

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 novembre 2016  
Par M Libert Grégory**

---

**Maladie de Willebrand :**

**Rôle du pharmacien auprès des patients et conseils à l'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme Dupont Annabelle, Professeur des Universités – Praticien hospitalier,  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille 2

**Assesseur(s) :** Mr Tagzirt Madjid, Maître de conférences, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme Deram Isabelle, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du  
Centre, Flers-en-escrebieux.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



## Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Professeur Alain DUROCHER

Professeur Régis BORDET

Professeur Eric KERCKHOVE

Professeur Eric BOULANGER

Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Damien CUNY

Professeur Benoit DEPREZ

Professeur Murielle GARCIN

Monsieur Pierre RAVAUX

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Monsieur Antoine HENRY

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Directeur Général des Services :

## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :

Assesseur en charge de la pédagogie

Assesseur en charge de la recherche

Assesseur délégué à la scolarité

Assesseur délégué en charge des

relations internationales

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY

Professeur Bertrand DECAUDIN

Dr. Annie Standaert

Pr. Patricia Melnyk

Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte

M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

---

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

---

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, **Mme Dupont Annabelle**, pour avoir accepté de guider mon travail de recherche et de rédaction, afin de mener à bien l'élaboration de cette thèse. Je la remercie pour sa grande disponibilité et ses innombrables conseils qui m'ont été indispensables.

Je remercie également Monsieur le professeur **Tagzirt Madjid**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

J'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à **Madame Deram Isabelle**, qui a mené avec excellence son rôle de mentor concernant l'enseignement de la pratique officinale. Je la remercie pour ses indénombrables conseils et son soutien moral qu'elle a su me donner tout au long de mon cursus universitaire. Elle sera toujours pour moi un modèle dans l'art de la dispensation.

Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe de la pharmacie du centre de Flers-en-escrebieux et tout particulièrement son titulaire, **Monsieur De Ruyter Laurent** pour m'avoir accueilli au sein de la pharmacie et pour avoir su me transmettre toutes les qualités nécessaires pour être un bon adjoint, telles que la rigueur, le professionnalisme, le management. Merci encore à lui pour le dévouement dont il fait preuve encore aujourd'hui.

Enfin, j'aimerais remercier mes parents ainsi que mes amis de la faculté de pharmacie de Lille, qui ont toujours su me donner le courage et le soutien moral nécessaire pour arriver jusqu'à l'élaboration de cette thèse.

# Sommaire

Remerciements .....	9
Sommaire .....	10
Liste des figures.....	14
Liste des tableaux.....	15
Liste des abréviations .....	16
Introduction générale .....	18
1ère partie : Physiologie de l'hémostase .....	19
1.1 Généralités .....	19
1.2 Hémostase primaire .....	21
<b>1.2.1 Les acteurs de l'hémostase primaire .....</b>	<b>21</b>
1.2.1.1 La paroi vasculaire .....	21
1.2.1.1.1 Structure générale de la paroi vasculaire .....	21
1.2.1.1.2 Structure et rôles de l'endothélium vasculaire.....	23
1.2.1.1.3 Structure et rôle du sous-endothélium vasculaire .....	25
1.2.1.2 Les plaquettes .....	25
1.2.1.2.1 Production des plaquettes .....	25
1.2.1.2.2 Anatomie d'une plaquette .....	26
1.2.1.2.3 Rôle des plaquettes dans l'hémostase.....	27
1.2.1.3 Le facteur von Willebrand (VWF).....	28
1.2.1.3.1 Synthèse .....	28
1.2.1.3.2 Stockage .....	29
1.2.1.3.3 Sécrétion .....	29
1.2.1.3.4 Structures.....	30
1.2.1.3.5 Rôle du vWF.....	31
1.2.1.3.6 Variation du taux plasmatiques du vWF.....	32
1.2.1.4 Le fibrinogène .....	32
1.2.1.4.1 Synthèse.....	32
1.2.1.4.2 Structure .....	33
1.2.1.4.3 Fonctions.....	33
<b>1.2.2 Les grandes étapes de l'hémostase primaire .....</b>	<b>33</b>
1.2.2.1 Le temps vasculaire.....	34
1.2.2.2 Le temps plaquettaire.....	34
1.2.2.2.1 Adhésion des plaquettes au sous-endothélium .....	34

1.2.2.2.2	Activation des plaquettes.....	35
1.2.2.2.3	L'agrégation plaquettaire.....	36
<b>1.3</b>	<b>La coagulation .....</b>	<b>36</b>
<b>1.3.1</b>	<b>Structure et fonctions de protéines de la coagulation.....</b>	<b>37</b>
1.3.1.1	Les facteurs de la coagulation .....	37
1.3.1.1.1	les zymogènes.....	37
1.3.1.1.2	Les cofacteurs .....	38
1.3.1.1.3	Le fibrinogène .....	38
1.3.1.2	Le facteur tissulaire.....	38
1.3.1.3	Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....	38
1.3.1.3.1	Les serpins.....	39
1.3.1.3.2	Les protéines C et S.....	39
1.3.1.3.3	Tissue factor pathway inhibitor (TFPI).....	39
<b>1.3.2</b>	<b>Synthèse des protéines de la coagulation.....</b>	<b>40</b>
1.3.2.1	Le lieu de synthèse .....	40
1.3.2.2	Les facteurs de synthèse vitamine-K dépendante.....	40
<b>1.3.3</b>	<b>Les différentes étapes de la coagulation .....</b>	<b>40</b>
1.3.3.1	La voie extrinsèque et la voie intrinsèque.....	40
1.3.3.2	Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire.....	41
1.3.3.3	La thrombinoformation .....	42
1.3.3.4	Activation du facteur XI et de la phase contact .....	43
1.3.3.5	La fibrinoformation.....	43
<b>1.3.4</b>	<b>Régulation de la coagulation .....</b>	<b>44</b>
<b>1.4</b>	<b>La fibrinolyse .....</b>	<b>44</b>
2ème partie : La maladie de Willebrand, une pathologie constitutionnelle hémorragique ...		46
<b>2.1</b>	<b>Généralités .....</b>	<b>46</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Principales étapes de la découverte de la maladie de Willebrand.....</b>	<b>46</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Epidémiologie.....</b>	<b>47</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Physiopathologie.....</b>	<b>47</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Les différents types de la maladie de Willebrand .....</b>	<b>48</b>
2.1.4.1	Le type 1.....	48
2.1.4.2	Le type 2.....	48
2.1.4.3	Le type 3.....	49
<b>2.1.5</b>	<b>Différence entre Maladie de Willebrand et Hémophilie.....</b>	<b>50</b>
<b>2.1.6</b>	<b>Génétique et transmission .....</b>	<b>50</b>
<b>2.1.7</b>	<b>Symptômes.....</b>	<b>52</b>
<b>2.1.8</b>	<b>Evolution .....</b>	<b>53</b>

