

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand type 3

Centre de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW)

3 novembre 2021

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
Synthèse à destination du médecin traitant.....	7
Texte du PNDS.....	9
1 Introduction	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	10
3 Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	11
3.4 Diagnostic phénotypique	14
3.5 Diagnostic moléculaire génotypique	16
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	17
3.7 Conseil génétique, enquête familiale et diagnostic prénatal	18
3.7.1 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire	19
3.7.2 Diagnostic prénatal non invasif	19
3.7.3 Prise en charge psychologique	20
4 Prise en charge thérapeutique	20
4.1 Objectifs	20
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
4.3 Prise en charge thérapeutique	21
4.3.1 Outils thérapeutiques et prophylaxie	21
▶ Traitements non spécifiques	21
Acide tranexamique	21
Les hémostatiques d'appoint	22
Le traitement des carences en fer	22
Les antalgiques	23
▶ Traitements spécifiques	23
Indications	24
Teneur en FVIII	24
Traitement d'un accident hémorragique	29
Prévention des saignements dans le cadre de chirurgies	29
Prophylaxie	30
4.3.2 Alloimmunisation et complications des traitements	31
▶ Alloimmunisation	31
▶ Autres complications des traitements	32
4.4 Éducation thérapeutique	39
4.5 Recours aux associations de patients	41
5 Suivi	41
5.1 Objectifs	41
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	42
5.3 Rythme et contenu des consultations	42
5.4 Accidents hémorragiques et complications	44
5.4.1 Ménorragies	44
▶ Généralités	44
▶ Prise en charge thérapeutique	44
Traitements spécifiques de la MW :	47
5.4.2 Hémorragies digestives et angiodysplasies	47

▶	Présentation clinique	48
▶	Prise en charge initiale	49
▶	Explorations digestives	49
▶	Encadrement des explorations digestives	50
▶	Particularités du traitement au long cours	51
5.4.3	Epistaxis sévères	52
5.4.4	Hémarthroses et arthropathies	56
▶	Généralités	56
	Hémarthrose	56
	Arthropathie	57
▶	Traitements et prévention	57
	Traitements	57
	Prévention	58
▶	Kinésithérapie	58
	Bilan articulaire postural et fonctionnel	58
	Kinésithérapie curative	59
5.4.5	Autres saignements	60
5.5	Procédures invasives et chirurgies	62
5.5.1	Modalités de correction du déficit en FVIII associé au déficit en VWF avant une procédure invasive	63
5.5.2	Traitement spécifique préventif en cas de procédure à faible risque hémorragique	63
5.5.3	Traitement spécifique préventif en cas de procédure à risque hémorragique élevé	66
5.5.4	Cas du patient avec inefficacité clinique du traitement spécifique proposé	68
5.5.5	Particularités de l'anesthésie locorégionale	68
5.5.6	Thromboprophylaxie veineuse post-opératoire	69
6	Situations cliniques particulières.....	69
6.1	Spécificités de la population pédiatrique	69
6.1.1	Période néonatale/Accouchement (78,79,140–144)	69
6.1.2	Les symptômes de l'enfant- Score hémorragique spécifique à l'enfant (2,11,145–149)	70
6.1.3	Saignements ORL : épistaxis et hémorragies amygdaliennes (1,72)	71
6.1.4	Hémorragie intracrânienne (3,6,9)	72
6.1.5	Vaccination (11,150)	72
6.1.6	Début de la prophylaxie (14,68,74,88)	72
6.1.7	PAI (151,152)	73
6.1.8	Activité physique et sportive (153)	73
6.1.9	Les premières règles (2,68,71,154–157)	74
6.1.10	La transition enfant/adulte (158–161)	74
6.2	Spécificités de la population adulte et gériatrique	75
6.2.1	Pathologies thrombotiques artérielles	75
6.2.2	Cancer	76
6.2.3	Thromboses veineuses	77
6.2.4	Complications de l'appareil locomoteur liées à l'âge	77
6.2.5	Défaillances d'organes liées à l'âge	77
6.3	Situations obstétricales	77
6.3.1	Prise en charge pré conceptionnelle :	77
6.3.2	Grossesse	78
▶	Choriocentèse – Amniocentèse - Cerclage	78
▶	Fausse couches	78
▶	Interruption volontaire de grossesse	78
▶	Suivi de la grossesse	78
▶	Accouchement (70,85,185–189)	78
▶	Le risque d'HPP	79
Annexe 1.	Liste des participants.....	80
Annexe 2.	Coordonnées du centre de référence et de l'association de patients	82
Annexe 3. Autre	83

Liste des abréviations

AFH : Association Française des Hémophiles

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

CRH : Centre de Référence pour l'Hémophilie

CRMW : Centre de Référence de la Maladie de Willebrand

CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles

CT-MHC : Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

DIU : Dispositif Intra Utérin

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

ETEV : événement thromboembolique veineux

ETP : Education Thérapeutique

FVIII:C : Activité Coagulante du Facteur VIII

FSMR : Filière de Santé Maladies Rares

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HIC : Hémorragie intracrânienne

HJHS : Hemophilia Joint Health Score

HPP : Hémorragie du postpartum

ISTH BAT / International Society of Thrombosis and Hemostasis, Bleeding Assessment Tool

MHEMO : Maladies Hémorragiques constitutionnelles

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

MW : Maladie de Willebrand

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI : Projet d'accueil individualisé

PNDP : Protocole National de Diagnostic et de Soins

RCP : Résumés Caractéristiques Produits

rFVIIa : Facteur VII Activé Recombinant

UI/dL : correspond au %

VWF : Facteur Willebrand

VWF:Act : Activité fonctionnelle du facteur Willebrand

VWF:Ag : Antigène du Facteur Willebrand

Synthèse à destination du médecin traitant

Cette fiche de synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr.

La Maladie de Willebrand (MW) de type 3 est considérée comme la forme la plus sévère de MW. Le facteur Willebrand est un acteur essentiel de l'hémostase primaire en interagissant avec les plaquettes et le vaisseau lésé mais aussi un acteur essentiel de la coagulation (transport et protection du facteur VIII (FVIII)).

La MW de type 3, se caractérise par un déficit complet en facteur willebrand et par conséquent, un déficit profond en FVIII. La symptomatologie hémorragique débute souvent dans l'enfance et le diagnostic peut et doit être évoqué devant des manifestations cutanées (ecchymoses, hématome sous cutané) et/ou muqueuses (épistaxis, saignement de la cavité buccale (plaie du frein de la lèvre, plaie de langue ou gencive traumatique) et/ou musculaire (hématome profond) et/ou articulaires (hémarthrose) précoces notamment lors des périodes d'acquisition.

Sa transmission est autosomale récessive et elle touche ainsi les deux sexes. Souvent, un traitement prophylactique avec des injections répétées plurihebdomadaires de concentré de facteur Willebrand est nécessaire. De plus, la MW nécessite des mesures thérapeutiques spécifiques en cas d'hémorragie, de grossesse, de geste invasif (même minime) ou de chirurgie 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. L'établissement d'un protocole de soins permet l'ouverture d'une ALD (ALD 30).

Le médecin traitant intervient dans la prise en charge du patient au moment du diagnostic pour identifier précocement la symptomatologie hémorragique et les antécédents personnels et familiaux devant faire rechercher une MW, et éventuellement la dépister en réalisant les tests biologiques adaptés (la mesure de l'activité coagulante du Facteur VIII (FVIII:C), de l'antigène du facteur Willebrand (VWF:Ag) et de l'activité fonctionnelle du facteur Willebrand (VWF:Act). 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. Le médecin traitant intervient également dans la mise en place du Protocole d'Accueil Individualisé (PAI) établi par le médecin du CRC-MHC. En parallèle des PNDS, des protocoles ou projets de soins de soins seront établis en partenariat avec les MSP (Maison de Santé Pluridisciplinaire) et CPTS (communauté professionnelle des territoires de santé) dans le cadre du plan Santé 2022.

L'administration d'agents antiplaquettaire comme l'aspirine est contre indiquée, sauf lors de situations très spécifiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne pourront être utilisés que dans quelques rares situations et après avis d'un spécialiste du centre car susceptibles d'aggraver la symptomatologie hémorragique. De même, la pratique des sports de contact et de certaines activités sont à éviter.

Une communication étroite entre généraliste/pédiatre/ gastroentérologue/ ORL/ gynécologue-obstétricien et le médecin du CRC-MHC est indispensable pour une prise en charge optimale des personnes atteintes de la MW type 3.

Informations et contacts utiles

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 du Réseau France Coag : www.francecoag.org

Site internet du CRMW : <http://crmw.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. La MW de type 3 est considérée comme la forme la plus sévère, définie par un déficit quasi-total en facteur Willebrand. Elle est de transmission autosomale récessive. La prévalence de la MW de type 3 a été estimée à 1 par million d'habitants dans les pays occidentaux.

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 2021 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).

Si le suivi doit être assuré par une structure du Centre de Référence de la maladie de Willebrand (CRH, CRC-MCH, CT-MHC), tout médecin peut être amené à prendre en charge un patient atteint d'une maladie de Willebrand type 3. En accord avec le patient ou ses proches, un protocole de suivi est mis en place dans le cadre d'un parcours de soins individualisé.

Les situations difficiles de prise en charge de MW3 peuvent être discutées au sein d'une réunion concertation pluridisciplinaire nationale organisée de manière pluri-annuelle par la filière MHémo.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de MW type 3. 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 primaire d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur.

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 type 3. 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

- Etablir et confirmer le diagnostic de MW de type 3,
- Débuter la prise en charge thérapeutique,
- Envisager l'enquête familiale,
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie, en les accompagnant si nécessaire,
- Inciter à la participation au dispositif de suivi épidémiologique FranceCoag,
- Débuter l'éducation thérapeutique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

En 2018, dans le cadre du Plan National Maladies Rares, le Centre de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW) a été re-labellisé. Il est associé au Centre de Référence pour l'Hémophilie (CRH) et au Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP), au sein de la Filière de Santé Maladies Rares (FSMR) Maladies Hémorragiques constitutionnelles (MHEMO). Il comporte 1 site coordonnateur (Lille), 2 sites

constitutifs (Caen et Lariboisière) et 27 Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC). Les Centres de Traitement de l'Hémophilie sont également associés au réseau de soins national. La liste des Centres spécialisés dans la prise en charge au long cours de ces patients est accessible sur le site de la filière MHEMO (<https://mhemo.fr>).

Le diagnostic et la prise en charge initiale sont effectués dans les CRH, CRC-MCH, CT-MHC dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une consultation. Ces patients nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire associant :

- un médecin du CRH, CRC-MCH, CT-MHC (pédiatre, interniste, hématologue),
- d'autres professionnels du CRH, CRC-MCH, CT-MHC par exemple pharmacien, biologiste, infirmier(e) coordinatrice, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire,
- des professionnels libéraux : médecin traitant, infirmière libérale, infirmière de pratique avancée, psychologue, kinésithérapeute s'il y a lieu. En parallèle des PNDS, des protocoles de soins seront établis en partenariat avec les MSP (Maison de Santé Pluridisciplinaire) et CPTS (communauté professionnelle des territoires de santé) dans le cadre du plan Santé 2022.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le facteur 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). La MW de type 3, entraînant un déficit complet en facteur willebrand et par conséquent un déficit profond en FVIII peut s'apparenter à l'hémophilie A sévère ou modérée dans ses manifestations initiales (hématome profond, hémarthrose). Toutefois comme pour les autres formes de MW la symptomatologie clinique reste hétérogène d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

Les formes de MW de type 3, malgré cette relative hétérogénéité, présentent de manière significative, par rapport aux autres formes de MW, plus de symptômes hémorragiques, un score hémorragique supérieur (quelle que soit la tranche d'âge concernée) et une symptomatologie qui remonte le plus souvent à l'enfance (1,2).

Symptomatologie clinique et circonstances diagnostiques:

Le diagnostic se fait le plus souvent sur une symptomatologie hémorragique, avec une nette prédominance des saignements cutanéomuqueux : en premier lieu épistaxis, ecchymoses et hématomes sous-cutanés de début souvent précoce dans l'enfance, les hématomes profonds et/ou les hémarthroses, les ménorragies chez la femme. On observe également des saignements de la cavité buccale, des saignements après extractions dentaires ou après chirurgie, des hémorragies digestives, des saignements prolongés sur blessure et des hémorragies du système nerveux central (2-5).

Selon l'étude 3WINTERS-IPS, les patients avec une MW de type 3 auraient 5 fois plus de risque de faire un hématome profond, une hémarthrose, un saignement de la cavité buccale ou une hémorragie du système nerveux que les patients de type 1 (même sévères). Par contre il n'y a pas de différence par rapport aux saignements post chirurgicaux ou post extraction dentaire (2,3,6,7) (Tableau 1)

Tableau 1 : Symptomatologie WD3 selon les séries

% de manifestations cliniques

série	Nb patients MW3	Age 1 ^{er} symptômes (médiane)	Age diagnostic (médiane)	Blessures mineures	Hémorragies cutanées	Hémorragies de la cavité buccale	Epistaxis	Hématomes	Hémorragies chirurgicales	Extractions dentaires	Hémarthrose	Hémorragie gastro-intestinale	HIC	Ménorragies	Hémorragie du post-partum
(3)	385	ND	ND	ND	ND	70	77	52	41	ND	37	20	7	69	15
(6)	66	ND	ND	55	ND	58	77	47	45	41	41	20	9	65	ND
(7)	102	2 ans [0-60]	14 ans [0-70]	86,2	81,3	75	52,9	26,4	25,5	ND	14	12,7	ND	ND	ND
(2)	223* (94/129)	ND	2 ans (1-6]	28/24	30/27	48/57	64/65	38/24	28/33	44/43	51/40	24/29	4/5	-/61	-/16

* les résultats dans cette étude sont donnés selon le genre H=Homme F=Femme

Cette symptomatologie débute souvent très tôt et le diagnostic peut et doit être évoqué devant des manifestations cutanées (ecchymoses, hématome sous cutané) et/ou muqueuses (épistaxis, saignement de la cavité buccale (plaie du frein de la lèvre, plaie de langue ou gencive traumatique) et/ou musculaire (hématome profond) et/ou articulaires (hémarthrose) précoces notamment lors des périodes d'acquisition : retournement, déplacement en rampant, 4 pattes, marches...

Dans une série Italienne, étudiant les premières manifestations hémorragiques, sur les 128 patients consécutifs diagnostiqués avec une forme sévère de MW, 25 dont 2 type 3, avaient eu un diagnostic en raison d'antécédents familiaux ou fortuitement sur un bilan préopératoire. Dans cette même série l'âge médian des premiers symptômes était de 1 an pour les types 3, contre respectivement 7 et 8 ans pour les types 1 et 2 (8). Donc même si l'âge des premiers symptômes est précoce (médiane à 2 ans dans la littérature), le diagnostic peut être plus tardif, même en cas de symptomatologie hémorragique familiale connue (7,8).

Par contre l'absence d'antécédent familial de maladie de Willebrand ou de symptomatologie hémorragique ne permet pas d'éliminer le diagnostic. En effet la transmission autosomique récessive du type 3, fait qu'il n'y a souvent pas de contexte familial.

Le diagnostic fortuit sur bilan pré opératoire est possible bien que rare, et il faudra l'évoquer devant tout allongement isolé du TCA sur un bilan pré-opératoire, lié à un déficit en facteur VIII.

Bien que des cas d'hémorragie intracrânienne (HIC) aient été décrits leur incidence semblent moindre que chez l'hémophile A sévère. Une revue Iranienne de 2000 retrouve 2% d' HIC (les âges et les circonstances de survenue ne sont pas décrits), une autre revue canadienne en 2013 retrouve dans une cohorte de 153 enfants atteints de MW (dont 17 MW type 3) (0-18 ans) 6 cas d'HIC, dont 3 chez des patients de type 3, toutes post traumatiques. On ne retrouve pas dans la littérature de cas d'hémorragie néonatale spontanée (secondaire à la naissance) en dehors d'un cas décrit d'hémorragie secondaire à une thrombose d'un sinus veineux (3-6,9,10).

Score hémorragique :

Le signalement ou l'apparition de symptômes hémorragiques plus tardifs ne doit pas faire éliminer d'emblée le diagnostic, et à tout âge une symptomatologie hémorragique cutanéomuqueuse peut faire suspecter une MW, même de type 3. En effet, la symptomatologie hémorragique est parfois sous-estimée en raison de la subjectivité individuelle ou familiale liée aux antécédents, d'où l'importance des outils d'évaluation ou « score hémorragique » qui ont été développés et validés, comme le score ISTH-BAT et le score de Higham pour l'évaluation spécifique des ménorrhagies. Le score ISTH-BAT est significativement plus élevé chez les patients porteurs d'une MW de type 3, dès l'âge pédiatrique, avec le plus souvent dans les études un score médian ≥ 15 (DeWee 2012 médiane à 19 [1-35] chez 26 patients, Tosetto 2020 médiane à 15 [8-20] chez 223 ; Sanders 2015 17 [11.5-25.5] chez 9 patients pédiatriques).

L'interrogatoire doit donc être exhaustif portant sur tous les antécédents personnels (y compris sur la période néonatale et de la petite enfance) et sur toute procédure invasive (chirurgie, extraction dentaire, biopsie, ponctions veineuses, intramusculaire...). Il convient d'évaluer également le délai de survenue du saignement anormal, le recours à des soins spécifiques voire à la nécessité d'une transfusion de concentrés de globules rouges. Chez la jeune fille et la femme, il faut pouvoir quantifier l'abondance des règles (score de Higham) leur retentissement au quotidien et les conséquences hématologiques liés à une anémie par carence martiale. Chez la femme les complications de la période péri ou post-partum doivent aussi être recherchées.

Chez l'enfant, la prise en compte des symptômes hémorragiques spécifiques au plus jeune âge comme spécifié dans le score de l'ISTH-BAT (céphalhématome, hématome de joue post succion (allaitement), hémorragie conjonctivale, saignement post ponction veineuse

saignement après circoncision) améliore le diagnostic précoce. D'autres items non pris en compte dans ce score hémorragique, sont associés à un diagnostic plus précoce si on les recherche également : saignement suite à l'implantation d'électrode fœtal au scalp, ecchymoses marquées dès la naissance, saignement prolongé après prélèvement du test de Guthrie et saignements post vaccination (11).

Récemment, les différentes sociétés savantes impliquées dans le diagnostic et le suivi de la MW ont établi des recommandations internationales qui, dans le cas des formes sévères, ou cliniquement probables (y compris en l'absence d'antécédent familial) recommandent plutôt l'utilisation du score ISTH-BAT non pas pour le diagnostic mais plutôt pour le suivi et l'évaluation de la symptomatologie hémorragique et son évolution dans le temps (12).

3.4 Diagnostic phénotypique

La MW de type 3 est définie par un déficit quasi-total en facteur Willebrand (13). Son diagnostic biologique est donc en théorie assez simple. Les examens de première intention peuvent permettre d'effectuer le diagnostic. Cependant, dans certains cas, un diagnostic différentiel avec une MW de type 1 sévère sera à établir. Dans ce cas, le contexte clinique (antécédents personnels et familiaux) peut contribuer à l'orientation diagnostique et le recours à des examens de seconde intention, réalisés dans des laboratoires d'hémostase spécialisée peut être utile.

- Examens de première intention

Le diagnostic biologique de MW repose sur la réalisation de 3 examens de première intention, indissociables : la mesure de l'activité coagulante du Facteur VIII (FVIII:C), de l'antigène du facteur Willebrand (VWF:Ag) et de l'activité fonctionnelle du facteur Willebrand (VWF:Act). Cette dernière, évalue la capacité de liaison du facteur Willebrand à la GPIIb plaquettaire. Ces 3 examens doivent être réalisés au moins à deux reprises sur 2 prélèvements différents afin de pouvoir confirmer le diagnostic. Ces examens font appel à des méthodes automatisées et sont réalisables par un grand nombre de laboratoires.

Dans la MW de type 3 les patients ont dans la plupart des cas des taux de VWF:Ag et VWF:Act < 5 UI/dL et des taux de FVIII:C < 10 UI/dL (13) (Expression de ces dosages en UI/dL peut également être rendue de manière équivalente en pourcentage : %). Cependant, il est admis que les taux de VWF:Ag et VWF:Act sont souvent inférieurs à 2-3 UI/dL (indosables) et que les taux de FVIII:C sont inférieurs à 5 UI/dL (14,15). La difficulté du diagnostic biologique de la MW type 3 est liée à la limite inférieure de détection des méthodes choisies. En effet, dans les formes sévères de MW de type 1, les taux de VWF:Ag et de VWF:Act peuvent également être inférieurs à la limite de détection de la méthode choisie. En effet, si le seuil de détection est élevé (selon la méthode), cela ne permet pas de différencier un taux indétectable, d'une diminution plus modérée, mais inférieur au seuil de détection, ce qui nécessitera un contrôle du dosage par une technique adaptée. En revanche, un taux de FVIII:C effondré (< 10 UI/dL) permet d'orienter le diagnostic plutôt vers une MW type 3 (16). Le Tableau 2 regroupe les performances des différentes méthodes de mesure de l'antigène et de l'activité du facteur Willebrand (Tableau 2). La mesure du FVIII:C est réalisée par méthode chronométrique. Le taux de FVIII:C est corrélé à la symptomatologie hémorragique et à l'âge d'apparition des premiers symptômes (8).

Tableau 2 : Performances des différentes méthodes de mesure de l'antigène et de l'activité du facteur Willebrand

Examen / nomenclature	Méthode	Limite inférieure de détection	CV	Détails méthodologiques	Références
<u>Antigène du VWF</u>					
VWF:Ag	ELISA	5 à 15 UI/dL	5,8 à 8,7 UI/dL		(17)
	LIA	10 UI/dL	2 à 4,5 UI/dL		(17,18)
	CLIA	0,2 UI/dL	6,1 à 7,8 UI/dL		(19)
<u>Activité du VWF</u>					
VWF:RCo	agrégométrie	10 à 20 UI/dL	20 à 30 UI/dL	Présence de ristocétine et de plaquettes lyophilisées	(20)
VWF:RCo	LIA	2 à 3 UI/dL	3,8 à 9 UI/dL	Présence de ristocétine et de plaquettes lyophilisées Adaptation sur analyseurs	(21,22)
VWF:GPIbR	LIA	3,3 à 4 UI/dL	2,3 à 6,9 UI/dL	Présence de ristocétine et de GPIb	(21–23)
VWF:GPIbR	CLIA	0,2 à 3 UI/dL	6,1 à 7,8 UI/dL	Présence de ristocétine et de GPIb	(19,23)
VWF:GPIbM	LIA	4 UI/dL	< 5 à 9,4 UI/dL	Absence de ristocétine Mutations "Gain de fonction" de la GPIb [G233V;M239V]	(21,22)

CLIA, Chemiluminescent assay ; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay ; LIA, latex-particle immuno-assay.

Concernant le VWF:Ag, les méthodes LIA (Latex-particle Immuno-Assay) en immunoturbidimétrie, qui sont les plus utilisées, présentent 2 inconvénients majeurs : une limite de quantification relativement élevée autour de 6 UI/dL et une interférence du facteur rhumatoïde (FR). La technique ELFA (Enzyme-linked fluorimetric Assay) n'est pas sensible

au facteur rhumatoïde, mais son seuil de quantification (2-5 UI/dL) ne permet pas le diagnostic de VWD type 3. Les méthodes à privilégier sont donc la méthode ELISA et la technique en chimiluminescence. Ces méthodes présentent des seuils de quantification < 1 UI/dL et sont insensibles au FR. Ce sont les seules méthodes qui permettent de confirmer le diagnostic de MW type 3 (24).

Concernant la mesure de l'activité du VWF dépendante de la liaison à la GPIb plaquettaire, l'activité cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) était jusqu' alors la méthode de référence. Les méthodes récemment développées présentent de meilleures performances analytiques et l'ont supplantée. Le test VWF:GPIbM n'utilisant ni plaquettes, ni ristocétine, a une limite de détection de 4 UI/dL. Le test VWF:GPIbR utilise des particules de latex ou des billes magnétiques, recouvertes d'un anticorps liant une GPIb recombinante et de la ristocétine. La détection est réalisée par immunoturbidimétrie ou chimiluminescence. Cette dernière présente la meilleure sensibilité.

Les nouvelles recommandations internationales de 2021, suggèrent l'utilisation préférentielle du VWF:GPIbM ou VWF:GPIbR en substitution au VWF:RCo (12). L'expérience du CRMW, conduit à recommander l'utilisation préférentielle de ces deux tests, plutôt que l'utilisation du VWF :RCo.

- Examens de deuxième intention

Le dosage du propeptide du VWF (VWFpp) est le test le plus discriminant pour le diagnostic différentiel entre une MW type 3 et un déficit quantitatif sévère de type 1. Le propeptide du VWF est le reflet de la synthèse, de la sécrétion et de la clairance du VWF. Le VWF et son propeptide sont synthétisés et sécrétés dans la circulation en proportion égale (ratio 1:1) mais dans la circulation, leurs clairance sont différentes. Le VWFpp a une demi-vie de 2 à 3 h alors que celle du VWF mature est de 10 à 14h. Dans la MW type 3, le VWFpp est indétectable. Les limites de détection très basses des méthodes ELISA utilisées permettent cette précision. Chez les patients présentant une forme sévère de MW de type 1 avec des taux d'antigène < 10 UI/dL, le VWFpp est supérieur à ce seuil alors que le VWFpp est également indétectable en cas de MW de type 3. Cet examen peut ainsi permettre le diagnostic de MW de type 1 avec une clairance accélérée (type 1C), grâce au calcul du ratio VWFpp/ VWF:Ag. Chez les sujets sains, le ratio est en général inférieur à 3. Chez les patients atteints de MW de type 1C, le ratio est > 3 voire >5 en cas de type 1 « Vicenza » (variant moléculaire de MW de type 1C) dont la clairance du VWD est très accélérée (25).

