

# MALADIE DE WILLEBRAND : INTRODUCTION DESTINÉE AU MÉDECIN TRAITANT

**David Lillicrap**

Service de pathologie et de médecine moléculaire  
Université de Queen's, Kingston, Canada

**Paula James**

Service de médecine  
Université de Queen's, Kingston, Canada



**FMH**

FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE  
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA  
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

Publié par la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH)

© Fédération mondiale de l'hémophilie, 2009

La FMH encourage la diffusion de ses publications à des fins pédagogiques par des organisations à but non lucratif. Pour obtenir l'autorisation de réimprimer, diffuser ou traduire la présente publication, merci de bien vouloir contacter le département Programmes et Éducation à l'adresse indiquée ci dessous.

La FMH tient à remercier Jean-François Schved du Centre de Traitement de l'Hémophilie de Montpellier pour la relecture de la traduction du présent document.

Cette publication est disponible sur le site Internet de la Fédération mondiale de l'hémophilie à l'adresse [eLearning.wfh.org](http://eLearning.wfh.org). Pour commander d'autres exemplaires imprimés, veuillez contacter la FMH à l'adresse suivante :

Fédération mondiale de l'hémophilie  
1425, boul. René-Lévesque O. Bureau 1200  
Montréal, Québec H3G 1T7 Canada  
Tél. : (514) 875-7944  
Fax : (514) 875-8916  
Courriel : [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
Internet : [www.wfh.org](http://www.wfh.org)  
[eLearning.wfh.org](http://eLearning.wfh.org)

La série *Traitement de l'hémophilie* a pour objectif de fournir des informations générales sur le traitement et la prise en charge de l'hémophilie. La Fédération mondiale de l'hémophilie ne pratique pas la médecine et ne recommande en aucun cas de traitement précis à qui que ce soit. Les posologies et les schémas thérapeutiques évoluent constamment et tout nouvel effet secondaire est signalé. La FMH ne se prononce ni explicitement, ni implicitement, sur la valeur des doses ou des traitements indiqués dans la présente publication. Il est donc fortement recommandé aux personnes concernées de demander l'avis d'un médecin et/ou de consulter les instructions écrites fournies par le laboratoire pharmaceutique avant toute administration de l'un des médicaments mentionnés dans le présent document.

Les déclarations et les avis exprimés dans la présente publication ne représentent pas nécessairement les avis, les politiques, ni les recommandations de la Fédération mondiale de l'hémophilie, de son Conseil d'administration, ni de son personnel.

Rédacteur en chef de la série Traitement de l'hémophilie :  
Dr Johnny Mahlangu

## Table des matières

Introduction .....	1
Histoire de la maladie de Willebrand .....	1
Qu'est-ce que la maladie de Willebrand ? .....	1
Épidémiologie .....	1
Facteur Willebrand et génétique .....	2
Caractérisation de la protéine du facteur Willebrand .....	2
Fonctions biologiques du facteur Willebrand .....	2
Types de maladie de Willebrand .....	2
Maladie de Willebrand de type 1 .....	2
Maladie de Willebrand de type 3 .....	2
Maladie de Willebrand de type 2 .....	2
Diagnostic de la maladie de Willebrand .....	3
Symptômes de la maladie de Willebrand .....	3
Transmission .....	4
Tests de laboratoire .....	4
Prévention et traitement des saignements .....	5
Traitements d'appoint .....	5
Traitements pour augmenter le taux des facteurs .....	6
Grossesse et maladie de Willebrand .....	7
Références .....	7



---

---

# Maladie de Willebrand :

## Introduction destinée au médecin traitant

David Lillicrap et Paula James

---

---

### Introduction

Avec près de 1 % de la population mondiale affectée, la maladie de Willebrand (mW) est le trouble de la coagulation le plus courant. Les symptômes étant souvent mineurs, la majeure partie des patients reste non diagnostiquée. Quel que soit le type de mW, les accidents hémorragiques peuvent toutefois être graves et nécessiter un traitement, notamment au cours d'une intervention chirurgicale ou en phase post-opératoire ou dans le cadre de soins bucco-dentaires.