2.2	Diagnostic .....	53
2.2.1	<b>Généralités</b> .....	53
2.2.2	<b>Démarche diagnostique</b> .....	54
2.2.3	<b>Les tests diagnostiques</b> .....	54
2.2.3.1	<i>Le temps de saignement (TS)</i> .....	54
2.2.3.2	<i>La numération plaquettaire</i> .....	55
2.2.3.3	<i>La mesure du temps d'occlusion (TO) sur l'automate Platelet Function Analyzer (PFA-100)</i> .....	56
2.2.3.4	<i>L'allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA)</i> .....	57
2.2.3.5	<i>Dosage du Facteur VIII (FVIII:C)</i> .....	58
2.2.3.6	<i>Activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (vWF:RCo)</i> .....	59
2.2.3.7	<i>Dosage antigénique du facteur Willebrand (vWF :Ag)</i> .....	59
2.2.4	<b>Comment caractériser le type de VWD ?</b> .....	60
2.2.5	<b>Les résultats biologiques en fonction du type de VWD</b> .....	61
2.2.6	<b>Diagnostic différentiel</b> .....	62
2.2.7	<b>Dépistages et diagnostic néonatal</b> .....	64
2.3	Traitements .....	64
2.3.1	<b>Les traitements adjuvants</b> .....	64
2.3.1.1	<i>Les traitements hémostatiques</i> .....	64
2.3.1.1.1	<i>La colle de fibrine :</i> .....	64
2.3.1.1.2	<i>Les alginates de calcium</i> .....	65
2.3.1.2	<i>La compression locale</i> .....	66
2.3.1.3	<i>L'hormonothérapie</i> .....	66
2.3.1.4	<i>Les antifibrinolytiques</i> .....	67
2.3.2	<b>Les traitements spécifiques</b> .....	67
2.3.2.1	<i>La desmopressine (dDAVP)</i> .....	67
2.3.2.2	<i>Les concentrés de facteurs</i> .....	71
2.3.2.2.1	<i>Le Wilfactin®</i> .....	72
2.3.2.2.2	<i>Le Wilstart®</i> .....	72
2.3.3	<b>Bénéfice du traitement</b> .....	73
2.3.4	<b>Les conséquences du traitement pour la vie quotidienne</b> .....	74
2.3.5	<b>L'aspect psychologique de la maladie</b> .....	74
3ème partie : Rôle du pharmacien à l'officine .....		75
3.1	Situations concernant la femme et l'enfant .....	75
3.1.1	<b>Les menstruations et le suivi gynécologique</b> .....	75
3.1.1.1	<i>Le suivi gynécologique des filles prépubère atteintes de pathologies de l'hémostase</i> .....	76
3.1.1.2	<i>Suspicion d'une pathologie de l'hémostase</i> .....	79

3.1.1.3	<i>Suivi au cours de la vie de la femme</i> .....	80
3.1.1.4	<i>Recommandations à donner à la patiente</i> .....	80
<b>3.1.2</b>	<b><i>Grossesse et accouchement</i></b> .....	<b>81</b>
3.1.2.1	<i>Le projet de grossesse</i> .....	81
3.1.2.2	<i>La grossesse</i> .....	82
3.1.2.3	<i>Le traitement prophylactique</i> .....	82
3.1.2.4	<i>L'analgésie péridurale</i> .....	82
3.1.2.5	<i>Le mode d'accouchement</i> .....	83
3.1.2.6	<i>L'allaitement</i> .....	83
3.1.2.7	<i>La contraception dans le post-partum</i> .....	83
3.1.2.8	<i>Le diagnostic post-natal</i> .....	83
<b>3.1.3</b>	<b><i>La ménopause</i></b> .....	<b>85</b>
3.2	Situations concernant les hémorragies, accidents et actes invasifs .....	85
<b>3.2.1</b>	<b><i>Les saignements de nez</i></b> .....	<b>85</b>
<b>3.2.2</b>	<b><i>Les coupures, éraflures et ecchymoses</i></b> .....	<b>87</b>
<b>3.2.3</b>	<b><i>Les saignements de la bouche</i></b> .....	<b>88</b>
<b>3.2.4</b>	<b><i>Les extractions dentaires</i></b> .....	<b>89</b>
<b>3.2.5</b>	<b><i>Les hémorragies d'urgences</i></b> .....	<b>90</b>
3.2.5.1	<i>Les traumatismes crâniens ou hémorragies du système nerveux central</i> .....	90
3.2.5.2	<i>Les saignements gastro-intestinaux ou génito-urinaires</i> .....	91
3.2.5.3	<i>Les saignements dans les tissus mous, hémarthroses et hématomes</i> .....	92
<b>3.2.6</b>	<b><i>Chirurgie</i></b> .....	<b>95</b>
<b>3.2.7</b>	<b><i>Les urgences</i></b> .....	<b>96</b>
3.3	Mesures hygiéno-diététiques, médicaments et voyage .....	97
<b>3.3.1</b>	<b><i>Les mesures hygiéno-diététiques</i></b> .....	<b>97</b>
<b>3.3.2</b>	<b><i>Les médicaments, iatrogénie et gestes contre-indiqués</i></b> .....	<b>101</b>
<b>3.3.3</b>	<b><i>Les voyages</i></b> .....	<b>103</b>
3.4	Conseils et informations divers .....	104
<b>3.4.1</b>	<b><i>L'emploi</i></b> .....	<b>104</b>
<b>3.4.2</b>	<b><i>Les assurances</i></b> .....	<b>104</b>
<b>3.4.3</b>	<b><i>L'enfant et l'école</i></b> .....	<b>104</b>
Conclusion .....		105
Annexes .....		106
Références bibliographiques .....		111

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation de l'équilibre hémostatique.....	19
Figure 2 : Etapes de l'hémostase .....	20
Figure 3 : Chronologie de l'hémostase .....	21
Figure 4 : Structure schématique d'un vaisseau .....	22
Figure 5 : Structure de la paroi vasculaire.....	23
Figure 6 : Molécules antithrombogènes de l'endothélium vasculaire .....	24
Figure 7 : Facteurs sécrétés par l'endothélium vasculaire .....	25
Figure 8 : Schéma de la thrombopoïèse .....	26
Figure 9 : Schéma d'une plaquette .....	26
Figure 10 : Structure du pré-pro-vWF .....	28
Figure 11 : Différentes étapes de la synthèse et de la maturation du vWF .....	29
Figure 12 : Schéma des différents domaines d'interactions du monomère du vWF. ....	31
Figure 13 : Structure du fibrinogène .....	33
Figure 14 : Principales étapes de l'hémostase primaire .....	34
Figure 15 : Synthèse des principales étapes de l'hémostase primaire .....	36
Figure 16 : Thrombus rouge consolidé par son réseau de fibrine .....	37
Figure 17 : Schéma général de la coagulation .....	41
Figure 18 : Le complexe ténase .....	42
Figure 19 :Le complexe Prothrombinase .....	42
Figure 20 : La voie intrinsèque de la coagulation .....	43
Figure 21 : La fibrinoformation .....	44
Figure 22 : Arbre généalogique qui illustre la transmission de la mW sur 4 générations. ....	51
Figure 23 : Photographie du système Surgicutt .....	55
Figure 24 : Principe du PFA 100 .....	57
Figure 25 : Résultat du PFA 100 .....	57
Figure 26 : Principe du TCA .....	58
Figure 27 : Arbre décisionnel du diagnostic et du typage de la mW .....	62
Figure 28 : Structure chimique des alginates .....	65
Figure 29 : Structure chimique de la dDAVP.....	68
Figure 30 : Synthèse sur les recommandations pratiques de l'accouchement d'une patiente atteinte de VWD en fonction des taux de facteurs de la coagulation .....	84
Figure 31 : Les différentes localisations des hémorragies des tissus mous et leurs symptômes .....	93
Figure 32 : Première page de la carte de soins et d'urgence de la Mw .....	96
Figure 33 : Liste de quelques activités sportives, leurs risques et les protections recommandées ...	100