L'étude du profil multimérique du VWF plasmatique après électrophorèse SDS agarose permet d'objectiver l'absence de facteur Willebrand, puisqu'en cas de MW type 3 aucune bande n'est visible. Inversement, dans les formes sévères de MW type 1, même avec des taux de VWF:Ag très bas, les formes multimériques restent toujours détectables. Afin de pouvoir interpréter correctement l'électrophorèse, il est important de réaliser le prélèvement largement à distance de tout traitement substitutif (plus de 5 jours).

La mesure de la capacité du facteur Willebrand à se lier au collagène peut également être réalisée, elle est également < 5 UI/dL chez les patients type 3. Les méthodes disponibles (ELISA et chimiluminescence) présentent des limites de détection < 1 UI/dL, permettant le diagnostic de MW de type 3.

3.5 Diagnostic moléculaire génotypique

L'étude génétique du gène VWF est importante à réaliser pour les patients atteints de MW type 3 (26,27)

Cette étude génétique permet i) de faire la corrélation entre le phénotype de la maladie et le génotype, confirmant ainsi le diagnostic chez le propositus, ii) d'établir formellement que les parents sont transmetteurs de VWD de type 3 (c'est-à-dire chacun porteur d'une anomalie à l'état hétérozygote), iii) de permettre aux parents qui le souhaitent d'accéder à un diagnostic prénatal (ces couples ont 25% de risque d'avoir à nouveau un enfant atteint de VWD type 3) iiiii) de dépister et d'informer les apparentés dans le cadre de l'enquête familiale et iiiiii) d'informer sur le risque de développement d'un anticorps inhibiteur de vWD, plus fréquent chez les patients ayant une délétion du gène *vWF*. (12,28)

L'analyse moléculaire du gène *VWF* permet d'identifier de manière formelle les anomalies causales réparties tout au long du gène, qui aboutissent dans 80% des cas à un allèle nul : variants d'épissage, variants non-sens, petites et grandes délétions ou insertions, conversions, et dans 20% des cas restant à des variants faux-sens. La maladie de VWD type 3 étant de transmission autosomique récessive, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une anomalie pathogène sur chacun des deux allèles du patient : anomalie homozygote dans le cas d'une même anomalie, hétérozygote composite s'il s'agit de 2 anomalies différentes. Néanmoins, dans environ 15% des cas, une seule anomalie voire aucune n'a pu être identifiée avec les techniques à disposition, ne permettant actuellement pas d'expliquer le phénotype (29–31).

L'étude du gène *VWF*, situé sur le chromosome 12, est délicate du fait de sa grande taille (178 kb, 52 exons), sa séquence très hétérogène et son homologie forte avec un 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 Séquençage Haut Débit (SHD), plus sûr, plus rapide et plus économique. Les variants ponctuels identifiés sont confirmés par séquençage Sanger, tandis que les grands remaniements, tels que délétion ou duplication d'un ou plusieurs exons, sont confirmés par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) et/ou PCR quantitative. L'analyse des parents du patient est nécessaire car elle permet de confirmer que les anomalies retrouvées chez le cas index sont bien transmises par chacun des 2 parents et donc localisées sur des allèles différents. Elle peut aussi permettre d'évoquer dans de rares cas une disomie uniparentale (32).

Enfin, des études indirectes par analyse de marqueurs microsatellites et Variable Number of Tandem Repeat (VNTR) internes au gène *VWF* sont réalisables soit pour confirmer une disomie parentale, soit pour établir l'origine paternelle ou maternelle des variants retrouvés dans le cadre du diagnostic prénatal.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce d'une maladie chronique, de surcroît rare, est un moment charnière qui est décisif et irréversible. Cette annonce doit être préparée tant pour le médecin que pour le patient et plus particulièrement pour ses parents si c'est une annonce pour un enfant. C'est une démarche réfléchie et élaborée qui débouche sur la mise en place d'un projet thérapeutique. C'est un moment qui nécessite du temps aussi bien pour le médecin que pour le patient.

Lors de cette annonce il est primordial :

- Qu'elle ne soit pas faite au téléphone, mais en présentiel par un médecin du centre de ressources et de compétences - maladies hémorragiques constitutionnelles
- D'être dans une pièce calme, en présence de la personne concernée, des deux parents si c'est un enfant ou du partenaire pour un adulte, avec l'infirmière et la psychologue du centre si possible.
- De bien nommer la maladie, en employant des mots simples, des synonymes, de répéter, de reformuler afin que l'information donnée soit entendue à des temps différents et sous une compréhension similaire. Un dessin de la coagulation ou l'utilisation d'outils

pédagogiques est souvent utile. Dans ce temps d'échanges où les questions ont leur place, il est important de laisser place au silence et aux émotions.

- D'expliquer les potentiels accidents hémorragiques et les thérapeutiques qu'il faudra savoir mettre en œuvre.
- D'expliquer la transmission de cette maladie.
- De prendre le temps d'écouter afin d'ajuster l'échange et les réponses.
- De rassurer le patient ou ses parents, de proposer des personnes ressources tel que d'autres patients, parents ressources formées à l'éducation thérapeutique vers qui il peut s'orienter, les associations de patients et l'amener à participer aux séances d'éducation thérapeutique ainsi que de proposer l'accompagnement du psychologue.
- D'informer et d'expliquer au patient ou ses parents sur la responsabilité et l'obligation de communiquer l'annonce de ce diagnostic à son entourage familial et lui proposer un accompagnement si besoin.

Le patient et/ou les parents doivent pouvoir être revus rapidement après l'annonce par l'équipe soignante.

L'annonce diagnostique est un bouleversement psychologique. La réaction du patient ou des parents est imprévisible et la charge émotionnelle reçue est violente. L'annonce a un impact important sur l'acceptation et le vécu de la maladie. C'est un processus long, qui se fait au rythme psychique de chacun, qui évolue avec les étapes de développement cognitif, affectif et social. Dans ce cadre de travail d'intégration et d'acceptation de la maladie, le psychologue peut être un soutien majeur, soit au cours de cette annonce, soit dans le temps pour cheminer avec le patient ou les parents et intervenir en complémentarité avec les équipes médicales et paramédicales du centre. Le psychologue permet au patient, à la famille, de dissocier ce qui appartient à la maladie chronique et ce qui appartient au développement classique de la personne afin de l'aider à s'ajuster psychiquement.

Cette annonce diagnostique, se fait le plus souvent, durant la petite enfance devant l'apparition de signes hémorragiques. Plus rarement, le diagnostic est fait au décours d'une enquête familiale. Le psychologue peut aider à supporter la dynamique familiale déstabilisée, déséquilibrée et maintenir une homéostasie familiale. Le travail d'acceptation pour le patient ou des parents s'accompagne en parallèle de l'acceptation d'une transmission parentale de la pathologie, ce qui induit bien souvent des émotions désagréables. Dans ce cadre, il est évident qu'un accompagnement psychologique permet au patient et aux parents d'exprimer l'histoire familiale, le vécu de chacun, les représentations psychiques et les projections (craintes, surprotection, place de chacun). Proposer un soutien psychologique dans la maladie chronique permet de faire émerger et désamorcer les émotions ambivalentes et le désordre cognitif opéré par ces annonces qui peuvent se succéder au sein d'une grande annonce.

3.7 Conseil génétique, enquête familiale et diagnostic prénatal

La MW type 3 est une maladie génétique 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. Le diagnostic de sexe foetal n'a donc pas lieu d'être dans cette indication. Cette information est donnée en consultation dès qu'un diagnostic est posé chez un patient.

Il est nécessaire qu'au moins tous les apparentés au premier degré d'une personne atteinte d'une MW type 3 bénéficient d'un dosage biologique des facteurs VIII et Willebrand. Ce dépistage doit permettre d'une part le diagnostic d'éventuels autres apparentés présentant une MW type 3 encore non diagnostiquée (fratrie, autres apparentés dans un contexte de consanguinité), et aussi de dépister des porteurs hétérozygotes dont certains peuvent avoir des taux de facteur Willebrand abaissés et un risque hémorragique.

Suite au diagnostic de MW type 3, un test génétique et une consultation d'information génétique sont proposés au patient et ses deux parents afin d'identifier les variants responsables de la maladie, de confirmer le diagnostic sur le plan moléculaire et de préciser le risque de récurrence de la maladie dans la famille.

Si les variants responsables de MW type 3 sont identifiés chez le patient, ils peuvent être recherchés chez les apparentés à risque pour savoir s'ils sont à risque de transmettre la maladie.

L'identification des variants génétiques responsables de la maladie chez le patient permet aussi d'envisager si cela était demandé par les parents la mise en œuvre d'un diagnostic prénatal (DPN) pour les grossesses futures, voire d'un diagnostic préimplantatoire (DPI) et d'un diagnostic prénatal non invasif (DPNI).

3.7.1 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic prénatal consiste à rechercher l'anomalie génétique identifiée comme cause de la maladie en étudiant l'ADN du fœtus grâce à un prélèvement fait au niveau du futur placenta (biopsie de trophoblaste) ou du liquide amniotique (amniocentèse). La biopsie de trophoblaste est réalisée entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée et l'amniocentèse à partir de la 16ème semaine d'aménorrhée. Il existe un risque faible (de l'ordre de 1%) de provoquer une fausse couche à la suite du DPN. Si le fœtus est porteur des anomalies génétiques associées à la MW type 3, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption médicale de grossesse qui peut être réalisée quel que soit le terme, après validation par le CPDPN (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal).

Le DPI est un diagnostic réalisé sur des cellules embryonnaires entre le 3ème et le 5ème jour de développement d'un embryon issu d'une fécondation in vitro. Il permet, après analyse génétique des cellules prélevées, de déterminer avant son transfert chez la future mère si l'embryon est porteur de l'anomalie génétique. Ainsi, seuls les embryons indemnes des anomalies responsables de MW type 3 seront transférés dans l'utérus maternel.

La mise en œuvre d'un DPN/DPI n'est réalisée que dans des établissements spécifiquement autorisés et après validation de la demande collégiale en CPDPN. Lorsqu'un couple souhaite ce type de prise en charge, une consultation avec un médecin du CRH, CRC-MHC, CT-MHC est souhaitable préalablement. Elle visera à apporter au couple toutes les informations nécessaires sur la prise en charge de la MW type 3, les perspectives thérapeutiques, leur permettant de prendre la décision la plus éclairée possible.

Par ailleurs, pour tous les gestes invasifs liés au DPN/DPI (ponction d'ovocytes, biopsie de trophoblaste ou amniocentèse, IMG) et afin d'en limiter le risque hémorragique, il est nécessaire au préalable de prendre en charge sur le plan hémostatique les patientes porteuses hétérozygotes présentant elles mêmes un déficit en facteur Willebrand.

3.7.2 Diagnostic prénatal non invasif

Si les variants pathogènes sont différents chez les deux parents, un diagnostic prénatal non invasif (DPNI) d'exclusion du variant paternel sur prise de sang maternelle peut être proposé à partir de la 10ème semaine d'aménorrhée (33).

Si le variant paternel est détecté au DPNI, un prélèvement invasif (biopsie de trophoblaste ou amniocentèse) est préconisé afin d'étudier le statut du fœtus vis-à-vis du variant maternel. Si le variant paternel n'est pas détecté au DPNI et que la fraction fœtale est

suffisante (afin que le test soit interprétable), le fœtus est dit « non atteint de la maladie ». Cependant, un deuxième prélèvement sanguin maternel est réalisé 10 jours plus tard pour s'affranchir des risques d'interversion d'échantillon et confirmer le résultat.

3.7.3 Prise en charge psychologique

Lors de l'enquête familiale et/ou du DPN/DPI/DPNI, des entretiens avec un psychologue peuvent être envisagés. Les entretiens psychologiques permettent au couple d'exprimer librement leurs ressentis et peuvent aider à avancer dans la réflexion, comme par exemple comment accueillir cet enfant avec cette anomalie ou comment accueillir cet enfant de la manière la plus adaptée avec le recul de l'histoire familiale. Ces situations de diagnostic génétique peuvent être source d'anxiété, de souffrance, de tristesse, entraîner un sentiment d'incompréhension, d'injustice ou même de culpabilité, pouvant amener parfois à un travail de deuil (interruption de grossesse ou deuil de l'enfant idéal). Exprimer ses ressentis avec le soutien d'un psychologue aide à comprendre ses réactions émotionnelles, à penser et à intégrer les événements, à se réapproprier son histoire personnelle, celle du couple et de la famille.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont fondés sur une amélioration constante de la qualité de vie de la personne :

- Identifier les situations à risques hémorragiques et traiter précocement les saignements,
- Discuter des modalités thérapeutiques adaptées à la MW de type 3,
- Prévenir, dépister et traiter précocement les saignements muqueux (ménométrorragies, épistaxis, gingivorragies, hémorragies digestives...)
- Prévenir, dépister et traiter précocement l'arthropathie liée à la survenue d'hémarthroses,
- Prévenir, dépister et traiter la douleur,
- Prévenir, dépister et traiter les complications du traitement,
- Organiser la prise en charge des gestes invasifs et du péripartum,
- Proposer un accompagnement éducatif au patient et/ou aux parents,
- Proposer un accompagnement psychologique.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les soins doivent être organisés dans un réseau qui doit comprendre :

- L'équipe médicale et paramédicale du CRH, CRC-MHC, CT-MHC définie précédemment,
- des professionnels libéraux et/ou de proximité : médecin généraliste ou médecin traitant, pédiatre ;
- des médecins spécialistes : gynéco-obstétricien, ORL, gastro-entérologue, rhumatologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, cardiologue, médecin de la douleur ...
- des patients et parents ressources dans le cadre de mise en place de session d'ETP,
- des kinésithérapeutes
- des médecins scolaires
- des IDE libérales

- des organismes prestataires de soins à domicile.

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Outils thérapeutiques et prophylaxie

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de MW de type 3 repose sur la mise en œuvre de traitements spécifiques et non spécifiques (traitements adjuvants) du déficit en facteur Willebrand. Il est important de bien connaître les caractéristiques de l'arsenal thérapeutique disponible pour ces patients. Les traitements spécifiques visent à corriger le déficit en VWF et le déficit secondaire en FVIII. L'utilisation de la desmopressine dans cette indication ne sera pas discutée car inefficace dans la MW de type 3.

► Traitements non spécifiques

Acide tranexamique

L'acide tranexamique inhibe l'activité fibrinolytique de la plasmine. Cela renforce la stabilité du caillot ce qui peut avoir un intérêt pour prévenir ou traiter les manifestations hémorragiques 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® (tableau 3). 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 est préférable. Des précautions sont à prendre en cas d'hématurie, comme c'est le cas avec tous les traitements hémostatiques (risque obstructif des voies excrétrices).

Tableau n°3 : Caractéristiques des traitements antifibrinolytiques

Spécialité (DCI)	Dosage	Forme galénique	Posologie	Type de déficit
EXACYL® Acide Tranexamique	0,5 g/5 ml	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,5 à 1 g en IVL (1ml/mn) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1ml/mn) toutes les 6 à 8 h en cas de fibrinolyse généralisée. Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), CI en cas d'IR grave.	Tout type de déficit rare de la coagulation

EXACYL® / SPOTOF® Acide Tranexamique	1 g/ 10 ml	Ampoule buvable	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j). Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche durant 2-3 minutes est préférable, en avalant dans un deuxième temps, le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Chez le tout petit enfant le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement.
	500 mg	Comprimé	

Les hémostatiques d'appoint

Les principaux agents hémostatiques d'appoint sont listés dans le tableau 4. En cas d'épistaxis, les tampons imbibés d'alginate de calcium (type COALGAN® ou ALGOSTERIL®) ou la pommade HEC® sont conseillés en première intention. L'utilisation de mèches résorbables à base de cellulose oxydée est possible en milieu hospitalier. Les plaies superficielles peuvent être traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium (ALGOSTERIL®). Des spécialités à base de gélatine résorbable sont également utilisables dans ces indications. Les ecchymoses peuvent être atténuées par application de pommade type HEMOCLAR® ou contenant de l'arnica.

Tableau n°4 : Liste des hémostatiques d'appoint

Type de traitement non spécifique (Hémostatiques d'appoint)
<ul style="list-style-type: none"> - Alginate de calcium :COALGAN®/ALGOSTERIL® - Gélatine résorbable stérile : BLOXANG® - Pommades : HEC®/ HEMOCLAR® - Mèches de cellulose oxydée / SURGICEL® (Médicament réservé à l'usage hospitalier) - Gel hémostatique / FLOSEAL® (Dispositif médical réservé à l'usage hospitalier)

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. Le PNDS MW présente les seuils de

ferritinémie proposés dans la littérature pour définir une carence martiale et les caractéristiques des différentes spécialités à base de fer ayant une AMM en France.

En première intention, la voie orale sera privilégiée. 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.

La voie intraveineuse est réservée 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'érythropoïèse 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 antalgiques

L'arthropathie est l'une des complications de la MW de type 3 engendrant des douleurs articulaires. La douleur doit être systématiquement évaluée, prise en compte et traitée avec les antalgiques de palier adapté à son intensité. Cependant, le choix des médicaments nécessite de façon systématique la vérification de l'absence d'interférence avec l'hémostase et d'interactions avec les autres médicaments. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) hors Coxib doit être évitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique. La prise concomitante d'un protecteur gastrique peut être discutée.

► Traitements spécifiques

Quatre spécialités pharmaceutiques (que l'on appellera concentrés dans le texte) différentes sont disponibles en France dont les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 5. Trois concentrés sont d'origine plasmatisque WILFACTIN®/WILSTART®, VONCENTO® et EQWILATE®. WILSTART® est un conditionnement particulier qui comporte dans le même coffret un flacon de VWF (WILFACTIN®) et un flacon de FVIII plasmatisque (FACTANE®). VEYVONDI® (Vonicog alfa), VWF recombinant, dispose d'une AMM en France. Les modalités de purification et de sécurisation sont résumées dans le tableau 5.

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 (34,35) à l'état statique ou en condition de flux (36) 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® (36). 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 (37)

Indications

Les indications selon les RCP des concentrés sont :

- EQWILATE®, VONCENTO® et WILFACTIN® : traitement préventif et curatif des hémorragies et en situation chirurgicale dans la MW quand le traitement seul par la desmopressine (DDVAP) est inefficace (ce qui est le cas de la MW de type 3). Seule la spécialité VONCENTO® dispose d'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. WILFACTIN® et EQWILATE® ont une AMM avec une restriction pour l'enfant de moins de 6 ans en l'absence d'étude spécifique et/ou de données vis-à-vis de la sécurité et de la tolérance
- WILSTART® : peut être utilisé en phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand chez les patients avec un taux de facteur VIII bas quand le traitement par la desmopressine est inefficace (ce qui s'applique à la MW de type 3),
- VEYVONDI® : traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et prévention des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand lorsque le traitement par la DDAVP seule est inefficace ou n'est pas indiqué (ce qui est le cas de la MW de type 3). En juillet 2021, le VEYVONDI® ne dispose pas encore d'AMM pour les sujets de moins de 18 ans, les études n'étant pas disponibles ni d'indication dans la prophylaxie.

Teneur en FVIII

Tableau n°5. Principales caractéristiques des concentrés en VWF utilisés dans la prise en charge thérapeutiques des patients atteints de maladie de Willebrand de type 3 selon les Résumés Caractéristiques Produits (RCP) des concentrés disposant d'une AMM en France

DCI Laboratoire Statut réglementaire	Nom de spécialité	Origine	Modalités de purification	Etapes spécifiques de sécurisation	Dosage (Volume)	Ratio FVIII:C/ VWF :RCo (VWF :RCo/ FVIII:C)	Durée et Modalités de conservation Avant (1) et après (2) reconstitution	Forme/Solvant Nécessaire fourni pour la reconstitution	Caractéristiques des multimères
FVW humain LFB Bio médicament AMM	WILFACTIN®	Plasmatique	Chromatographie échangeuse d'ions Chromatographie d'affinité	Traitement Solvant détergent Nanofiltration à 35 nm Chauffage à sec (72 h à 80°C)	500 UI (5 ml) 1000 UI (10 ml) 2000 UI (20 ml)	<0,1 (>100)	1) 3 ans ≤ 25°C 2) 24 h ≤ 25°C	Poudre/Eau PPI Mix 2 Vials®	Présence des hauts poids moléculaires
FVW+FVIII humain LFB Bio médicament AMM	WILSTART®		FVW : idem supra FVIII : Chromatographie échangeuse d'ions	FVW : idem supra FVIII : Nanofiltration à 15 nm	Flacon n°1 : FVW : 1000 UI (10 ml) Flacon n°2 : FVIII : 500 UI (5 ml)	0,5 (2)	1) 3 ans 2 à 8°C 2) 3 h ≤ 25°C	Poudre/Eau PPI Mix 2 Vials®	Présence des hauts poids moléculaires
FVW+FVIII humain CSL Behring AMM	VONCENTO®		Chromatographie Gel filtration	Traitement solvant détergent Chauffage à sec	1200/500 UI (FVW/FVIII) (5 ml) 2400/1000 UI (FVW/FVIII) (10 ml)	0,4 (2,4)	1) 3 ans ≤ 25°C 2) 8 heures si ≤ 25°C et 24 heures de 2 à 8°C	Poudre/Eau PPI Mix 2 Vials®	Présence des hauts poids moléculaires

DCI Laboratoire Statut réglementaire	Nom de spécialité	Origine	Modalités de purification	Etapas spécifiques de sécurisation	Dosage (Volume)	Ratio FVIII:C/ VWF :RCo (VWF :RCo/ FVIII:C)	Durée et Modalités de conservation Avant (1) et après (2) reconstitution	Forme/Solvant Nécessaire fourni pour la reconstitution	Caractéristiques des multimères
FVW+FVIII humain OCTAPHARMA AMM	EQWILATE®	Plasmatique	Chromatographie d'exclusion stérique Chromatographie d'échange d'ions	Traitement Solvant détergent Chauffage à sec (12 à min à 100°C)	500/500 UI (FVW/FVIII) (5 ml) 1000/1000 UI (FVW/FVIII) (10 ml)	1 (1)	1) 3 ans 2 à 8°C ou 2 mois ≤ 25°C 2) 4 h ≤ 25°C	Poudre/Eau PPI +0.1% de Polysorbate 80 Mix 2 Vials®	Présence des hauts poids moléculaires
Vonicog alfa TAKEDA AMM	VEYVONDI®	Recombinant (cellule CHO)	Chromatographie d'échange d'ions	Traitement Solvant détergent	650 (FVW) (5ml) 1300 UI (FVW) (10 ml)	≤ 0.01 (>1000)	1) 3 ans ≤ 30°C 2) 3 h ≤ 25°C	Poudre/Eau PPI Mix 2 Vials®	Présence des hauts et très hauts poids moléculaires

Tableau 6 : Schémas posologiques selon les Résumés Caractéristiques Produits (RCP) des concentrés en VWF
Les modalités de correction du FVIII, selon le contenu en FVIII de ces concentrés en VWF en cas de chirurgie ou de saignement sont abordées dans les chapitres accidents hémorragiques et chirurgie.

DCI	Nom de spécialité	Origine	Prophylaxie	Intervention chirurgicale	Traitement des saignements
Facteur Von Willebrand humain + Facteur VIII humain	WILSTART®	Plasma tique	Non concerné	Dose et durée en fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement et des taux de FVW :RCo et de FVIII :C avec administration toutes le 12 à 24 heures	40 à 80 UI/kg puis poursuite par WILFACTIN®
Facteur Von Willebrand	WILFACTIN®		40-60 U/KG 2 à 3 fois/semaine		40 à 80 UI/kg (voire > 80 UI/kg MW 3) en 1 ou 2 injections pendant 1 ou plusieurs jours
Facteur Von Willebrand + Facteur VIII humain	VONCENTO®		25 à 40 UI/kg 1 à 3 fois/semaine		40 à 80 UI/kg
Facteur Von Willebrand + Facteur VIII humain	EQWILATE®		20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois/semaine		50 à 80 UI/kg
Vonicog alfa	VEYVONDI®	Recombinant (cellule CHO)	Pas d'AMM à ce jour	40 à 60 UI/kg 12 à 24 heures avant si non urgente puis toutes les 12-24 heures	40 à 80 UI/kg puis 40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 24 heures

Les teneurs en FVIII sont différentes dans les différentes spécialités (tableau 5). Cela permet de classer les différents traitements en 3 groupes : groupe « dépourvu de FVIII » (WILFACTIN® et VEYVONDI®), groupe « concentration intermédiaire de FVIII » (VONCENTO®, WILSTART®), et groupe « concentration élevée de FVIII » (EQWILATE®). Après une injection de concentré en VWF, le FVIII endogène est stabilisé par le VWF injecté. Pour les concentrés contenant 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. Après injection d'un VWF sans FVIII, l'augmentation du FVIII est uniquement liée à la stabilisation du FVIII endogène. Au cours d'une intervention chirurgicale, mais aussi dans d'autres situations cliniques nécessitant des injections répétées, le FVIII exogène perfusé s'ajoute au FVIII endogène stabilisé, pouvant entraîner ainsi l'accumulation de FVIII avec des taux élevés. Des données de modélisation sont disponibles dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) MW. Ce dernier point mérite d'être souligné car l'élévation des taux de FVIII est un facteur de risque (FDR) de maladie thromboembolique veineuse. Les concentrations élevées chroniques de FVIII augmentent le risque de thrombose veineuse (38). Des taux élevés de FVIII:C > 150 UI/dL ont été décrits chez 25 % des patients présentant une thrombose veineuse, et chez 11 % des sujets dans la population générale (39). Dans le cadre chirurgical, les données de l'étude MEGA ont montré une multiplication du risque relatif de thrombose veineuse par 3 pour des taux de FVIII compris entre 109 et 138 UI/dL, et par 5 pour des taux de FVIII compris entre 139 et 173 UI/dL (40). Le risque accru de thrombose peut être contrôlé par une surveillance biologique des taux de FVIII:C afin d'éviter des valeurs supérieures à 150 UI/dL, tout en maintenant des taux plasmatiques assurant une hémostasie efficace (41).

