

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

Texte du PNDS

Centre de Référence de la Maladie de Willebrand

Février 2021

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations | 3 |
| Synthèse à destination du médecin traitant | 4 |
| Texte du PNDS | 5 |
| 1 Introduction..... | 5 |
| 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins | 5 |
| 3 Diagnostic et évaluation initiale..... | 5 |
| 3.1 Objectifs | 5 |
| 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 6 |
| 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic | 6 |
| 3.4 Tests diagnostiques de premier niveau | 6 |
| 3.5 Evaluation du type / Diagnostic différentiel/ Diagnostic moléculaire | 7 |
| 3.6 Evaluation de la sévérité et du pronostic | 7 |
| 3.7 Evaluation de la réponse à la desmopressine et contre-indications | 8 |
| 3.8 Annonce du diagnostic et information du patient | 8 |
| 3.9 Conseil génétique et diagnostic prénatal | 9 |
| 4 Prise en charge thérapeutique..... | 9 |
| 4.1 Objectifs | 9 |
| 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 9 |
| 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) | 10 |
| 4.3.1 Outils thérapeutiques | 10 |
| ▶ Généralités et traitements adjuvants | 10 |
| ▶ Utilisation des antalgiques | 11 |
| ▶ Traitements spécifiques | 11 |
| 4.3.2 Accidents hémorragiques et procédures invasives non programmées | 11 |
| 4.3.3 Procédures invasives programmées | 11 |
| 4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) | 12 |
| 4.5 Recours aux associations de patients | 12 |
| 5 Suivi..... | 12 |
| 5.1 Objectifs | 12 |
| 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 13 |
| 5.3 Rythme et contenu des consultations | 13 |
| 5.4 Spécificités de la population pédiatrique | 13 |
| 5.5 Ménorragies | 14 |
| 5.6 Situations Obstétricales | 14 |
| 5.7 Hémorragies digestives | 15 |
| 5.8 Epistaxis sévères | 15 |
| 5.9 Prophylaxie au long cours | 16 |
| Annexe 1. Liste des participants | 17 |
| Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients | 19 |

Liste des abréviations

| | |
|-----------|--|
| AFH | Association Française des Hémophiles |
| 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 |
| CRC-MHC | Centre de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles |
| CRH | Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation |
| CRMW | Centre de Référence de la Maladie de Willebrand |
| CRPP | Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles |
| dDAVP | Desmopressine |
| FSMR | Filière de Santé Maladies Rares |
| FVIII | Facteur VIII |
| FVIII:C | Dosage chromométrique du taux de facteur VIII |
| IV | Intraveineux |
| MDPH | Maison Départementale des Personnes Handicapées |
| MHC | Maladies Hémorragiques Constitutionnelles |
| MHémo | filière de santé des Maladies Hémorragiques constitutionnelles |
| MW | Maladie de Willebrand |
| PAI | Projet d'Accueil Individualisé |
| PFA | Platelet Function Analyser |
| PNDS | Protocole National de Diagnostic et de Soins |
| TCA | Temps de Céphaline avec Activateur |
| TP | Taux de Prothrombine |
| 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 |

Synthèse à destination du médecin traitant

La Maladie de Willebrand (MW) est l'une des maladies hémorragiques héréditaires les plus fréquentes. Le facteur Willebrand 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)). La sévérité de la MW est très variable. On peut ainsi la découvrir fortuitement ou à l'occasion d'une évaluation pré-opératoire mais elle peut aussi entraîner des saignements chroniques et répétés nécessitant des traitements spécifiques. Le diagnostic de MW repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques qui associe une symptomatologie hémorragique personnelle et familiale ainsi que des anomalies biologiques évocatrices. Sa transmission est habituellement autosomale dominante et elle touche ainsi les deux sexes. La MW nécessite des mesures thérapeutiques spécifiques en cas d'hémorragie, de grossesse, de procédure invasive pour contrôler le risque hémorragique. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique doit être coordonnée par les médecins spécialistes de l'hémostase des Centres de Ressources et de Compétence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) et du Centre de Référence de la MW (CRMW) dans le cadre de la Filière de Santé Maladies rares (FSMR) : Maladies Hémorragiques constitutionnelles (MHémo). Le médecin du CRC-MHC remet au patient une carte de soins et d'urgence, précisant le type de la MW et les traitements appropriés, à présenter aux professionnels de santé amenés à le prendre en charge.

La symptomatologie hémorragique est essentiellement cutanéomuqueuse (ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, saignements prolongés de plaies mineures, ménométrorragies), de gravité variable selon l'importance du déficit en facteur Willebrand (VWF). Contrairement à l'hémophilie il y a peu d'hématomes et d'hémarthroses et peu d'hémorragies intra-craniennes (hormis pour les formes les plus sévères de type 3). On peut aussi observer des hémorragies gastro-intestinales et des complications hémorragiques post-opératoires, gynéco-obstétricales ou au décours d'extractions dentaires). Ces manifestations doivent faire rechercher une anomalie de l'hémostase. Néanmoins, lorsque les tests standards de l'hémostase sont normaux (TP, TCA, TCK), cela n'exclut pas le diagnostic. Des dosages spécifiques du complexe facteur Willebrand/facteur VIII (VWF/FVIII) doivent être réalisés : dosage du VWF (antigène et activité) et du FVIII:C. La numération plaquettaire doit être systématiquement réalisée. Toute anomalie des tests de première ligne peut évoquer une MW et doit faire orienter le patient vers une consultation d'hémostase avec le médecin du CRC-MHC afin de confirmer et typer précisément la MW.

Il existe une forme particulièrement sévère mais très rare : la MW de type 3, de transmission autosomale récessive, caractérisée par des taux indétectables de VWF et des taux très bas de FVIII:C. Elle entraîne un syndrome hémorragique sévère pouvant comporter, en sus des saignements cutanéomuqueux, un risque d'hématome, d'hémarthrose, voire d'hémorragie intra crânienne de façon comparable à ce qui est observé dans l'hémophilie sévère.

Le médecin traitant intervient dans la prise en charge du patient au moment du diagnostic pour identifier la symptomatologie hémorragique et les antécédents personnels et familiaux devant faire rechercher une MW, et la dépister en réalisant les tests biologiques adaptés (cf supra). Lorsque le diagnostic est établi, le médecin traitant intervient pour vérifier que le patient est suivi par un CRC-MHC, renouveler les traitements adjuvants antifibrinolytiques (acide tranexamique : Exacyl® ou Spotof ®), les hémostatiques d'appoint (Coalgan®, Algosteril®, pommade cicatrisante HEC® , pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica), dépister et traiter les carences en fer, prescrire des traitements hormonaux pour prévenir les ménorragies, assurer la couverture vaccinale et s'assurer qu'aucun geste invasif n'est réalisé sans prise en compte du risque hémorragique. L'administration d'agents antiplaquettaires comme l'aspirine est contre indiquée, sauf lors de situations très spécifiques, et celle des anti inflammatoires non stéroïdiens limitée car susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique. De même la pratique des sports de contact et de certaines activités de parc d'attraction se discute en fonction du degré de sévérité de la maladie avec le médecin du CRC-MHC. Le médecin traitant intervient dans la mise en place du Protocole d'Accueil Individualisé (PAI) établi par le médecin du CRC-MHC dans l'enfance pour les formes les plus sévères.