## **Liste des tableaux**

Tableau I : Principales caractéristiques des 4 sous-types du type II de la mW .....	49
Tableau II : Résultats biologique habituels en fonction du type de maladie de Willebrand .....	61
Tableau III : Résultats biologique habituels en fonction du type de maladie de Willebrand .....	61
Tableau IV : récapitulatif de l'efficacité de la desmopressine en fonction du type et sous-type de maladie de Willebrand .....	69
Tableau V : Evaluation de la réponse à la Desmopressine .....	70
Tableau VI : Posologie des concentrés de vWF en fonction de la sévérité de la maladie.....	73
Tableau VII : Développement mammaire selon Tanner .....	77
Tableau VIII : Score de Higham .....	79
Tableau IX : Résumée des traitements en fonction de l'âge de la femme atteint de mW .....	80

## **Liste des abréviations**

**AA** : Acide Aminé  
**AMPc** : AMP cyclique  
**ARNm** : ARN messenger  
**AT** : Antithrombine  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral  
**dDAVP** : Desmopressine  
**EP** : Embolie Pulmonaire  
**EPI** : Epinéphrine  
**FT** : Facteur Tissulaire  
**GLA** : Acide  $\gamma$ -carboxyglutamique  
**GP** : Glycoprotéines  
**HIC** : Hémorragie Intracrânienne  
**HPM** : Multimère de Haut Poids Moléculaire  
**IDM** : Infarctus Du Myocarde  
**IK** : Interleukines  
**MDS** : Médicament Dérivé du Sang  
**MGG** : May-Grünwald Giemsa  
**MO** : Moelle Osseuse  
**MW** : maladie de Willebrand  
**NO** : Oxyde Nitrique  
**NP** : Numération Plaquettaire  
**PAI** : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène  
**PC**: Protéine C  
**PDGF** : Platelet-Derived Growth Factor  
**PS**: Protéine S  
**TCA**: Temps de Céphaline Activé  
**TFPI**: Tissue Factor Pathway Inhibitor  
**TM**: Thrombomoduline  
**TO**: Temps d'Occlusion  
**TPO** : Thrombopoïétine  
**TS**: Temps de Saignement  
**TV** : Thrombose Veineuse

**TXA2:** Thromboxane A2

**vWF :** Facteur von Willebrand

**vWF Ag :** Dosage antigénique du facteur Willebrand

**vWF RCo:** Facteur Willebrand cofacteur de la Ristocétine

## **Introduction générale**

La maladie de Willebrand est la plus commune des pathologies constitutionnelles de l'hémostase. On estime qu'elle affecte 1% de la population mondiale et des recherches démontrent que 9 personnes sur 10 présentant cette pathologie ne sont pas diagnostiquées.

Cette maladie peut être plus ou moins symptomatique et donc avoir un impact plus ou moins important sur le patient. Les personnes atteintes par un trouble rare de la coagulation doivent donc apprendre à toujours mieux connaître leur pathologie. L'acquisition du savoir évolue au fil des âges et diffère selon les degrés de sévérité de leur maladie. La prise en charge est également différente en fonction des besoins et des désirs du patient. Il n'est pas simple de vivre avec la maladie et savoir ce qu'il faut faire au bon moment ne s'apprend pas uniquement avec l'expérience. Il est donc nécessaire de recourir à une éducation thérapeutique.

Le pharmacien d'aujourd'hui acquiert de plus en plus de fonctions au sein du parcours de soin. Il fait partie intégrante de la prise en charge du patient. Il a un rôle d'éducateur de santé. C'est pourquoi il doit disposer de toutes les informations nécessaires pour mener à bien le maintien et l'amélioration de la qualité de vie du patient.

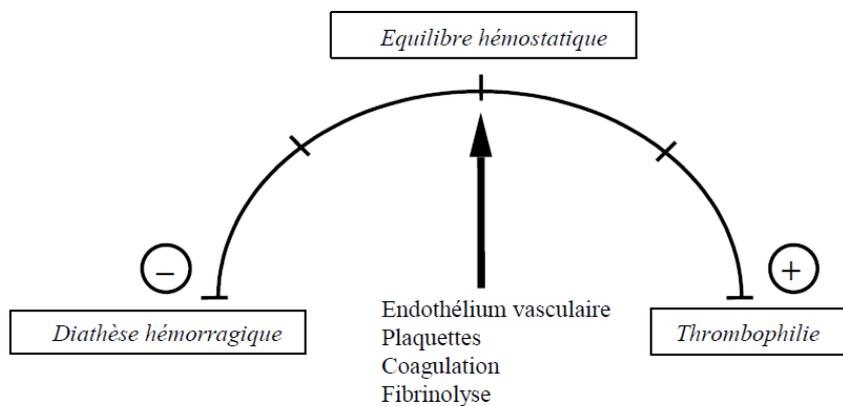
L'objectif de cette thèse est de fournir au pharmacien d'officine l'ensemble des conseils qu'il pourra donner au patient atteint de la maladie de Willebrand, voire à plus grande échelle, à un patient atteint d'un trouble de la coagulation.

Le travail se présente en trois parties. La première est destinée à faire un rappel sur le mécanisme de la coagulation et de voir tous les acteurs présents au cours de la coagulation. La deuxième partie s'intéressera à la maladie de Willebrand, de la physiopathologie au traitement, en passant par le diagnostic et l'impact clinique qu'elle peut avoir sur le patient. Enfin, dans une troisième partie nous aborderons l'ensemble des conseils que le pharmacien peut donner au patient sur cette thématique, au comptoir ou dans l'espace de confidentialité. Ces conseils seront choisis et prodigués en fonction du profil du patient et de ses besoins.