Traitement d'un accident hémorragique

Selon le RCP des spécialités pharmaceutiques, l'administration d'une UI/kg de facteur Willebrand augmente le taux plasmatique de VWF:RCo d'environ 0,02 UI/ml (2 UI/dL) (pour l'EQWILATE® 1.5 à 2 UI/dL). Les schémas posologiques préconisés pour les différentes spécialités pharmaceutiques sont présentés dans le tableau 6.

Les données disponibles concernant le traitement à la demande avec les différents médicaments de facteur Willebrand apparaissent équivalentes. Le tableau 7 résume les données d'efficacité dans les études cliniques pivots.

Tableau n°7 : Résumé des données d'efficacité pour le traitement d'un accident hémorragique

Concentrés de VWF	Nb de patients (Nb type 3, %)	Efficacité : bonne ou excellente	Dose médiane injectée (IU/kg)	Nombre médian d'injection	Références
WILFACTIN®	20 (7/20, 35%)	89%	41.8	3	(42)
VONCENTO®	22 (13/22, 59%)	98%	74	2	(43)
EQWILATE®	44 (24/44, 55%)	96%	29	1.93	(44)
VEYVONDI®	39 (29/37, 78%)	100%	46.5	1	(45)

Prévention des saignements dans le cadre de chirurgies

Les données d'efficacité et de tolérance des concentrés de facteur Willebrand en chirurgie (études cliniques pivots) sont résumées dans le tableau 8. Les procédures réalisées chez des patients avec une MW de type 3 représentent entre 20% et 59% des procédures réalisées dans les études cliniques avec des résultats d'efficacité allant de 96% à 100%.

Pour des chirurgies programmées avec l'administration de concentrés de facteur Willebrand « sans FVIII », des injections préopératoires (12-24 heures) pouvaient être réalisées afin d'augmenter les taux de FVIII endogène du patient au moment de la chirurgie.

Tableau n°8 : Résumé des données d'efficacité pour la prévention dans le cadre de chirurgies

Concentrés de VWF	Nombre de procédures (% MW type3)	Efficacité : bonne ou excellente	Efficacité : bonne ou excellente (population pédiatrique)	Complications thrombotiques	Références
WILFACTIN®	108 (24%)	100%	11/11 (100%)	Pas de complications rapportées	(42)
VONCENTO®	100 (20%)	99%	NA	1/100	(46)
EQWILATE®	57 (59%)	96%	10/10 (100%)	Pas de complications rapportées	(47)
VEYVONDI®	15 (45%)	100%	NA	1/15	(45)

Prophylaxie

En 2021, une définition de la prophylaxie a été proposée dans les recommandations ASH-ISTH-NHF-WFH pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Willebrand (12). La prophylaxie est définie comme une période d'au moins 6 mois de traitement par des concentrés de VWF administrés au moins une fois par semaine, ou, pour les femmes avec ménorragies, au moins une fois par cycle menstruel. La prophylaxie est indiquée chez les patients présentant des saignements sévères et récurrents (épistaxis, hémarthroses, hémorragies digestives, ménorragies), avec une réévaluation au minimum bisannuelle des symptômes et de l'indication à son maintien. Son objectif est de réduire la survenue d'accidents hémorragiques et de leurs complications, par l'administration régulière de concentrés du facteur déficitaire. L'instauration de cette prophylaxie doit être associée à la proposition d'un programme d'ETP permettant une autonomisation du patient s'il le souhaite. Les schémas proposés sont classiquement basés sur des injections de 30 à 50 UI/kg de VWF réalisés 1 à 3 fois par semaine selon l'indication retenue (Tableau 6). La fréquence des doses administrées peut être augmentée par paliers, en cas de persistance des symptômes ou de survenue d'un nouvel épisode hémorragique en cours de prophylaxie (48).

En France, les concentrés disponibles dans cette indication sont le VONCENTO®, l'EQWILATE® et le WILFACTIN®. Pour la population pédiatrique, parmi les médicaments disponibles en France, seule la spécialité VONCENTO® dispose d'une AMM chez les enfants dans toutes les tranches d'âge pour la prophylaxie. Le VWF recombinant VEYVONDI® ne dispose pas encore de l'AMM en France pour le traitement prophylactique. Un essai de phase est en cours (NCT02973087). Les données d'efficacité et de sécurité en prophylaxie au long cours dans ce contexte sont résumées dans le PNDS MW.

Des données récentes post-commercialisation confirment l'efficacité des concentrés de VWF entre autre dans cette indication (49,50).

Le traitement par concentrés de VWF dans la MW de type 3 peut dans de rares cas se compliquer de l'apparition d'un allo-anticorps dirigé contre le VWF. Ces situations hors AMM doivent être discutées au cas par cas après avis du CRMW dans le cadre d'une RCP. Selon la situation clinique, des concentrés de FVIII recombinant, du facteur VII activé recombinant (eptacog alfa, NOVOSEVEN®) ou de l'emicizumab (HEMLIBRA®) pourront être administrés.

4.3.2 Alloimmunisation et complications des traitements

► Alloimmunisation

Certains patients avec MW de type 3, particulièrement ceux homozygotes pour une délétion complète du gène, peuvent développer un allo anticorps anti VWF responsable de l'inefficacité du traitement substitutif et parfois à l'origine de réactions anaphylactiques lors de l'injection de concentré en VWF. Ces réactions d'intolérance constituent un signe d'alerte et justifient un dépistage rapide d'un inhibiteur anti VWF. Il peut parfois s'y associer un anti FVIII.

La fréquence de cette complication est de 5 à 10% (51,52). Elle est très spécifique de la MW de type 3 et n'a pratiquement jamais été observée dans les autres formes de MW.

Les thérapeutiques utilisées chez ces patients 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.

Différentes solutions thérapeutiques peuvent être proposées en cas d'allo immunisation anti VWF :

- Concentrés de FVIII

Certains concentrés de FVIII (recombinant) peuvent être utilisés seuls 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. Cependant, en l'absence de VWF, la demi vie du FVIII perfusé est courte (< 2 heures) et de ce fait le FVIII doit être administré en perfusion continue à forte posologie de façon à maintenir un taux de FVIII à un taux hémostatique (> 50 UI/dL) jusqu'à l'arrêt du saignement (52).

- FVII activé recombinant (NovoSeven®)

Sur avis du médecin spécialisé en hémostase, on peut envisager 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. L'expérience reste toutefois très limitée (53–55).

- Emicizumab (Hemlibra®)

La potentielle utilisation d'emicizumab dans un contexte d'immunisation au cours de la MW ne peut être proposée qu'après avis du Centre de Référence de la Maladie de Willebrand formalisé au décours d'une RCP. Il s'agit d'une utilisation exceptionnelle qui doit être encadrée par une réévaluation régulière de son rapport bénéfice/risque pour le patient. L'emicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique « mimant » 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 à 20 UI/dL. 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, en prophylaxie, comme une alternative thérapeutique. A ce jour seules des observations isolées sont rapportées (56,57) . Des données complémentaires sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires avant de pouvoir le proposer de façon plus large dans la prise en charge de ces patients, sachant que ce traitement n'agit que sur la coagulation et non l'hémostase primaire.

► **Autres complications des traitements**

Evénements thrombotiques :

Le risque d'événements thromboemboliques artériels ou veineux chez des patients atteints de MW semble diminué par rapport à la population générale mais supérieur au risque observé dans l'hémophilie (58–60). Toutefois les patients présenteraient un taux de mortalité moindre (61).

L'étude de Sramek menée chez 47 patients avec MW de type 3 et 84 volontaires sains a montré qu'il n'était pas retrouvé de différence substantielle de l'épaisseur de l'intima -média entre patients et contrôles, ni de la proportion de plaques d'athérosclérose (19% et 17% respectivement) (59). Parmi les patients atteints d'une MW, les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet des concentrés de vWF sur l'épaisseur intima-média ou sur le score de plaque d'athérosclérose. Les patients porteurs d'une maladie de Willebrand de type 3 n'apparaissent pas (dans cette étude) protégés contre l'athérosclérose.

Différentes études publiées ont permis de rapporter quelques cas d'événement thromboembolique veineux (ETEV) (tableau 9) chez des patients atteints de MW de type 3, les circonstances de survenue ne sont pas toujours complètement connues (traitement à la demande, traitement prophylactique, traitement d'un accident hémorragique ou préventif pour une chirurgie, intensité du traitement : doses utilisées, durée de traitement, facteurs de risque liés au patient, réalisation d'une prophylaxie antithrombotique, constatation ou pas de taux supra normaux de FVIII : C et ou de VWF durant le traitement).

Réactions d'intolérance :

La survenue de manifestations d'intolérance de type anaphylactique chez un patient atteint de MW de type 3 doit faire rechercher systématiquement la présence d'un allo anticorps (voir au dessus).

Tableau 9 : Evénements thromboembolique veineux (ETE) survenus chez des patients atteints de MW de type 3

Référence	Patients type 3	Concentré	Circonstances de traitement	Nombre d'ETE	Localisation	FVIII :C (UI/dL)
(58)	32	Alphanate®	11 patients ont eu PK 14 traitements préventifs pour chirurgies ou procédures invasives 4 patients traités pour 16 épisodes hémorragiques	1 Homme de 41ans, chirurgie pour hémorroïdes	TVP membre inférieur, découverte à J13	248
(62)	Rapport global de pharmacovigilance	Humate-P®	ND	1 épisode chez femme de 53 ans avec carcinome hépatocellulaire 1 épisode chez femme de 40 ans sous contraception orale	TVP +EP Thrombose veine centrale de la rétine	ND ND
(42)	18	Wilfactin®	14 patients et 49 chirurgies (dont 9 orthopédies) 15 patients	0	NA	NA

			traités pour 90 épisodes hémorragiques spontanés 6 patients ont eu une prophylaxie			
(49)	33 (dont 9 enfants)	Wilfactin®	25 saignements majeurs 328 saignements mineurs 10 chirurgies majeures 12 chirurgies mineures 18 procédures invasives	0	NA	NA
(46)	6	Voncento®	16 chirurgies mineures 4 chirurgies majeures	0	NA	NA
(50)	13	Voncento®	7 patients en prophylaxie 6 patients en traitement à la demande 138 épisodes hémorragiques	0	NA	NA
(63)	10 (enfants)	Voncento®	3 patients en prophylaxie	0	NA	NA

			7 patients en traitement à la demande			
(44)	24 (dont 6 enfants)	Wilate®	12 patients en prophylaxie 24 patients traités pour 1002 épisodes hémorragiques dont 562 articulaires et 111 gastro-intestinaux	0	NA	NA
(47)	19	Wilate®	15 chirurgies majeures 24 chirurgies mineures	0	NA	NA
(64)	21	Wilate®	17 chirurgies majeures 4 chirurgies mineures	0	NA	NA
(45)	29	Veyvondi®	175 épisodes hémorragiques	0	NA	NA
(65)	8	Veyvondi®	5 chirurgies majeures 3 chirurgies mineures	1 épisode chez une femme de 42 ans BMI 24.6, ayant eu une PTH, avec	TV fémorale asymptomatique Découverte sur doppler systématique	158

				prophylaxie par Dabigatran	A J4	
(66)	2	Veyvondi®	2 chirurgies mineures	0	NA	NA

Le risque thrombotique lié au traitement est bien mentionné dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de chacun des concentrés de facteur Willebrand disponibles en France, en tenant compte des particularités de chacun d'entre eux.

Dans tous les cas l'attention du prescripteur est attiré sur la nécessité de contrôler les taux de FVIII:C des patients traités. Il a en effet été rapporté que des taux élevés de FVIII : C >150 UI/dL, indépendamment des taux de Willebrand et du groupe sanguin sont susceptibles d'augmenter le risque de thrombose (67) ; des cas de thrombose ont ainsi été rapportés chez des patients atteints de MW (y compris de type 3), recevant le plus souvent des doses répétées de concentrés en Facteur Willebrand avec un intervalle entre les doses court sur des périodes prolongées. Cette possibilité de majoration du risque thromboembolique par des concentrations élevées de FVIII:C doit être pris en compte quel que soit le concentré et chez tous les patients mais particulièrement les patients âgés, avec cancers ou maladies cardiovasculaires, chez les femmes enceintes ou en post partum. Cependant des patients traités avec des concentrés de VWF/FVIII peuvent avoir des taux supranormaux de FVIII : C ou de VWF sans pour autant développer de manifestations thrombotiques (62).

Ce risque existe cependant et les dernières guidelines internationales conseillent de ne pas dépasser le seuil de 150 UI/dL pour le VWF et le FVIII sur de trop longues périodes de temps (68). La plupart des auteurs s'accordent actuellement à recommander l'utilisation de concentré de VWF avec le contenu le plus faible en FVIII, une surveillance rigoureuse du taux de FVIII : C et à discuter une thromboprophylaxie en fonction du patient et de la chirurgie. La SFAR recommande notamment pour la chirurgie bariatrique ou orthopédique, une prophylaxie antithrombotique à la même posologie que celle recommandée pour un patient non atteint de maladie de Willebrand. Cette thromboprophylaxie fera appel préférentiellement aux héparines de bas poids moléculaire car les anticoagulants oraux directs ne sont pas recommandés dans les maladies hémorragiques constitutionnelles du fait du manque d'expérience à ce jour sur ces molécules dans ce contexte.

Afin d'assurer, la meilleure prise en charge du patient, il apparaît important en amont de la prescription de concentrés de facteurs Willebrand de bien évaluer le risque thromboembolique lié au patient, à la procédure et à la thérapeutique et ainsi au cas par cas choisir le traitement le plus adapté.

Les facteurs de risque thromboemboliques habituellement considérés en période péri-opératoire chez l'adolescent pubère et l'adulte sont :

- 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 oestrogénique

- Déficit neurologique <1 mois (AVC, lésion médullaire)
- Post-partum (2 mois)
- Immobilité, alitement, paralysie des membres inférieurs
- Pathologie médicale aiguë
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Syndrome néphrotique
- Syndrome myéloprolifératif
- Tabac
- Varices
- Cathéter veineux central

Les facteurs de risque liés à la chirurgie (liste non exhaustive de procédures chirurgicales) peuvent être répartis de la façon suivante :

Faible : Arthroscopie, méniscectomie, chirurgie du pied, ablation de matériel d'ostéosynthèse, chirurgie de paroi, varices, appendicectomie, chirurgie de la vésicule biliaire non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale, chirurgie bénigne du sein, chirurgie mammaire à visée esthétique, lifting, coelioscopie diagnostique, coelioscopie opératoire <60 min ...

Elevé : Prothèse totale de hanche, prothèse de genou, fracture du plateau tibial, fracture du col, abdominoplastie, chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, colon, hystérectomie par voie haute, chirurgie du prolapsus, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif, chirurgie bariatrique, néphrectomie, chirurgie ouverte du bas appareil (prostate, vessie, cure d'incontinence), néphrectomie, neurochirurgie intracrânienne, trauma médullaire, durée d'intervention supérieure à 120 minutes.

En fonction de l'ensemble de ces éléments, on déterminera pour chaque patient le traitement le plus approprié en tenant compte également des caractéristiques du concentré en VWF.

Enfin tous les concentrés de facteur Willebrand peuvent être associés à des réactions d'hypersensibilité et de réactions allergiques, plus ou moins sévères (détaillées dans les RCP de chaque concentré). La fréquence de ces complications est faible mais elles doivent être identifiées car leur survenue impose alors chez les patients qui les présentent une préparation adaptée lors des injections ultérieures et une surveillance étroite pour éviter tout accident grave.

En outre ces réactions d'intolérance chez un patient atteint d'une MW de type 3 peuvent être associées au développement d'un allo anticorps anti VWF. En l'absence de terrain allergique et devant un manque d'efficacité du traitement, ces réactions imposent la recherche systématique d'un inhibiteur comme mentionné plus haut.

4.4 Éducation thérapeutique

Selon la définition du rapport de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 1998, de la Haute autorité de santé (HAS) et de l'Institut National pour la Prévention et l'Éducation pour la Santé (INPES 2007) : « L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) a pour objectif

d'aider les patients à acquérir et/ou conserver les compétences nécessaires pour gérer au mieux leur vie quotidienne avec une maladie chronique. L'ETP est un processus permanent, intégré aux soins et centré sur le patient. L'ETP fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du patient.

Les programmes d'ETP comprennent des activités organisées et conçues pour aider les patients à être informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la pathologie.

Le patient devient « acteur de sa maladie ».

Un guide méthodologique sur le site de la HAS propose une démarche éducative en quatre étapes

- Élaborer un diagnostic éducatif. Le diagnostic est indispensable à la connaissance du patient, à l'identification de ses besoins et attentes et à la formulation avec lui des compétences à acquérir ou à mobiliser.
- Définir un programme personnalisé d'éducation thérapeutique du patient. Il s'agit de formuler avec le patient les compétences à acquérir ou à mobiliser au regard de son projet.
- Planifier et mettre en œuvre des ateliers d'éducation thérapeutique du patient collectifs et/ou individuels.
- Evaluer. Au terme du programme, réalisation d'une évaluation individuelle des acquis.

Au sein de la filière MHEMO et en collaboration avec l'Association Française des hémophiles, de la maladie de Willebrand et des pathologies plaquettaires (AFH), le groupe The3P élabore des recommandations visant à aider les équipes éducatives, pour les maladies hémorragiques, de l'ensemble du territoire français. Ce groupe de travail interdisciplinaire se compose de professionnels de santé, de patients et des apparentés. Un référentiel de compétences a été proposé en 2015 pour la MW :

- Comprendre sa maladie (décrire les mécanismes simples de la coagulation, expliquer les anomalies de la coagulation de la maladie de Willebrand et reconnaître le caractère héréditaire de la maladie de Willebrand.
- Adopter des comportements adaptés lors de la survenue de saignements : reconnaître ses propres signes, évaluer le saignement, différencier le saignement grave du saignement pas non grave, construire ses propres procédures, lister et utiliser « les petits moyens »,
- Identifier l'urgence nécessitant d'appeler le Centre de Ressources et de Compétences ou centre de traitement (CRC)
- Savoir quand et comment avoir recours à l'injection intraveineuse de concentrés de facteur Willebrand.
- Apprendre les gestes indispensables de l'autoperfusion du facteur Willebrand en particulier pour les types de maladie de Willebrand sévère et à haut risque hémorragique
- Gérer au mieux les règles (pour les jeunes filles et les femmes) : différencier un saignement gynécologique normal d'un saignement gynécologique pathologique ; quand contacter son gynécologue et sur quels arguments, identifier les moyens thérapeutiques à sa disposition, identifier les médicaments à visée antalgique, couramment utilisés dans les règles et qui aggravent les saignements et prévenir les retentissements des saignements sur la vie quotidienne et sexuelle.
- Informer (expliquer, rassurer son interlocuteur, se faire comprendre et choisir les mots pour le dire
- Diminuer son stress (Argumenter par rapport à ses craintes • Prendre conscience de ses ressources anti-stress • Acquérir une technique d'apaisement • Mettre en pratique une technique d'apaisement
- Affirmer sa vie avec la maladie (exprimer ses besoins, maintenir une activité sociale, concevoir des projets, trouver des soutiens, se réappropriier son corps dans sa globalité, se trouver/découvrir le plaisir de l'activité physique, prendre conscience de son corps et évacuer tensions et stress)

Un programme d'ETP national adapté et spécifique de la MW (week-end ETP Willebrand) a été proposé (3 sessions déjà réalisées).

Une plateforme d'e-Learning, consacrée à tous les types de Maladie de Willebrand, est actuellement en cours de développement (appel à projet DGOS retenu pour le centre de référence maladie de Willebrand-CRMW-2020 et 2021).

L'AFH propose des démarches innovantes d'accompagnement fondées sur la participation active des bénéficiaires leur permettant de renforcer leur autonomie, leurs capacités d'agir et de participer à l'élaboration de leur propre parcours de santé. Ainsi, l'AFH organise, en collaboration avec des professionnels de santé, le programme national ETP Willebrand destiné aux patients avec une maladie de Willebrand sévère. Le patient/parent ressource (PPR) membre de l'Association Française des Hémophiles participe, en tant qu'intervenant aux séances en complémentarité avec de l'équipe éducative. Ces patients ou parents volontaires ont suivi une formation leur permettant de concevoir et d'animer des ateliers en partenariat avec l'équipe soignante. Leur expérience de la vie avec la maladie soutient les participants de nombreuses manières mais aide également les professionnels de santé à adapter les ateliers aux contextes de vie et aux besoins des personnes.

Des ateliers, des réunions, des groupes sont organisés dans les différents centres pour les familles et les personnes vivant avec une maladie hémorragique. L'objectif est d'apporter les savoirs leur permettant d'acquérir ou maintenir les compétences nécessaires à la prise en charge de la maladie. Les sessions d'ETP sont assurées par une équipe éducative multidisciplinaire (formée à l'ETP) qui peut être composée de médecins, infirmières, psychologues, pharmaciens, kinésithérapeutes et patient/parent ressource.

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'accompagnement et de défense des droits de personnes atteintes de maladies hémorragiques rares : hémophilie, MW, pathologies plaquettaires et autres déficits rares de la coagulation. L'AFH organise de nombreuses actions d'information et d'accompagnement éducatif en présentiel et en visioconférence sur l'actualité scientifique, les traitements, la vie avec la maladie ou encore l'activité physique. Tous les deux ans, l'AFH organise un congrès national qui est le plus grand rassemblement international de la communauté francophone regroupant patients et professionnels de santé. Des actions d'accompagnement sont organisées spécifiquement à l'attention des parents de jeunes enfants et des adolescents. En outre, une colonie de vacances est organisée tous les deux ans. Une commission de pairs concernées par la 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 et les personnes concernées par une maladie hémorragique rare, apportant convivialité, échanges d'expériences, actions d'accompagnement et relations intergénérationnelles. De manière complémentaire, La voix des patients est portée par les comités régionaux de l'AFH auprès des instances locales et régionales de santé par des membres de notre communauté agissant en tant que représentant des usagers. Enfin, les comités régionaux de l'AFH 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

- Prévenir et détecter précocement une complication,
- Surveiller l'efficacité et la tolérance au traitement,

- Promouvoir l'adhésion thérapeutique
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de la famille.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme lors de l'évaluation initiale et de la prise en charge thérapeutique interviennent :

- L'équipe multidisciplinaire du CRH, CRC-MHC, CT-MHC : médecin, IDE, pharmacien, biologiste, médecin de médecine physique, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire
- Les professionnels libéraux : médecin traitant, pédiatre, gastroentérologue, gynécologue, ORL, chirurgien dentiste, stomatologue, kinésithérapeute, et infirmier(e) libéral(e)
- des médecins spécialistes,
- Des kinésithérapeutes,
- Des patients et parents ressources lors de stage d'ETP
- Des médecins scolaires,
- Des organismes prestataires de soins à domicile services

L'ensemble de ces intervenants doit fonctionner en réseau.

5.3 Rythme et contenu des consultations

- Rythme des visites

Comme dans l'hémophilie sévère, les patients atteints d'une MW de type 3 sont à haut risque hémorragique et nécessitent un suivi rapproché. Les manifestations hémorragiques, leurs complications éventuelles et la nécessité d'une prophylaxie doivent être évaluées périodiquement (68).

Chez l'enfant, le suivi doit être au minimum assuré par une consultation systématique trimestrielle pendant les 2 premières années suivant le diagnostic . Le suivi peut ensuite être espacé tous les 6 à 12 mois en fonction du phénotype hémorragique. Certaines périodes nécessitent un suivi rapproché notamment à l'âge de la marche, avant les ménarches etc. On veillera particulièrement à dépister les premières hémarthroses et à préserver le capital articulaire comme on le ferait chez un enfant hémophile sévère.

Chez les adultes, le suivi est au moins annuel mais s'adapte à chaque patient.

Les patientes présentant des ménorragies doivent être régulièrement évaluées et traitées pour une carence en fer et/ou une anémie (68). Il est important également d'encadrer les grossesses : une visite est à prévoir idéalement avant un projet de grossesse afin de proposer un conseil génétique sur DPI, DPN (cf 3G), puis pendant la grossesse en orientant ces femmes de préférence vers des maternités de niveau 3 (compte tenu du haut degré de risque hémorragique) et en post partum (cf 6C).

Chez les patients ayant une indication à une prophylaxie à long terme, le suivi est rapproché tous les 3 mois au moment de la mise en place puis peut être espacé.

- Contenu des visites

Les visites au sein du CRC-MHC de rattachement assurent la prise en charge optimale de la pathologie dans son ensemble.

L'examen clinique permet de suivre l'évolution du poids et de la taille / la croissance staturo-pondérale permettant l'adaptation des posologies des traitements (Exacyl, facteur Willebrand, facteur VIII...). La surveillance de la tension artérielle est également importante.

L'appréciation du phénotype hémorragique, au mieux à l'aide d'un score hémorragique, repose en premier lieu sur l'examen clinique et le recueil rétrospectif précis des saignements (nombre, localisation et type de saignements, caractère spontané ou provoqué). Il convient de rechercher des signes d'anémie et de carence ferrique pouvant évoquer un saignement chronique digestif ou gynécologique. En cas d'hémarthroses répétées, il faut identifier une éventuelle articulation cible, des signes d'arthropathie débutante ou installée (hypertrophie synoviale, déformation, trouble de la marche). L'existence de scores (HJHS par exemple détaillé dans le chapitre 5.4.4) permet une standardisation de l'évaluation clinique de l'atteinte articulaire. Des examens d'imagerie (échographie, radiographie standard, IRM) peuvent être envisagés. La recherche de douleurs chroniques est systématique.

L'examen du carnet de suivi permet de connaître le nombre d'évènements hémorragiques ayant nécessité un traitement, le nombre d'injections réalisées et le nombre d'injections par épisode.

On s'assurera de la bonne tolérance des injections, en particulier en début de traitement), car la survenue de réactions allergiques peut être associée au développement d'un allo anticorps anti VWF.

Sur le plan biologique, un bilan ferrique et une numération globulaire recherchent une carence martiale et une anémie ferriprive. Le dépistage d'inhibiteurs anti-VWF et anti-FVIII est nécessaire si des injections de concentrés en VWF ont été faites, surtout en début de traitement ainsi qu'en cas de réactions d'intolérance ou de perte apparente d'efficacité clinique.