Une communication étroite entre généraliste/pédiatre/ gynécologue-obstétricien et le médecin du CRC-MHC est fortement conseillée pour une prise en charge optimum des personnes atteintes de la MW.

Site internet d'Orphanet : <http://www.orpha.net>

Site internet de l'Association Française de Hémophiles : <https://afh.asso.fr>

Site internet filière MHémo : <https://mhemo.fr/>

Site internet d'éducation thérapeutique : <http://www.the3p.fr>

Texte du PNDS

1 Introduction

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).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de MW. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin du CRC-MHC, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection inscrite sur la liste (ALD 30).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de MW. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (« Argumentaire scientifique ») est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://mhemo.fr/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Identifier la symptomatologie hémorragique et les antécédents personnels et familiaux devant faire rechercher une MW
- Dépister une MW
- Déterminer la sévérité et le type de la MW
- Evaluer les modalités thérapeutiques

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Médecin de ville et hospitalier non spécialisé en hémostase, en particulier médecin généraliste, pédiatre, gynécologue-obstétricien, anesthésiste-réanimateur, ORL, biologiste et maïeuticien dont le rôle est de dépister la MW.
- Médecin du CRC-MHC, disposant d'un laboratoire d'hémostase pouvant effectuer les examens biologiques nécessaires à la confirmation du diagnostic et à l'évaluation de la réponse à la desmopressine.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

La symptomatologie hémorragique des personnes atteintes de MW est très hétérogène. Les signes hémorragiques les plus fréquents sont cutanéomuqueux : ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, saignements prolongés des plaies mineures, ménométrorragies, le plus souvent de sévérité légère à modérée. Des signes plus sévères (hémarthroses, hématomes, hémorragies du tractus gastro-intestinal ou du système nerveux) ou des complications hémorragiques post-opératoires (chirurgie générale, gynéco-obstétricale ou extractions dentaires) ou post-traumatiques doivent également faire rechercher une anomalie du VWF dans le bilan d'hémostase. Une thrombopénie chronique inexplicée doit également faire rechercher une MW.

Par ailleurs, il faut rechercher toute autre comorbidité ou traitement en cours, notamment la prise d'anticoagulants et d'agents antiplaquettaires, pouvant aggraver un saignement.

L'interrogatoire du patient relève les antécédents familiaux hémorragiques afin de dépister les éventuels cas familiaux. De même, une fois le diagnostic de MW posé chez un patient, il convient, pour les formes les plus sévères, d'initier une enquête familiale et un dépistage systématique des apparentés au 1^{er} degré.

Le diagnostic fortuit sur un bilan d'hémostase est l'apanage des patients peu ou pas symptomatiques, avec un déficit modéré en VWF.

3.4 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 la MW repose sur la réalisation de 3 tests indissociables que sont les dosages du facteur VIII (FVIII:C), de l'activité du VWF (VWF:Act)¹ et de l'antigène du facteur Willebrand (VWF:Ag). Les ratios VWF:Act/VWF:Ag et FVIII:C/VWF:Ag doivent être calculés systématiquement. Un TCA normal n'exclut pas le diagnostic car le FVIII n'est pas forcément diminué. La numération plaquettaire doit être systématiquement réalisée car certaines formes de MW peuvent être associées à une thrombopénie.

Toute anomalie des tests de première ligne (VWF:Act et/ou VWF:Ag <50 %², VWF:Act /VWF:Ag <0.7 ou FVIII:C/VWF:Ag <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.

Ces tests doivent être interprétés en fonction du contexte clinique : par exemple un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent augmenter le VWF et masquer les anomalies biologiques de la MW. D'autres circonstances peuvent entraîner des variations et les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique. C'est pourquoi le diagnostic clinico-biologique définitif doit être réalisé dans le cadre d'une consultation d'hémostase spécialisée avec le médecin du CRC-MHC.

A noter que le temps de saignement n'est plus réalisé.

¹ Différentes méthodes permettent d'évaluer l'activité du VWF (VWF:Act) : VWF:RCo, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR. VWF:Act est un terme générique qui désigne l'ensemble de ces tests

² 1 UI/dL = 1%

3.5 Evaluation du type / Diagnostic différentiel/ Diagnostic moléculaire

La détermination exacte du type de MW (1, 2 ou 3) est nécessaire à une prise en charge thérapeutique optimale du patient, à l'enquête familiale et au conseil génétique. Cette caractérisation formelle est possible grâce à des tests phénotypiques biologiques de seconde intention et à une étude moléculaire du gène *VWF*, qui nécessite un équipement et une expertise importants (arbre diagnostique en annexe 3). Le dosage du propeptide du facteur Willebrand, l'analyse de la répartition des multimères du VWF, de la capacité du VWF à se fixer au collagène ou au facteur VIII ainsi que le test de liaison du VWF plasmatique à la GP1b recombinante pourront être prescrits lors de la consultation avec le médecin du CRC-MHC. De plus, l'analyse moléculaire du gène *VWF* permet souvent d'identifier de manière formelle l'anomalie causale. Selon les résultats de l'ensemble de ces analyses on pourra s'orienter vers :

- un type 1 de MW : déficit quantitatif partiel en VWF,
- un type 2 de MW : déficit qualitatif du VWF par anomalie de la composition multimérique (2A), hyper affinité pour les plaquettes (2B), anomalie de liaison aux plaquettes ou au collagène (2M), anomalie de liaison au FVIII (2N),
- un type 3 de MW : déficit quantitatif complet en VWF.

Les principaux diagnostics différentiels sont:

- les syndromes de Willebrand acquis qui peuvent être associés à diverses pathologies notamment une gammopathie monoclonale ou une valvulopathie cardiaque évoluée,
- L'hémophilie A mineure ou modérée si le déficit prédomine sur le FVIII,
- La maladie de pseudo-Willebrand plaquettaire, liée à une anomalie plaquettaire.

3.6 Evaluation de la sévérité et du pronostic

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'un geste invasif ou d'interventions chirurgicales. Il faut évaluer la fréquence, les conséquences (consultations, hospitalisations, transfusions...) et le retentissement sur la qualité de vie de ces manifestations hémorragiques. Une évaluation systématique de la sévérité du syndrome hémorragique peut se faire au moyen de questionnaires standardisés permettant d'établir un score clinique hémorragique. De tels questionnaires ont été développés et validés pour la MW, ils sont détaillés dans la partie « Argumentaire scientifique ».