# 1ère partie : Physiologie de l'hémostase

## 1.1 Généralités <sup>(1-5)</sup>

Le terme « hémostase » vient du grec, « *haïma* » pour sang et « *stasis* » pour arrêt, ce qui signifie l'arrêt d'une hémorragie spontanée ou provoquée. Ainsi, l'hémostase correspond à un ensemble de phénomènes biologiques qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide, à l'intérieur des vaisseaux, par l'intermédiaire de 2 actions majeures, 1) en stoppant l'effusion d'une quantité plus ou moins considérable de sang hors d'un vaisseau sanguin (hémorragie) et, 2) en empêchant la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux (thrombose). Les différents protagonistes de l'hémostase sont essentiellement présents dans la circulation sanguine et en équilibre entre ces 2 contraintes. Un déficit ou un excès d'un ou plusieurs facteurs pro-coagulants ou anti-thrombotiques conduit à un déséquilibre hémostatique (*Figure 1*).



**Figure 1 : Représentation de l'équilibre hémostatique <sup>(3)</sup>**

Ainsi, les troubles de l'hémostase peuvent provoquer :

- Des accidents hémorragiques (pouvant aller de pétéchies à des hémorragies mortelles) = diathèse hémorragique
- Des accidents thrombotiques, comme des thromboses veineuses (TV), des embolies pulmonaires (EP), ou encore des infarctus du myocarde (IDM) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Au cours du processus de l'hémostase, plusieurs étapes intriquées et interdépendantes sont mises en place. Leurs initiations sont simultanées mais la rapidité d'installation est différente. On peut distinguer, par soucis de clarté, 3 étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse (Figure 2).

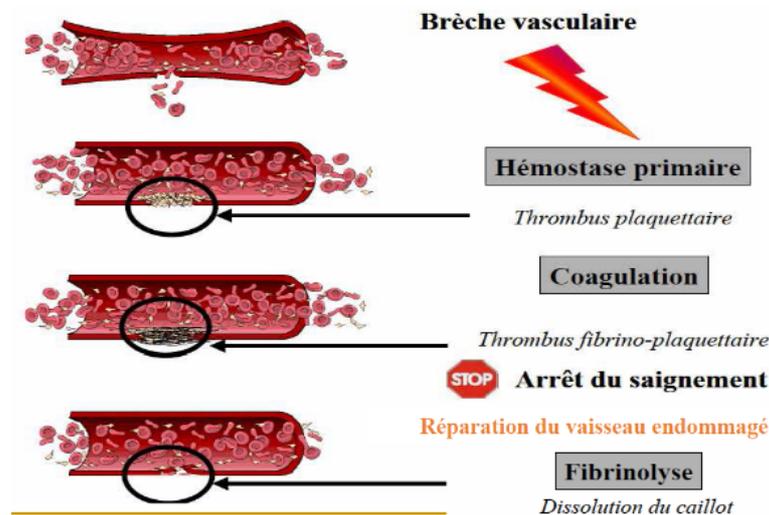


Figure 2 : Etapes de l'hémostase <sup>(6)</sup>

Lorsqu'il y a une brèche vasculaire, pour empêcher la fuite du sang vers l'extérieur, les plaquettes obturent rapidement cette brèche en venant s'y agréger pour aboutir à la formation d'un thrombus blanc ou clou plaquettaire. Ceci permet l'arrêt du saignement en 3 à 5 minutes. Cette phase correspond à l'étape de l'hémostase primaire.

Le thrombus blanc est instable et perméable, il doit être consolidé. C'est le rôle de la coagulation ou hémostase secondaire. Cette phase transforme, par l'intermédiaire d'une cascade d'activations enzymatiques, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, en 5 à 10 minutes. Cette fibrine vient consolider l'agrégat plaquettaire en l'enveloppant d'un fin réseau fibrineux. Par la même occasion des hématies sont emprisonnées dans ce réseau fibrineux ce qui confère une couleur rouge au thrombus.

Après réparation de la paroi du vaisseau (48 à 72 heures après la survenue de la brèche vasculaire), la masse fibrino-plaquettaire sera résorbée pour éviter son extension et permettre la reperméabilisation du vaisseau, c'est l'étape de fibrinolyse (Figure 3).

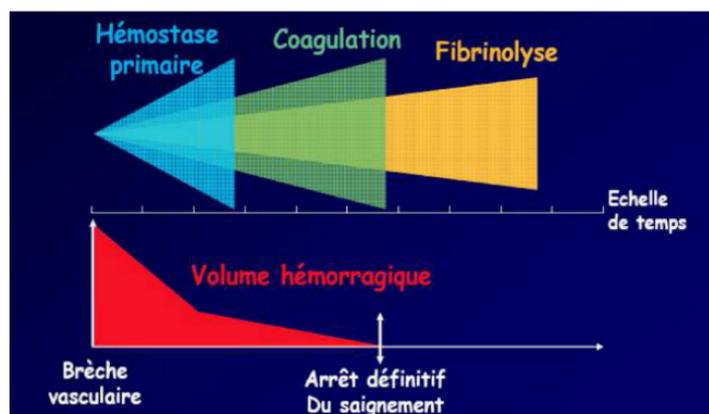


Figure 3 : Chronologie de l'hémostase <sup>(6)</sup>

La fonction hémostatique nécessite la présence et l'interaction des vaisseaux dont les cellules endothéliales et le sous-endothélium, des plaquettes et des éléments circulants de l'hémostase.

## 1.2 Hémostase primaire <sup>(7)</sup>

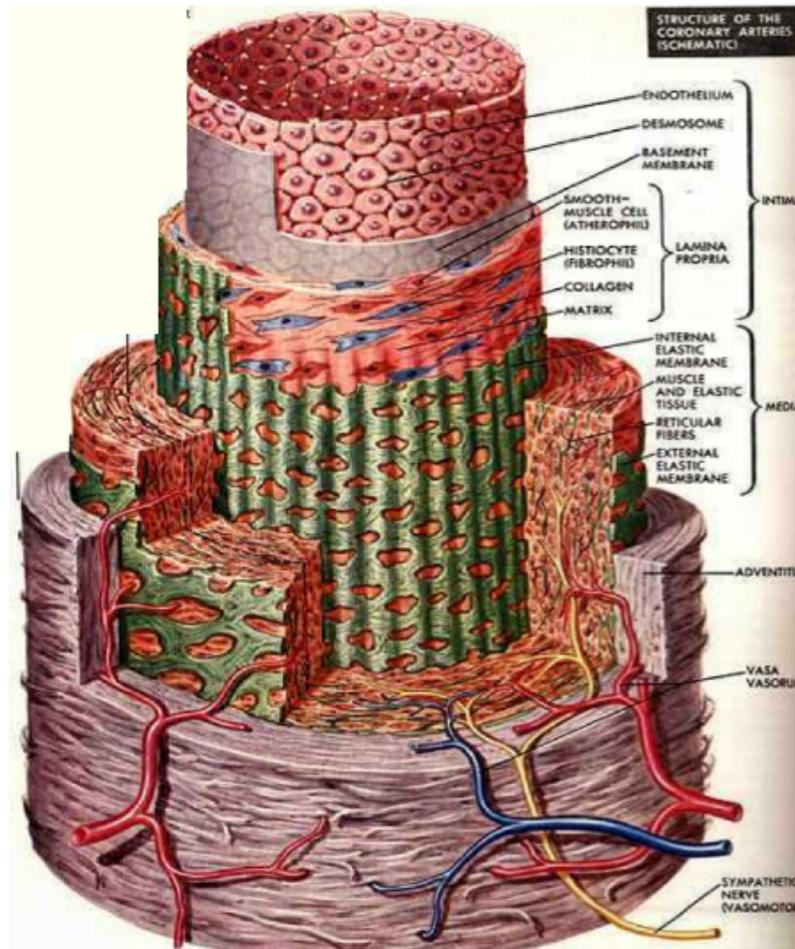
Le but de l'hémostase primaire est de conduire à l'obturation de la brèche vasculaire par la formation d'un clou plaquettaire. Cette première phase de l'hémostase fait intervenir l'endothélium et le sous-endothélium du vaisseau, les plaquettes et des facteurs plasmatiques, à savoir le facteur Willebrand (vWF) et le fibrinogène.