De plus, les conséquences des saignements en termes de consommation de soin (hospitalisations, transfusions, supplémentation en fer, traitements antalgiques...) et leur retentissement sur la qualité de vie (absentéisme, impact psychologique et social) doivent être pris en compte.

Cette appréciation globale du phénotype hémorragique permet de poser l'indication éventuelle d'un traitement prophylactique au long cours (68) (cf. 4.3.1.).

Chez les patients recevant un traitement prophylactique, il faut s'assurer de l'adhésion et de la bonne observance par l'examen du carnet de suivi. Une adaptation posologique (nombre d'unités et rythme des injections) doit être envisagée devant la modification du poids, la mauvaise efficacité clinique (persistance de saignements et/ou nécessité d'injections supplémentaires de facteur Willebrand) ou biologique. Le dosage du facteur Willebrand et du facteur VIII permettent d'adapter le protocole de traitement prophylactique en fonction du taux résiduel à interpréter en fonction de la date et de l'heure de la dernière injection ainsi que des éléments de pharmacocinétique (taux de récupération, ½ vie).

L'éducation thérapeutique (ETP) fait partie intégrante du suivi (cf. 4.4.). Les patients doivent savoir reconnaître les situations d'urgences et prendre en charge un saignement mineur (cf. 5.5.). Il faut s'assurer qu'ils détiennent une carte à jour mentionnant leur pathologie et les coordonnées de leur centre. Pour l'école, un projet d'accueil individualisé (PAI) précisant ces modalités de prise en charge facilite l'accueil des enfants et la pratique sportive.

Dans le cadre de l'ETP, les patients en auto traitement ou les parents qui réalisent les injections intra-veineuses doivent être évalués régulièrement. L'IDE du centre contrôle la bonne préparation, le respect des mesures d'asepsie et la réalisation du geste technique. Si les injections sont réalisées sur une chambre implantable, la surveillance du dispositif est également systématique afin de dépister d'éventuelles complications (infection, hématome, thrombose, obstruction ou extravasation).

Lors de ces consultations, les informations sur le mode de vie des patients sont actualisées : scolarité / études, profession, loisirs et activité physique régulière. Ceci permet d'évaluer l'impact de la pathologie au quotidien et les risques hémorragiques liés aux types d'activités professionnelles ou de loisir (cf. 4.4.).

La couverture vaccinale des patients doit être complète incluant la vaccination contre le VHA et le VHB (69).

Il est important d'interroger les patients sur d'éventuelles nouvelles comorbidités et traitements réguliers qui pourraient modifier la prise en charge (cf. 6.2.).

C'est également l'occasion de vérifier la bonne coordination de la prise en charge multidisciplinaire : IDE à domicile, médecin traitant, gynécologue, gastroentérologue, dentiste, pharmacie centrale, kinésithérapeute... Il est important de proposer un suivi psychologique pour ces patients atteints de pathologies chroniques et leurs proches.

Les patients reçoivent à l'occasion de ces consultations de suivi une information sur les nouveautés scientifiques et thérapeutiques et les études cliniques en cours.

Enfin, le suivi épidémiologique des patients est primordial. L'inclusion dans le CRMW et les registres institutionnels (par exemple : FranceCoag, BAMARA...) doit être systématiquement proposée et accompagnée d'une information sur l'utilisation des données personnelles.

5.4 Accidents hémorragiques et complications

5.4.1 Ménorragies

► Généralités

Les patientes atteintes d'une MW de type 3 sont exposées à un risque de ménorragies, avec une fréquence rapportée de 61 à 81%, similaire à celle rapportée dans les autres formes de MW mais elles présentent plus souvent que les autres des ménorragies sévères (nécessitant le recours à une transfusion de CGR, à un traitement par concentré de FVIII/VWF, à un traitement hormonal induisant une aménorrhée thérapeutique et parfois même le recours à une hystérectomie à visée hémostatique) (70). Il s'agit du second symptôme hémorragique le plus fréquemment rapporté après les épistaxis (2). Ce risque peut varier au cours de la vie génitale. La prise en charge multidisciplinaire de ce risque de ménorragie est primordiale car il impacte la qualité de vie de ces femmes et nécessite souvent la mise en place d'un traitement hormonal susceptible d'avoir un effet contraceptif (71).

Le retentissement des ménorragies sur la vie sociale (scolaire, professionnelle ou sportive) et le risque d'anémie microcytaire ferriprive doivent être systématiquement recherchés et pris en considération. La quantification objective de ces saignements reste néanmoins difficile en pratique clinique. Elle repose sur la mesure de la concentration en hémoglobine et de la ferritinémie, mais aussi sur l'utilisation d'un pictogramme menstruel qui permet d'établir un score quantitatif (score de Higham modifié) qui pourra aussi être utile pour le suivi thérapeutique (72). 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 (ibuprofène, flurbiprofène, acide méfénamique, naproxène, diclofenac...), ou l'aspirine à dose de 500 à 1000 mg par prise sont contre-indiqués car ils entraînent une thrombopathie iatrogène et renforcent le risque hémorragique. De même, la prescription de certains antidépresseurs ou la prise de certains traitements de phytothérapie et compléments alimentaires pouvant aussi aggraver les signes hémorragiques doivent être recherchés à l'interrogatoire (73).

► Prise en charge thérapeutique

Après avoir éliminé une cause gynécologique par la réalisation d'une échographie pelvienne en 1^{ère} intention, la prise en charge des ménorragies chez ces patientes s'effectue de façon progressive nécessitant une collaboration avec le pédiatre, le gynécologue, le spécialiste de l'hémostase et 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 chez lesquelles les premiers traitements ont échoué ou ne sont pas indiqués comme par exemple les traitements hormonaux en cas de désir de grossesse.

En cas d'antécédents personnels ou familiaux (au 1^{er} degré chez apparentés de moins de 50 ans) d'accidents thrombo-emboliques veineux ou thrombotiques artériels, l'utilisation des progestatifs purs quelle que soit leur forme (implant sous-cutané à l'étonogestrel, pilules (lévonorgestrel, désogestrel ou drospirénone), dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) peut être proposé. En cas d'intolérance aux contraceptions progestatives cités ci-dessus, l'acétate de chlormadinone ou l'acétate de nomégestrol à dose antigonadotrope pourront être proposés, en respectant les recommandations en vigueur établies récemment par l'ANSM concernant le dépistage des méningiomes.

Dans tous les cas, il est essentiel de dépister une éventuelle carence martiale afin de proposer une supplémentation per os (68).

Le traitement de 1^{ère} intention repose sur la prescription d'acide tranexamique (70,72,74) à la dose de 1g x 3 /jour (ou à la dose de 20 mg/kg/jour en 2 prises chez la toute jeune fille) dès le 1^{er} jour des règles pendant les premiers jours, au minimum 3 jours. 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 (72,75–77). Il peut également être prescrit en association à un traitement hormonal.

Le recours au traitement œstroprogestatif sous forme de contraceptifs oraux combinés (COC) (70,72,74,78–80): en l'absence de contre-indication doit être proposé aux jeunes filles dès l'apparition des ménarches (75) 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 tandis que le progestatif inhibe la prolifération de l'endomètre (68). Une association classique EE-lévonorgestrel ou EE-norgestimate peut être mise en route dans un premier temps car la balance bénéfico-risque vis-à-vis du risque vasculaire semble plus favorable en comparaison aux autres associations oestroprogestatives. La prise discontinue (21 jours sur 28) n'est en pratique pas toujours suffisante pour contrôler les ménorragies et une prise en continu peut permettre l'obtention d'une aménorrhée thérapeutique dans cette situation clinique particulière. En cas d'échec de ces COC, il peut être intéressant d'augmenter la dose d'EE et/ou de changer de type de progestatifs ou d'envisager une voie extra-orale (patch transdermique ou anneau vaginal) (81). Certaines associations ont ainsi leur intérêt afin de contrôler ces ménorragies : l'association de COC contenant comme progestatif, le dienogest, (progestatif dont l'index utéro-tropique est nettement plus élevé que celui des autres progestatifs) (82), peut être une bonne alternative dans la prise en charge des ménorragies chez les patientes n'ayant pas de souhait de grossesse. Une COC quadriphasique contenant valérate d'estradiol et dienogest est particulièrement intéressante. En effet, plusieurs études randomisées contrôlées par placebo ont démontré que cette association est un traitement efficace des saignements menstruels abondants avec une réduction de la perte sanguine menstruelle médiane de près de 90% après 6 mois de traitement. À ce jour, elle est le seul contraceptif oral approuvé pour cette indication (83).

Il n'y a par contre pas d'intérêt à modifier le dosage des progestatifs ou à utiliser une formulation multiphasique d'emblée pour améliorer la tolérance endométriale de la contraception oestroprogestative.

– Les traitements progestatifs :

- Les progestatifs à faible dose (pilule microprogestative au lévonorgestrel ou au desogestrel ou pilule progestative à la drospirénone) ne sont pas introduits en première intention du fait du risque de métrorragie associé (près d'un tiers des utilisatrices).
- Les traitements progestatifs utilisés à forte dose pour un effet antigonadotrope plus puissant (hors AMM pour la contraception) diminuent (comme la pilule oestroprogestative), les ménorragies, et assurent pour certains une contraception efficace (prescrit au minimum 21/28 jours, voire en continu) et trouvent leur intérêt en particulier en cas de contre-indication vasculaire aux contraceptions oestroprogestatives. Ainsi, l'acétate de chlormadinone (à la dose de 10 mg par jour, 21 jours sur 28 ou en continu) ou l'acétate de nomégestrol (à la dose de 5 mg par jour, 21 jours sur 28 ou en continu) peuvent être une bonne solution. Cependant, l'utilisation prolongée de ces macroprogestatifs semble associée à un sur-risque de méningiome, qui est très faible en valeur absolue chez les femmes de moins de 50 ans mais qui nécessite néanmoins des précautions particulières lors de la primo-prescription et du renouvellement de ces molécules (Comité Scientifique Temporaire « Consultation publique sur les traitements Lutényl, Lutéran et leurs génériques et le risque de méningiome » ANSM ;). Une information de la patiente est donc nécessaire, ainsi que la réalisation d'une IRM cérébrale à 1 an de traitement ou au moindre symptôme évocateur ainsi qu'à l'initiation du traitement en cas de facteur de risque identifié de méningiome (antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2) (Recommandation d'utilisation Lutényl®/ Lutéran® ANSM 2021). Cet examen sera renouvelé au bout de 5 ans de traitement, puis tous les 2 ans au-delà. Le prescripteur doit remettre aux patientes concernées une fiche d'information ainsi qu'une attestation annuelle d'information (indispensable pour la délivrance).
- Un autre progestatif, le dienogest, peut être une alternative à envisager en cas de contre indications aux COC. Ce progestatif a l'AMM dans le cadre de l'endométriose, il sera donc prescrit hors AMM dans le cadre des ménorragies mais peut s'avérer être utile par son effet endométrial marqué (82). Actuellement il n'existe pas de données spécifiques concernant l'utilisation prolongée de ce progestatif et un éventuel sur-risque de méningiome. Cependant, l'aménorrhée n'est obtenue que dans environ 45% des cas à 1 an de traitement et la présence de spotting est fréquente surtout les premiers mois d'initiation du traitement (84).
- L'implant sous-cutané à l'étonogestrel (progestatif) entraîne une aménorrhée chez environ 30-40% des utilisatrices, mais le risque de métrorragie chez environ 30% des patientes et les complications à type d'ecchymoses lors de la pose et du retrait en limitent en pratique les indications chez des patientes atteintes de MW de type 3.

– Les dispositifs intra utérins (DIU) : les DIU au cuivre sont fortement déconseillés car ils majorent considérablement les ménorragies dans le cas particulier des MW. Les DIU au progestatif (levonorgestrel) sont plus adaptés aux patientes ayant une maladie hémorragique (14,72,76,79) : ils ne suppriment pas le cycle ovulatoire (dans la plupart des cas) mais ils diminuent la croissance de l'endomètre induite par les oestrogènes. Ils peuvent entraîner des métrorragies dans les mois qui suivent la pose mais induisent secondairement, dans la majorité des cas, l'aménorrhée souhaitée, ou au moins une diminution du flux. Leur pose nécessite l'administration d'un traitement substitutif par facteur Willebrand au préalable (85). Un dosage du DIU à 52mg ou 19,5mg est à privilégier car il donne des taux d'aménorrhée supérieure au dosage à 13,5 mg en population générale (HAS, commission de la transparence du 13 décembre 2017). Par extrapolation, les dosages à 52 mg et 19,5 mg seront plus adaptés aux patientes atteintes de troubles de la coagulation. L'expulsion du DIU pourrait survenir un peu plus fréquemment chez les femmes atteintes de troubles de la coagulation, probablement en raison d'une augmentation des saignements menstruels au cours des premières règles suivant l'insertion (86,87). Cette donnée mérite néanmoins d'être confirmée sur de plus vastes études. Une information précise en ce sens doit être délivrée aux patientes. De plus, dans l'état actuel des connaissances, un contrôle clinique (présence

des fils) et/ou une échographie pelvienne peuvent être recommandées chez ces patientes dans les suites des premières règles suivant la pose.

Ces traitements hormonaux, peuvent avoir, chez certaines patientes, d'autres bénéfices tels que le traitement des dysménorrhées, de l'endométriose ou des troubles du cycle, acné, hirsutisme...symptômes également retrouvés dans le syndrome des ovaires micropolykystiques (68).

– Les traitements plus radicaux tels que la thermocoagulation, ou l'ablation de l'endomètre (72,78,79) ne seront proposés qu'aux femmes ne souhaitant plus ou pas 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 (72). 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 (72,78,79). 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, 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. Les ménorragies sont la cause de l'introduction d'une prophylaxie chez 5% des patientes concernées, sans modification notable du nombre de saignements (4% chez les type 3 avant l'introduction de la prophylaxie, contre 3% après), reflétant la mise en œuvre de traitements non spécifiques majoritairement efficaces chez ces patientes (87,88).

Une information sur les différents traitements doit être anticipée avant la survenue des premières 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.

5.4.2 Hémorragies digestives et angiodysplasies

Les hémorragies digestives peuvent se manifester par une carence martiale, des signes d'anémie chronique isolée, voire 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. La particularité liée à la MW de type 3 repose sur la nécessité d'un traitement spécifique par concentrés de VWF afin de traiter de façon adaptée ces épisodes hémorragiques et de prévenir les risques hémorragiques liés aux procédures d'explorations digestives, notamment endoscopiques. Dans certaines situations, un traitement au long cours peut s'avérer nécessaire afin de diminuer le risque de récives.

► Présentation clinique

Les patients atteints de MW de type 3 présentent des hémorragies digestives dans 24% des cas chez les hommes, et 29% chez les femmes (2). Ces hémorragies digestives peuvent révéler des pathologies variées, similaires à celles retrouvées dans la population générale en terme de fréquence (pathologies tumorales, ulcères hémorragiques, hémorragies diverticulaires...). Elles peuvent également révéler la présence d'angiodysplasies digestives, qui constituent une entité à part dans la MW notamment de type 3 en raison de leur fréquence élevée (89).

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 angiomeuse 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 (90).

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 10 (91). Cette étude retrouvait une fréquence plus élevée d'angiodysplasies dans la MW de type 3 que dans les types 1 et 2 de MW. En l'absence de disponibilité de l'examen par vidéocapsule en 1993, il est vraisemblable que la prévalence réelle des angiodysplasies digestives chez les patients atteints de MW de type 3 soit plus élevée.

Tableau 10 : 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)

Une étude rétrospective réalisée 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) confirme la fréquence élevée d'hémorragies digestives et d'angiodysplasies dans la MW de type 3 par rapport aux autres formes (92). Cette dernière 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 de ces patients présentaient une MW de type 3 (37,7%).

Bien que les angiodysplasies surviennent le plus souvent chez des patients de plus de 40 ans, de rares cas ont également été décrits chez des enfants atteints de MW de type 3 (93). Les lésions sont plus volontiers localisées sur le caecum et le côlon ascendant, mais peuvent également être retrouvées sur l'ensemble du côlon, l'intestin grêle ou l'estomac. Des hospitalisations prolongées sont parfois nécessaires ainsi que le recours aux transfusions, et à un traitement substitutif prolongé, 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.

La physiopathologie des angiodysplasies demeure mal comprise. Des travaux récents issus de modèles murins supportent l'hypothèse d'un rôle régulateur du VWF dans l'angiogenèse (94). La prédisposition aux angiodysplasies digestives chez les patients atteints de MW serait ainsi due à une dérégulation de l'angiogenèse qui serait plus prononcée dans la MW

de type 3 en raison d'un caractère complet du déficit en FV portant à la fois sur le compartiment plasmatique et le compartiment intra-endothélial.

Enfin, chez les patients atteints de MW de type 3, 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, cela d'autant plus qu'ils peuvent poser à l'imagerie un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome digestif.

► **Prise en charge initiale**

La prise en charge d'une hémorragie digestive chez un patient atteint de MW de type 3 nécessite un traitement à visée hémostatique reposant sur l'emploi de concentré de VWF, en association avec un support transfusionnel et la prise en charge étiologique du saignement. Ce traitement permet également d'encadrer l'exploration endoscopique digestive à visée étiologique et parfois thérapeutique. Chez un patient atteint de MW de type 3, la mise en place de ce traitement par concentré de VWF (\pm FVIII) doit se faire systématiquement en concertation avec le centre spécialisé où le patient est habituellement suivi et doit être débuté avant même le bilan endoscopique ou biologique. Il a comme objectif d'obtenir une correction immédiate non seulement du déficit en VWF mais également du déficit en FVIII présent dans la MW de type 3. Ce traitement substitutif par concentrés de VWF pourra être prolongé 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 administré pendant 8 à 10 jours (72).

► **Explorations digestives**

Les investigations endoscopiques à visée étiologique et/ou thérapeutique dépendent de la présentation clinique et de la sévérité du saignement digestif. Elles nécessitent (hormis la vidéocapsule) d'être encadrées par un traitement par concentrés en VWF. Le bilan endoscopique standard (fibroscopie œsogastroduodénale et iléocoloscopie) est réalisé de façon systématique après un premier épisode d'hémorragie digestive. Dans un contexte d'urgence hémorragique, certaines lésions peuvent être d'identification difficile lors de la coloscopie initiale, du fait de l'hémorragie active et d'une préparation non optimale des patients, ce qui peut nécessiter 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, leur 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 inexpliqué (93). 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 parfois 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 médo-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 inexpliquée 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 (95,96).

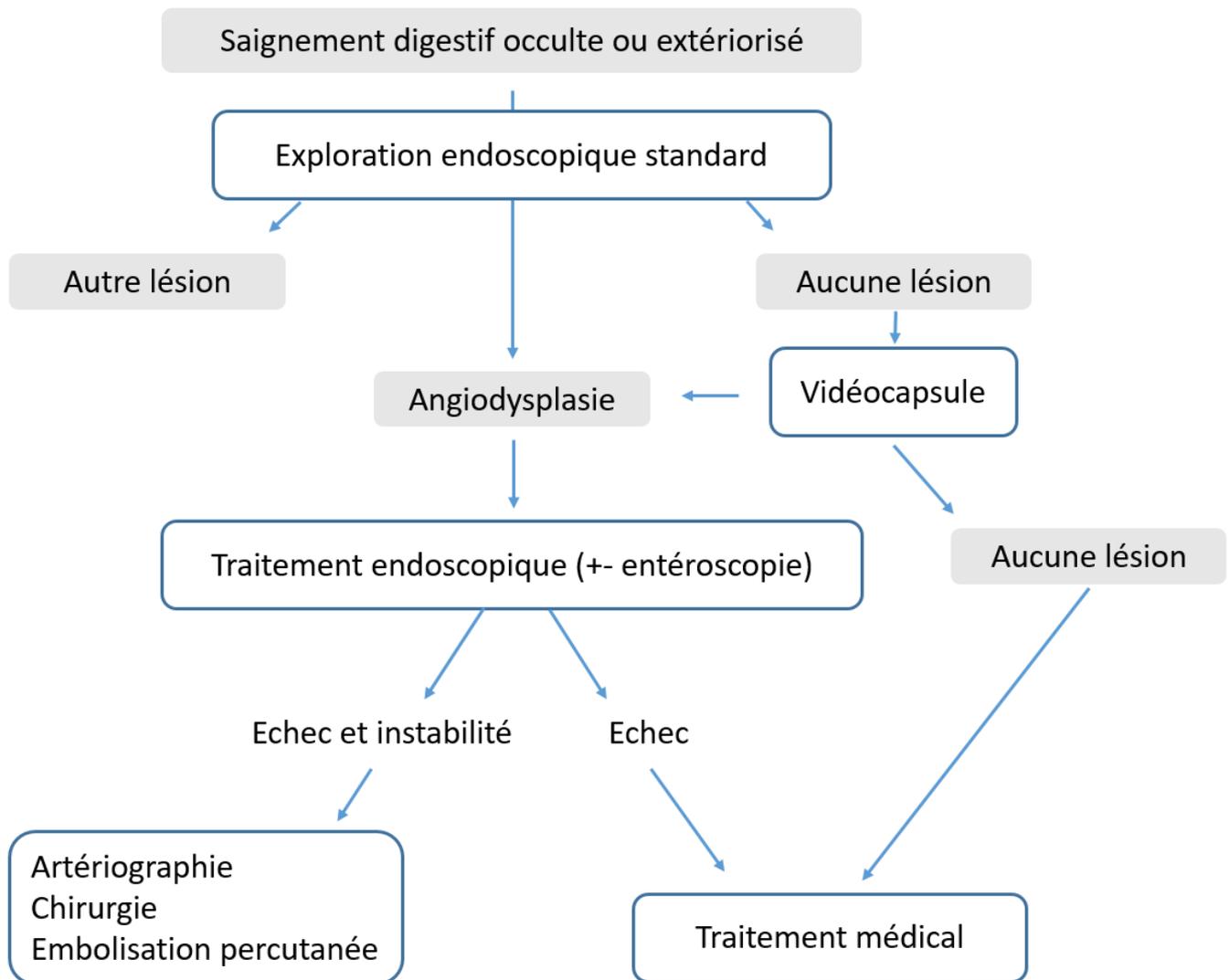


Figure 1 : Hiérarchisation des explorations digestives devant un saignement occulte ou extériorisé

Parfois, malgré l'extériorisation de l'hémorragie et une exploration endoscopique exhaustive, le bilan étiologique reste négatif. Ces hémorragies occultes peuvent alors nécessiter la mise en œuvre d'un traitement prophylactique, voire de traitements complémentaires.

► Encadrement des explorations digestives

Les modalités de prévention du risque hémorragique diffèrent selon le type d'acte endoscopique envisagé. Les principaux actes endoscopiques sont classés dans les recommandations européennes de l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy

(ESGE) en fonction de leur risque hémorragique dans le tableau 11 (97). Dans le cas particulier de la MW3, tous les actes endoscopiques sont au même niveau de risque hémorragique per procédure, et la classification ci-dessous peut aider à évaluer la durée du traitement.

Tableau 11 : 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 11), et des éventuelles pathologies intercurrentes. L'expérience acquise chez les patients recevant des traitements antithrombotiques et d'une série de patients hémophiles (98) incitent à envisager un traitement par concentrés de VWF d'une durée minimale 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 indiqué précédemment le traitement est parfois prolongé dans les suites de l'endoscopie ou repris quelques jours plus tard en cas d'hémorragie secondaire à une chute d'escarres. Une attention particulière doit être portée par l'endoscopiste pour prévenir au maximum le risque d'hémorragie secondaire par l'utilisation de dispositifs hémostatiques mécaniques (clips) ou chimiques (gel, poudre).

► Particularités du traitement au long cours

La répétition d'hémorragies digestives inexpliquées et/ou récidivantes chez un patient atteint de MW de type 3 peut conduire à introduire ou intensifier un traitement substitutif au long cours par concentrés de VWF (prophylaxie). La plupart des patients atteints de MW de type 3 relèvent d'une prophylaxie au long cours instituée dès l'enfance lors de l'apparition des premières hémarthroses afin de prévenir l'apparition d'une arthropathie semblable à celle observée chez les patients hémophiles. Cependant, la prophylaxie par concentrés de VWF s'avère moins efficace dans la prévention des hémorragies digestives que dans celle des hémarthroses (88). Dans l'indication « hémorragie digestive », la prophylaxie nécessite ainsi souvent des posologies plus élevées et un rythme d'injection plus soutenu (tous les 2 à 3 jours) de concentrés de VWF. Chez les patients atteints de MW de type 3 déjà en prophylaxie, une intensification du traitement est donc souvent nécessaire.

La qualité et l'exhaustivité du bilan endoscopique doivent être revues avec le gastroentérologue en charge du malade avant l'introduction ou l'intensification d'une prophylaxie. Il s'agit d'un traitement lourd et contraignant, pouvant nécessiter la pose d'une chambre implantable.

Malgré ces mesures certains patients peuvent continuer à présenter des hémorragies digestives réfractaires (87,99) notamment en cas d'angiodyplasies inaccessibles à un traitement endoscopique local (93).

Des études de cas et de petites séries rapportent des données concernant l'efficacité et la sécurité dans la MW de l'utilisation de diverses molécules antiangiogéniques dont l'octréotide, la thalidomide, le lénalidomide (dont 3 cas de MW de type 3), l'atorvastatine à fortes doses, le Danazol, le Tamoxifène (dont 2 cas de MW de type 3), voire le Facteur VII activé recombinant (100). Etant donné le faible niveau de preuve de ces données et le caractère hors AMM de cette prescription, le recours à un traitement antiangiogénique n'est donc envisagé qu'en dernière intention, au cas par cas, en concertation avec le patient et de façon pluridisciplinaire (99).