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 (habituellement 1 à 5%). Les hémarthroses apparaissent dès l'enfance et leur répétition au sein d'une même articulation expose au développement précoce d'une arthropathie sévère 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 VWF. Cette allo-immunisation survient dans 5 à 10% des cas, rend le traitement substitutif inefficace et peut s'accompagner de manifestations anaphylactiques sévères.

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 (du moins exploré par les tests de routine) et le risque d'hémorragies cutanéomuqueuses.

Certaines formes de MW de type 2B peuvent également être associées à une thrombopénie et/ou à une thrombopathie susceptibles d'aggraver le syndrome hémorragique. La thrombopénie peut être absente à l'état basal et se révéler uniquement dans certaines situations de « stress » ou d'inflammation (période néonatale, fin de grossesse ou contexte chirurgical).

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 (cf. chapitre 4.3.1.)
- Traitement des manifestations hémorragiques spontanées dépassant le cadre des moyens d'hémostase locale par la desmopressine ou le traitement substitutif (cf. chapitre 4.3.2.)

- Prévention du risque hémorragique en cas de procédure invasive par les moyens appropriés (desmopressine, traitement substitutif) (cf. chapitre 4.3.3.)
- Prévention des manifestations hémorragiques récurrentes et sévères de type épistaxis, hémorragies digestives, hémarthroses... par un traitement substitutif régulier (prophylaxie) (cf. chapitre 5.9.)

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

La desmopressine (1-déamino-8D- arginine vasopressine ou dDAVP) est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique qui libère le VWF stocké dans les cellules endothéliales. La desmopressine peut être utilisée par voie intraveineuse (Minirin® IV) ou inhalation (Octim® Spray Nasal). Après administration, le taux de VWF (et de FVIII) s'élève de 2 à 5 fois en 30 à 60 minutes et retourne à son taux de base en 6 à 9 heures. Cet effet s'épuise lorsque les administrations sont répétées sur une courte période (tachyphylaxie).

La réponse à la desmopressine est reproductible pour un même individu, mais varie d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille et peut être de courte durée dans certaines formes de MW. Il est donc capital de réaliser un test thérapeutique à la desmopressine avant la première utilisation clinique, en pratique après la connaissance du diagnostic, en milieu hospitalier, dans un centre disposant d'un laboratoire d'hémostase pouvant effectuer les dosages nécessaires, sous l'égide du médecin du CRC-MHC. Les indications et contre-indications de la desmopressine, ainsi que les modalités précises de réalisation de ce test et les critères d'évaluation de la réponse sont décrits dans la partie « Argumentaire scientifique ».

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic est réalisée par le médecin du CRC-MHC et idéalement en binôme avec l'infirmier du CRC-MHC. 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 du CRC-MHC lui remet la 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 de téléphone d'urgence. Les patients se verront remettre un carnet de suivi dans lequel doivent être consignés les dates et heures des injections de VWF +/- FVIII, la raison du traitement, les noms des produits injectés et numéros de lots (étiquettes figurant sur les produits à coller dans le carnet). Ce carnet est particulièrement important pour le suivi des patients présentant des formes symptomatiques sévères. La première demande de reconnaissance d'affection de longue durée (ALD) est faite à cette occasion par le médecin du CRC-MHC.

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 d'un « 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 sur la MW organisée avec le concours de l'Association Française des Hémophiles (AFH).

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 au patient et de sa prise en charge,
- 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. La pénétrance est parfois incomplète. La MW de type 2N est de transmission autosomique récessive. Cette information est donnée en consultation par le médecin du CRC-MHC dès qu'un diagnostic est posé chez un patient. Ceci permet d'initier le dépistage familial des apparentés pour les formes les plus sévères.

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.

3.9 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 du CRC-MHC. Par ailleurs une consultation en génétique clinique doit être proposée aux personnes atteintes des formes les plus sévères, en particulier les types 3. Dans ce cas, en effet, 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. Les modalités précises du diagnostic prénatal (y compris le diagnostic pré-implantatoire) sont détaillées dans la partie « Argumentaire scientifique ».

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Connaître les outils thérapeutiques à disposition, à la fois en terme de traitements adjuvants et d'outils spécifiques.
- Connaître les spécificités du traitement des accidents hémorragiques chez les patients atteints de MW et les mesures à prendre pour encadrer les procédures invasives, ainsi que les modalités de surveillance biologique.
- Connaître les modalités de l'éducation thérapeutique et les modifications du mode de vie induites par la MW.
- Connaître l'Association Française des Hémophiles, association de patients agréée, qui s'implique dans la MW.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

L'ensemble des professionnels impliqués assurent la prise en charge des patients en étroite concertation avec le CRC-MHC.

- Médecin du CRC-MHC: il fixe les modalités de traitement des accidents hémorragiques et d'encadrement des procédures invasives en étroite collaboration avec l'ensemble des professionnels de santé amenés à prendre en charge le patient atteint de MW. Il reçoit le patient en consultation de suivi, et prescrit les traitements spécifiques à visée hémostatique, parfois sous forme de traitement prophylactique au long cours.
- Médecin généraliste et Pédiatre: il renouvelle les traitements adjuvants, dépiste et traite les carences en fer, prescrit les traitements hormonaux, assure la couverture vaccinale selon les modalités d'injection adaptées au risque hémorragique, s'assure qu'aucun geste invasif n'est réalisé sans prise en compte du risque hémorragique et qu'aucun médicament contre-indiqué n'est prescrit (aspirine et autres agents antiplaquettaires, sauf situations très spécifiques, anti inflammatoires non stéroïdiens). Il intervient également dans la mise en place du Protocole d'Accueil Individualisé établi par le médecin du CRC-MHC dans l'enfance.
- Biologiste : il réalise et interprète les analyses biologiques nécessaires au diagnostic de la MW et au suivi des traitements.
- Médecin Gynécologue-Obstétricien: il prend en charge les ménorragies, anticipe chez les adolescentes des premières règles, et assure le suivi obstétrical.
- Chirurgien-Dentiste/Stomatologue:il intervient dans la prévention du risque hémorragique oral par l'hygiène bucco-dentaire, les soins dentaires, les traitements orthodontiques, et les avulsions dentaires.
- Oto-Rhino-Laryngologue: il prend en charge les épistaxis récidivantes (cautérisation nasale)
- Médecin Gastro-entérologue: il prend en charge le diagnostic et le traitement endoscopique des hémorragies digestives.
- Anesthésiste-réanimateur: il met en place le traitement à visée hémostatique et la thromboprophylaxie post-opératoire les mieux adaptés au type de procédure invasive à effectuer en lien avec le médecin du CRC-MHC.
- Chirurgien, anesthésiste-réanimateur ou radiologue interventionnel: il assure la pose d'une chambre implantable (ou autre geste endovasculaire) si le capital veineux est insuffisant.,
- Médecin urgentiste : il assure la prise en charge non programmée de situations aiguës.
- Médecin Généticien : il assure la consultation de conseil génétique, notamment dans le cadre du diagnostic prénatal.