La mW est complexe à diagnostiquer et il est préférable que son diagnostic soit réalisé par des médecins spécialisés dans le traitement des troubles de la coagulation. Toutefois, le médecin traitant peut et doit jouer un rôle en reconnaissant les signes et les symptômes de la mW et en adressant le patient à un spécialiste pour une prise en charge adaptée.

### Histoire de la maladie de Willebrand

En 1926, le Dr Erik von Willebrand, médecin finlandais, publie un premier manuscrit décrivant un trouble héréditaire de la coagulation apparemment différent de l'hémophilie[1]. Ce trouble est aujourd'hui éponyme de son découvreur.

Les études du Dr. von Willebrand commencent par l'évaluation d'une famille vivant sur l'île de Föglö, sur l'archipel d'Åland, dans la mer Baltique. Dans cette famille, la patiente concernée est décédée d'une ménorragie incontrôlée à l'adolescence, et quatre autres membres de la famille étaient également morts suite à des saignements incontrôlés. Dans ses études initiales, le Dr. von Willebrand note que les patients ont des saignements prolongés malgré une numération plaquettaire normale et présentent un mode de transmission du trouble de la coagulation autosomique dominant.

Au cours des années 1950 et au début des années 1960, force est de constater que ce trouble est, en règle générale, associé à un taux réduit de l'activité du facteur VIII (FVIII), et que ce déficit peut être compensé par l'injection

de plasma ou de plasma fractionné. En 1971, une avancée importante est faite par deux groupes d'investigateurs qui démontrent, en utilisant pour la première fois des tests immunologiques, que le FVIII et le facteur Willebrand (FW) sont des protéines distinctes. Cette découverte s'accompagne d'une nouvelle procédure de laboratoire d'évaluation de la fonction plaquettaire dans cette maladie.

Réalisée par quatre groupes indépendants d'investigateurs en 1985, la caractérisation définitive du gène du FW démontre alors qu'il est bien distinct de celui du FVIII. Cette découverte a permis, par la suite, de mieux comprendre la base génétique de la mW et de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

### Qu'est-ce que la maladie de Willebrand ?

La mW est le trouble héréditaire de la coagulation le plus courant chez l'homme et la femme. La caractéristique centrale de toutes les formes de la mW est la présence de quantités réduites de FW ou de formes anormales de FW dans la circulation sanguine.

### Épidémiologie

La mW est présente partout dans le monde et apparaît également communément dans d'autres espèces animales, notamment les chiens et les porcs. Sa prévalence chez l'homme varie en fonction de l'approche adoptée pour diagnostiquer la maladie. Selon deux larges études épidémiologiques prospectives, près de 1 % de la population à prédominance pédiatrique a manifesté des symptômes et des signes de laboratoire de la mW [2, 3]. En revanche, la prévalence de la forme la plus sévère de la maladie (mW de type 3) est estimée dans différents pays entre 1 et 3 pour un million [4].

La prévalence de la mW chez les patients présentant des symptômes hémorragiques et consultant un médecin traitant semble s'élever à environ à 1 pour 1 000. Dans toutes les études sur la mW, la prévalence chez les femmes est environ deux fois plus élevée que chez les hommes, probablement en raison de la probabilité spécifique de ménorragies chez les sujets féminins.

### Facteur Willebrand et génétique

Chez l'homme, le facteur Willebrand est encodé par un gène situé sur le chromosome 12. Le FW de chaque individu est la combinaison des gènes du FW du père et de la mère. Ce gène est très long (178 kb) et complexe (52 exons), ce qui rend difficile son analyse génétique moléculaire.

### Caractérisation de la protéine du facteur Willebrand

Le FW est synthétisé par deux types de cellules, l'endothélium vasculaire et les mégacaryocytes. La protéine du FW générée est constituée d'une succession de sous-unités de 2 050 acides aminés formant de larges polymères (multimères). Chaque sous-unité contient des sites de liaison pour le collagène (dans la matrice sous-endothéliale du vaisseau sanguin), le FVIII et les plaquettes (récepteurs GPIb et GPIIb/IIIa). La régulation normale de la taille des multimères du FW et la préservation des différents sites de liaison de la sous-unité du FW sont essentielles pour un bon fonctionnement physiologique du FW.