La présence de multimères de très haut poids moléculaire dans le vonicog alpha (101) est une caractéristique pouvant suggérer en théorie une meilleure efficacité de ce produit que les concentrés de VWF d'origine plasmatique dans la prévention des hémorragies digestives. Il n'existe cependant pas encore de données concernant la supériorité du vonicog alpha dans cette indication.

5.4.3 Epistaxis sévères

Les épistaxis sont les manifestations hémorragiques les plus fréquentes dans la MW de type 3 avant les ménorragies chez la femme (2). Elles peuvent être uni ou bilatérales.

Dans la population générale, 30% des enfants de moins de 5 ans peuvent présenter des épistaxis, 56% entre 6 et 10 ans, et 64% des enfants de 11 à 15 ans. Dans cette population, les épistaxis spontanées sont inhabituelles avant l'âge de deux ans et disparaissent en règle générale à la puberté. (102)

En cas de MW de type 3, les épistaxis sont rapportées pendant l'enfance chez 77% des enfants. Cette atteinte muqueuse dans la MW type 3 est nettement plus fréquente qu'en cas d'hémophilie A sévère par exemple (20% des enfants hémophiles A sévères dans l'étude iranienne). (3)

La survenue de ces épistaxis peut nécessiter la mise en place ou l'intensification d'une prophylaxie par concentrés de facteur Willebrand. (103)

5.4.3.a Evaluation de la gravité

L'épistaxis sévère chez un patient atteint de MW type 3 est une véritable urgence qui peut nécessiter une consultation aux urgences et, parfois, l'hospitalisation du patient notamment en cas de choc hémorragique.

Recherche de signes cliniques de gravité

L'état hémodynamique du patient doit être immédiatement évalué à la recherche d'un choc hémorragique (fréquence cardiaque, tension artérielle, temps de recoloration cutanée chez l'enfant). Le syndrome anémique clinique doit lui aussi être recherché (tachycardie, souffle systolique, dyspnée, pâleur, vertiges)

Recherche de signes biologiques de gravité

Les épistaxis abondantes ou répétées peuvent conduire à une anémie ou une carence martiale. Une NFS et une ferritinémie doivent être systématiquement effectuées.

Le bilan biologique du retentissement hémorragique (NFS avec réticulocytes, ferritinémie) et un bilan pré-transfusionnel (Groupage sanguin : ABO, Rhésus et Kell au minimum et une RAI) sont indispensables (Grade C).

5.4.3.b Traitement de l'épistaxis à la phase aigue

Le traitement à la phase aiguë repose sur quatre axes parallèles : la correction d'un éventuel choc hémorragique, la correction de l'hémostase, le traitement spécifique ORL et la prévention des récives.

- **Correction de l'état hémodynamique**

Il faut envisager une transfusion de concentrés de globules rouges en cas d'anémie mal tolérée ou chez le patient vasculaire (confère Recommandation de Bonne Pratique HAS « Transfusion de concentrés de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives »)

- **Correction de l'hémostase**

Le traitement par concentrés de VWF+/-FVIII doit être mis en place sans attendre afin de corriger l'hémostase. Tous les gestes invasifs détaillés ci-dessous (tamponnement, embolisation, chirurgie) doivent être précédés d'une correction de l'hémostase par traitement substitutif, cette correction intervenant dès le début de la prise en charge. Le traitement des accidents hémorragiques est détaillé dans le chapitre « 4.C.1 Outils thérapeutiques et prophylaxie ».

Un traitement adjuvant par acide tranexamique est à proposer de manière systématique (en l'absence de contre-indication. 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.

- **Traitement local ORL**

Le patient doit dès la survenue de l'épistaxis effectuer un mouchage doux afin d'évacuer les caillots, maintenir une position assise avec la tête légèrement penchée en avant, et réaliser une compression antérieure des deux narines, bidigitale avec le pouce et l'index d'une durée de 20 minutes.

Trainements d'appoint :

La pommade H.E.C® peut être utilisée pour le traitement local d'appoint des épistaxis 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. Elle peut également être utilisée en prévention des récives.

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. La mèche peut rester en place minimum 30 minutes jusqu'à 24 heures.

Les éponges hémostatiques à base de gélatine d'origine porcine (Bloxang®), stériles et résorbable, se délitent en 2 à 3 jours. Le Bloxang® ne doit pas être utilisé en cas d'allergie connue à la gélatine de porc. Une vigilance médicale est nécessaire avant son utilisation chez les nourrissons et les patients présentant des troubles de la conscience.

Tamponnements :

En cas de persistance de l'épistaxis malgré ces mesures de première intention, il faut rapidement mettre en place un tamponnement antérieur, préférentiellement avec une mèche résorbable (Surgicel®), ou le cas échéant, un système de méchage en gel (RapidRhino®) afin d'éviter une reprise du saignement au retrait du tamponnement non résorbable.

Les produits résorbables peuvent être des mèches hémostatiques résorbables à base de cellulose régénérée oxydée (Surgicel®), des éponges en polyuréthane synthétique (Nasopore®) et des colles hémostatiques.

Il est recommandé d'effectuer une anesthésie locale de contact, par spray nasal avec vasoconstriction (ex. Xylocaïne Naphazoliné® 5%), en tenant compte de l'âge en l'absence de contre-indication avant la réalisation de gestes nasaux à visée diagnostique et thérapeutique en cas de saignement persistant (recommandations SFORL).

Les colles de fibrine peuvent être proposées, en alternative au méchage. Elles auraient un excellent pouvoir hémostatique et n'exposent pas au risque de récurrence du saignement lors du déméchage (104)

Les colles à base de gélatine seraient aussi efficaces en cas de coagulopathie et d'échec du tamponnement (105)

Il est néanmoins prudent d'éviter les produits résorbables et la colle chez le jeune enfant, compte tenu du risque potentiel de migration postérieure et d'inhalation.

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. Au décours, les ballonnets sont progressivement dégonflés.

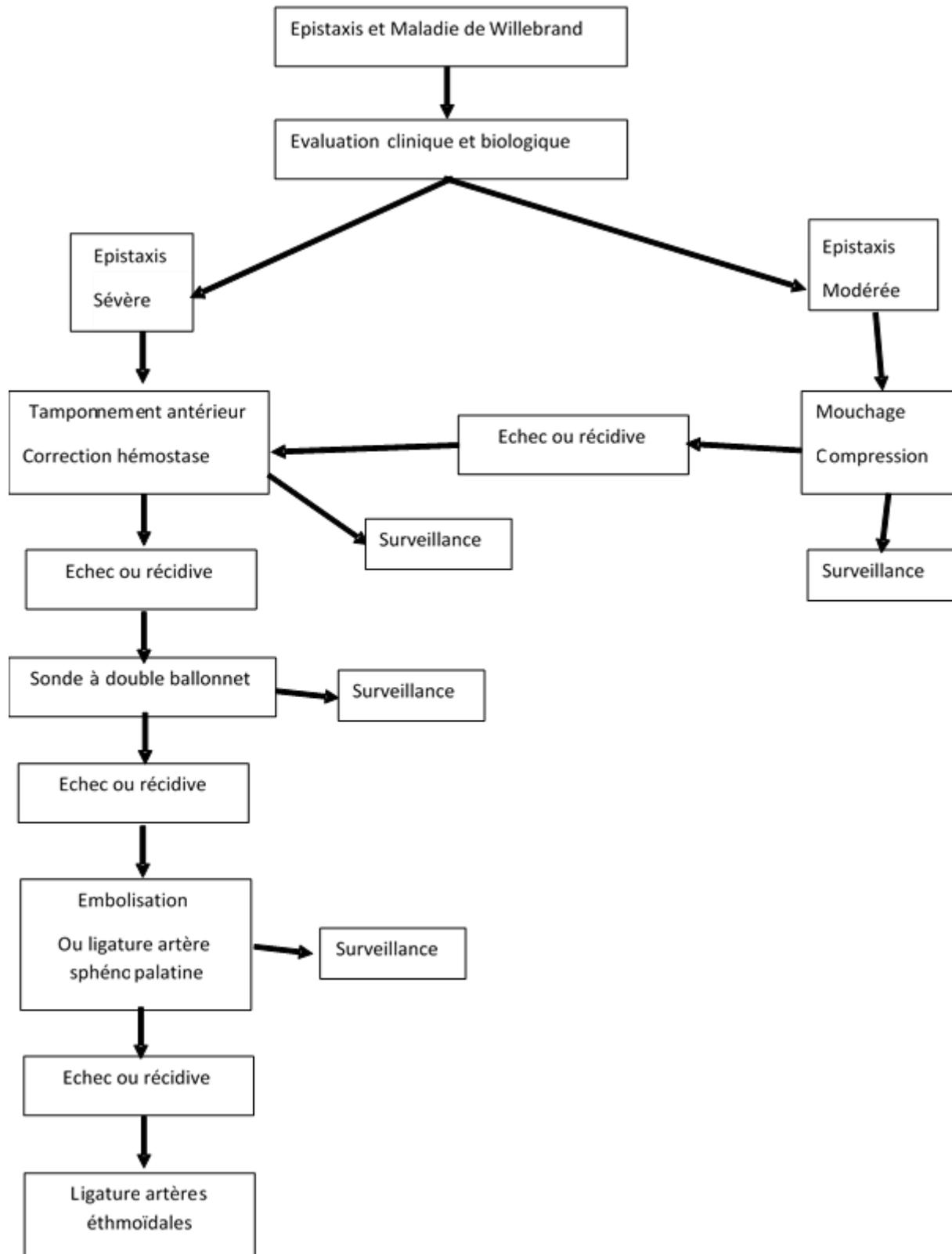
Embolisation :

En cas d'échec, de récurrence hémorragique au dégonflage des ballonnets, et malgré une correction de l'hémostase, le recours à l'embolisation artérielle est à envisager. Il est recommandé que l'embolisation artérielle (artère sphéno-palatine) soit effectuée par un neuroradiologue expérimenté (Arrêté du 15 mars 2010) disposant d'un plateau technique dédié (Décret 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.

En cas d'impossibilité de réalisation de l'embolisation, un abord chirurgical des artères sphéno-palatines se fera par voie endoscopique endonasale.

En cas d'épistaxis sévère persistante malgré l'embolisation et la correction de l'hémostase, ou d'échec de ligature des artères sphéno-palatines, une prise en charge chirurgicale complémentaire peut-être nécessaire. L'abord des artères ethmoïdales est réalisé par voie canthale interne.

Algorithme de prise en charge des épistaxis de la Société Française d'Otorhinolaryngologie (SFORL) adapté à la maladie de Willebrand, issu des recommandations de bonne pratique de 2016 (106)



- **Prévention des récurrences par traitement d'une cause locale**

La prévention des récurrences repose sur une bonne humidification de l'air ambiant, sur l'utilisation de pulvérisateurs nasaux à base de sel et l'application de gel de vaseline ou de solution huileuse (Gelositin®) ou autre topique cicatrisant sur la muqueuse nasale.

Le traitement des pathologies associées (rhinite allergique, hypertension) est à mettre en place ou à adapter.

Une cautérisation de la tache vasculaire peut être réalisée à distance d'un épisode d'épistaxis aiguë.

5.4.3.c Instauration d'une prophylaxie pour épistaxis sévères

La survenue d'épistaxis sévères chez les patients atteints de MW de type 3 peut nécessiter la mise en route d'une prophylaxie (CF chapitre « 4.C.1 Outils thérapeutiques et prophylaxie ») ou son intensification.

Dans une étude américaine, parmi 11 patients atteints de MW sévère (dont 5 Willebrand type 3), l'épistaxis était la raison de l'introduction de la prophylaxie dans 6/11 cas, dont 2/5 parmi les patients atteints de MW de type 3. (103)

Un schéma progressif de prophylaxie était alors détaillé comme suit :

- Palier 1 : 50 ui/kg de facteur Willebrand une fois par semaine, avec passage au palier 2 en cas d'événement suivant : persistance d'épistaxis nécessitant une supplémentation martiale, une transfusion, un tamponnement ou une hospitalisation malgré le palier 1

- Palier 2 : 50 ui/kg de facteur Willebrand deux fois par semaine, avec passage au palier 3 en cas d'événement suivant : persistance d'épistaxis nécessitant une supplémentation martiale, une transfusion, un tamponnement ou une hospitalisation malgré le palier 2

- Palier 3 : 50 ui/kg de facteur Willebrand trois fois par semaine

5.4.4 Hémarthroses et arthropathies

► Généralités

Dans la MW de type 3 le taux de FVIII est très diminué, le plus souvent < 10 IU/dL. Par analogie aux patients atteints d'hémophilie A, une des conséquences potentielles est donc l'apparition de saignements profonds notamment articulaires ou hémarthroses. Selon la sévérité de ce déficit en FVIII et de manière similaire à l'hémophilie A, il existe ainsi un risque de développement d'une arthropathie chronique liée à la répétition des hémarthroses.

Hémarthrose

Il s'agit d'un épanchement de sang dans une cavité articulaire. Elle peut apparaître dans les suites d'une activité physique soutenue, d'un traumatisme ou de manière spontanée. Elle se caractérise par un gonflement de l'articulation qui devient chaude, douloureuse, s'accompagnant d'une limitation des amplitudes de mouvement et d'une impotence fonctionnelle souvent majeure. Elle survient essentiellement sur les articulations des chevilles, genoux et coudes mais peut également atteindre d'autres articulations ayant une membrane synoviale (hanches, épaules, etc ...)

o Dans le cadre de l'hémophilie A sévère (taux de FVIII < 1 UI/dL) ou modérée (taux de FVIII entre 1 et 5 UI/dL), les hémarthroses représentent plus des deux tiers des épisodes hémorragiques. Elles sont récidivantes chez la majorité des patients avec une hémophilie modérée et la quasi-totalité des patients avec une hémophilie sévère.

o Dans le cadre des patients avec une MW de type 3, les hémarthroses sont la deuxième cause de saignement chez l'homme, la quatrième cause chez la femme et sont plus de 5 fois plus fréquentes qu'en cas de MW de type 1 (2).

Arthropathie

Il s'agit de la conséquence des épisodes d'hémarthrose à répétition notamment pour les articulations cibles définies par au moins 3 saignements spontanés sur une période de 6 mois consécutifs. Les globules rouges présents de manière répétée au sein de la cavité articulaire libèrent, après hémolyse, de l'hémosidérine qui sera captée par les synoviocytes et les macrophages, entraînant une prolifération de la synoviale et une synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Une hypertrophie de cette membrane synoviale apparaît progressivement. Dans les suites de ce processus, apparaissent des lésions irréversibles du cartilage puis des remaniements de l'os sous chondral à type de géodes, d'ostéophytes et de remodelage épiphysaire. La destruction de l'articulation qui en découle est source de limitation de la mobilité articulaire, de douleurs chroniques invalidantes et de déformations mais aussi de rétractions tendineuses et d'amyotrophie sus et sous-jacente impactant l'autonomie.

- o Dans l'hémophilie A sévère, en l'absence d'une prophylaxie instaurée précocement, l'incidence de l'arthropathie est supérieure à 50 % des patients et touchent majoritairement plusieurs articulations simultanément. Les scores articulaires cliniques et les scores radiologiques sont élevés et les signes d'arthropathie peuvent apparaître de manière précoce.

- o Dans le cadre de la MW de type 3, la fréquence de l'arthropathie est de l'ordre de 30 à 40 % et se rapproche de celle des patients porteurs d'une hémophilie A modérée mais elle est probablement sous-estimée (107). Elles touchent en général une à deux articulations pour un même patient. Les scores cliniques et radiologiques sont en général moins élevés que chez les patients hémophiles A sévères mais comparables à l'hémophilie A modérée (107–110).

- o En termes d'impact sur la qualité de vie des patients, les patients avec une MW de type 3 et une arthropathie chronique ont une altération importante de leur qualité de vie dans plus de deux tiers des cas, similaire à une population de patients hémophiles A sévères.

► Traitements et prévention

Traitements

- o De l'hémarthrose : Le traitement repose sur l'administration de VWF (40 – 80 UI/kg), associé à du FVIII (20-40 UI/kg) pour la première injection. Les injections de VWF (avec ou sans FVIII) peuvent ensuite être répétées de manière journalière ou par 48 heures en fonction de l'évolution de l'épisode hémorragique.

- o Prophylaxie : elle doit être proposée en cas d'hémarthroses répétées et certainement en cas d'articulation cible. La prophylaxie secondaire permet de diminuer le nombre d'hémarthroses de plus de 80 % et, par analogie aux données de prophylaxie chez les patients hémophiles, diminuerait l'incidence et la sévérité de l'arthropathie chronique. L'indication de prophylaxie secondaire intègre aussi la fréquence et la sévérité des autres sites de saignements. Les posologies de VWF sont de l'ordre de 25 - 40 UI /kg de poids corporel à une fréquence d'1 à 3 fois par semaine ; à adapter en fonction de l'efficacité clinique et l'observance.

La mise en place de la prophylaxie primaire (c'est-à-dire avant toute hémarthrose et/ou avant l'âge de 2 ans) n'est pas habituelle chez le patient porteur de MW de type 3, certains ayant initialement peu de saignements. Cependant l'expérience suédoise montre les bénéfices nets d'une prophylaxie au long cours débutée précocement chez l'enfant présentant des hémarthroses (111).

- o Locaux (articulaire): des synovectomies chimiques, isotopiques ou chirurgicales peuvent être proposées en cas de synovite chronique invalidante. En cas d'arthropathie évoluée avec perte de mobilité conséquente, des synoviorthèses peuvent être discutées.

Dans certains cas, une viscosupplémentation par acide hyaluronique, pourrait être efficace. Dans les cas évolués les chirurgies orthopédiques par remplacement prothétique peuvent apporter une amélioration. En revanche, il n'y a pas de données sur le traitement par injection de PRP ou de cellules souches mésenchymateuse dans cette population de patients.

Prévention

Essentielle, elle permet de protéger et de limiter les processus de dégradation articulaire et d'améliorer la qualité de vie des patients.

o Activités physiques et sportives : elles doivent être privilégiées dans la mesure du possible et adaptés à la mobilité articulaire de chaque patient. Le choix d'un sport doit tenir compte des risques de saignements post traumatiques. Elle doit être précédée d'une évaluation par un professionnel de santé qualifié (rhumatologue, kinésithérapeute, chirurgien orthopédiste ...). L'activité physique et sportive régulière permet le maintien d'une tonicité musculaire, tendineuse et ligamentaire garante de la stabilité articulaire même en présence d'une arthropathie évoluée. Elle permet de prévenir le surpoids et l'obésité, facteurs d'aggravation importante de l'arthropathie et permet de contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires (112).

o Détection des lésions articulaires asymptomatiques : par analogie aux patients avec une hémophilie A sévère ou modérée, l'utilisation d'outils imagerie comme l'échographie articulaire ou l'IRM articulaire permettrait de détecter des signes indirectes d'hémarthroses minimales ou micro saignements souvent asymptomatiques mais avec un risque important d'évolution vers une destruction articulaire irréversible. L'utilisation de manière plus systématique de ces outils pourrait permettre une meilleure adaptation de la prophylaxie et de l'activité physiques afin de limiter les saignements et l'apparition de lésions irréversibles.

► Kinésithérapie

Des saignements articulaires récurrents peuvent entraîner de la douleur et une arthropathie (108,109) avec des limitations fonctionnelles (113).

Par conséquent le rôle du kinésithérapeute est important pour (110):

- Détecter les premiers signes d'atteinte musculo-squelettique, s'assurer de la conservation des amplitudes de mouvement et d'une force musculaire normale,
- Améliorer la force et l'équilibre en prévention des saignements,
- Contribuer à la prise en charge des épisodes hémorragiques musculaires ou articulaires à la phase aiguë puis subaiguë et au stade d'arthropathie chronique.
- Conseiller un sport et un programme d'activité physique participant au maintien d'un poids de forme, à la prévention des saignements, à l'amélioration de la qualité de vie et l'intégration sociale.
- Participer au programme d'éducation thérapeutique.

Les bilans kinésithérapiques et le suivi des accidents hémorragiques sont similaires à ceux proposés dans le suivi des patients hémophiles modérés.

Bilan articulaire postural et fonctionnel

Les bilans réguliers permettent d'évaluer la santé articulaire, musculaire et fonctionnelle afin de dépister précocement une anomalie et mettre en place la prise en charge adaptée.

Les bilans cliniques incluent le score HJHS, l'évaluation de la douleur, les questionnaires d'activité fonctionnelle (HAL), l'analyse de la statique et de la marche :

- Le « Hemophilia Joint Health Score » (HJHS) est un score développé et approuvé pour mesurer l'état articulaire, musculaire et fonctionnel des patients hémophiles

(114,115). Il porte sur 3 articulations : coudes, genoux et chevilles. Il est effectué à distance d'un accident hémorragique (supérieur à 2 semaines). Il comporte 7 items côtés pour chaque articulation (annexe score HJHS). Un score numérique total est attribué, dont l'évolution dans le temps est examinée afin de déterminer si l'articulation présente une altération. Le HJHS a été récemment validé dans la MW (116).

- L'évaluation de l'activité fonctionnelle (score HAL). Le score HAL (haemophilia Activity List) est un questionnaire à destination du patient qui peut être utilisé pour évaluer les limitations rencontrées dans les activités quotidiennes (116,117).
- Les troubles statiques mineurs doivent être recherchés (pieds plats, genou valgum, pieds valgus...) et pris en charge précocement par une rééducation adaptée car ils peuvent être responsables de récurrence d'hémarthrose. Un bilan podologique pourra être prescrit afin de discuter le port de semelles dans un but de correction de la statique ou dans un but antalgique.

Le bilan échographique (109) est un outil d'évaluation complémentaire du score HJHS permettant d'obtenir une évaluation plus objective de l'état articulaire (118).

Kinésithérapie curative

- Prise en charge des hématomes : Dans la phase initiale, la rééducation vise à diminuer la douleur liée à l'hématome. Le protocole RICE («Rest, Ice, Compression, Elevation ») est conseillé pour un hématome musculaire, qu'il soit profond ou superficiel (119) :
 - Repos : durant vingt-quatre à soixante-douze heures,
 - Glaçage : par plages de 15 à 20 minutes, plusieurs fois par jour,
 - Compression : Il s'agit d'une semi- contention pour certains hématomes. La durée est fonction de la taille de l'hématome et il faudra s'assurer que le bandage ne soit pas trop serré.
 - Élévation : Pour être efficace, la zone hémorragique est positionnée au-dessus du niveau du cœur du patient.
- Prise en charge des hémarthroses en phase aiguë : En parallèle du traitement substitutif, le kinésithérapeute contribue à mettre en place le protocole RICE dont l'objectif est de diminuer la douleur et le gonflement (120,121). Pour les hémarthroses aux membres inférieurs, l'immobilisation par une bande ou une attelle et la mise en décharge permettent à la fois de diminuer la douleur et les récurrences de saignements.
- Prise en charge des hémarthroses en phase subaiguë : l'objectif du kinésithérapeute est de prévenir au maximum les récurrences hémorragiques et les séquelles. Après évaluation s'il existe des anomalies la rééducation a pour but :
 - o la récupération des amplitudes articulaires,
 - o la récupération de la force musculaire (contractions statiques et dynamiques en augmentant progressivement la résistance, travail des équilibres, balnéothérapie),
 - o la réhabilitation fonctionnelle (travail proprioceptif, reprise de l'activité physique)

Les principes de la rééducation sont : être infra-douloureux, doser la résistance afin d'éviter une récurrence, être à l'écoute du patient, prodiguer des consignes claires au patient et enfin, éviter les situations d'échec et valoriser les résultats.

Les échographies articulaires permettent d'identifier objectivement la présence de sang dans les articulations, de mesurer la taille de l'épanchement, la présence d'un épaississement de la membrane synoviale et de confirmer la disparition complète de liquide dans l'articulation.

- Prise en charge des conséquences à distance :

Au stade d'arthropathie chronique, le renforcement musculaire, la lutte contre les pertes d'extensions ou de flexion ou le report du poids du corps, les thérapies manuelles associant travail analytique manuel, contracter-relâcher, étirements, sont autant de moyens qui permettront de limiter les séquelles articulaires.

Le maintien d'une activité physique permettra de préserver la participation sociale et de maintenir une bonne qualité de vie (122).

5.4.5 Autres saignements

Les autres saignements peuvent être de localisation variée et sont souvent l'élément diagnostique dans la petite enfance (11,123) :

- Les céphalématomes peuvent se voir dès la naissance. L'extraction par ventouse facilite l'apparition de ces hématomes mais ils peuvent se voir également après césarienne.
- Les hématomes de la joue provoqués par la succion (22%)
- Les saignements prolongés après ponction veineuse (44%)
- Les saignements prolongés après circoncision (7% et 11%)
- Les hématomes post vaccination intra musculaire (33% et 5%)
- Les pétéchies et les ecchymoses (20%)
- Les saignements buccaux qui sont les saignements les plus fréquents retrouvés chez 50 et 54% des patients

Malgré la rareté de la maladie, quatre cohortes de patients ayant une MW de type 3, d'origine iranienne (n :385), italienne (n :66), américaine (n :150) et internationale (Iran et Europe) (n : 233) ont été décrites et ont participé à mieux cerner l'expression hémorragique et les traitements par facteurs de coagulation à mettre en place (2,3,123,124). On retrouve par ordre de fréquence (épistaxis, ménorragies, hémarthroses et hémorragies digestives exclues):

Tableau 12 : Autres saignements rapportés et fréquence

	Lak (3) N=385	Federici (124) N=66	Tosseto (2) N=233	Metjian (123) N=150
Les ecchymoses	ND	ND	30% (H) 27% (F)	ND
Les saignements buccaux et gingivorragies	70%	58%	48% (H) 57% (F)	54 %
Les hématomes	52%	47%	38% (H) 24% (F)	28%
Les saignements post opératoires	41%	45%	28% (H) 33% (F)	7%
Les saignements post extractions dentaires		41%	44% (H) 43% (F)	
Les saignements après blessure mineure		55%	28% (H) 24% (F)	
Les saignements post partum	15%		16%	
Les hématuries	1%	12%	ND	

Les hémorragies du système nerveux central	2%	9%	4% (H) 5% (F)	4%
--	----	----	------------------	----

Les ecchymoses :

Elles sont spontanées ou secondaires à un traumatisme mineur et sont souvent localisées dans les zones d'exposition.