### 1.2.1 Les acteurs de l'hémostase primaire

#### 1.2.1.1 La paroi vasculaire

##### 1.2.1.1.1 Structure générale de la paroi vasculaire <sup>(3, 8, 9)</sup>

La paroi vasculaire se compose principalement de 3 tuniques ou couches concentriques qui délimitent une cavité : la lumière vasculaire (*Figure 4*).

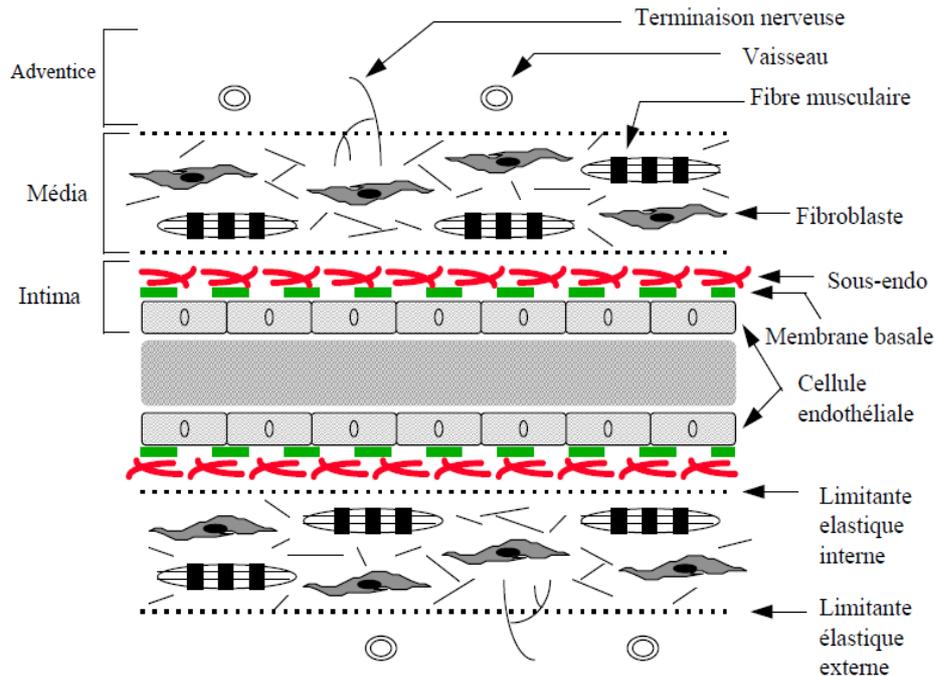


**Figure 4 : Structure schématique d'un vaisseau** <sup>(9)</sup>

Les parois de la lumière vasculaire sont constituées de cellules pavimenteuses qui reposent sur une lame basale, c'est l'endothélium vasculaire. Au-dessous de cet endothélium vasculaire se trouve une membrane élastique formée de fines fibres de tissu conjonctif (collagène et fibres élastiques), le sous-endothélium, qui constitue avec l'endothélium, l'intima ou la tunique interne (*Figure 5*).

Au niveau de la couche moyenne, appelée la média ou tunique moyenne, on trouve des cellules musculaires lisses vasculaires et des fibres élastiques. Cette couche est la plus résistante. Elle est très développée dans les artères, devient indistincte dans les veines et pratiquement inexistante dans les très petits vaisseaux, comme les capillaires.

La couche externe de la paroi artérielle, appelée adventice ou tunique externe, est constituée de tissu conjonctif et de fibres élastiques ainsi que de fibroblastes.



**Figure 5 : Structure de la paroi vasculaire** <sup>(2)</sup>

#### 1.2.1.1.2 Structure et rôles de l'endothélium vasculaire

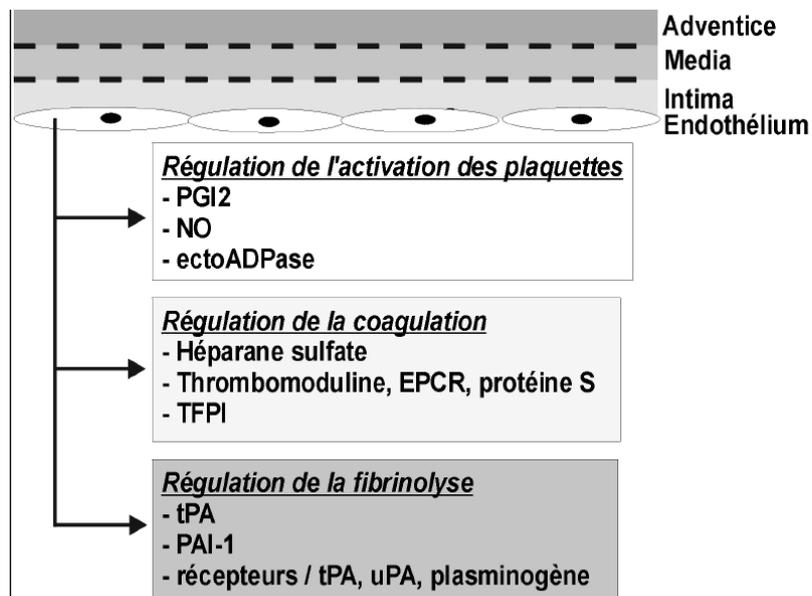
L'endothélium vasculaire représente une surface d'environ 6500 m<sup>2</sup>, on peut le considérer comme un des organes les plus volumineux de l'organisme (environ 1,5 kg) et il a un rôle capital dans le maintien de l'équilibre hémostatique et de la fluidité du sang.

Cet endothélium est constitué de cellules aplaties. Le cytoplasme de ces cellules est peu visible et on distingue seulement leur petit noyau allongé. Ces cellules sont arrimées à la membrane basale et elles sont attachées les unes aux autres par des jonctions adhérentes, notamment de volumineuses jonctions serrées, empêchant la diffusion des éléments sanguins entre les cellules.