Après synthèse, le FW est sécrété dans le plasma ou dans le sous-endothélium vasculaire, ou stocké dans des organelles cytoplasmiques de l'endothélium (corps de Weibel-Palade) et les plaquettes (granules alpha). Le FW peut alors être libéré sous l'effet de différents stimuli pharmacologiques et physiologiques.

### Fonctions biologiques du facteur Willebrand

Contrairement à la plupart des autres facteurs de coagulation, le FW est une protéine qui adhère à différents ligands incontournables dans la cascade de la coagulation (tableau 1).

Le FW se lie :

1. aux plaquettes et au sous-endothélium afin de favoriser l'adhésion des plaquettes ;
2. aux plaquettes activées pour promouvoir l'agrégation plaquettaire ;
3. au FVIII pour éviter une dégradation prématurée de ce facteur de coagulation.

**Tableau 1**

#### Rôle du facteur Willebrand dans l'hémostase

- Favorise l'adhésion des plaquettes à la paroi endommagée du vaisseau sanguin
- Participe à l'agrégation plaquettaire
- Transporte le facteur VIII

### Types de maladie de Willebrand

En 2006, la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH) publie ses dernières recommandations sur les différents types de mW [5]. Cette classification se fait ainsi sur une base quantitative (type 1 et type 3) ou qualitative (type 2) (tableau 2).

#### Maladie de Willebrand de type 1

C'est la forme la plus courante qui représente 80 % des cas environ. Elle est transmise sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète. La maladie de type 1 est caractérisée par une réduction mineure à modérée de la concentration plasmatique du facteur Willebrand (0,05-0,50 U/ml). Le FW fonctionne normalement et la concentration plasmatique de l'activité coagulante du facteur VIII (FVIII:C) est réduite proportionnellement au niveau de FW. Les patients ont toute une série de manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses, dont la sévérité est en règle générale fonction du niveau de leur déficit en FW.

#### Maladie de Willebrand de type 3

Dans la plupart des populations, la prévalence de la mW de type 3 est de 1 à 3 pour un million, mais elle peut être significativement plus importante là où les mariages consanguins sont plus fréquents. Il s'agit d'une maladie héréditaire à caractère autosomique récessif, la plupart des parents des patients atteints de la mW de type 3 n'ayant que peu de symptômes hémorragiques. Dans la forme de type 3, la concentration de FW est toujours inférieure à 0,05 U/ml et souvent indétectable. La concentration plasmatique du FVIII:C diminue entre 0,01 et 0,10 U/ml. Les patients souffrent de saignements répétés cutanéomuqueux, ainsi que d'hémorragies musculo-squelettiques et dans les tissus mous. Au fil du temps, l'absence d'un traitement adéquat peut entraîner des lésions musculo-squelettiques chroniques et les patients sont alors contraints de subir des interventions de remplacement des articulations à un âge moyen.

#### Maladie de Willebrand de type 2

La classification actuelle de la mW distingue quatre formes qualitatives : les maladies de types 2A, 2B, 2M et 2N. Les manifestations cliniques des variants de type 2 de la mW sont similaires à celles de la maladie de type 1.

##### Maladie de Willebrand de type 2A

Elle correspond à une perte de la fonction plaquettaire du FW due à l'absence des formes de haut poids moléculaire de la protéine.

**Maladie de Willebrand de type 2B**

Ce sous-type de la mW correspond à un caractère génétique de « gain de fonction ». Les mutations de la mW de type 2B amplifient la capacité de liaison du FW aux récepteurs des plaquettes GPIb, ce qui entraîne des interactions spontanées entre les plaquettes et le FW dans la circulation sanguine, phénomène qui ne se produit pas avec un FW normal. Chez les patients concernés, cette interaction anormale débouche souvent sur une thrombocytopénie mineure/modérée (numération plaquettaire basse).

**Maladie de Willebrand de type 2M**

Ce sous-type de la mW correspond à l'équivalent d'une perte de fonction du type 2B.