Elles sont retrouvées chez une grande majorité d'enfants (81%) atteints MW de type 3 et ne nécessitent pas de traitement spécifique dans 75% des cas (11).

Le purpura :

Il correspond à une extravasation des globules rouges à travers les parois vasculaires, il peut apparaître de façon localisée sur des zones de frottements par exemple.

Les saignements buccaux et les gingivorragies :

Ils sont particulièrement fréquents (53-70%) et surviennent lors de soins dentaires, d'avulsions dentaires, de morsures de langue, de sections de freins de lèvre ou de langue (72). Ils peuvent apparaître de façon très précoce et peuvent constituer le premier site de saignement chez 54% des enfants (123). Les moyens locaux tels qu'une alimentation semi liquide froide, l'application d'antifibrinolytique en bain de bouche et per os pendant 3 à 5 jours sont parfois insuffisants et, si l'hémorragie persiste plus de 24h, un traitement substitutif par concentrés de VWF peut être nécessaire.

Un suivi régulier chez le chirurgien dentiste et une bonne hygiène buccodentaire sont indispensables.

Les Hématomes :

Les hématomes musculaires surviennent chez 28-50 % des patients atteints d'une MW type 3. Ils sont 5 fois plus fréquents que dans la MW de type 1 (2), et moins fréquents que dans l'hémophilie sévère. Ils peuvent survenir après un traumatisme d'origine et d'intensité extrêmement variable ou après vaccination.

La symptomatologie dépend de la localisation de l'hématome ; il peut être responsable de douleurs et de chaleur locale et/ou d'une impotence fonctionnelle du segment correspondant (boiterie pour les membres inférieurs par exemple). Une position antalgique peut également être observée.

Deux complications sont à redouter :

- La compression vasculo-nerveuse : certains hématomes peuvent engager le pronostic fonctionnel par compression des structures vasculaires et nerveuses voisines comme l'avant-bras, le creux poplité. La symptomatologie est spécifique de chaque segment. Un hématome diffus dans les fibres musculaires peut également se compliquer d'un syndrome des loges par compression par les aponévroses nécessitant un geste de décompression en urgence (fasciotomie).
- L'anémie aigue comme dans l'hématome du psoas. Cette complication hémorragique majeure, connue dans l'hémophilie est peu décrite dans la MW de type 3 (125,126).

De plus, certaines localisations peuvent mettre en jeu le pronostic vital comme la compression des voies aériennes supérieures pour les hématomes de la base de langue et du cou.

Les hématomes abdominaux pelviens sont localisés au niveau du tractus digestif et se manifestent par un tableau de douleurs abdominales et de troubles du transit pouvant évoluer jusqu'à l'occlusion.

Certains hématomes du du myomètre utérin sont révélés par des douleurs abdominales basses.

Les pseudotumeurs décrites chez moins de 2% des hémophiles sévères sont exceptionnelles dans la MW de type 3 et à point de départ d'un hématome profond comme dans l'hémophilie (127), ou des tissus mous (sinus maxillaire décrits chez 2 enfants (128,129)). Le diagnostic de pseudo tumeur est un diagnostic d'élimination après examen anatomopathologique de la tumeur complète.

Les hémorragies intra cérébrales

Elles sont relatées avec une fréquence de 2% à 9% (Tableau 12). Même si elles sont rares, cet évènement est 5 fois plus fréquent que dans la MW de type 1 et l'évolution peut être fatale (2) .Elles peuvent être spontanées ou post traumatiques.

5.5 Procédures invasives et chirurgies

Toute procédure invasive chez un patient atteint de MW de type 3 doit faire l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire, avec la balance bénéfique/risque soigneusement pesée. La prise en charge doit se faire au sein d'un centre où la surveillance clinique et biologique est optimale avec un plateau de biologie accessible 24 heures sur 24, de façon générale en centre hospitalo-universitaire labellisé centre de ressource et de compétence pour la MW. La rédaction d'un protocole indiquant la fréquence des administrations de concentré de VWF et leur posologie est réalisée par le médecin spécialiste de l'hémostase en collaboration étroite avec le médecin responsable de la procédure et l'anesthésiste-réanimateur. Le risque hémorragique des procédures est défini par les sociétés savantes chirurgicales, pondéré par la voie d'abord et l'expérience de l'opérateur. Cette évaluation du risque n'est pas directement transposable pour une personne atteinte de MW de type 3 et chaque procédure devra faire l'objet d'une réévaluation qui intégrera notamment la voie d'abord, les techniques d'hémostase peropératoires, les modalités de surveillance clinique du saignement post-opératoire

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.

Une étude préalable de la récupération et de la pharmacocinétique du concentré de VWF est préconisée par certains auteurs (74), en particulier pour ne pas méconnaître l'existence d'une allo-immunisation anti-VWF. En cas de mauvaise efficacité clinique, de perte d'efficacité clinique, ou de mauvaise récupération, la recherche d'une allo-immunisation anti-VWF doit être effectuée avant toute chirurgie.

Le traitement des patients non allo-immunisés repose sur les concentrés de VWF avec adaptation de la posologie au risque hémorragique de la procédure et aux taux de VWF:Act et de FVIII:C. Plusieurs pays ont publié des recommandations sur ce sujet : le Royaume Uni (14,130), les USA (72), l'Italie (74,131) et les Pays-Bas (1). Celles-ci reposent sur des études observationnelles ou sur des études de séries de cas. Ni essai randomisé, ni méta-analyse ne sont disponibles concernant la MW.

L'expérience en chirurgie des différents concentrés de VWF semble équivalente sur la prévention du saignement (131,132). En revanche, leur composition étant différente, l'évaluation du risque thromboembolique est un élément qui participera au choix du traitement le plus adapté au patient et à la situation clinique.

Dans tous les cas, l'utilisation d'acide tranexamique est proposée à visée antifibrinolytique, à la posologie de 1g, 4 fois par jour par voie orale (20 mg/kg/j en 2 à 3 prises pour les enfants), pendant 7 jours. Par ailleurs, les agents antiplaquettaires et les AINS sont contre-indiqués sauf situation particulière.

5.5.1 Modalités de correction du déficit en FVIII associé au déficit en VWF avant une procédure invasive

En cas d'utilisation de concentrés de VWF dépourvus de FVIII (Veyvondi® et Wilfactin®), la correction pré-opératoire du FVIII :C repose sur une injection concomitante de concentrés de FVIII (dose unique de 30 à 50 UI/kg en fonction du niveau basal de FVIII :C) lors de la première injection de VWF ou par la stabilisation du FVIII endogène grâce à une première injection de concentré de VWF réalisée 12h-18h avant la chirurgie (42,49,65). La deuxième injection pré opératoire de VWF est faite immédiatement avant le début de la chirurgie. Cette stabilisation du FVIII endogène permettant d'atteindre des taux hémostatiques de FVIII peut également être observée chez les patients sous prophylaxie par concentrés de VWF. Dans tous les cas, chez le patient recevant une prophylaxie, le dosage du FVIII peut être vérifié en préopératoire afin d'évaluer la nécessité d'une injection complémentaire de FVIII.

5.5.2 Traitement spécifique préventif en cas de procédure à faible risque hémorragique

En prévention des saignements d'une chirurgie mineure, l'objectif du traitement initial est d'atteindre un taux au moment de l'intervention de VWF:Act et de FVIII:C supérieur à 50 UI/dL. Un taux résiduel d'au moins 30 UI/dL doit être maintenu tant que le risque hémorragique persiste, pendant une durée de 1 à 5 jours (tableau 13).

Le risque hémorragique lié à une chute d'escarre devra être systématiquement considéré vers J7-J10 pour évaluer la durée du traitement. Une dose de 30-60 UI/kg est administré toutes les 24 h pour maintenir un taux de FVIII et de VWF:Act > 30-50 UI/dL jusqu'à cicatrisation complète obtenue en 2 à 5 jours (tableaux 13 et 14).

Tableau 13 : Taux de FVIII et VWF :Act à atteindre en cas de procédure invasive à risque hémorragique faible et à risque hémorragique élevé selon les recommandations publiées (133,134)

Guidelines	Risque hémorragique faible			Risque hémorragique élevé		
	FVIII cible (UI/dL)	VWF :Act cible (UI/dL)	Durée (jours)	FVIII cible (UI/dL)	VWF :Act cible (UI/dL)	Durée (jours)
NHLBI (US) (72)	nd >50	>100 >50	Périopératoire 3-5	Nd >50	>100 >50	Périopératoire 7 -14
NVHB (Pays Bas) (1)	>80 >50 >30	>80 nd nd	Périopératoire 3 post op 4-7	>80 >50	>80 nd	Périopératoire 7 -10 post op
UKHCDO (130) (Royaume uni)	>50	>50	nd	≥ 100 >50	nd >50	Périopératoire 6-10

Dans les dernières recommandations internationales de 2021 (68), il est recommandé d'atteindre un taux cible de VWF : Act de plus de 50 UI/dL pour une chirurgie mineure et 100 UI/dL pour une chirurgie majeure.

L'expression de ces taux en valeur « cible » désigne de manière implicite à la fois le taux à atteindre au pic pour encadrer la chirurgie en elle-même, et le maintien en post-opératoire d'un taux résiduel minimum sous lequel ne pas descendre pour permettre une bonne cicatrisation. Dans certains cas de risque hémorragique particulièrement important (neurochirurgie par ex), le maintien de taux résiduels élevés proches de 100 UI/dL peut être nécessaire.

Tableau 14: Grandes lignes des modalités du traitement substitutif par concentrés de VWF en cas de procédure invasive à faible risque hémorragique

	NHLBI (US) (72)	NVHB (Hollande) (1)
Dose initiale	30-60 UI/kg*	30-50 UI/kg [§]
Dose d'entretien	20-40 UI/kg toutes les 12 à 48 heures	15- 25 UI/kg toutes les 12 h
Surveillance biologique	VWF:Act et FVIII:C résiduels et au pic au moins 1 fois	FVIII : C
Objectif	VWF:Act et FVIII:C résiduels >50 UI/dL pendant 3 à 5 jours	FVIII :C > 50 UI/dL pendant 3 jours puis à 30 UI/dl pendant 4 à 7 jours suivant
Limite de sécurité	200 UI/dl pour VWF:Act 250 - 300 UI/dL pour FVIII:C	/

*La posologie est définie en VWF:RCo UI/dl

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

5.5.3 Traitement spécifique préventif en cas de procédure à risque hémorragique élevé

Les recommandations de modalités de traitement sont résumées dans les tableaux 13 et 15. L'objectif est d'obtenir en peropératoire un taux de VWF:Act et de FVIII :C d'au moins 100 UI/dL et un taux résiduel d'au moins 50 UI/dL pendant les jours suivants l'intervention . Les modalités de correction pré-opératoire du FVIII sont identiques à celles décrites précédemment. Les posologies initiales de concentré de VWF recommandées sont de l'ordre de 50 à 80 UI/kg. L'injection de concentré de VWF avec ou sans co-administration de FVIII (selon l'existence ou non d'un traitement prophylactique préalable ou la réalisation d'une première injection de VWF préopératoire la veille de l'intervention) s'effectue 1h avant l'intervention dans l'ensemble des recommandations internationales. Il est conseillé de surveiller le traitement par des dosages de VWF:Act et de FVIII (68) deux fois par jour le premier jour puis une fois par jour juste avant l'injection (74). Il n'est pas nécessaire d'attendre le résultat de ce dosage pour réaliser l'injection. L'ajustement de la posologie et du rythme des injections se font pour les injections suivantes. En post opératoire, il est nécessaire d'adapter les posologies de manière à maintenir la concentration résiduelle en VWF:Act et F VIII:C au-dessus d'un seuil de 50 UI/dl pendant au moins 7 à 10 jours ; le rythme des injections est de 2 fois par jour les premiers jours puis 1 fois par jour voire tous les 2 jours. Le traitement peut être plus long en fonction du type d'intervention et dans certains cas relayé par un traitement à visés prophylactique. Il n'est pas souhaitable

d'atteindre en post opératoire des concentrations trop élevées de VWF:RCo (> 200 UI/dl) et de FVIII:C (>200-250 UI/dl) du fait du risque thrombotique rapporté (72).

Tableau 15 : Grandes lignes des modalités du traitement substitutif par concentrés de VWF en cas de procédure invasive à risque hémorragique élevé

	NHLBI (US) (72)	NVHB (Hollande) (1)
Dose initiale*	40-60 UI/kg	50 UI/kg [§]
Dose d'entretien	20-40 UI/kg toutes les 8 à 24h	25 UI/kg toutes les 12 h
Surveillance biologique	VWF:Act et FVIII:C résiduels et pic 1 fois par jour	FVIII : C
Objectif	VWF:Act et FVIII:C résiduels >50 UI/dL pendant 7 à 14 jours	FVIII :C > 50 UI/dL pendant 7 à 10 jours suivant le geste
Limite de sécurité à ne pas dépasser	200 UI/dl pour VWF:Act 250 - 300 UI/dl pour FVIII:C	/
Prophylaxie antithrombotique	Possible	

*La posologie est définie en VWF:RCo UI/dl

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

5.5.4 Cas du patient avec inefficacité clinique du traitement spécifique proposé

En cas d'inefficacité clinique, caractérisée par un saignement non contrôlé malgré reprise chirurgicale si celle-ci a été nécessaire, 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 à fortes proportions de formes de haut poids moléculaire (72). 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 qui nécessitera une prise en charge spécifique (cf chapitre 4.3.2).

5.5.5 Particularités de l'anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale (ALR) périphérique inclut des gestes à faible risque hémorragique et des gestes à haut risque hémorragique. Cependant le risque hémorragique n'est pas plus élevé que lors de procédures chirurgicales à haut risque hémorragique et ne nécessite pas de taux supra-thérapeutiques de VWF ou FVIII. Après examen de la balance

bénéfice/risque, l'ALR sera réalisée par un anesthésiste-réanimateur expérimenté et sous échoguidage afin de diminuer le risque de ponction vasculaire (135).

Concernant l'ALR neuraxiale (péridurale ou rachianesthésie), en situations obstétricales ou non, celle-ci ne s'envisage que si les taux de facteurs VWF et FVIII sont normalisés. Elle doit se discuter au cas par cas après évaluation individuelle du bénéfice/risque.

Il faut cependant noter qu'il n'existe pas d'expérience d'anesthésie loco régionale dans la MW3 dans la littérature internationale (136,137).

5.5.6 Thromboprophylaxie veineuse post-opératoire

En 2002, sous l'égide du «VWF Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of ISTH», Mannucci (67) 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.

L'ESA (European Society of Anesthesiology) a publié en 2018 des recommandations sur la thromboprophylaxie veineuse post-opératoire, avec un chapitre dédié aux pathologies de l'hémostase (138). Pour les patients atteints de MW recevant un traitement substitutif il est recommandé de surveiller les taux de FVIII et de prescrire une thromboprophylaxie veineuse dès qu'un autre facteur de risque thromboembolique, lié au terrain du patient ou à la chirurgie, est présent (Grade 2C). Les propositions du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire), rédigées à la suite des recommandations de l'ESA, détaillent les indications et modalités de thromboprophylaxie veineuse selon la chirurgie et le terrain du patient (139). En effet, on postule que le niveau de risque thrombotique chez le patient MW3 substitué est le même que pour le patient n'ayant pas de MW.

La thromboprophylaxie veineuse fait essentiellement appel aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM), puisque les 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 longue demi-vie, est également à déconseiller. Lorsque la balance bénéfique/risque n'est pas en faveur d'une thromboprophylaxie veineuse, ou que le patient et/ou la chirurgie sont à très haut risque thromboembolique, il est préconisé d'y adjoindre une thromboprophylaxie veineuse mécanique par compression pneumatique intermittente.

6 Situations cliniques particulières

6.1 Spécificités de la population pédiatrique

6.1.1 Période néonatale/Accouchement (78,79,140–144)

Lorsque la connaissance d'antécédents familiaux ou le résultat d'un diagnostic prénatal permettent d'affirmer qu'un enfant à naître a un risque potentiel ou avéré d'être porteur d'une

MW de type 3, l'accouchement doit se dérouler au sein d'une maternité de niveau 2B ou 3 afin d'assurer une réanimation néonatale adaptée si nécessaire.

Un accouchement par voie basse est possible, en l'absence de contre-indication obstétricale. Il n'y a pas d'indication 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. La prise en charge en maternité doit donc être guidée par des recommandations rédigées par le centre de maladies hémorragiques et adressées à une équipe multidisciplinaire qui implique l'anesthésiste, les équipes obstétricale et pédiatrique de la maternité, les sages-femmes et puéricultrices, les biologistes et le pharmacien hospitalier. Tout recours à l'utilisation des ventouses est contre indiqué, de même que toute ponction du scalp ou injections intramusculaires. Tous les prélèvements veineux (en particulier le test du Guthrie) doivent être suivis d'une compression manuelle du point de ponction pendant une dizaine de minutes.

Le diagnostic de MW de type 3 peut se faire sur le prélèvement de sang de cordon au moment de l'accouchement (après double clampage du cordon). En cas d'échec du prélèvement de sang de cordon, on proposera un prélèvement veineux périphérique avec compression manuelle de 10 mn du point de ponction suivie d'un pansement modérément compressif maintenu jusqu'au lendemain. L'injection préventive de Facteur Willebrand-Facteur VIII de façon systématique n'est pas indiquée, à moins d'un accouchement traumatique, notamment en cas d'expulsion dystocique instrumentale par voie basse avec un diagnostic biologique confirmé. A la maternité, le nouveau-né devra ensuite avoir une surveillance clinique quotidienne pendant 5 jours, avant le retour au domicile, avec un examen clinique complet notamment neurologique. En cas de suspicion de saignement intracrânien, l'enfant doit être transféré en réanimation néonatale pour réalisation d'une imagerie en coupe et réalisation d'un traitement substitutif sans retard. L'échographie transfontanellaire n'est pas assez sensible pour éliminer formellement le diagnostic de saignement intracrânien.

A la sortie de la maternité, le carnet de santé doit préciser le risque hémorragique. Un rendez-vous de consultation doit être prévu avec l'équipe du CRC-MHC prévoyant de prendre en charge le suivi de cet enfant.

6.1.2 Les symptômes de l'enfant- Score hémorragique spécifique à l'enfant (2,11,145–149)

Le score hémorragique permet d'évaluer la symptomatologie hémorragique du patient, et son risque hémorragique. Il s'établit à l'interrogatoire, en utilisant notamment le questionnaire de l'ISTH BAT (International Society of Thrombosis and Hemostasis, Bleeding Assessment Tool) (annexe score ISTH BAT).

Il comporte 12 items qui évaluent la symptomatologie hémorragique du patient : épistaxis, gingivorragies, tendance ecchymotique, tendance à saigner de manière prolongée lors de blessures, complications hémorragiques post-chirurgicales, post-extraction dentaire, ménorragie, hémorragie digestive, hématomes musculaires, hémarthroses, hémorragie cérébrale et autres.

Ce dernier item « autre » permet d'évaluer certains symptômes hémorragiques propres à l'enfant et survenant avant l'âge de la marche, notamment céphalématome, hémorragie au cordon ombilical, hématome post-ponction veineuse. Le score hémorragique est pathologique au-delà de 2 chez l'enfant, et atteste ainsi de la présence d'un syndrome clinique hémorragique significatif.

Chez l'enfant, l'âge de la marche est une période particulièrement à risque de survenue de manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses (ecchymoses) mais aussi des

manifestations profondes telles que des hémarthroses et des hématomes musculaires, parfois spontanées et aussi souvent post traumatiques, notamment sur chutes.

Les enfants peuvent également présenter des plaies hémorragiques de la bouche liées à des chutes ou des morsures par exemple, des gingivorragies liées aux chutes des dents de lait ou à des éruptions dentaires.

Le score hémorragique chez les patients atteints de MW de type 3 est précocement anormal. Les premiers signes hémorragiques dans le cas de MW de type 3 apparaissent le plus souvent dans l'enfance, plus précocement que pour les formes modérées/mineures.

Dans la cohorte pédiatrique hollandaise suivie pour maladie de Willebrand modérée et sévère (WiN Study), l'âge médian d'apparition des premiers signes est estimé à 1.5 an. L'âge médian de diagnostic est d'environ 2 ans. Ce délai entre les premiers signes hémorragiques et le diagnostic est plus court pour les patients atteints de MW type 3 (0.1 an). Cette tendance est confirmée dans la cohorte internationale 3WiNTERS-IPS (2).

Dans ces cohortes, les saignements les plus souvent rapportés au moment du diagnostic de MW type 3 chez l'enfant étaient les saignements cutanéomuqueux (épistaxis, saignement oropharyngés et les ecchymoses). D'autres signes peuvent aussi être retrouvés : Céphalématome, hématome de joue post succion, hémorragie conjonctivale, hémorragie post circoncision, hématome post ponction veineuse, hématurie macroscopique, hématome post vaccinal. Ces signes cliniques ne semblent pas spécifiques en fonction du sexe.

6.1.3 Saignements ORL : épistaxis et hémorragies amygdaliennes (1,72)

Les épistaxis (voir aussi chapitre 5.4.3) sont une symptomatologie hémorragique fréquente de l'enfant, en particulier dans les formes sévères de MW. Elles peuvent survenir de manière spontanée, et souvent aussi lors d'infections ORL banales. Elles nécessitent toujours une prise en charge thérapeutique avec d'abord des gestes de compression mécanique, la mise en place d'hémostatique d'appoint, un traitement par acide tranexamique et souvent le recours nécessaire au traitement substitutif.

Sur le plan thérapeutique, il est important de rappeler que l'acide tranexamique n'est indiqué qu'après l'âge d'un an.

Le risque de chute d'escarre existe, avec un risque de récurrence de l'épistaxis 7 à 10 jours plus tard, parfois jusque 21 jours plus tard. La reprise d'un saignement implique de nouveau une prise en charge thérapeutique.

Une consultation ORL est souvent nécessaire pour envisager la réalisation d'un geste hémostatique local. Tout geste doit alors être réalisé après perfusion d'un traitement substitutif.

La gravité d'une épistaxis peut être sous-estimée chez l'enfant car le saignement est parfois postérieur et dégluti. Il peut alors y avoir des vomissements sanglants. L'examen clinique doit systématiquement rechercher une épistaxis déglutie par un examen de la gorge

Un passage du sang est possible aussi par le canal lacrymal: les larmes peuvent être alors hémorragiques.

Une anémie peut se constituer, et le contrôle biologique de l'hémoglobine doit être systématique. Les signes cliniques d'anémie et de mauvaise tolérance sont souvent tardifs. Les épistaxis aiguës avec anémie rapidement constituée peuvent constituer une indication transfusionnelle en cas de mauvaise tolérance. Si l'anémie est bien tolérée, notamment sur épistaxis chroniques, la supplémentation en fer par voie orale ou IV est le traitement de première intention.

Il peut aussi se produire des hémorragies au niveau des amygdales, souvent déclenchées par une infection ORL locale, mais parfois spontanées. La prise en charge thérapeutique est urgente, par traitement substitutif, acide tranexamique et parfois nécessité d'une cautérisation locale par les ORL. L'hémorragie peut être abondante, responsable d'une anémie nécessitant parfois une transfusion.

6.1.4 Hémorragie intracrânienne (3,6,9)

En cas de traumatisme crânien, la MW de type 3 semble être un facteur de risque de saignement intracrânien. 24 enfants/153 suivis pour une maladie de Willebrand au centre de Toronto ont présenté 33 traumatismes crâniens, 15 d'entre eux ont eu un scanner cérébral, 6/15 avaient une hémorragie intracrânienne dont la moitié avaient une MW de type 3. Ces 3 patients ont débuté par la suite une prophylaxie de longue durée.

6.1.5 Vaccination (11,150)

La couverture vaccinale complète doit être suivie selon les recommandations de la HAS standard en âge pédiatrique, chez les enfants atteints d'une maladie de Willebrand de type 3.

Il a été classiquement conseillé de réaliser les injections vaccinales par voie sous cutanée, et non par voie intramusculaire, afin d'éviter tout risque de constitution d'un hématome musculaire post-vaccinal.

Des travaux récents montrent que les injections vaccinales intra musculaires sont possibles chez les enfants hémophiles sévères, avec un très faible risque d'hématome dans les suites de l'injection (1/549 injections réalisées), compte tenu du faible volume, d'une meilleure tolérance locale et d'une meilleure immunogénicité du vaccin réalisé par voie intramusculaire. Néanmoins aucune étude n'existe chez l'enfant porteur d'une MW3, dont l'hémostase primaire est pathologique, en plus du déficit en facteur VIII. Toutefois, on considère que le risque hémorragique d'hématome intramusculaire post vaccinal est essentiellement lié au déficit en FVIII. Le déficit complet en facteur Willebrand ne renforce pas le risque d'hématome intramusculaire.

Lorsque l'enfant est en prophylaxie, l'injection est à réaliser au décours de la prophylaxie.

L'injection est souvent réalisée à la face externe du bras, permettant ainsi facilement une compression locale sans frotter d'au moins 10 minutes au point d'injection. Une aiguille de faible diamètre est à utiliser (25G).

6.1.6 Début de la prophylaxie (14,68,74,88)

La mise en place d'une prophylaxie est indiquée chez l'enfant en cas d'épistaxis sévères récidivantes et/ou en cas d'hémarthroses car le risque de constitution d'une arthropathie séquellaire rejoint celui des patients hémophiles sévères.

Toute autre situation à risque hémorragique peut constituer une indication, notamment les hémorragies digestives récidivantes et la présence d'angiodyplasie (rares chez l'enfant) et les ménorragies de l'adolescente.

Les recommandations de ASH ISTH NHF WFH 2021 sont de réaliser une prophylaxie pour les patients ayant une symptomatologie hémorragique marquée (épisodes répétés et/ ou sévères) et ayant une contre-indication à la desmopressine (dont la MW de type3)

La prophylaxie peut être définie comme un traitement substitutif d'au moins 6 mois avec au moins une injection par semaine.