L'endothélium vasculaire possède un certain nombre de rôles :

- Ces cellules sont capables de détecter les modifications de la pression sanguine, de la pression en oxygène ou du débit sanguin, par des mécanismes complexes. En réponse à de tels changements, elles sécrètent des substances qui agissent sur le tonus du muscle lisse vasculaire (endothélines, oxyde nitrique (NO) et prostacycline (PGI<sub>2</sub>)), provoquant ainsi un relâchement du muscle lisse vasculaire et une augmentation du débit sanguin local via une vasodilatation.

- De par sa structure il contrôle le transport de substances à travers la paroi des vaisseaux et possède également une fonction antithrombotique car il prévient l'activation de la coagulation et des plaquettes en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous-endothéliales procoagulantes.
- La fonction antithrombotique de l'endothélium vasculaire n'est pas uniquement due à sa structure. Dans des conditions normales, la cellule endothéliale est « non thrombogène » par la synthèse de molécules spécifiques protégeant l'activation plaquettaire, entraînant l'inhibition de la coagulation et régulant le système fibrinolytique (*Figure 6*).



**Figure 6 : Molécules antithrombogènes de l'endothélium vasculaire** <sup>(18)</sup>

Cet endothélium joue un véritable rôle de régulation de la coagulation. Il possède des propriétés antithrombotiques qui sont majorées en condition physiologique et présente également une fonction procoagulante par la sécrétion d'autres molécules, notamment le vWF, le facteur tissulaire (FT) ou encore l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI). Cette fonction de sécrétion est majorée lors de la survenue d'une brèche vasculaire ou d'une activation de ces cellules (*Figure 7*).

Facteur sécrété par l'endothélium	Fonction
Prostacycline	vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire
Oxyde nitrique	vasodilatation, inhibition de l'adhésion et de l'agrégation plaquettares
Activateur tissulaire du plasminogène (tPA)	régulation de la fibrinolyse
Thrombomoduline	activité anticoagulante
Thromboplastine	activation de la coagulation
Facteur activant les plaquettes (PAF)	activation des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles
Facteur Willebrand a	favorise l'adhésion plaquettaire et l'activation de la coagulation

**Figure 7 : Facteurs sécrétés par l'endothélium vasculaire** <sup>(8)</sup>

### 1.2.1.1.3 Structure et rôle du sous-endothélium vasculaire

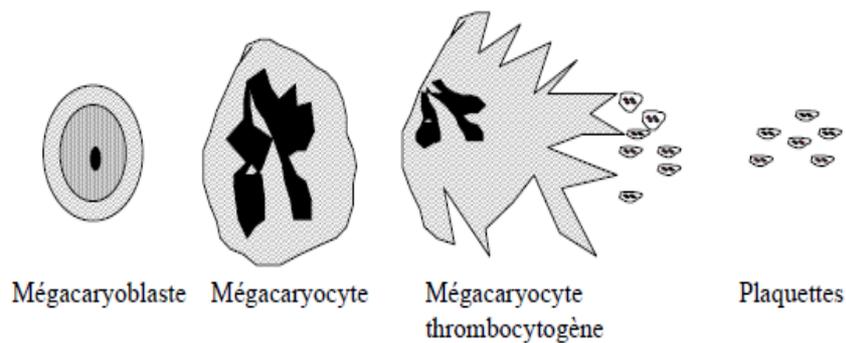
Le sous-endothélium est constitué par du collagène, des microfibrilles, de la fibronectine, de l'élastine et une membrane basale. C'est une surface thrombogène, c'est-à-dire qui facilite l'activation des plaquettes et de la coagulation.

### 1.2.1.2 Les plaquettes

#### 1.2.1.2.1 Production des plaquettes <sup>(2,11)</sup>

La production des plaquettes a lieu dans la moelle osseuse (MO) par un processus nommé « thrombopoïèse » (Figure 8). Ces plaquettes sont formées à partir de cellules multipotentes. Certaines de ces cellules souches se différencient au cours d'une première étape en mégacaryoblastes qui, en passant par différentes étapes intermédiaires, se transforment en mégacaryocytes, cellules de grande taille (entre 30 et 100 µm de diamètre). Par fragmentation du cytoplasme, les mégacaryocytes donnent naissance aux thrombocytes ou plaquettes qui sont donc anucléées. Les plaquettes passent ensuite dans le sang et le reste du mégacaryocyte est détruit par apoptose. La phase de différenciation est essentiellement contrôlée par une

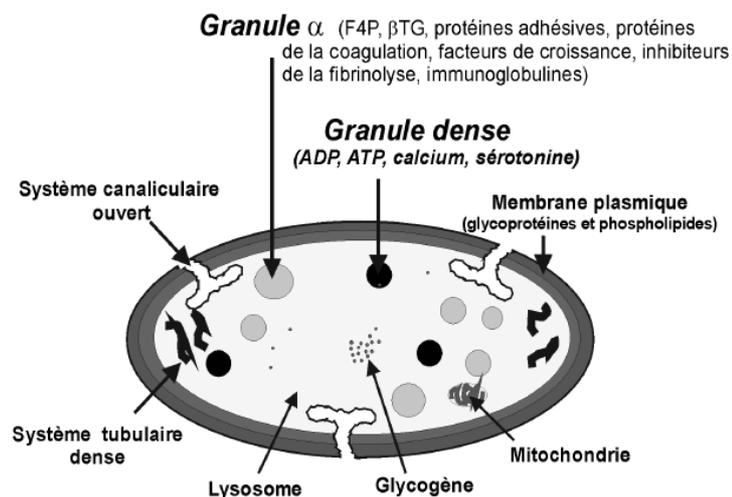
hormone, la thrombopoïétine (TPO), et d'autres facteurs comme les interleukines (IK).



**Figure 8 : Schéma de la thrombopoïèse** <sup>(2)</sup>

#### 1.2.1.2.2 Anatomie d'une plaquette <sup>(2,3,12)</sup>

Les plaquettes ou thrombocytes sont les plus petits éléments figurés du sang (environ 3  $\mu\text{m}$  de diamètre) (Figure 9). Elles circulent dans le sang, sous la forme inactivée, à un taux de 150 à 450 G/l. Ce sont des cellules discoïdes et anucléées qui sont éliminées en 7 à 10 jours par le foie ou la rate si elles ne servent pas à la coagulation.



**Figure 9 : Schéma d'une plaquette** (9)

La membrane de ces thrombocytes est formée d'une bicouche de phospholipides de distribution asymétrique. Sur la face interne de cette bicouche, on trouve des phospholipides anioniques qui ont une action procoagulante. Ces phospholipides

seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. Sur cette membrane se situent des glycoprotéines (GP) ou intégrines qui jouent le rôle de récepteurs pour différentes molécules. On trouve notamment la GP Ia-IIa, récepteur du collagène, la GP Ib-IX, récepteur du vWF et la GP IIb-IIIa, récepteur du vWF et surtout du fibrinogène. On trouve également des récepteurs couplés à des protéines G qui vont permettre à certaines substances d'induire la fusion des granules et leur sécrétion. Il s'agit notamment des récepteurs à la thrombine, à l'ADP ou au Thromboxane A2 (TXA2).