- Pharmacien Hospitalier : il assure la dispensation des médicaments hémostatiques spécifiques
- Kinésithérapeute / Rhumatologue / Orthopédiste : ils prennent en charge les atteintes ostéo-articulaires essentiellement en cas de MW de type 3.
- Infirmier : il réalise les injections à domicile.
- Psychologue : il peut proposer un espace de parole et d'écoute.
- Services médico-sociaux et péri-scolaires cf \$5.2

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique³ et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible⁴, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée⁵.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁶.

Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁷.

4.3.1 Outils thérapeutiques

► Généralités et traitements adjuvants

Selon le type de déficit en VWF et d'évènements cliniques, 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 complexes. Il est important de bien connaître les caractéristiques de l'arsenal thérapeutique dont on peut disposer chez ces patients. Dans tous les cas l'adjonction de médicaments adjuvants (antifibrinolytiques type acide tranexamique Exacyl®, Spotof®, hémostatiques d'appoint type Coalgan®, Algosteril®, pommade cicatrisante HEC®, mèches résorbables à base de cellulose oxydée, pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica, traitement des carences en fer (oral ou IV), et d'autres traitements par voie générale pour la prise en charge des ménorragies et des hémorragies digestives) doit être discutée en

⁴ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

⁵ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

⁶ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

⁷ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

fonction de la situation clinique. Leurs caractéristiques et indications sont détaillées dans la partie «Argumentaire scientifique».

► 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

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: la desmopressine d'une part, le traitement substitutif par VWF +/- FVIII d'autre part. Leurs caractéristiques, indications, effets indésirables, contre-indications et le matériel nécessaire à leur réalisation à domicile, sont détaillés dans la partie «Argumentaire scientifique». Ils sont prescrits en collaboration avec le médecin prenant en charge le patient (anesthésiste-réanimateur ou autre) sous contrôle du médecin du CRC-MHC, qui propose un protocole thérapeutique pour assurer l'hémostase de façon transitoire en cas de geste invasif ou de symptomatologie hémorragique. Ils sont administrés en milieu hospitalier dans la majorité des cas, surtout pour les premières injections, par voie intraveineuse, hormis la desmopressine intra nasale (Octim® Spray Nasal) qui peut être utilisée à domicile, sous réserve de respecter scrupuleusement les consignes thérapeutiques établies par le médecin du CRC-MHC et la restriction hydrique indispensable. Les traitements substitutifs par facteur Willebrand peuvent être poursuivis à domicile par exemple en post opératoire tardif, ou pour le traitement de certaines manifestations hémorragiques lorsque l'état clinique du patient ne justifie pas son hospitalisation.

Les thérapeutiques susceptibles d'être utilisées chez le patient atteint de MW de type 3 qui a développé un allo anticorps anti-VWF (FVIII recombinant, FVII activé recombinant) sont actuellement considérées par l'ANSM et la HAS comme des situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Les indications sont à discuter au cas par cas en recueillant dans la mesure du possible l'avis du centre de référence, et la décision doit être consignée dans le dossier du patient.

4.3.2 Accidents hémorragiques et procédures invasives non programmées

La prise en charge d'un accident hémorragique spontané ou traumatique, chez un patient atteint de MW doit tenir compte de plusieurs critères: la nature de l'épisode hémorragique et sa gravité, la possibilité d'un geste d'hémostase mécanique simple immédiat, les taux de base de facteur VIII:C (FVIII) et de facteur Willebrand activité et antigène (VWF :Act et VWF :Ag), le type de MW, les antécédents hémorragiques du patient et sa réponse habituelle au(x) traitement(s) notamment à la desmopressine (cf. Chapitre 3.7), l'éventuelle présence d'un inhibiteur 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 médecin du CRC-MHC où le patient est habituellement suivi. La carte de soins et d'urgence doit être recherchée et consultée, le patient doit être écouté. La mise en route d'un traitement spécifique ne doit pas être retardée dans l'attente d'une imagerie et/ou de résultats biologiques.

Les schémas thérapeutiques (posologie, rythme d'administration, durée du traitement...) sont définis en fonction de la gravité des hémorragies et selon leur site. Leurs modalités précises ainsi que les spécificités thérapeutiques liées à certains types de MW (type 3 allo immunisé, type 2B, type 2N) sont détaillées dans la partie «Argumentaire scientifique».

4.3.3 Procédures invasives programmées

Les enjeux consistent à contrôler le risque hémorragique en période per et post-opératoire tout en considérant le risque d'éventuelles complications thromboemboliques post-opératoires. La prise en charge post-opératoire des patients symptomatiques sévères peut nécessiter une prolongation de la durée d'hospitalisation.

L'évaluation du risque hémorragique péri opératoire repose sur le risque hémorragique propre du patient (le type de MW, le taux de base du VWF:Act et du FVIII:C, les comorbidités et traitements pouvant modifier l'hémostase), la réponse ou contre-indication à la desmopressine, ainsi que sur le risque hémorragique de la procédure invasive envisagée chez le patient (procédure invasive à risque hémorragique faible ou élevé, voie d'abord, contexte infectieux, reprise chirurgicale...etc.). Cette évaluation fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire entre le médecin du CRC-MHC, le chirurgien ou le médecin spécialiste qui va réaliser le

geste, et l'anesthésiste-réanimateur, afin de rédiger un protocole thérapeutique adapté au cas par cas indiquant la fréquence des administrations de desmopressine ou de VWF +/- FVIII et leur posologie. Dans la mesure du possible, la prise en charge d'une procédure invasive à risque hémorragique élevé doit donc être faite au sein d'un centre hospitalier capable d'assurer un monitoring clinique et biologique par une équipe pluridisciplinaire, et disposant d'un accès sur site aux produits et médicaments dérivés du sang ainsi que de l'accès à un plateau de biologie accessible 24h sur 24h.

Les modalités précises d'encadrement et de suivi biologique lors des procédures invasives sont décrites dans la partie «Argumentaire scientifique».