**Maladie de Willebrand de type 2N**

Le type 2N de la mW est héréditaire et correspond à un caractère autosomique récessif causé par des mutations du site de liaison du FVIII sur le FW.

**Tableau 2**

<b>Classification de la maladie de Willebrand</b>	
Lignes directrices de l'ISTH publiées en 2006 [5] :	
<b>Type 1</b>	Déficit mineur/modéré en FW qualitativement normal
<b>Type 2</b>	Mutations qualitatives du FW
	Type 2A : réduction des fonctions plaquettaires dues à une anomalie des multimères
	Type 2B : augmentation de l'agrégation plaquettaire dans la circulation
	Type 2M : réduction de la fonction plaquettaire sans anomalie des multimères
	Type 2N : réduction de la liaison du FVIII
<b>Type 3</b>	Déficit sévère en FW

**Diagnostic de la maladie de Willebrand**

Le diagnostic de la mW exige la prise en compte de trois éléments cliniques et de laboratoire (tableau 3) : les antécédents personnels d'hémorragies cutanéomuqueuses, les antécédents familiaux d'hémorragies importantes et une évaluation en laboratoire démontrant une anomalie quantitative et/ou qualitative du FW.

**Tableau 3**

<b>Critères pour le diagnostic de la maladie de Willebrand</b>
1. Antécédents d'hémorragies cutanéomuqueuses importantes
2. Tests de laboratoire de l'hémostase conformes à la maladie de Willebrand
3. Antécédents familiaux d'hémorragies importantes

**Symptômes de la maladie de Willebrand**

L'évaluation clinique de la maladie de Willebrand repose principalement sur la collecte d'informations relatives aux hémorragies cutanéomuqueuses excessives (tableau 4). Certains symptômes liés à la maladie de Willebrand peuvent aussi survenir dans la population générale. Un examen clinique standard peut certes permettre d'identifier les patients ayant une tendance supérieure à la normale à avoir des épisodes hémorragiques. Toutefois, il existe aujourd'hui des questionnaires d'évaluation courts et reconnus visant à identifier et classer des « personnes cliniquement à tendance hémorragique » [6, 7].

Les symptômes les plus fréquents chez les personnes atteintes de la maladie de Willebrand sont les suivants :

- épistaxis répétées
- saignements prolongés après lésion superficielle
- tendance aux ecchymoses
- saignements des gencives
- ménorragies
- saignements post-opératoires prolongés
- saignements post-partum importants ou prolongés

**Tableau 4**

<b>Symptômes pour le diagnostic de la maladie de Willebrand</b>
• Tendance aux ecchymoses
• Saignements prolongés après lésion superficielle
• Épistaxis
• Saignements des gencives
• Ménorragies
• Saignements après intervention bucco-dentaire
• Saignements post-opératoires
• Saignements post-partum importants
• Hématomes (maladie de Willebrand de type 3)
• Hémarthroses (maladie de Willebrand de type 3)

Chez certaines femmes atteintes de la mW, la ménorragie peut être le seul symptôme notable. Il est donc indispensable de procéder à une évaluation minutieuse des antécédents des saignements menstruels de la patiente[8].

Des saignements prolongés et importants sont souvent constatés après des interventions bucco-dentaires, notamment lors d'amygdalectomies et d'extraction des dents de sagesse. En revanche, les saignements dans les tissus mous, les hématomes et les hémarthroses sont rares chez les personnes atteintes de la maladie de Willebrand, sauf pour les formes sévères de type 3, où les niveaux de FVIII sont très bas et ceux de FW indétectables.

Dans la mesure où la plupart des patients atteints de la mW ont une propension relativement faible aux saignements, et du fait que les problèmes ne surviennent qu'en cas de sollicitation de l'hémostase (intervention chirurgicale ou traumatisme), il n'existe pas obligatoirement d'antécédents cliniques d'accidents hémorragiques spontanés. Cela est tout particulièrement le cas pour les enfants en bas âge et les hommes n'ayant pas eu de challenge hémostatique.

Chez les patients atteints de la forme sévère de la mW (type 3), les symptômes habituels de l'hémophilie, comme les hémarthroses et les hématomes, s'expliquent par la diminution connexe du niveau de FVIII.