Sous cette membrane, se trouve un réseau musculo-squelettique (microfibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (microtubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette.

Ces plaquettes disposent d'un système caniculaire ouvert qui leur permettent de sécréter le contenu de leurs granules lorsqu'elles sont activées et un système tubulaire dense qui est le lieu de synthèse des prostaglandines et de stockage du calcium.

Sur un frottis sanguin, chaque plaquette présente un contour bleu à l'intérieur duquel se trouvent des granules qui prennent une teinte pourpre à la coloration May-Grünwald Giemsa (MGG). Ces granules contiennent une variété étonnante de substances chimiques actives dans le processus de coagulation. Il existe 2 types de granules :

- les granules alpha qui contiennent du facteur 4 plaquettaire, du vWF, du fibrinogène, du **facteur V**, **des intégrines GP IIbIIIa** et du **Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)**.
- les granules delta ou denses qui contiennent du calcium, de l'ADP, de l'ATP, de la sérotonine et de l'adrénaline.

Il existe également d'autres vésicules telles que les lysosomes contenant des enzymes lysosomales (hydrolases acides) qui permettent de dégrader la membrane qui entoure la plaquette, ainsi que des peroxysomes.

#### 1.2.1.2.3 Rôle des plaquettes dans l'hémostase

Le rôle des plaquettes dans l'hémostase est capital, il consiste à former un bouchon qui obture temporairement la brèche dans le vaisseau sanguin. Dès que

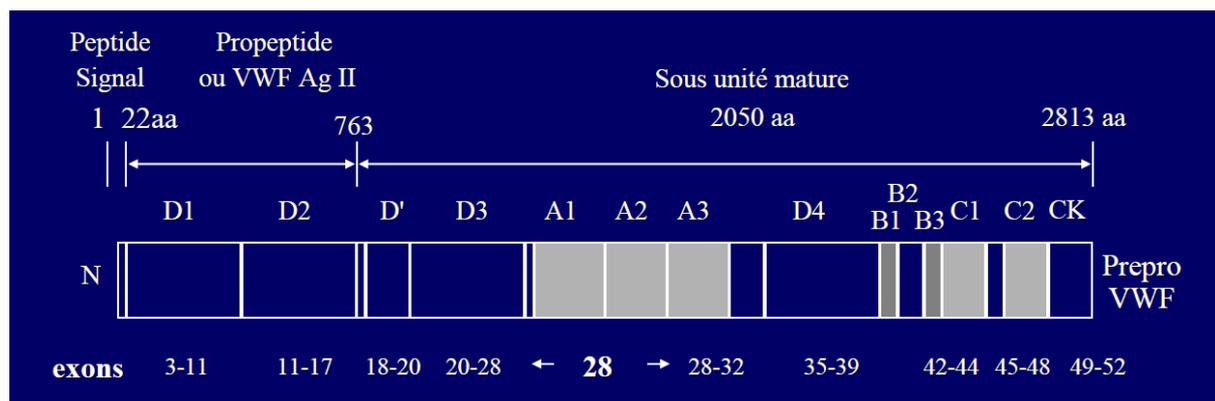
l'endothélium est endommagé et que les fibres de collagènes sous-jacentes sont exposées, les plaquettes subissent des changements étonnants.

### 1.2.1.3 Le facteur von Willebrand (VWF)

#### 1.2.1.3.1 Synthèse <sup>(13,14)</sup>

Le gène codant pour le vWF se situe sur le bras court du chromosome 12. La taille de ce gène est de 178 kb et il comporte 52 exons. Ce gène est transcrit en ARN messenger (ARNm) de 9 kb qui est ensuite traduit en protéine précurseur de 2813 acides aminés (aa), le pré-pro-vWF (*Figure 10*).

Le pré-pro-vWF comporte un peptide signal de 22 aa, un propeptide de 741 aa et une sous unité de vWF de 2050 aa contenant 4 types de domaines (A, B, C et D). Ces domaines sont arrangés, de la région N-terminale à la région C-terminale, selon le modèle suivant : D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK.



**Figure 10 : Structure du pré-pro-vWF<sup>(15)</sup>**

Ce gène du vWF a une expression limitée. Il est uniquement exprimé dans les mégacaryocytes et dans la majorité des cellules endothéliales de l'organisme humain (veines, artères, capillaires). Son taux d'expression est différent selon le tissu concerné.

Le pré-pro-vWF subit une première étape de protéolyse par une signal-peptidase libérant le pro-vWF. La protéine passe ensuite dans le réticulum endoplasmique pour subir une étape de dimérisation entre les extrémités C-terminales de 2 monomères de pro-VWF, via des ponts disulfures au niveau des domaines CK, puis une étape de N-glycosylation. Les dimères sont ensuite transportés dans

l'appareil de Golgi pour subir une sulfatation, une O-glycosylation et une multimérisation (Figure 11). Puis une étape de clivage protéolytique par une endoprotéase, après l'arginine en position 763, conduira à la formation, d'une part, de multimères de vWF, et, d'autre part, de propeptides.



**Figure 11 : Différentes étapes de la synthèse et de la maturation du vWF <sup>(15)</sup>**

#### 1.2.1.3.2 Stockage <sup>(13,14)</sup>

De par l'expression limitée de son gène, le vWF est synthétisé uniquement dans le mégacaryocyte et dans les cellules endothéliales.

Dans les cellules endothéliales, la protéine mature du vWF et son propeptide sont stockés dans les corps de Weibel-Palade. Au niveau des plaquettes, le vWF se situe dans les granules alpha.

#### 1.2.1.3.3 Sécrétion <sup>(13,14)</sup>

La sécrétion du vWF dans le plasma se fait par la migration des granules alpha plaquettaires ou des corps de Weibel-Palade endothéliaux vers la membrane cellulaire et la fusion avec celle-ci. Ce processus se fait en réponse à une stimulation extérieure qui provoque l'augmentation, soit de la concentration de calcium intracellulaire, soit du taux d'AMP cyclique (AMPc).