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

La mise en place de programmes d'Éducation Thérapeutique des Patients est un maillon essentiel de la prise en charge des patients atteints de MW ; ces programmes sont conçus par les équipes soignantes des CRC-MHC en collaboration avec les patients, adaptés à leurs besoins et soutenus par l'AFH (www.afh.asso.fr) soit au niveau régional soit au niveau national. Un certain nombre de CRC ont mis ces programmes en place en régions. Des patients et parents ressources participent à la conception, la mise en œuvre, l'animation et l'évaluation de ces programmes. Les modalités précises de l'éducation thérapeutique sont détaillées dans la partie « Argumentaire scientifique ».

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, d'acquérir les compétences essentielles, de faciliter les collaborations afin de permettre au patient de maintenir et d'améliorer sa qualité de vie. Le carnet de suivi sera relu avec le patient en consultation avec le médecin du CRC-MHC, et la façon dont les épisodes hémorragiques ont été traités rediscutée.

Selon le type et la sévérité de la maladie hémorragique, le vécu au quotidien sera différent : pour les formes modérées ou mineures, les soins se feront au rythme des accidents hémorragiques et des consultations de suivi. Pour les formes sévères nécessitant un traitement prophylactique une adaptation du quotidien du patient sera nécessaire. Les injections se feront dans un premier temps à l'hôpital puis très généralement à domicile, réalisées par une infirmière libérale, le patient lui-même ou un membre de la famille formé à l'acte. Les modifications du mode de vie, concernant notamment le mode de garde dans la petite enfance, le cursus scolaire, la mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé, le choix des activités sportives, l'orientation professionnelle, et la préparation des voyages dans les formes sévères, sont détaillées dans la partie « Argumentaire scientifique ».

4.5 Recours aux associations de patients

Association reconnue d'utilité publique et agréée pour représenter les usagers du système de santé, l'AFH (www.afh.asso.fr) s'est donnée 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 CRC-MHC et organisent chaque année des événements pour permettre aux patients, parents et professionnels de santé de se rencontrer.

5 Suivi

5.1 Objectifs

Les objectifs des consultations de suivi sont les suivants:

- S'assurer que le patient reçoit un traitement adapté.
- Assurer la surveillance biologique régulière adaptée aux différentes situations cliniques.
- Veiller à ce que les correspondants médicaux habituels soient bien informés de l'existence de la MW.
- Définir le traitement hémostatique le plus adapté en cas d'intervention chirurgicale, de geste invasif, d'accouchement.

- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance d'une prophylaxie à domicile.
- Rechercher des comorbidités susceptibles de contre indiquer certains traitements.
- Informer les patients sur l'état des connaissances sur la MW et poursuivre les actions d'éducation thérapeutique.
- Assurer le lien avec le secteur médico-social (MDPH), rédiger les projet d'accueil individualisé (PAI) pour les enfants d'âge scolaire.
- Pour les patients avec une MW de type 3, rechercher en particulier des complications articulaires et l'apparition d'anticorps anti-VWF.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le parcours de soin des patients atteints d'une MW peut impliquer le recours à d'autres spécialités médicales et à des paramédicaux en étroite concertation avec le Centre de Ressources et de Compétence (CRC-MHC), qui en assure la coordination.

La liste, non exhaustive, des professionnels impliqués et leurs rôles respectifs est identique à celle donnée en 4.2. :

5.3 Rythme et contenu des consultations

Les patients atteints de MW dont le diagnostic a été confirmé nécessitent un suivi spécialisé dans un CRC pour les Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (Plan National Maladies Rares 3). Le rythme des consultations est individualisé en fonction de la sévérité de la MW, des circonstances cliniques (procédures invasives, grossesse) et d'éventuelles comorbidités. Il peut ainsi varier de 1 consultation tous les 2 à 3 ans pour les patients atteints des formes les plus modérées à 1 consultation tous les 3 à 6 mois pour ceux atteints des formes les plus sévères.

Les objectifs des consultations sont les suivants:

- S'assurer que le patient reçoit un traitement adapté à l'état réel de sa pathologie et aux manifestations hémorragiques qu'il présente.
- Veiller à ce que les correspondants médicaux habituels soient bien informés de l'existence de la MW.
- Définir le traitement hémostatique le plus adapté au contexte clinique et aux comorbidités du patient en cas d'intervention chirurgicale, de geste invasif, d'accouchement (rédaction d'un protocole thérapeutique individualisé).
- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance d'une prophylaxie à domicile (examen du carnet d'injections).
- Rechercher des comorbidités susceptibles de retentir sur l'hémostase ou contre-indiquant un traitement par desmopressine ou pour lesquelles l'existence de la MW conduirait à discuter le recours à certains traitements anti thrombotiques.
- Informer les patients sur l'état des connaissances sur la MW et poursuivre les actions d'éducation thérapeutique.
- Assurer le lien avec le secteur médico-social (MDPH), rédiger les PAI pour les enfants d'âge scolaire.

Pour les patients avec une MW de type 3, les consultations permettent un examen clinique portant en particulier sur le système musculo-squelettique à la recherche de complications articulaires et un suivi biologique avec la recherche d'anticorps anti-VWF.

5.4 Spécificités de la population pédiatrique

Pour l'enfant à naître, il est recommandé d'éviter le recours aux mesures de monitoring fœtal invasif (électrodes au scalp) et aux manœuvres potentiellement traumatiques (en particulier ventouse). Le dosage des taux de FVIII et VWF sur sang de cordon permettra après la délivrance de dépister une MW de type 3 si les antécédents familiaux sont connus. Ces dosages seront contrôlés 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.

En période néonatale, il est parfois décrit des céphalématomes, pouvant compliquer une naissance instrumentale. Les épisodes hémorragiques peuvent être spontanés, mais l'âge de la marche est une période particulièrement à risque hémorragique du fait des traumatismes liés aux chutes. Les enfants peuvent présenter de nombreuses ecchymoses post-traumatiques ou des plaies de la bouche post-morsure, des gingivorragies lors d'éruption dentaire ou de chute des dents de lait. Les épistaxis sont fréquentes chez l'enfant atteint de MW. Une hémorragie amygdalienne est possible dans les formes sévères, parfois liée à une infection ORL ou spontanée. La correction biologique de l'hémostase est une urgence, et une hémostase chirurgicale peut être nécessaire. Les premières règles doivent être anticipées (cf. chapitre 5.5). Il est important de rappeler que l'acide tranexamique n'est indiqué qu'au-delà de l'âge d'un an, et la desmopressine au-delà de l'âge de 2 ans. La répétition des épistaxis dans les formes les plus sévères de MW ou la survenue d'hémarthroses peut nécessiter la mise en place d'un traitement prophylactique (cf. chapitre 5.9).

Les spécificités également détaillées dans la partie « Argumentaire scientifique » concernent la forme particulière de la thrombopénie néonatale dans la MW de type 2B, l'entrée à l'école et la mise en place d'un PAI, le score hémorragique clinique spécifique à l'enfant et les modalités de la vaccination.