Ce traitement prophylactique est habituellement débuté par une perfusion hebdomadaire, avec une augmentation progressive de la fréquence des injections, de 1 à 2 voire 3 injections hebdomadaires selon la symptomatologie hémorragique.

Les risques d'une mise en route d'une prophylaxie chez l'enfant pourraient être le développement d'inhibiteurs anti facteur Willebrand et/ou antiFVIII, l'apparition de réaction allergique, la mauvaise tolérance des injections et la difficulté de l'accès veineux.

En cas de difficultés de voie d'abord chez l'enfant, la pose d'une chambre implantable peut s'avérer nécessaire.

Les bénéfices attendus de la prophylaxie sont la diminution du nombre d'épisodes hémorragiques provoqués et spontanés ainsi que la diminution de la durée du saignement.

Le bénéfice de la prophylaxie au long court a été montré pour les hémorragies digestives (rare chez l'enfant), les épistaxis, la gestion des ménorragies et surtout la survenue d'hémarthrose. Les auteurs font la remarque que certains critères tels que la qualité de vie, l'absentéisme, menstruations, recours aux transfusions, l'état articulaire sont peu ou pas évalués.

▬

6.1.7 PAI (151,152)

Le projet d'accueil individualisé (PAI) est un document écrit précisant les adaptations à apporter à la vie quotidienne d'un enfant en collectivité, en crèche ou en halte-garderie, à l'école ou en centre de loisirs. Il facilite ainsi l'accueil en collectivité d'un enfant porteur d'une pathologie chronique.

La circulaire interministérielle n° 2003-135 du 8 septembre 2003 pose un cadre légal autour du PAI. Ce document est élaboré par le directeur d'établissement, en accord avec la famille, et complété par les médecins.

Concernant un enfant avec MW de type 3, le médecin du CRC-MHC devra préciser les signes d'appels en cas d'épisode hémorragique, les symptômes possibles, les mesures à prendre en cas d'accident, ainsi que les coordonnées des médecins à joindre et les informations à fournir aux secours ou aux urgences.

Le respect du secret médical est important mais ne doit pas empêcher de transmettre aux équipes des établissements accueillant un enfant ayant une pathologie hémorragique des informations nécessaires à la bonne prise en charge de cet enfant en cas de situation à risque hémorragique. La prise en compte de ces informations aide également à la bonne intégration de l'enfant dans le milieu scolaire.

La liste des sports contre indiqués peut également être précisée dans le document du PAI. Chez la jeune fille, certains aménagements peuvent être proposés lors des ménorragies (adaptation des activités sportives, autorisation de sortie de la classe, ...)

6.1.8 Activité physique et sportive (153)

La pratique d'une activité physique est essentielle, au quotidien, pour développer une bonne trophicité musculaire, pour prévenir le surpoids, maintenir le capital osseux et prévenir les maladies cardiovasculaires. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande chez l'enfant de plus de 5 ans de maintenir une activité physique d'au moins 60 minutes par jour (jeu, déplacements, tâches quotidiennes, activités récréatives, éducation physique dans le cadre familial ou scolaire).

Pour l'enfant porteur d'une MW de type 3, le choix de l'activité devra être concerté entre le patient, les parents et le médecin, afin d'éviter le sur risque hémorragique. Même si l'activité sportive est fortement recommandée, le choix de l'activité et la pratique de la compétition doivent être réfléchis.

Chez les patients en traitement prophylactique, la pratique de l'activité sportive se fera au plus proche d'une perfusion de prophylaxie.

6.1.9 Les premières règles (2,68,71,154–157)

L'adolescence et la puberté font apparaître chez les jeunes filles une nouvelle symptomatologie hémorragique : les ménorragies. Il est essentiel d'anticiper ce risque chez les jeunes filles porteuses d'une maladie sévère de l'hémostase pour éviter les complications telles qu'une anémie sévère pouvant nécessiter une transfusion, un absentéisme scolaire, une limitation dans les activités physiques et/ou sportive, un retentissement psychologique important.

Dès l'apparition des premiers signes pubertaires (poussée mammaire) les consultations de suivi doivent prendre le temps d'expliquer aux jeunes filles et à leurs parents ce risque hémorragique pour l'anticiper. Les jeunes filles doivent apprendre à évaluer l'abondance de leur règle et savoir en référer rapidement à leurs parents. Le remplissage du score d'Higham (mesure de la fréquence et de l'abondance des changes) peut être une aide à cette quantification.

Des prescriptions leur sont remises avant les premières règles : prescription d'acide tranexamique à prendre dès le premier jour des règles, prescription d'une numération pour évaluer la présence éventuelle d'une anémie 48 heures après le début des premières règles, proposition d'orientation vers une consultation de gynécologie pédiatrique car la prescription d'un traitement hormonal peut s'avérer rapidement nécessaire. Une échographie pelvienne par voie sus-pubienne peut être proposée pour évaluer la maturité utérine, et ainsi estimer l'âge d'apparition des premières règles.

De plus, les 2 premières années, les règles souvent irrégulières peuvent avoir un flux plus abondant du fait de cycle anovulatoire, il est donc primordial d'anticiper cette période.

Dans l'étude de WIN Study Group, l'ensemble des jeunes filles atteintes de MW de type 3 (n=26) avaient présenté des premières règles hémorragiques, la grande majorité d'entre elles avaient eu recours à un traitement (80%, allant du traitement par antifibrinolytique jusqu'à l'hospitalisation avec transfusion sanguine). Ref ?

Comme rappelé dans les recommandations internationale de l'ISTH la desmopressine n'est d'aucune utilité chez les patientes atteintes de MW de type 3 pour la gestion des règles abondantes. Il y est aussi souligné l'importance de l'utilisation de l'acide tranexamique, de la substitution en fer, de la gestion de la douleur et de la possibilité d'avoir recours à une prophylaxie.

La mise en place d'une prophylaxie adaptée aux ménorragies doit être évoquée : le traitement substitutif peut être administré les jours où les règles sont le plus abondantes, souvent du premier au troisième jour.

Les anti-inflammatoires sont contre indiqués chez les patients ayant une maladie de Willebrand, la gestion de la douleur menstruelle se fera plutôt à l'aide de paracétamol, de codéine, ou d'anti COX2.

L'observance du traitement (posologie et fréquence d'administration) et l'efficacité de l'acide tranexamique, des autres thérapeutiques anti hémorragiques, et de la supplémentation en fer doivent être régulièrement évaluées. Leurs prescriptions seront adaptées aux besoins et aux contraintes des jeunes filles, en concertation avec elles, en accord avec les parents.

6.1.10 La transition enfant/adulte (158–161)

La période de transition de l'adolescent vers l'âge adulte est parfois complexe, et l'est d'autant plus s'il existe une pathologie chronique. L'enfant va passer d'un système de soin pédiatrique à un système de soins d'adultes, cette période de transition constitue ainsi une

période à risque concernant l'adhésion au suivi et au traitement du jeune patient. Elle doit se préparer en consultation, pour progressivement aboutir à l'autonomisation du jeune patient devenu adulte.

Certains points sont importants : transférer progressivement la responsabilité du suivi médical des parents vers l'enfant devenu grand et transférer les informations médicales de la consultation pédiatrique à la consultation d'hémostasie d'adultes afin d'assurer une continuité des soins.

6.2 Spécificités de la population adulte et gériatrique

La prise en charge de la MW type 3 peut être fortement impactée par l'âge et ses comorbidités. Contrairement aux patients atteints de formes modérées de MW de type 1, les patients atteints de déficit sévère en facteur de Willebrand ne voient pas leur taux de facteur Willebrand augmenter avec l'âge (25).

Le déficit sévère persiste donc au même niveau tout au long de la vie et certaines comorbidités liées à l'âge vont nécessiter une prise en charge spécifique. En effet, les pathologies cardiovasculaires (parfois compliquées de thromboses artérielles et/ou veineuses), la survenue de cancers, de pathologies articulaires (en lien ou non avec les complications des hémarthroses), les chutes vont parfois nécessiter, dans le cadre de leur traitement ou de leur prévention, une prophylaxie antithrombotique (antiplaquettaire, anticoagulant), ou le recours à des actes invasifs ou des chirurgies, avec un risque hémorragique majoré. Ces situations vont donc directement influencer le rapport bénéfique/risque de la balance hémostatique et nécessiter un recours spécialisé auprès du centre de ressources et compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles.

6.2.1 Pathologies thrombotiques artérielles

Avec l'âge, l'incidence des pathologies thrombotiques artérielles augmente, d'autant plus que des facteurs de risque cardiovasculaire sont présents. L'effet potentiellement bénéfique d'une MW sévère sur ces événements thrombotiques artériels est soumis à débat. En effet, des études chez la souris et le porc déficitaires en VWF ont retrouvé une diminution de l'athérosclérose et donc un effet potentiellement protecteur de ce déficit (162–164). Cependant, une étude comparant l'épaisseur de l'intima et de la media de sujets sains à celle de patients atteints de MW de type 3 n'a pas retrouvé de différence significative (59).

Cette étude démontre que le VWF ne joue probablement pas un rôle prépondérant dans l'athérogénèse et que les patients atteints de MW sévère ne sont potentiellement pas protégés vis à vis du risque d'athérosclérose. Certaines études, à l'inverse, retrouvent des prévalences diminuées de thromboses artérielles et donc un effet potentiellement protecteur d'une diminution du taux de VWF vis à vis de ce risque mais peu de patients atteints de formes sévères ont été inclus (165–167).

Il est donc admis que les patients atteints de formes sévères de MW ne sont pas totalement protégés vis à vis du risque thrombotique artériel. La survenue d'un événement thrombotique artériel doit être traitée de la même manière que celui survenant dans la population générale. En effet, les procédures vasculaires percutanées sont envisageables chez le patient atteint de MW, sous couvert d'un traitement hémostatique adapté (168). Malgré l'absence dans la littérature de données spécifiques concernant la MW de type 3, une prise en charge habituelle peut être réalisée chez ces patients, sous couvert d'une prophylaxie par concentrés de VWF (168–171). Il est important de considérer l'option thérapeutique choisie (type de stent, pontage vs procédure percutanée) ainsi que la durée (la plus courte possible) et le type de traitement antiplaquettaire (mono ou bithérapie) et/ou anticoagulant. Une concertation avec le cardiologue ou le médecin vasculaire est donc indispensable. La prescription d'un traitement antithrombotique est possible, mais dans la mesure où il majore le risque hémorragique, parfois de façon importante, (notamment en cas de bithérapie

antiplaquettaire+anticoagulant), il est nécessaire de discuter et considérer l'intérêt dans tous les cas d'une prophylaxie par des concentrés de VWF dont la posologie et le rythme des injections seront adaptés au cas par cas (cf chapitre xxx). En revanche, les statines ne modifient pas la balance hémostatique et sont utilisables sans risque hémorragique chez les patients atteints de MW de type 3.

Dans tous les cas, la survenue de manifestations thrombotiques artérielles ou la présence d'athérosclérose cliniquement significative chez un patient atteint d'une MW sévère nécessite incontestablement une prise en charge concertée avec le centre de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles.

6.2.2 Cancer

Dans la population générale, l'incidence des cancers augmente avec l'âge (172). A ce jour, il n'existe aucune donnée épidémiologique publiée indiquant que cette incidence est différente chez les patients avec MW de type 3. Des études expérimentales chez l'animal suggèrent qu'une diminution du taux de VWF réduirait la capacité métastatique des cellules cancéreuses (173). Par ailleurs, il a été montré que le VWF pouvait réguler l'angiogénèse et la perméabilité vasculaire et, pour les multimères de haut poids moléculaire, favoriser l'adhésion et la migration transendothéliale des cellules cancéreuses (174). L'ensemble de ces éléments laissent supposer que l'absence de VWF circulant serait un facteur protecteur de progression tumorale locale et systémique. Mais aucune donnée clinique ne permet à ce jour de confirmer ou d'infirmer cela. En revanche, les patients ayant une infection VIH ou HCV, présentent un risque augmenté de cancer, et notamment de lymphome et d'hépatocarcinome (175,176).

La prise en charge d'un cancer peut inclure des gestes invasifs réalisés à visée diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique. Comme tout autre contexte chirurgical, ces gestes invasifs doivent être encadrés par l'injection de concentrés de VWF à des posologies adaptées selon les recommandations (chapitre 5.5). La radiothérapie peut également favoriser les saignements, parfois sévères, comme rapporté par Tagliaferri et al dans l'hémophilie (177). La même recommandation par ces auteurs peut donc également être émise dans la MW de type 3, préconisant une prophylaxie anti-hémorragique systématique par des concentrés de VWF en cas de radiothérapie. D'autre part, les chimiothérapies peuvent entraîner l'apparition de thrombopénies et aggraver le phénotype hémorragique. Enfin, le risque thrombotique lié au cancer doit être considéré dans la MW type 3, en particulier en cas de chirurgie carcinologique et/ou d'alitement prolongé (voir paragraphe ci-dessous).

Ainsi, la MW de type 3 doit obligatoirement être prise en compte en réunions de concertation pluri-disciplinaire de cancérologie.

En conclusion, les recommandations concernant la MW de type 3 associées à un cancer peuvent être résumées comme suit:

- La MW de type 3 ne doit pas modifier les stratégies de dépistage des cancers y compris liés à l'âge.
- Tous les gestes invasifs doivent être encadrés par des injections de concentrés de VWF prescrites à un rythme et à des doses adaptées (cf PNDS chap 5.E).
- Les radiothérapies doivent être accompagnées d'une prophylaxie anti-hémorragique par des concentrés de VWF dont la posologie et la durée seront à adapter en fonction du type de radiothérapie et selon les patients.
- Une thromboprophylaxie doit être initiée pour les chirurgies carcinologiques puisque les taux de VWF seront totalement puis partiellement normalisés par des perfusions de concentré de VWF.

6.2.3 Thromboses veineuses

L'âge est un facteur de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) dans la population générale (178). Dans la MW de type 3, cette relation n'a pas pu être recherchée mais elle doit néanmoins être prise en compte. En effet, les cas rapportés de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire associés à une MW suggèrent que ces patients n'en sont pas totalement protégés (165,179,180). Ce type d'évènement thrombotique survient habituellement dans un contexte de chirurgie à risque hémorragique et thrombotique majeur encadrée par un traitement prolongé par concentrés de VWF. Ainsi, toutes ces situations doivent être associées à une thromboprophylaxie adaptée même dans la MW type 3. Le traitement curatif de la MTEV dans la MW n'est pas codifié par manque de données publiées. Puisqu'il n'existe pas d'étude spécifique dans la MW sur le type d'anticoagulant et leur posologie optimale à utiliser, il est préférable de se conformer le plus possible aux recommandations actuelles pour la population générale. Cependant, dans la MW type 3, le risque majoré de saignement induit par ces traitements anticoagulants justifie de discuter la prescription d'une prophylaxie régulière avec des concentrés de VWF, même si les données de la littérature relatives à cette situation sont manquantes.

6.2.4 Complications de l'appareil locomoteur liées à l'âge

Les arthropathies secondaires aux hémarthroses récidivantes s'aggravent avec l'âge en l'absence de prophylaxie anti-hémorragique au long cours (48,108). Ces arthropathies retentissent fortement sur les activités physiques et la qualité de vie des patients dans l'hémophilie sévère (48). Il n'existe pas de données spécifiques à ce problème dans la MW de type 3 mais les conséquences devraient être similaires, avec une mobilité réduite et une sédentarité favorisant l'émergence de co-morbidités en particulier cardio-vasculaires et métaboliques (chapitre 5.4.4). D'autre part, ces arthropathies peuvent augmenter les risques de chute également favorisées par l'âge, avec les risques inhérents d'hémorragies post-traumatiques. Dans ce cas, les patients doivent être orientés vers un professionnel en activité physique adaptée.

6.2.5 Défaillances d'organes liées à l'âge

L'âge est également associé à une augmentation des co-morbidités (181). Par exemple, une insuffisance rénale peut être associée à des anomalies fonctionnelles plaquettaires aggravant alors le phénotype hémorragique (182,183). Ces co-morbidités liées à l'âge doivent donc être systématiquement recherchées au cours du suivi des patients avec une MW de type 3.

6.3 Situations obstétricales

6.3.1 Prise en charge pré conceptionnelle :

Les patientes atteintes de MW de type 3 présentent des ménorragies sévères (voir chapitre 5.4.1) pour lesquelles au minimum, elles reçoivent un traitement hormonal.

Il est légitime d'avoir sensibilisé la patiente bien avant un désir de grossesse afin qu'elle comprenne la nécessité d'établir une stratégie pré-conceptionnelle.

Dès le désir de grossesse exprimé, l'arrêt du traitement hormonal devra être organisé avec la mise en place parallèlement, d'un traitement prophylactique adapté (chapitre 4.3.1) le plus souvent pendant les premiers jours des règles (88)

On peut proposer de pratiquer un test d'ovulation pour optimiser les chances de conception dans les meilleurs délais.

On s'appliquera à informer la patiente du déroulement de la surveillance de la grossesse et surtout de l'accouchement et du risque hémorragique.

On l'informe également que l'enfant à naître ne sera pas atteint d'une MW de type 3 (sauf dans les cas exceptionnels où le père serait lui-même transmetteur de MW type 3) mais qu'il sera transmetteur type 3 avec un profil de MW de type 1 voire totalement asymptomatique.

6.3.2 Grossesse

La grossesse peut tout à fait se dérouler normalement. Il n'est pas nécessaire de surveiller les taux de VWF et de FVIII car ils ne se corrigeront jamais tout au long de la grossesse quel que soit le terme.

► Choriocentèse – Amniocentèse - Cerclage

En cas d'indication des choriocentèse ou d'amniocentèse, il est impératif de substituer la patiente afin d'obtenir des taux de VWF:Act et de FVIII:C > 50 UI/dL.

► Fausses couches

Les taux de fausses couches chez les patientes atteinte de MW type 3 ne semblent pas être significativement supérieurs à ceux de la population générale(3,70,184). Néanmoins, les risques hémorragiques sont élevés et nécessitent un traitement substitutif et une prise en charge chirurgicale par aspiration/curetage (70).

► Interruption volontaire de grossesse

Le traitement médicamenteux est contre indiqué du fait de l'incapacité à prévoir la survenue des saignements liés à l'interruption de la grossesse pouvant devenir cataclysmique, le plus souvent à domicile et menaçant le pronostic vital.

Ainsi, l'interruption devra être chirurgicale sous couvert d'un traitement substitutif pour une durée d'au moins 3 jours, associé à de l'acide tranexamique (70).

► Suivi de la grossesse

En cas de saignement intermittent, il est nécessaire d'avoir recours à un traitement substitutif (185).

Il faut s'assurer qu'il n'y a pas de carence en fer (186).

► Accouchement (70,85,185–189)

Il doit se faire dans une maternité de niveau 3.

La prise en charge de l'accouchement est pluridisciplinaire : obstétricien, anesthésiste, hémostasien, pharmacien, pédiatre doivent discuter du dossier de la patiente en amont de la date théorique du terme afin d'établir une stratégie basée sur des recommandations claires en anticipant les situations hémorragiques immédiates et retardées du peri partum.

En l'absence de contre-indication obstétricale, la voie basse est autorisée à condition qu'aucune manœuvre traumatique de la filière génitale (déchirures vaginales,...) ne soit réalisée L'épisiotomie est envisageable dans la mesure où la patiente est substituée mais il faudra s'assurer de sa bonne cicatrisation.

L'anesthésie neuraxiale est à discuter au cas par cas (voir paragraphe 5.5.6).

Si l'accouchement est déclenché, la substitution par concentrés de facteur Willebrand peut être débutée 12h avant l'accouchement afin de débiter la stabilisation du FVIII endogène. UI/dL. Juste avant l'accouchement une deuxième injection de VWF sera réalisée. L'ajout de

concentrés de FVIII sera discuté en fonction du contrôle à H+12 du début de la substitution par concentrés de VWF.

Au moment de l'accouchement, le FVIII et le VWF:Act doivent être au moins à 100 UI/dL, voire à 150 UI/dL (187,190,191)

Le traitement substitutif sera mené pendant au moins 5 jours à doses curatives pour maintenir les taux résiduels de FVIII et le VWF:Act autour de 50 UI/dL si l'accouchement s'est fait par voie basse et d'au moins 7 jours s'il s'agissait d'une césarienne.

Au terme de ce traitement substitutif, il faudra continuer avec un traitement prophylactique jusqu'au retour de couches associé à l'introduction rapide d'un traitement hormonal, même si la patiente allaite son enfant, et à de l'acide tranexamique.

Si la patiente arrive en travail spontané, il faut se référer au protocole élaboré et diffusé lors de la décision collégiale prise dans son dossier en administrant immédiatement les concentrés de facteur Willebrand au moins à la posologie de 60-80 UI/Kg associés à des concentrés de FVIII au moins à la posologie de 30-40 UI/Kg. La suite de la prise en charge est analogue à celle décrite précédemment dans le cas d'un déclenchement.

L'acide tranexamique sera prescrit dans tous les cas pour une durée de 7 à 14 jours (187).

En cas de césarienne, une thromboprophylaxie par HBPM peut être discutée.

► **Le risque d'HPP**

Le risque d'HPP chez les patientes atteintes de VWD est plus important que dans la population générale.

Il est encore plus augmenté chez les patientes atteintes de MW type 3, même si le traitement substitutif est mené selon les recommandations établies (192,193).

Quel que soit le mode d'accouchement, en plus du traitement substitutif, l'acide tranexamique sera prescrit pour une durée d'au moins 7 jours ; en cas de césarienne, on peut recommander ce traitement jusqu'au 14eme jour du post partum car il existe un risque d'HPP retardée notamment pendant la période de la chute d'escarre. Si un traitement anticoagulant prophylactique a été instauré et que la patiente saigne, il faut arrêter ce traitement.

La patiente doit systématiquement être reconvoquée à J15 du post partum pour une réévaluation clinique.

Enfin, il faut éduquer la patiente sur les risques de saignements retardés afin qu'elle se rende immédiatement à l'hôpital pour être examinée et modifier si nécessaire le traitement.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Audrey Hochart, Centre de référence de la maladie de Willebrand (CHU de Lille), sous la direction du Pr Sophie Susen.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Claire Berger, pédiatre, Saint Etienne
- D^r Pierre Boisseau, ingénieur, Nantes
- D^r Anne Sophie Bouthors, anesthésiste, Lille
- D^r Julien Branche, gastroentérologue, Lille
- Mme Charline Brunet, membre de l'AFH
- Mme Amandine Celli, psychologue, Nantes
- D^r Valérie Chamouard, pharmacien, Lyon
- D^r Ségolène Claeysens, pédiatre, Toulouse
- D^r Céline Falaise, pédiatre, Marseille
- Pr Pierre Fayoux, ORL, Lille
- D^r Laurent Frenzel, hématologue, APHP Necker
- M Nicolas Giraud, président de l'AFH
- Mme Nathalie Grinda, kinésithérapeute, APHP Kremlin Bicêtre
- D^r Benoit Guillet, biologiste, Rennes
- D^r Annie Harroche, pédiatre, APHP Necker
- D^r Audrey Hochart, pédiatre, Lille
- D^r Yoann Huguenin, pédiatre, Bordeaux
- D^r Nathalie Itzhar, hématologue, APHP
- D^r Emmanuelle Jeanpierre, biologiste, Lille
- Pr Aurélien Lebreton, biologiste, Clermont Ferrand
- D^r Anne Lienhart, biologiste, Lyon
- D^r Hortense Maynadie, biologiste, Paris , APHP Kremlin Bicêtre
- D^r Luisa Marsili, généticienne, Lille
- D^r Sandrine Meunier, pédiatre, Lyon
- D^r Caroline Oudot, pédiatre, Limoges
- D^r Camille Paris, biologiste, Lille
- Mme Alice Protière, psychologue, Lyon
- Pr Yoann Repesse, biologiste, Caen
- D^r Anne Laure Rolland, gynécologue, Lille
- D^r Stéphanie Roulet, anesthésiste, Bordeaux
- D^r Alain Stépanian, biologiste, Paris APHP Lariboisière
- D^r Catherine Ternisien, biologiste, Nantes
- D^r Marc Trossaert, biologiste, Nantes
- D^r Fabienne Volot, biologiste, Dijon
- D^r Christophe Zawadzki, biologiste, Lille

Relecteurs

- D^r Claire Berger, pédiatre, Saint Etienne
- D^r Annie Borel Derlon, biologiste, Caen
- Pr Hervé Chambost, pédiatre, Marseille
- D^r Pierre Chamouni, biologiste, Rouen
- Mme Maryse Dien, membre de l'AFH
- Dr Roseline d'Oiron, biologiste, APHP Kremlin Bicêtre
- D^r Nicolas Drillaud, biologiste, Nantes
- Pr Edith Fressinaud, biologiste, APHP
- M Nicolas Giraud, président de l'AFH

- Pr Anne Godier, anesthésiste, APHP HEGP
- Pr Jenny Goudemand, hématologue, Lille
- Pr Yves Gruel, biologiste, Tours
- D^r Annie Harroche, pédiatre, APHP Necker
- Pr Geneviève Plu-Bureau, gynécologue, APHP Hopital Port Royal
- Pr Claire Pouplard, biologiste, Tours
- D^r Antoine Rauch, biologiste, Lille
- D^r Geoffroy Robin, gynécologue, Lille
- M Thomas Sannié, membre de l'AFH
- Pr Sophie Susen, hématologue, Lille
- D^r Catherine Ternisien, biologiste, Nantes
- D^r Marc Trossaert, biologiste, Nantes
- D^r Anne Vincenot, biologiste, Paris
- D^r Bénédicte Wibaut, hémobiologiste, Lille

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Annie Borel Derlon, biologiste, Caen
- Pr Hervé Chambost, pédiatre, Marseille
- M Nicolas Giraud, président de l'AFH
- M Nicolas Guérin, infirmier, Caen
- Pr Jenny Goudemand, hématologue, Lille
- D^r Audrey Hochart, pédiatre, Lille
- Pr Claude Négrier, hématologue, Lyon
- Pr Sophie Susen, hématologue, Lille
- D^r Catherine Ternisien, biologiste, Nantes
- D^r François Trillot, médecin généraliste, MSP du Parc , Croix
- Pr Agnès Veyradier, hématologue, Paris

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 centre de référence et de l'association de patients

Centre de Référence de la Maladie de Willebrand

Institut Cœur Poumons, Boulevard du Pr Leclercq, 59037 LILLE CEDEX

03.20.44.48.42

Association française des hémophiles

Association française des hémophiles 21 rue Georges Auric - 75948 PARIS CEDEX
19

01 45 67 77 67

Annexe 3. Autre

► Score HJHS

TABLEAU SCORE HJHS

Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow		Right Elbow		Left Knee		Right Knee		Left Ankle		Right Ankle	
Swelling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Flexion Loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Extension Loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Joint Pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Strength	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> NE										
Joint Total												

NE = Non-Evaluable

Sum of Joint Totals

+

Global Gait Score
(NE included in Gait items)

HJHS Total Score =

Swelling

- 0 = No swelling
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

Duration

- 0 = No swelling or < 6 months
- 1 = > 6 months

Muscle Atrophy

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Joint Pain

- 0 = No pain through active range of motion
- 1 = No pain through active range; only pain on gentle overpressure or palpation
- 2 = Pain through active range

Crepitus on Motion

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Flexion Loss

- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

Extension loss

- (from hyperextension)
- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

- Within available ROM
- 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
- 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4)
- 2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3)
- 3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
- 4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)
- NE = Non-Evaluable

Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

- 0 = All skills are within normal limits
- 1 = One skill is not within normal limits
- 2 = Two skills are not within normal limits
- 3 = Three skills are not within normal limits
- 4 = No skills are within normal limits
- NE = Non-Evaluable

► 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 & curetage 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 ménorrhagies

Extrait et adapté de : Michel Poia. Ménorrhagies : un syndrome souvent difficile à appréhender par le gynécologue. Genesis, numéros spécial, février 2003

Nom : _____ Prénom : _____ DN : _____

		Jour de règles								
Date :		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 du sang (définition de la ménorrhagie).