### Transmission

Dans la plupart des cas, la mW est héréditaire et il existe donc souvent des antécédents familiaux d'hémorragies excessives (tableau 5). Toutefois, la question de la transmission est compliquée par le fait que certaines formes de la maladie montrent une pénétrance incomplète des symptômes hémorragiques. Dans la plupart des cas, la maladie est transmise sur un mode dominant. En revanche, la forme sévère de type 3 a un caractère récessif, les parents n'ayant généralement aucun symptôme clinique.

**Tableau 5**

<b>Transmission de la maladie de Willebrand</b>	
Type 1	Autosomique dominant ~70 % pénétrance
Type 2	2A, 2B et 2M - Autosomique dominant 2N - Autosomique récessif
Type 3	Autosomique récessif

Tout médecin traitant suivant un patient avec des antécédents correspondant à la mW devrait :

- Adresser le patient vers un centre spécialisé pour une prise en charge par des médecins ayant une expérience des troubles de la coagulation
- Éviter de réaliser des tests de dépistage de la mW dans des laboratoires n'ayant pas d'expérience dans l'évaluation des niveaux et de l'activité du FW et du FVIII.

### Tests de laboratoire

S'agissant des laboratoires d'hémostase, les éléments essentiels dans le diagnostic de la mW sont les mesures quantitatives et qualitatives du FW et du FVIII (tableau 6).

**Tableau 6**

### Tests de laboratoire de la maladie de Willebrand

<b>Test</b>	<b>Objectif</b>
Activité coagulante du facteur VIII (FVIII:C)	Mesure l'activité fonctionnelle du FVIII
Antigène du facteur Willebrand (VWF:Ag)	Mesure la quantité de FW
Activité cofacteur de la ristocétine et/ou activité de liaison au collagène (VWF:RCO et/ou VWF:CB)	Mesure l'activité fonctionnelle du FW
Multimères du facteur Willebrand	Permet une visualisation de la façon dont le monomère du FW est multimérisé (pour former des chaînes)
Agrégation plaquettaire induite par la ristocétine (RIPA)	Mesure la sensibilité du facteur Willebrand à la ristocétine (utile pour le diagnostic du type 2B)

Tableau 7

## Résultats habituels de laboratoire pour les différents types de maladie de Willebrand

	Type 1	Type 3	Type 2A	Type 2B	Type 2M	Type 2N
<b>VWF: Ag</b>	↓ ou ↓↓	absent (<0,05 U/ml)	↓	↓	↓	normal ou ↓
<b>VWF: RCo</b>	↓ ou ↓↓	absent (<0,05 U/ml)	↓↓ ou ↓↓↓	↓↓	↓↓	normal ou ↓
<b>FVIII:C</b>	normal ou ↓	0,01-0,10 U/ml	normal ou ↓	normal ou ↓	normal ou ↓	↓↓ ou ↓↓↓
<b>Ratio VWF:RCo / VWF:Ag</b>	>0,6	inutile	<0,6	<0,6	<0,6	>0,6
<b>Multimères</b>	normal	absent	perte de multimères de haut poids moléculaire (et potentiellement de poids intermédiaire)	perte de multimères de haut poids moléculaire	normal	normal

↓ : légèrement diminué    ↓↓ : modérément diminué    ↓↓↓ : sévèrement diminué

**Tout médecin traitant devrait connaître les informations suivantes sur le dépistage en laboratoire de la mW :**

- Le FW et le FVIII sont des protéines de la réaction inflammatoire et leur niveau peut donc varier de façon significative en fonction d'un certain nombre de critères environnementaux (stress, activité physique, cycle menstruel, traitement hormonal et grossesse).
- Certains facteurs génétiques, notamment les groupes sanguins, peuvent avoir une incidence significative sur la concentration plasmatique du FW et du FVIII.
- La standardisation entre les laboratoires pour les tests relatifs à la mW (notamment les tests VWF:RCo et des multimères du FW) s'avère complexe.