5.5 Ménorragies

Les ménorragies sont fréquentes chez les femmes atteintes de MW et retentissent sur la qualité de vie. La prise en charge des premières règles doit être anticipée en consultation spécialisée, notamment dans les formes les plus sévères (type 3). Il est important de quantifier leur intensité (score de Higham, cf « Argumentaire scientifique » Annexe 3), de rechercher une anémie ferriprive et d'éliminer une cause gynécologique associée. Leur traitement varie en fonction des différentes étapes de la vie génitale des femmes. Le traitement est dans un premier temps non spécifique de la MW : contre-indication aux AINS, recours à l'acide tranexamique. Il peut être associé ou non à un traitement hormonal (cf « Argumentaire scientifique »). Dans certains cas sévères, notamment les type 3, ces traitements de première intention ne suffisent pas et il faut recourir à des traitements plus spécifiques. Chez les femmes répondeuses à la desmopressine ce traitement peut être proposé le premier jour des règles. Chez les patientes présentant des ménorragies sévères ou celles atteintes de MW de type 3, un traitement prophylactique ponctuel par VWF peut être instauré (cf chapitre 5.9). Dans tous les cas, la prévention ou le traitement d'une anémie par carence martiale doit être mis en place (cf chapitre 4.3.1). En revanche, les traitements plus radicaux ne seront proposés qu'en dernier recours chez les femmes ne souhaitant plus de grossesse et chez lesquelles tous les traitements précédents ont été bien menés. Il s'agit de la thermocoagulation, de l'ablation de l'endomètre ou en dernier recours l'hystérectomie.

5.6 Situations Obstétricales

Les patientes présentant une MW doivent bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire, dans une maternité de type 2 ou 3 pour les femmes atteintes d'une forme sévère de MW, notamment de type 3. L'accompagnement de la patiente se fera dès la période pré-conceptionnelle au moment du désir de grossesse. Une information sur la transmission et en particulier un conseil génétique est nécessaire et ce particulièrement pour les grossesses éligibles au Diagnostic Prénatal (risque d'enfant atteint de MW de type 3) (cf chapitre 3.9). Le suivi clinique et biologique pendant la grossesse, en particulier le dosage des FVIII et VWF qui augmentent physiologiquement au cours de la grossesse, sera réalisé lors de la première consultation prénatale, à 28 SA, et avant tout geste invasif puis à 34 semaines en consultation avec le médecin du CRC-MHC (ou en lien étroit avec celui-ci) afin de fixer les modalités d'encadrement des gestes invasifs et de l'accouchement.

Un protocole multidisciplinaire sera établi, précisant les modalités d'encadrement de l'accouchement qui dépendront du type de MW, du niveau de correction des taux des facteurs en fin de grossesse, du mode d'accouchement et de la situation clinique: elles sont détaillées dans la partie « Argumentaire scientifique ». Les recommandations internationales préconisent de maintenir un taux de FVIII et VWF >50 % pendant au moins 3 jours en cas d'accouchement par voie basse et 5 à 7 jours en cas de césarienne. Le choix de la voie d'accouchement repose sur les données obstétricales. Si les taux de FVIII et VWF sont supérieurs à 50% à 34 SA, le recours à l'analgésie péridurale est possible dans le type 1. L'analgésie péridurale n'est pas recommandée dans les types 2, et contre-indiquée dans le type 3.

Pour l'enfant à naître, il est recommandé d'éviter le recours aux mesures de monitoring fœtal invasif (électrodes au scalp) et aux manœuvres potentiellement traumatiques (en particulier ventouse). Le dosage des taux de FVIII et VWF sur sang de cordon à la naissance permettra de dépister une MW de type 3 si les antécédents familiaux sont connus. En cas de diagnostic de type 3 chez le nouveau-né, une prise en charge spécifique en néonatalogie sera mise en place (cf Argumentaire scientifique). Les dosages seront réalisés à nouveau à distance de la naissance, lors d'une consultation spécialisée afin de faire le diagnostic définitif de la maladie de Willebrand (cf chapitre 5.4)

Le risque d'hémorragie retardée du post-partum qui peut survenir vers le 15ème jour et jusqu'à 6 semaines doit être anticipé. Le traitement de sortie pourra associer de l'acide tranéxamique, un traitement hormonal, un traitement par desmopressine par voie nasale voire un traitement substitutif par VWF+/-FVIII selon le type de MW. En cas de MW de type 3 il est conseillé de poursuivre ce traitement substitutif jusqu'au retour des premières règles. Ses modalités sont détaillées dans la partie « Argumentaire scientifique ».

Il est rappelé que les anti-inflammatoires non stéroïdiens majorent le risque hémorragique.

5.7 Hémorragies digestives

Les hémorragies digestives peuvent se manifester par de simples signes d'anémie chronique ou une carence martiale ou 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 de la MW pour traiter de façon adaptée ces épisodes hémorragiques, prévenir les risques hémorragiques liés aux procédures d'explorations digestives, notamment endoscopiques, et éviter les récives. Des angiodysplasies symptomatiques sont fréquemment associées à la MW. Elles sont à l'origine de difficultés diagnostiques et thérapeutiques et imposent une prise en charge multidisciplinaire. Les hématomes de la paroi de l'intestin grêle doivent être envisagés en cas de symptomatologie digestive atypique chez les patients atteints de MW sévère.

Les modalités de la prise en charge initiale s'appuient sur différentes explorations digestives (endoscopie par voie haute et basse, vidéocapsule endoscopique, angioscanner, voire artériographie) associées à des gestes invasifs pour traiter les lésions (pour les angiodysplasies, coagulation par plasma argon, angioscanner ou artériographie avec embolisation percutanée) dont la stratification est décrite dans la partie «Argumentaire scientifique». Elles sont encadrées par un protocole thérapeutique adapté à la MW et au risque hémorragique propre du geste, par le médecin du CRC-MHC, en collaboration avec le gastro-entérologue et l'anesthésiste-réanimateur, reposant soit sur la desmopressine soit sur le VWF +/-FVIII et l'acide tranéxamique (cf. «Argumentaire scientifique»).

Parfois, malgré le bilan digestif exhaustif, l'origine du saignement n'est pas identifiée. Ces hémorragies peuvent alors nécessiter la mise en œuvre par le médecin du CRC-MHC d'un traitement substitutif au long cours sous la forme d'un traitement prophylactique (injections régulières de VWF), voire de traitements complémentaires (thalidomide, octréotide ou statines).

5.8 Epistaxis sévères

En cas d'épistaxis chez un patient atteint de MW il est nécessaire d'en évaluer la gravité par son retentissement hémodynamique (tachycardie, hypotension, voire état de choc) et par la recherche d'une anémie (nécessitant parfois de transfuser des concentrés de globules rouges) et d'une carence martiale.

