(2):249–83.
91. Goudemand J, Paris C, Rauch A, Wibaut B, Trillot N, Renom P, et al. The management of patients with von Willebrand disease (VWD) undergoing surgery by using a pure plasma derived VWF is easy, efficient and safe. XXVII Congr Int Soc Thromb Haemost Melb Aust. 2019;
92. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2010 Jan;8(1):202–4.
93. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2015 Nov;13(11):2119–26.
94. Solimeno LP, Escobar MA, Krassova S, Seremetis S. Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2018 May;24(4):549–59.
95. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, Masiero G, Barbato E, Calabrò P, et al. A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing

- Surgery: Surgery After Stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 12;11(5):417–34.
96. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018 Aug;37(4):379–89.
97. Berntorp E, Windyga J, THE EUROPEAN WILATE STUDY GROUP. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease - efficacy and safety of Wilate[®], a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia.* 2009 Jan;15(1):122–30.
98. Lissitchkov TJ, Buevich E, Kuliczowski K, Stasyshyn O, Cerqueira MH, Klukowska A, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate (VONCENTO) for on-demand and prophylactic treatment in patients with von Willebrand disease (SWIFT-VWD study): Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Jun;1.
99. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost JTH.* 2007 Jun;5(6):1115–24.
100. O'Donnell JS, Lavin M. Perioperative management of patients with von Willebrand disease. *Hematology.* 2019 Dec 6;2019(1):604–9.
101. Goudemand J, Borel-Derlon A, Federici AB, Chatelanaz, C., Henriot, C., Jaffry, A.C., et al. Von Willebrand disease patients with associated risk factor(s) of venous thromboembolism: Efficacy and safety of a von Willebrand factor product with a low Factor VIII content. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(S2):Abstract.
102. Goudemand J, Bridey F, Claeysens S, Itzhar-Baikian N, Harroche A, Desprez D, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII-poor von Willebrand factor concentrate: results from a prospective observational post-marketing study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 23 [cited 2020 Jun 22]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.14928>
103. Miesbach W, Berntorp E. Von Willebrand disease - the “Dos” and “Don'ts” in surgery. *Eur J Haematol.* 2017 Feb;98(2):121–7.
104. Weyand AC, Flood VH, Shavit JA, Pipe SW. Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. *Blood Adv.* 2019 Sep 24;3(18):2748–50.
105. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, Brown SA, Cumming AM, Dolan GC, et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia

- Centre Doctors' Organization. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2004 May;10(3):218–31.
106. Lee DLY, Soo G, van Hasselt CA. Spontaneous tonsillar haemorrhage due to von Willebrand's disease. J Laryngol Otol. 2010 Apr;124(4):450–2.
107. Boyer-Neumann C, Dreyfus M, Wolf M, Veyradier A, Meyer D. Multi-therapeutic approach to manage delivery in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease. J Thromb Haemost JTH. 2003 Jan;1(1):190–2.
108. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2017 16;376(7):701–2.
109. Mannucci PM, Franchini M. Laboratory monitoring of replacement therapy for major surgery in von Willebrand disease. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2017 Mar;23(2):182–7.
110. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB, Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. Blood Transfus Trasfus Sangue. 2009 Apr;7(2):117–26.
111. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. Anesth Analg. 2009 Aug;109(2):648–60.
112. Mazzeffi MA, Stone ME. Perioperative management of von Willebrand disease: a review for the anesthesiologist. J Clin Anesth. 2011 Aug;23(5):418–26.
113. Leissing C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2014 Mar;20(2):158–67.
114. Nitu-Whalley IC, Griffioen A, Harrington C, Lee CA. Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. Am J Hematol. 2001 Apr;66(4):280–4.
115. Michiels JJ, van Vliet HHDM, Berneman Z, Schroyens W, Gadisseur A. Managing patients with von Willebrand disease type 1, 2 and 3 with desmopressin and von Willebrand factor-factor VIII concentrate in surgical settings. Acta Haematol. 2009;121(2–3):167–76.
116. Rodeghiero F. Von Willebrand disease: Pathogenesis and management. Thromb Res. 2013 Jan 1;131:S47–50.
117. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med. 2004 Aug 12;351(7):683–94.
118. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. Blood. 2009 Aug 6;114(6):1158–65.
119. Mannuccio Mannucci P, Kyrle PA, Schulman S, Di Paola J, Schneppenheim R, Cox Gill J. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease

- undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus Trasfus Sangue*. 2013 Oct;11(4):533–40.
120. Hepner DL, Tsen LC. Severe thrombocytopenia, type 2B von Willebrand disease and pregnancy. *Anesthesiology*. 2004 Dec;101(6):1465–7.
121. Nurden P, Debili N, Vainchenker W, Bobe R, Bredoux R, Corvazier E, et al. Impaired megakaryocytopoiesis in type 2B von Willebrand disease with severe thrombocytopenia. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2587–95.
122. Nurden AT, Federici AB, Nurden P. Altered megakaryocytopoiesis in von Willebrand type 2B disease. *J Thromb Haemost JTH*. 2009 Jul;7 Suppl 1:277–81.
123. Kauskot A, Bryckaert M, Proulle V, Fressinaud É. Recent progress in von Willebrand disease type 2B. *Hématologie*. 2016;8(4):259–270.
124. Bolton-Maggs PHB, Lillicrap D, Goudemand J, Berntorp E. von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemmas. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2008 Jul;14 Suppl 3:56–61.
125. Franchini M, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Nov 17;126. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011 Dec;30(12):947–51.
127. Harroche A, Meunier S, Falaise C, Da Costa S, Oudot C. [Heavy menstrual bleeding in teenage girls and women with inherited bleeding disorders]. *Rev Prat*. 2019 Apr;69(4):417–22.
128. Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost JTH*. 2009 Aug;7(8):1418–21.
129. Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender J, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, de Meris J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding. *Am J Hematol*. 2015 Dec;90(12):1142–8.
130. de Wee EM, Fijnvandraat K, de Goede-Bolder A, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom JCJ, Brons PP, et al. Impact of von Willebrand disease on health-related quality of life in a pediatric population. *J Thromb Haemost JTH*. 2011 Mar;9(3):502–9.
131. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):12.e1-8.
132. Demers C, Derzko C, David M, Douglas J, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Gynaecological and obstetric

- management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2006 Oct;95(1):75–87.
133. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PHB, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2006 Jul;12(4):301–36.
134. De Wee EM, Knol HM, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Eikenboom JCJ, Fijnvandraat K, et al. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2011 Nov;106(5):885–92.
135. Nowak-Göttl U, Kenet G. Challenging aspects of managing hemostasis in adolescents. *Acta Haematol.* 2014;132(3–4):326–30.
136. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, Baker JR, Brown DL, Gill JC, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2011 Jul;17 Suppl 1:6–13.
137. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2010 Jul;16 Suppl 5:160–7.
138. James AH, Eikenboom J, Federici AB. State of the art: von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016 Jul;22 Suppl 5:54–9.
139. Ragni MV, Machin N, Malec LM, James AH, Kessler CM, Konkle BA, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016 May;22(3):397–402.
140. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013 May;98(5):667–74.
141. Neff AT, Sidonio RF. Management of VWD. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2014 Dec 5;2014(1):536–41.
142. Castaman G. Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013;5(1):e2013052.
143. James AH, Konkle BA, Kouides P, Ragni MV, Thames B, Gupta S, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2015 Jan;21(1):81–7.
144. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Marchese C, Votta R, Casais P, Woods AI, et al. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2003 Oct;14(7):647–51.
145. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand

- disease. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Jun;5(6):1165–9.
146. Kouides PA. Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001 Jun;14(2):381–99.
147. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2000 Nov;6(6):643–8.
148. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2011 Jul;17 Suppl 1:20–30.
149. Reynen E, James P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Oct;42(7):717–23.
150. Pacheco LD, Costantine MM, Saade GR, Mucowski S, Hankins GDV, Sciscione AC. von Willebrand disease and pregnancy: a practical approach for the diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):194–200.
151. Sentilhes L, Goffinet F, Vayssière C. Hémorragie du post-partum : recommandations pour la pratique clinique – Méthode et organisation. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Dec;43(10):933–5.
152. Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Lavoué V, Deffieux X, Dreyfus M. [Obtaining of uterine vacuity in pregnancy loss]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Dec;43(10):794–811.
153. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2014 Oct;9(8):407–10.
154. Mannucci PM, Federici AB, James AH, Kessler CM. von Willebrand disease in the 21st century: current approaches and new challenges. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2009 Sep;15(5):1154–8.
155. Becq A, Rahmi G, Perrod G, Cellier C. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(5):792–806.
156. Makris M, Federici AB, Mannucci PM, Bolton-Maggs PHB, Yee TT, Abshire T, et al. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2015 May;21(3):338–42.
157. Gerson LB. Small Bowel Bleeding: Updated Algorithm and Outcomes. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Jan;27(1):171–80.
158. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1265–87; quiz 1288.
159. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy,

including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016;48(4):c1. 160. Tintillier V, Branche J, Maunoury V, Goudemand J, Renom P. Colonoscopy in patients with haemophilia: the duration of clotting factor coverage must be adjusted to suit the procedure. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2013 Sep;19(5):e296-298. 161. Heijdra JM, Cnossen MH, Leebeek FWG. Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. *Drugs*. 2017 Sep;77(14):1531–47. 162. Bequignon E, Vérillaud B, Robard L, Michel J, Prulière Escabasse V, Crampette L, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). First-line treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 May;134(3):185–9. 163. Holm E, Abshire TC, Bowen J, Álvarez MT, Bolton-Maggs P, Carcao M, et al. Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2015 Jun;26(4):383–8. 164. Saccullo G, Makris M. Prophylaxis in von Willebrand Disease: Coming of Age? *Semin Thromb Hemost*. 2016 Jul;42(5):498–506.