**L'interprétation des résultats de laboratoire permettant le diagnostic de la mW est souvent complexe (tableau 7). Pour éviter toute erreur d'interprétation, il est fortement recommandé de réserver cette étape du diagnostic à des médecins expérimentés dans la prise en charge clinique de la mW.**

Le rôle de l'analyseur de la fonction plaquettaire PFA-100®, pour le diagnostic de la mW reste en suspens. En règle générale, le temps de saignement ne doit pas être utilisé pour dépister la mW. Cette recommandation ne s'applique toutefois pas dans certaines régions où il n'existe pas de tests spécifiques pour la mW, notamment dans les pays en voie de développement. Un niveau bas de FVIII avec un temps de saignement prolongé peut alors aider à identifier les patients atteints de la maladie de Willebrand de type 3.

Outre les anomalies d'hémostase, les patients atteints de la MW, notamment les femmes ayant des ménorragies, peuvent avoir des pertes sanguines chroniques avec anémie ou carence en fer uniquement, sans anémie.

## Prévention et traitement des saignements

En règle générale, le traitement de la mW se compose de deux volets : des traitements d'appoint visant à améliorer de façon indirecte l'hémostase et des traitements augmentant la concentration plaquettaire du FW et du FVIII[9].

### Traitements d'appoint

S'agissant de la maladie de Willebrand, il est possible d'avoir recours à des traitements d'appoint qui améliorent significativement l'état de santé, notamment en cas de procédures chirurgicales ou bucco-dentaires mineures, et de ménorragies (tableau 8). De tels traitements incluent le recours à des agents antifibrinolytiques, comme l'acide tranexamique et l'acide epsilon aminocaproïque, ainsi que l'application de préparations topiques hémostatiques, comme la colle de fibrine sur les sites de saignement. Chez les femmes ayant des ménorragies, l'administration d'un traitement hormonal sous la forme d'un contraceptif combiné (fonctionnant, au moins pour partie, avec une composante d'œstrogène augmentant les niveaux de FW et de FVIII) ou d'un dispositif intra-utérin contenant de la progestérone (tel que le Mirena®) améliore souvent le bilan

clinique de façon significative. En outre, l'apport de fer en cas de carence peut améliorer la qualité de vie des patients.

**Tableau 8**

<b>Traitements d'appoint de la maladie de Willebrand</b>	
Agents antifibrinolytiques	Acide tranexamique Acide epsilon aminocaproïque
Colle de fibrine	
Œstrogènes	

### Traitements pour augmenter le taux des facteurs

Afin d'augmenter sensiblement le niveau de FW et de FVIII, deux approches sont possibles : administration parentérale ou nasale de desmopressine et injection par voie intraveineuse de concentrés de FW/FVIII dérivés du plasma (tableau 8).

#### *Desmopressine*

La desmopressine (1-deamino-8-D-arginine vasopressine [DDAVP]) est un analogue synthétique de la vasopressine, hormone antidiurétique. Depuis plus de 25 ans, la desmopressine est largement utilisée par voie intraveineuse, sous-cutanée et intranasale[10]. Il est important de noter que la dose de DDAVP utilisée pour traiter l'hémostase est supérieure à la dose utilisée pour contrôler l'énurésie.

Les effets secondaires de la desmopressine sont bien caractérisés et, dans la vaste majorité des cas, ils sont transitoires et mineurs. Tachycardie mineure, maux de tête et rougeurs faciales ne sont pas inhabituels et compte tenu des légers étourdissements ressentis par certains patients après administration, il est préférable que le patient soit assis ou allongé au moment de l'administration de la DDAVP. Compte tenu de son effet antidiurétique mineur, il est recommandé de limiter l'ingestion de liquides au seul remplacement des volumes excrétés dans les 24 heures suivant l'administration. Heureusement, les épisodes de surcharge liquidienne et les cas d'hyponatrémie sévère (pouvant entraîner des convulsions) sont rares, et la plupart du temps, ne concernent que des patients très jeunes ou des femmes venant d'accoucher. La desmopressine est utilisée de façon sûre et efficace afin de prévenir les saignements en début de grossesse.

La desmopressine joue un rôle dans la prévention ou le traitement des épisodes hémorragiques chez certains patients atteints de la mW de type 1, 2A, 2M et 2N. La desmopressine est inefficace chez les patients de type 3

et susceptible d'entraîner une thrombocytopenie chez les patients atteints de la mW de type 2B.