En première intention, des traitements locaux d'appoint doivent d'abord être entrepris : 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 HEC® et des mèches hémostatiques d'alginate de calcium (Coalgan®) peuvent être utilisées. Un traitement adjuvant par acide tranéxamique (Exacyl®) per os est également utile (20 mg/kg/j fractionnés en 3-4 prises chez l'enfant et 1g 3 fois/J chez l'adulte).

Si les mesures précédentes sont insuffisantes, le recours aux traitements spécifiques à visée hémostatique comme la desmopressine IV sera envisagé chez les patients atteints de MW de type 1 ou de certains type 2, en collaboration avec le médecin du CRC-MHC. Chez les patients atteints d'une forme sévère de MW le recours à un traitement substitutif par VWF +/- FVIII doit être mis en place sans attendre (cf. chapitre 4.3).

En cas de persistance de l'épistaxis, il faut mettre en place des traitements locaux spécifiques. Leurs modalités précises sont décrites dans la partie «Argumentaire scientifique». Ils font appel au tamponnement antérieur, au tamponnement postérieur, à l'embolisation artérielle, voire à une hémostase chirurgicale.

Tout geste de tamponnement, de cautérisation, d'embolisation ou tout geste endoscopique ou chirurgical doit être précédé d'un traitement à visée hémostatique (desmopressine ou traitement substitutif).

La prévention des épisodes récurrents 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.

5.9 Prophylaxie au long cours

La prophylaxie au long cours est définie comme l'administration de VWF à domicile, par une IDE ou en autotraitement, à raison d'au moins 1 injection par semaine durant au moins 45 semaines par an, ou ponctuellement pendant les règles. Son objectif est de réduire la survenue d'accidents hémorragiques et de leurs complications, par l'administration régulière du facteur déficitaire. Si son bénéfice est bien établi chez l'hémophile, son indication est beaucoup moins fréquente chez les patients atteints de MW et relève du médecin du CRC-MHC. L'efficacité, la tolérance et le bénéfice de la prophylaxie doivent être régulièrement évalués par le médecin du CRC-MHC, au minimum tous les 6 mois (cf chapitre 5.3.). 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.

La prophylaxie est utilisée chez les patients présentant une forme sévère de MW, le plus souvent de type 3 ou de type 2, en cas d'épisodes hémorragiques particulièrement fréquents et sévères. En France, on considère que la prophylaxie est indiquée chez l'enfant atteint de MW de type 3 dès lors qu'il apparaît une ou plusieurs hémarthroses, du fait du risque d'arthropathie, et pour tous les autres selon les critères définis en 2015 par le VWD Prophylaxis Network (VWD PN), détaillés dans la partie «Argumentaire scientifique».

Les schémas thérapeutiques proposés sont basés sur des injections de 30-50 UI/kg 1 à 3 fois par semaine, en augmentant la fréquence des injections intraveineuses par paliers s'il survient un nouvel épisode hémorragique. En cas de difficultés de voie d'abord veineux, la pose d'une chambre implantable peut s'avérer nécessaire.

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. La prophylaxie à long terme paraît moins efficace dans la prévention des épisodes d'hémorragies digestives.

Annexe 1. 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 CRMW).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Sophie Susen, Hématologue , Lille
- Dr Annie Borel-Derlon, Hématologue, Caen,
- Dr Annie Harroche, Pédiatre, Paris,
- Dr Audrey Hochart, Pédiatre, Lille,
- Dr Nathalie Itzhar Baikian, Hématologue, Paris,
- Dr Emmanuelle Jeanpierre, Biologiste, Lille,
- Dr Camille Paris, Biologiste, Lille,
- Dr Antoine Rauch, Hématologue, Lille,
- Dr Yohann Repessé, Hématologue, Caen,
- Dr Lucia Rugeri, Hématologue, Lyon,
- Dr Catherine Ternisien, Biologiste, Nantes,
- Dr Christophe Zawadzki, Biologiste, Lille,
- M. 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-obstétricien, Paris,
- Pr Claire Pouplard, Biologiste, Tours,
- Pr Pierre Sié, Hématologue, Toulouse,
- Pr Agnès Veyradier, Hématologue, Paris,
- Pr Norbert Winer, Gynécologue-obstétricien, Nantes
- Dr Axel Balian, Gastro-entérologue, Paris,
- Dr Cécile Bally, Hématologue, Paris,
- Dr Anne-Gaëlle Bodard, Chirurgien dentiste, Lyon
- Dr Valérie Chamouard, Pharmacien, Lyon
- Dr Ségolène Claeysens, Pédiatre, Toulouse,
- Dr Roseline d'Oiron, Biologiste, Paris,
- Dr Emmanuel de Maistre, Biologiste, Dijon,
- Dr Mathieu Fiore, Hématologue, Bordeaux,
- Dr Laurent Frenzel, Hématologue, Paris,
- Dr Edith Fressinaud, Hématologue, Paris,
- Dr Marie-Françoise Hurtaud, Hématologue, Paris,
- Dr Delphine Garrigue, Anesthésiste-réanimateur, Lille,
- Dr Romain Gerard, Gastro-entérologue, Lille
- Dr Anne Godier, Anesthésiste-réanimateur, Paris,
- Dr Dominique Lasne, Biologiste, Paris,
- Dr Cécile Lavenu-Bombled, Hématologue, Le Kremlin Bicêtre
- Dr Isabelle Lopez, Pharmacien, Paris
- Dr Brigitte Pan-Petes, Biologiste, Brest
- Dr Valérie Proulle, Biologiste, Le Kremlin Bicêtre
- Dr Valérie Roussel-Robert, Hématologue, Paris,
- Dr Marianne Sigaud, Biologiste, Nantes,

- D^r François Trillot, Médecin Généraliste, Lille,
- D^r Marc Trossaert, Biologiste, Nantes,
- D^r Bénédicte Wibaut, Biologiste, Lille,
- M. Nicolas Giraud, commission Willebrand de L'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.