Références bibliographiques

1. de Wee E, Leebeek F, Eikenboom J. Diagnosis and Management of von Willebrand Disease in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:480-7.
2. Tosetto A, Badiie Z, Baghaipour M, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: Results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2145-54.
3. Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2000;111:1236-9.
4. 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;91:ECR60.
5. Alavi SER, Jalalvand M, Assadollahi V, et al. Intracranial Hemorrhage: A Devastating Outcome of Congenital Bleeding Disorders-Prevalence, Diagnosis, and Management, with a Special Focus on Congenital Factor XIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:267-75.
6. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, et al. Management of inherited von Willebrand disease in Italy: results from the retrospective study on 1234 patients. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:511-21.
7. Elayaperumal S, Fouzia NA, Biswas A, et al. Type-3 von Willebrand disease in India—Clinical spectrum and molecular profile. *Haemophilia.* 2018;24:930-40.
8. Siboni SM, Biguzzi E, Caiani V, et al. Baseline factor VIII plasma levels and age at first bleeding in patients with severe forms of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2016;22:564-9.
9. Labarque V, Stain AM, Blanchette V, et al. Intracranial haemorrhage in von Willebrand disease: a report on six cases. *Haemophilia.* 2013;19:602-6.
10. Warad D, Ismail M, Rusk D, et al. Risk of perinatal intracranial hemorrhage and role of prenatal genetic testing in individuals with type 3 von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2779-80.
11. Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding. *Am J Hematol.* 2015;90:1142-8.
12. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5:280-300.
13. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2103-14.
14. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, 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;167:453-65.
15. Favaloro EJ. Rare forms of von Willebrand disease. *Ann Transl Med.* 2018;6:345.
16. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von

- Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2015;37 Suppl 1:11-7.
17. Castaman G, Tosetto A, Cappelletti A, et al. Validation of a rapid test (VWF-LIA) for the quantitative determination of von Willebrand factor antigen in type 1 von Willebrand disease diagnosis within the European multicenter study MCMDM-1VWD. *Thromb Res.* 2010;126:227-31.
 18. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology (Phila).* 2016;48:303-18.
 19. Verfaillie CJ, De Witte E, Devreese KMJ. Validation of a new panel of automated chemiluminescence assays for von Willebrand factor antigen and activity in the screening for von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2013;35:555-65.
 20. Bodó I, Eikenboom J, Montgomery R, et al. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13:1345-50.
 21. Higgins RA, Goodwin AJ. Automated assays for von Willebrand factor activity. *Am J Hematol.* 2019;94:496-503.
 22. Vangenechten I, Mayger K, Smejkal P, et al. A comparative analysis of different automated von Willebrand factor glycoprotein Ib-binding activity assays in well typed von Willebrand disease patients. *J Thromb Haemost JTH.* 2018;16:1268-77.
 23. Timm A, Hillarp A, Philips M, et al. Comparison of automated von Willebrand factor activity assays. *Thromb Res.* 2015;135:684-91.
 24. Favaloro EJ, Bonar R, Marsden K. Lower limit of assay sensitivity: an under-recognised and significant problem in von Willebrand disease identification and classification. *Clin Lab Sci J Am Soc Med Technol.* 2008;21:178-83.
 25. Sanders YV, Groeneveld D, Meijer K, et al. von Willebrand factor propeptide and the phenotypic classification of von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125:3006-13.
 26. Peyvandi F, Kunicki T, Lillicrap D. Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. *Blood.* 2013;122:3423-31.
 27. Yadegari H, Oldenburg J. The Current Understanding of Molecular Pathogenesis of Quantitative von Willebrand Disease, Types 1 and 3. *Hämostaseologie.* 2020;40:105-18.
 28. Zolkova J, Sokol J, Simurda T, et al. Genetic Background of von Willebrand Disease: History, Current State, and Future Perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:484-500.
 29. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, Corrales I, et al. Update on Molecular Testing in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45:708-19.
 30. Goodeve A. Diagnosing von Willebrand disease: genetic analysis. *Hematology.* 2016;2016:678-82.
 31. Baronciani L, Peake I, Schneppenheim R, et al. Genotypes of European and Iranian patients with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. *Blood Adv.* 2021;5:2987-3001.
 32. Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire. Arbre décisionnel maladie de Willebrand, ANPGM 082. 2015.
 33. Gruber A, Pacault M, El Khattabi LA, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of paternally inherited disorders from maternal plasma: detection of NF1 and CFTR mutations using droplet

- digital PCR. *Clin Chem Lab Med*. 25 avr 2018;56:728-38.
34. Lawrie AS, Harrison P, Armstrong AL, et al. Comparison of the in vitro characteristics of von Willebrand factor in British and commercial factor VIII concentrates. *Br J Haematol*. 1989;73:100-4.
35. Samor B, Michalski C, Brandin M-P, et al. A qualitative and quantitative analysis of von Willebrand factor contained in a very high-purity plasma-derived FVIII concentrate. *Vox Sang* 2012;103:35-41.
36. Riddell A, Vinayagam S, Gomez K, et al. Evaluation of von Willebrand factor concentrates by platelet adhesion to collagen using an in vitro flow assay. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:126-35.
37. Kannicht C, Fisseau C, Hofmann W, et al. ADAMTS13 content and VWF multimer and triplet structure in commercially available VWF/FVIII concentrates. *Biol J Int Assoc Biol Stand*. 2015;43:117-22.
38. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, et al. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:731-8.
39. Koster T, Blann AD, Briët E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl*. 1995;345:152-5.
40. Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost JTH*. 2019;17:99-109.
41. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2019;3:3481-7.
42. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, 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* 2007;5:1115-24.
43. Lissitchkov TJ, Buevich E, Kuliczowski K, 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 Int J Haemost Thromb* 2017;28:152-62.
44. Berntorp E, Windyga J, 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. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2009;15:122-30.
45. Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood*. 2015;126:2038-46.
46. Rugeri L, d'Oiron R, Harroche A, et al. Effectiveness and safety of hFVIII/VWF concentrate (Voncento®) in patients with inherited von Willebrand disease requiring surgical procedures: the OPALE multicentre observational study. *Blood Transfus Trasfus Sangu*. 2021;19:152-7.
47. 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;105:1072-9.
48. Miesbach W, Berntorp E. Translating the success of

- prophylaxis in haemophilia to von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2021;199:67-74.
49. Goudemand J, Bridey F, Claeysens S, 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.* 2020;18:1922-33.
50. Lissitchkov T, Klukowska A, Buevich E, et al. An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Efficacy and Safety of a Plasma-Derived von Willebrand Factor (VWF)/Factor VIII (FVIII) Concentrate in Patients with von Willebrand Disease (SWIFT-VWDext Study). *J Blood Med.* 2020;11:345-56.
51. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood.* 2013;122:636-40.
52. Franchini M, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:590-4.
53. Ciavarella N, Schiavoni M, Valenzano E, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of two patients with type III von Willebrand's disease and an inhibitor against von Willebrand factor. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 1:150-4.
54. Boyer-Neumann C, Dreyfus M, Wolf M, et al. Multi-therapeutic approach to manage delivery in an alloimmunized patient with type 3 von Willebrand disease. *J Thromb Haemost JTH.* 2003;1:190-2.
55. Grossmann RE, Geisen U, Schwender S, et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of a patient with type III von Willebrand's disease and alloantibodies against von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 2000;83:633-4.
56. Cefalo MG, Ronco F, Di Felice G, et al. Effectiveness of emicizumab in preventing life-threatening bleeding complications in type 3 von Willebrand disease with inhibitors: A paediatric report. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2020;
57. Weyand AC, Flood VH, Shavit JA, et al. Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. *Blood Adv.* 2019;3:2748-50.
58. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood.* 2002;99:450-6.
59. Šrámek A, Bucciarelli P, Federici AB, 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;109:740-4.
60. Coppola A, Franchini M, Makris M, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies: THROMBOTIC ADVERSE EVENTS OF FACTOR CONCENTRATES. *Haemophilia.* 2012;18:e173-87.
61. Holm E, Osooli M, Steen Carlsson K, et al. Cardiovascular disease-related hospitalization and mortality among persons with von Willebrand disease: A nationwide register study in Sweden. *Haemophilia.* 2019;25:109-15.
62. Kouides P, Wawra-Hehenberger K, Sajan A, et al. Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data.

- Transfusion (Paris). 2017;57:2390-403.
63. Auerswald G, Djambas Khayat C, Stasyshyn O, et al. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Plasma-Derived VWF/FVIII Concentrate (Formulation V) in Pediatric Patients with von Willebrand Disease (SWIFTLY-VWD Study). *J Blood Med*. 2020;11:213-25.
64. Srivastava A, Serban M, Werner S, et al Wonders Study Investigators. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2017;23:264-72.
65. Peyvandi F, Mamaev A, Wang J-D, 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;17:52-62.
66. Desprez D, Drillaud N, Flaujac C, et al. Efficacy and safety of a recombinant Von Willebrand Factor treatment in patients with inherited Von Willebrand Disease requiring surgical procedures. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2021;27:270-6.
67. Mannucci P. Venous Thromboembolism in Von Willebrand Disease. *Thromb Haemost*. 2002;88:378-9.
68. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:301-25.
69. Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2003;9:541-6.
70. de Wee E, Knol H, Mauser-Bunschoten E, et al. Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2011;106:885-92.
71. O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: the role of the hematologist. *Blood*. 2018;132:2134-42.
72. Nichols WL, Hultin MB, James AH, 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;14:171-232.
73. Scharf R. Drugs that Affect Platelet Function. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:865-83.
74. Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al. Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus Trasfus Sangue*. 2009;7:117-26.
75. Nowak-Göttl U, Kenet G. Challenging Aspects of Managing Hemostasis in Adolescents. *Acta Haematol*. 2014;132:326-30.
76. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres: SURVEILLANCE OF FEMALES IN US HTCS. *Haemophilia* 2011;17:6-13.
77. James AH. Women and bleeding disorders: WOMEN AND BLEEDING DISORDERS. *Haemophilia*. 2010;16:160-7.
78. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, 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;201:12.e1-12.e8.
79. Demers C, Derzko C, David M, et al. 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.* oct 2006;95:75-87.
80. James AH, Eikenboom J, Federici AB. State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2016;22:54-9.
81. Robin G, Plouvier P, Delesalle A-S, et al. Contraception hormonale en pratique hors dispositifs intra-utérins. *RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 2018;46:845-57.
82. Foster RH, Wilde MI. Dienogest: *Drugs.* 1998;56:825-33.
83. Nappi R, Serrani M, Jensen J. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature. *Int J Womens Health.* 2014;711.
84. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:1069-76.
85. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2019;187:418-30.
86. Rimmer E, Jamieson MA, James P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2013;19:933-8.
87. Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT, et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia.* 2013;19:76-81.
88. Holm E, Abshire TC, Bowen J, 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.* 2015;26:383-8.
89. Franchini M, Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2014;112:427-31.
90. Jackson CS, Gerson LB. Management of Gastrointestinal Angiodysplastic Lesions (GIADs): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:474-83.
91. Fressinaud E, Meyer D. International Survey of Patients with von Willebrand Disease and Angiodysplasia. *Thromb Haemost.* 1993;70:546-546.
92. Makris M, Federici AB, Mannucci PM, et al. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2015;21:338-42.
93. Rauch A, Paris C, Repesse Y, et al. Gastrointestinal bleeding from angiodysplasia in von Willebrand disease: Improved diagnosis and outcome prediction using videocapsule on top of conventional endoscopy. *J Thromb Haemost.* 2021;19:380-6.
94. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 2011;117:1071-80.
95. Gerson LB. Small Bowel Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017;27:171-80.
96. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1265-87.
97. Veitch A, Vanbiervliet G, Gershlick 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*. 2017;48:c1-c1.
98. Tintillier V, Branche J, Maunoury V, et al. Colonoscopy in patients with haemophilia: the duration of clotting factor coverage must be adjusted to suit the procedure. *Haemophilia*. 2013;19:e296-8.
99. Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. *Blood Transfus* 2019 <https://doi.org/10.2450/2019.0183-18>
100. Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood* 2020;136:1125-33.
101. Mannucci PM, Kempton C, Millar C, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. *Blood*. 1 2013;122:648-57.
102. Record S. Practice Guideline: Epistaxis in Children. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract*. 2015;29:484-8.
103. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *J Thromb Haemost JTH.t* 2015;13:1585-9.
104. Walshe P. The use of fibrin glue to arrest epistaxis in the presence of a coagulopathy. *The Laryngoscope*. 002;112:1126-8.
105. Buiret G, Pavic M, Pignat JC, et al. Gelatin-thrombin matrix: a new and simple way to manage recurrent epistaxis in hematology units. *Case Rep Otolaryngol*. 2013;2013:851270.
106. Recommandations de bonne pratique ORL [Internet]. ORL France. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.orlfrance.org/recommandations-de-bonne-pratique/>
107. Sood SL, Cuker A, Wang C, et al. Similarity in joint function limitation in Type 3 von Willebrand's disease and moderate haemophilia A. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2013;19:595-601.
108. van Galen KPM, Mauser-Bunschoten EP, Leebeek FWG. Hemophilic arthropathy in patients with von Willebrand disease. *Blood Rev* 2012;26:261-6.
109. van Galen KPM, de Kleijn P, Foppen W, et al. Long-term impact of joint bleeds in von Willebrand disease: a nested case-control study. *Haematologica*. 2017;102:1486-93.
110. van Galen KPM, Sanders YV, Vojinovic U, et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2015;21:e185-192.
111. Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2005;16 Suppl 1:S23-26.
112. Atiq F, Mauser-Bunschoten EP, Eikenboom J, et al. Sports participation and physical activity in patients with von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2019;25:101-8.
113. van Deukeren D, Mauser-Bunschoten EP, Schutgens REG, et al. The prevalence and burden of hand and wrist bleeds in von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2019;25:e35-8.

114. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2006;12:518-25.
115. Fischer K, de Kleijn P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2013;19:944-50.
116. van Galen KPM, Timmer MA, de Kleijn P, et al. Joint assessment in von Willebrand disease. Validation of the Haemophilia Joint Health score and Haemophilia Activities List. *Thromb Haemost.* 2017;117:1465-70.
117. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2006;12:36-46.
118. Stephensen D, Classey S, Harbidge H, et al. Physiotherapist inter-rater reliability of the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound protocol. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2018;24:471-6.
119. Forsyth A, Blamey G, Lobet S, et al. Practical Guidance for Non-Specialist Physical Therapists Managing People with Hemophilia and Musculoskeletal Complications. *Health (N Y).* 2020;12:158-79.
120. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2011;17:383-92.
121. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2017;23:511-20.
122. Fischer K, Nijdam A, Holmström M, et al. Evaluating outcome of prophylaxis in haemophilia: objective and self-reported instruments should be combined. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016;22:e80-6.
123. Metjian AD, Wang C, Sood SL, et al. Bleeding symptoms and laboratory correlation in patients with severe von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2009;15:918-25.
124. Federici AB, Castaman G, Mannucci PM, Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2002;8:607-21.
125. Kawarat V, Javid M, Swaminathan SP, et al. A rare case of iliopsoas hematoma in a patient with von Willebrand disease. *Int Surg J.* 26 févr 2020;7:873-5.
126. Keikhaei B, Soltani Shirazi A. Spontaneous iliopsoas muscle hematoma in a patient with von Willebrand disease: a case report. *J Med Case Reports.* 2011;5:274.
127. Eby CS, Caracioni AA, Badar S, et al. Massive retroperitoneal pseudotumour in a patient with type 3 von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2002;8:136-41.
128. Ozhan S, Araç M, Isik S, et al. Pseudotumor of the maxillary sinus in a patient with von Willebrand's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:950-1.
129. Tabaee A, Kacker A. Hematoma of the maxillary sinus presenting as a mass--a case report and review of literature. *Int*

J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002;65:153-7.

130. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia. 2004;10:218-31.

131. Federici AB, James P. Current Management of Patients with Severe von Willebrand Disease Type 3: A 2012 Update. Acta Haematol. 2012;128:88-99.

132. Miesbach W, Berntorp E. Von Willebrand disease - the « Dos » and « Don'ts » in surgery. Eur J Haematol. 2017;98:121-7.

133. Harper P, Favaloro E, Curtin J, et al. Human plasma-derived FVIII/VWD concentrate (Biostate): a review of experimental and clinical pharmacokinetic, efficacy and safety data. Drugs Context. 2016;5:1-10.

134. Heijdra JM, Cnossen MH, Leebeek FWG. Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. Drugs. 2017;77:1531-47.

135. Carles M, Beloeil H, Bloc S, Nouette-Gaulain K, et al. Anesthésie loco-régionale périméridienne (ALR-PN). Anesth Réanimation. 2019;5:208-17.

136. Choi S, Brull R. Neuraxial Techniques in Obstetric and Non-Obstetric Patients with Common Bleeding Diatheses. Anesth Analg. 2009;109:648-60.

137. Reale SC, Farber MK, Lumbreras-Marquez MI, et al. Anesthetic Management of Von Willebrand Disease in Pregnancy: A Retrospective Analysis of a Large Case Series. Anesth Analg 2021
<https://journals.lww.com/10.1213/ANE.0000000000005502>

138. Ahmed A, Kozek-Langenecker S, et al. 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;35:95-107.

139. Albaladejo P, Godier A, Mismetti P, et al. Commentaires et propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) sur les recommandations de la Société européenne d'anesthésie : « European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis ». Eur J Anaesthesiol. 2018;35:77-83. Prat En Anesth Réanimation. 2019;23:304-13.

140. Lee CA, Chi C, Pavord SR, 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;12:301-36.

141. Chalmers E, Williams M, Brennan J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol. 2011;154:208-15.

142. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. Br J Haematol. 2001;112:264-74.

143. Chalmers EA, Williams MD, Richards M, et al. Management of neonates with inherited bleeding disorders--a survey of current UK practice. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2005;11:186-7.

144. Andersson NG, Chalmers EA, Kenet G, et al. Mode of delivery in hemophilia: vaginal delivery and Cesarean section carry similar risks for intracranial hemorrhages and other major bleeds. Haematologica. 2019;104:2100-6.

145. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand

- disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 8 déc 2017;2017(1):379-84.
146. Bowman M, Riddel J, Rand ML, et al. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost JTH.* 2009;7:1418-21.
147. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8:2063-5.
148. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2014;20:831-5.
149. Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, et al. Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8:950-6.
150. Hochart A, Falaise C, Huguenin Y, et al. Intramuscular vaccination of haemophiliacs: Is it really a risk for bleeding? *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2019;25:e322-3.
151. Hinton D, Kirk S. Teachers' perspectives of supporting pupils with long-term health conditions in mainstream schools: a narrative review of the literature. *Health Soc Care Community.* 2015;23:107-20.
152. Bulletin officiel N° 34 du 18 septembre 2003 - MENE0300417C [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.education.gouv.fr/bo/2003/34/MENE0300417C.htm>
153. Howell C, Scott K, Patel DR. Sports participation recommendations for patients with bleeding disorders. *Transl Pediatr.* 2017;6:174-80.
154. Harroche A, Meunier S, Falaise C, et al. Heavy menstrual bleeding in teenage girls and women with inherited bleeding disorders. *Rev Prat.* 2019;69:417-22.
155. Ragni MV, Machin N, Malec LM, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016;22:397-402.
156. Alaqzam TS, Stanley AC, Simpson PM, et al. Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31:451-8.
157. Chi C, Pollard D, Tuddenham EGD, et al. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:215-22.
158. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, et al. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016;22:e245-250.
159. Young G. From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2012;18 Suppl 5:27-32.
160. Durieu I. Transition from pediatric to adult care: a challenge. *Rev Med Interne.* 2013;34:174-6.
161. Schrijvers L, Beijlevelt-Van der Zande M, et al. Achieving self-management of prophylactic treatment in adolescents: The case of haemophilia. *Patient Educ Couns.* 2016;99:1179-83.
162. Fuster W, Bowie EJ, Lewis JC, et al. Resistance to arteriosclerosis in pigs with von Willebrand's disease. Spontaneous and high cholesterol diet-induced arteriosclerosis. *J Clin Invest.* 1978;61:722-30.

163. Badimon L, Steele P, Badimon JJ, et al. Aortic atherosclerosis in pigs with heterozygous von Willebrand disease. Comparison with homozygous von Willebrand and normal pigs. *Arterioscler Dallas Tex.* 1985;5:366-70.
164. Methia N, André P, Denis CV, et al. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood.* 2001;98:1424-8.
165. Qureshi W, Hassan S, Dabak V, et al. Thrombosis in VonWillebrand disease. *Thromb Res.* 2012;130:e255-258.
166. Sanders YV, Eikenboom J, de Wee EM, et al. Reduced prevalence of arterial thrombosis in von Willebrand disease. *J Thromb Haemost JTH.* 2013;11:845-54.
167. Seaman CD, Yabes J, Comer DM, et al. Does deficiency of von Willebrand factor protect against cardiovascular disease? Analysis of a national discharge register. *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13:1999-2003.
168. Rathore S, Deleon D, Akram H, et al. Percutaneous coronary intervention and the management of acute coronary syndromes in patients with von Willebrand disease. *J Invasive Cardiol* 2013;25:E81-86.
169. Fogarty PF, Blair A, Vega R, et al. Interventional therapies and in-hospital outcomes in acute coronary syndromes complicated by von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2017;23:400-7.
170. Hassan SA, Amer S, Qureshi W, et al. Treating symptomatic coronary artery disease in patients with Von Willebrand disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2013;6:101-4.
171. Arjomand H, Aquilina P, McCormick D. Acute myocardial infarction in a patient with von Willebrand disease: pathogenetic dilemmas and therapeutic challenges. *J Invasive Cardiol.* 2002;14):615-8.
172. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
173. Terraube V, Marx I, Denis CV. Role of von Willebrand factor in tumor metastasis. *Thromb Res.* 2007;120 Suppl 2:S64-70.
174. Patmore S, Dhami SPS, O'Sullivan JM. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18:2444-56.
175. Federici AB, Santagostino E, Rumi MG, et al. The natural history of hepatitis C virus infection in Italian patients with von Willebrand's disease: a cohort study. *Haematologica.* 2006;91:503-8.
176. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, et al. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2009;15:894-9.
177. Tagliaferri A, Di Perna C, Santoro C, et al. Cancers in patients with hemophilia: a retrospective study from the Italian Association of Hemophilia Centers. *J Thromb Haemost JTH.* 2012;10:90-5.
178. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
179. Girolami A, Tasinato V, Sambado L, et al. 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;26:54-8.
180. Girolami A, Tezza F, Scapin M, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with von Willebrand's disease: a critical review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:175-8.
181. Chapin J. Von Willebrand disease in the elderly: clinical

- perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1531-41.
182. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30:579-89.
183. Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:168-73.
184. Lee CA, Chi C, Shiltagh N, et al. Review of a multidisciplinary clinic for women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009;15):359-60.
185. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol*. 2019;103:73-9.
186. Winikoff R, Scully MF, Robinson KS. Women and inherited bleeding disorders – A review with a focus on key challenges for 2019. *Transfus Apher Sci* 2019;58:613-22.
187. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruip MJHA. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. *Blood*. 2020;136:2143-50.
188. Majluf-Cruz K, Anguiano-Robledo L, Calzada-Mendoza CC, et al. von Willebrand Disease and other hereditary haemostatic factor deficiencies in women with a history of postpartum haemorrhage. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2020;26:97-105.
189. Govorov I, Löfgren S, Chaireti R, et al. Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease – A Retrospective Observational Study. Gebhardt S, éditeur. *PLOS ONE*. 2016;11:e0164683.
190. Stoof SCM, van Steenbergen HW, Zwagemaker A, et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia*. 2015;21:505-12.
191. Ragni MV. Blood volume-based von Willebrand factor to prevent postpartum hemorrhage in von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2017;1:703-6.
192. Reynen E, James P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42:717-23.
193. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21:81-7.