Le pic de l'effet hémostatique d'une dose standard de desmopressine (0,3 µg/kg) intervient 0,5 à 1 heure suivant l'administration, avec une augmentation moyenne du FW/FVIII de 3 à 5 fois par rapport aux valeurs de base. Toutefois, compte tenu de la nature relativement imprévisible de la réponse de la desmopressine, tous les patients atteints de la mW devraient procéder à un essai d'administration de la desmopressine pour évaluer leur réponse à titre individuel. Si un bénéfice hémostatique adéquat initial est constaté (augmentation de >3 fois des niveaux VWF:RCo et VWF:Ag pour atteindre des niveaux >0.30 U/ml), il est possible d'avoir recours à ce traitement pour prévenir tout saignement en cas d'interventions et de procédures dentaires mineures, ainsi que pour traiter des saignements menstruels sévères. S'il est nécessaire d'administrer de la desmopressine de façon répétée, il convient de ne pas dépasser une dose par jour, et même dans ce cas, il est possible que les doses suivantes n'entraînent pas la même réponse (~70 % de l'augmentation initiale du FW et FVIII).

#### *Concentré de FW/FVIII*

Pour les personnes atteintes de la mW pour lesquelles la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée, ou en cas d'augmentation anticipée du risque hémorragique majeur pour laquelle il convient de mettre en place un support hémostatique supérieur à 2-3 jours, il est possible d'augmenter les niveaux de FW ou de FVIII en injectant des concentrés de ces protéines dérivés du plasma. L'incapacité d'inactiver la charge virale des cryoprécipités (le produit sanguin recommandé auparavant pour la mW) et l'absence de tout concentré de FW recombinant commercialisé a débouché sur un recours massif à différents produits plasmatiques de substitution du FW/FVIII.

**Tableau 9**

<b>Stratégies d'augmentation des niveaux de facteur Willebrand</b>
1. Libération des réserves intrinsèques du FW Desmopressine (DDAVP) - IV, SC, IN
2. Administration de concentrés de FW Concentrés de FW/FVIII dérivés du plasma
IV : intraveineux
SC : sous-cutané
IN : intranasal

## Grossesse et maladie de Willebrand

Chez les femmes atteintes de la maladie de Willebrand, la grossesse constitue un défi clinique tout particulier qu'il convient d'aborder de façon spécifique. Dans la mesure où le facteur Willebrand est une protéine de la réaction inflammatoire la synthèse de la protéine augmente au cours de la grossesse pour atteindre à la fin du terme des niveaux >3,0 U/ml chez une femme indemne de la maladie. L'augmentation n'est pas aussi importante chez les femmes atteintes de la mW mais les patientes de type 1 voient souvent leur taux s'élever à ce niveau. Pour assurer une prise en charge optimale pendant la période périnatale, il convient de mesurer les niveaux de FW et de FVIII au cours du troisième trimestre de grossesse pour préparer une éventuelle anesthésie péridurale et un accouchement sécurisé. Après l'accouchement, le niveau de FW retombe rapidement et toutes les femmes atteintes de la mW doivent être informées de la possibilité d'une hémorragie post-partum significative 5 à 14 jours après l'accouchement. 

## Références

1. von Willebrand EA. Hereditar pseudohemofili. *Finska Lakarsallskapets Handl* 1926 ; 67:7-112.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987 ; 69:454-459.
3. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Schults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr* 1993 ; 123:893-898.
4. Bloom AL. von Willebrand factor: clinical features of inherited and acquired disorders. *Mayo Clinic Proceedings* 1991 ; 66:743-751.
5. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Update on the patho-physiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4:2103-2114.
6. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 Suppl 1:157-166.
7. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2008 ; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03182.x.
8. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Pollard D, Lee CA. Assessment of menstrual blood loss and gynaecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 1999 ; 5:40-48.
9. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001 ; 97:1915-1919.
10. Mannucci PM. Desmopressin: A nontransfusional hemostatic agent. *Annu Rev Med* 1990 ; 41:55-64.