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Site coordonnateur du Centre de Référence

Lille

Institut Cœur Poumons
Boulevard du Pr Leclercq
59037 LILLE CEDEX

Sites constitutifs du Centre de Référence

APHP Lariboisière

Service d'Hématologie biologique
Hôpital Lariboisière
2 rue Ambroise Paré
75010 PARIS

Caen

Hématologie Biologique
Hôpital de la Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN CEDEX 9

Centres de Ressources et de Compétences du Centre de Référence

Amiens

Secteur Adultes Hôpital SUD – Hall 1
Route de Rouen
80054 AMIENS CEDEX 1

Secteur Pédiatrique Hôpital SUD
Service d'hématologie Pédiatrique Hall 2
Route de Rouen
800504 AMIENS CEDEX 1

Besançon

Hôpital Jean Minjoz
3 boulevard Fleming
25030 Besançon cedex

Bordeaux

Laboratoire d'Hématologie
CHU de Bordeaux-GH Sud - Hôpital Haut-Lévêque
1 avenue Magellan
33604 PESSAC CEDEX

Brest

CHU Brest
Hôpital Morvan
Centre de l'Hémophilie
29609 BREST CEDEX

Chambery

CH Metropole Savoie site de Chambéry
Place Lucien Biset
BP 31125
73011 CHAMBERY CEDEX

Clermont Ferrand

CHU Estaing – Service d'Hématologie

1 place Lucie Aubrac
69003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1

Dijon

CHU Dijon Bourgogne Hôpital François Mitterrand
CRC MHC
14 rue Paul Gaffarel
BP 77908
21079 DIJON CEDEX

Fort-de-France

CHU Fort de France – BP 632
97261 FORT DE FRANCE CEDEX

Limoges

Hôpital de la Mère et de l'Enfant Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique - CHU de Limoges
8 avenue Dominique Larrey
87043 LIMOGES CEDEX

Lyon

Hôpital Louis Pradel
59 boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX

Marseille

Centre d'Exploration des pathologies hémorragiques et thrombotiques, CEHT, Laboratoire d'Hématologie,
Hôpital La Timone Adultes
264 rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE CEDEX 05

CRC Maladies Hémorragiques
Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Hôpital La Timone Enfants
264 rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE CEDEX 05

Montpellier

Département d'hématologie biologique – CRTH
CHU Saint Eloi
80 avenue A Fliche
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Nancy

CRC Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CHRU de Nancy – Brabois - Bâtiment Recherche
Rue du Morvan
54500 VANDOEUVRE LES NANCY

Nantes

CHU Hôtel-Dieu
1 Place Alexis Ricordeau
44093 NANTES Cedex 1

Poitiers

CHU Poitiers – Hôpital Jean Bernard – Cité Hospitalière de la Milétrie – UBM 2ème étage
Rue de la Milétrie – BP 577
86021 POITIERS CEDEX

Reims

Laboratoire d'Hématologie
Hôpital Robert Debré

Avenue du Général Koenig
51092 REIMS CEDEX

Rennes

CRC MHC - CHU de Rennes
Hôpital de Pontchaillou – Bloc Hôpital – RDC
2, rue Henri Le Guilloux
35033 RENNES Cedex 09

Rouen

Service d'Hématologie Biologique – IBC
CHU Charles Nicolle
1 rue de Germont
76031 ROUEN CEDEX

St Denis Réunion

Secrétariat Hématologie
CHU de la Réunion – Site Félix Guyon – Allée des Topazes
CS 11021
97400-SAINT-DENIS

St Etienne

CHU Saint Etienne – Hôpital Nord Laboratoire d'Hématologie
42055 SAINT-ETIENNE CEDEX

Strasbourg

Laboratoire d'Hématologie
Hôpitaux Universitaire de Strasbourg – Avenue Molière
67098 STRASBOURG

Toulouse

Hôpital Purpan, Bâtiment URM, TSA 40031 –
31059 TOULOUSE.

Tours

Service d'Hématologie-Hémostase
Hôpital Trousseau
37044 TOURS CEDEX 1

Martinique

CHU Fort de France – BP 632
97261 FORT DE FRANCE CEDEX

Versailles

CH de Versailles
Hôpital Mignot
177 rue de Versailles
78157 LE CHESNAY

Paris-Bicêtre

Service d'Hématologie Biologique – CHU Kremlin Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94275 LE KREMLIN BICETRE CEDEX

Paris-Cochin

Service d'hématologie biologique – CHU Paris Centre – Hôpital Cochin
27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS CEDEX 14

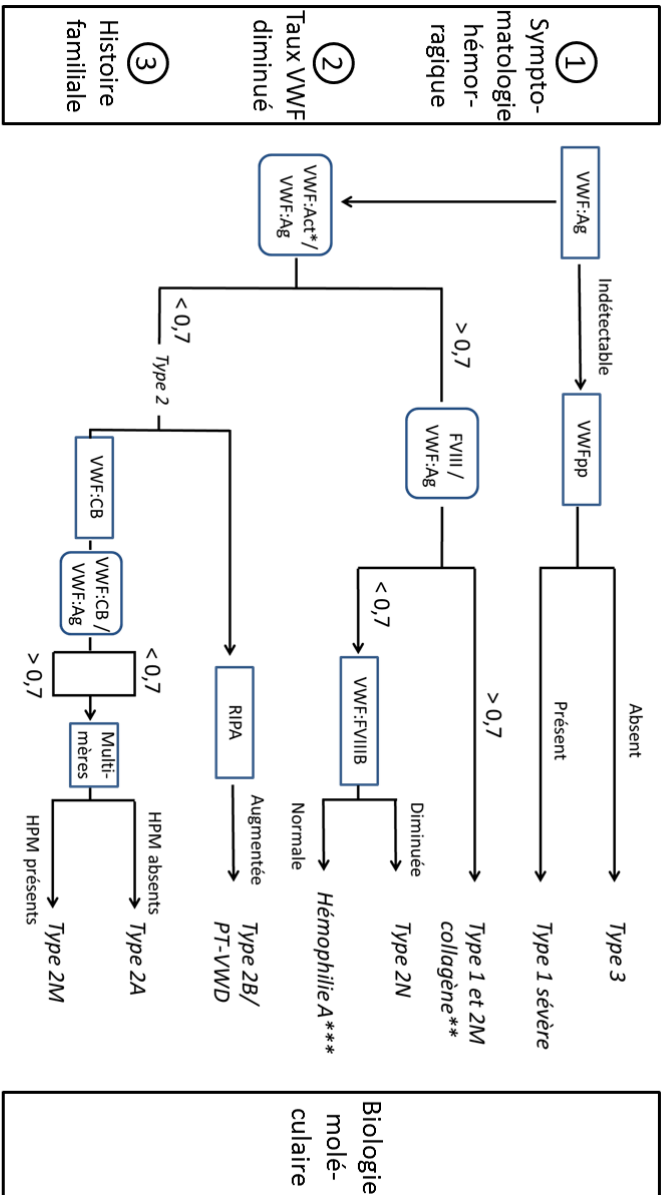
Paris-Necker

Centre de Traitement des Hémophiles F. Josso
Hôpital Necker Enfants Malades
147 rue de Sèvres 75015 PARIS

Paris-Debré
Service d'Hématologie biologique
CHU Paris - Hôpital Robert Debré
48 boulevard Sérurier
75019 PARIS

Association Française des Hémophiles
6, rue Alexandre Cabanel
75739 PARIS CEDEX 15

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



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 VWF:Fpp, 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.