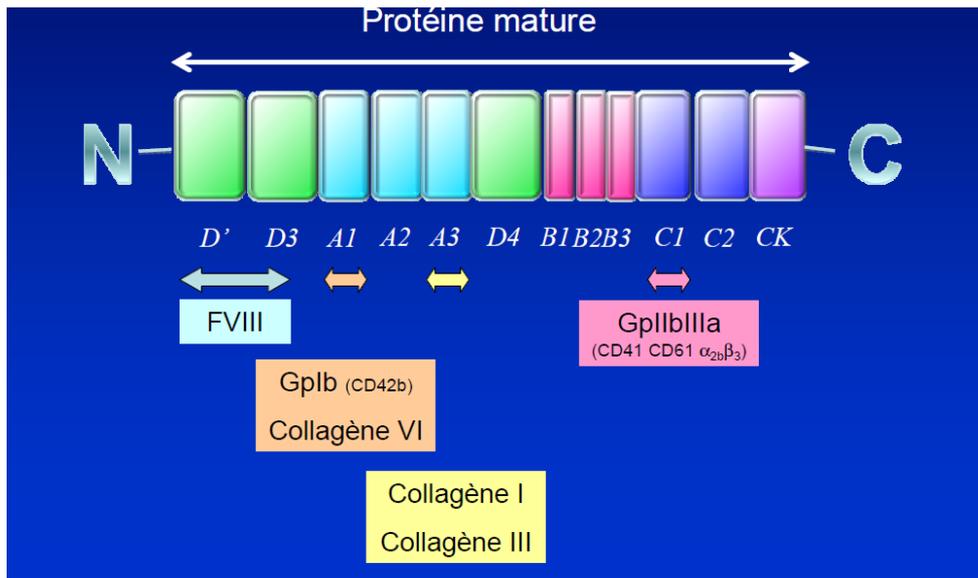
Dans le sang circulant, les multimères de vWF sont soumis à une protéolyse par une métalloprotéase spécifique, l'ADAMTS 13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 repeats, member 13), ce qui réduit la taille des

multimères du vWF et prévient ainsi leur interaction spontanée avec les plaquettes. Le vWF a une demi-vie dans la circulation de l'ordre de 12 à 20 heures.

#### 1.2.1.3.4 Structures <sup>(13,14)</sup>

Un monomère du vWF est constitué d'une chaîne de 2050 aa. Cette chaîne possède plusieurs domaines d'interactions nécessaires à la formation de multimères et à l'activité du vWF (*Figure 12*).

- Elle possède 169 résidus cystéines regroupés en domaine au niveau des extrémités N et C terminales permettant la formation de ponts disulfures intra et interchaînes,
- Elle présente 2 boucles inter-chaînes de 185 aa, une dans le domaine A1 (entre les cystéines 1272 et 1458), l'autre dans le domaine A3 (entre les cystéines 1686 et 1872). Ces boucles servent à l'interaction du facteur avec les filaments de collagène du sous-endothélium. La boucle A1 a également le rôle d'interaction entre le vWF et le récepteur GPIb des plaquettes.
- Elle possède une séquence RGD au niveau du domaine C1 (entre les aa 2507 et 2509) qui intervient dans l'interaction du vWF avec le récepteur Gp IIb-IIIa des plaquettes.
- Enfin, elle présente un domaine d'interaction avec le Facteur VIII qui se situe au niveau du domaine D' (entre les acides aminés 763 et 1035).



**Figure 12 : Schéma des différents domaines d'interactions du monomère du vWF.** <sup>(15)</sup>

Dans le plasma, le vWF qui est une glycoprotéine, circule sous la forme de multimères de taille variable. La plus petite structure en circulation est l'association de 2 sous-unités de 2050 aa liées par des ponts disulfures entre les extrémités N- et C-terminales formant un dimère de 500 kDa. La plus grande structure circulante forme un long filament de 1300 nm de long pour un diamètre de 200 à 300 nm, soit 40 dimères pour un poids de 20 000 kDa.

#### 1.2.1.3.5 Rôle du vWF <sup>(13,14,16)</sup>

Dans l'hémostase, le vWF jouent 2 rôles principaux :

- Le premier rôle important du vWF est de permettre l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et l'agrégation des plaquettes entre elles pour former le thrombus blanc. En effet, le vWF crée un pont moléculaire entre le sous-endothélium et les plaquettes. Le changement conformationnel du vWF, induit par sa liaison au sous-endothélium, active sa liaison à la Gplb plaquettaire permettant l'adhésion initiale des plaquettes. L'adhésion entraîne l'exposition de la GplIb-IIIa en conformation active à la surface des plaquettes, sur laquelle le vWF et surtout le fibrinogène vont venir se fixer, entraînant l'agrégation plaquettaire.

- Le second rôle du vWF est son intervention, de manière indirecte, dans la coagulation, comme protéine porteuse du Facteur VIII. Cette liaison permet de protéger le Facteur VIII de sa dégradation plasmatique. Ainsi, tout changement du taux de vWF dans le sang est accompagné d'une modification du taux de Facteur VIII allant dans le même sens. La demi-vie du Facteur VIII passe ainsi de 2 heures (en l'absence de vWF) à 12-20 heures (en présence de vWF).

#### 1.2.1.3.6 Variation du taux plasmatiques du vWF <sup>(16)</sup>

Le taux plasmatique normal du vWF varie de 50 à 200 %. Ces valeurs sont données à titre indicatif car différents facteurs influencent ce taux :

- Les groupes sanguins : chez les sujets de groupe O, les taux sont de 25 à 35% inférieurs à ceux des sujets non O,
- La race : les taux sont plus élevés d'environ 15% chez les sujets noirs,
- L'âge : les taux s'élèvent avec l'âge, d'environ 10%.

D'autre part, différentes situations physiopathologiques sont susceptibles d'augmenter le taux circulant de vWF : Stress, exercice physique, oestroprogestatifs, grossesse, maladies infectieuses et inflammatoires, affections malignes...

#### 1.2.1.4 Le fibrinogène

##### 1.2.1.4.1 Synthèse <sup>(17)</sup>

L'information génétique qui permet la synthèse du fibrinogène se situe au sein du chromosome 4, au niveau de la région 4q2. Les 3 chaînes du fibrinogène sont codées par 3 ARNm présentant, en 5', une région codant pour un peptide signal. Chaque gène est constitué de 8 à 10 kilobases. Les gènes sont colinéaires avec une organisation du type gamma-alpha-bêta. Le gène bêta se trouve orienté dans un sens inverse de celui des 2 autres gènes.

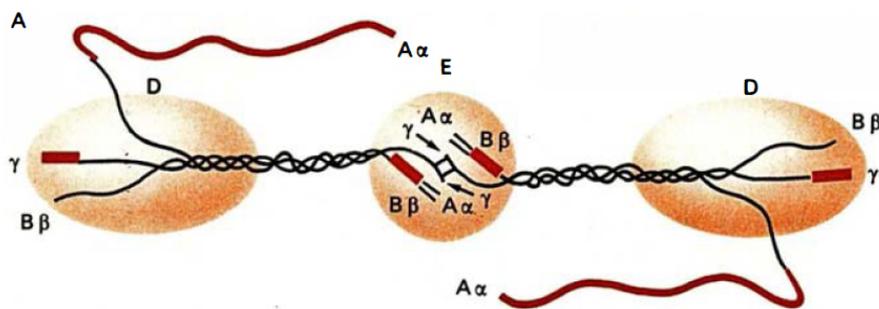
Le fibrinogène plasmatique est essentiellement synthétisé et sécrété par les cellules du parenchyme hépatique. Son taux varie de 2 à 4 g/l et sa demi-vie est de 3 à 5 jours.

Les 3 chaînes du fibrinogène sont synthétisées à partir de leurs gènes respectifs avec une cinétique comparable et passent directement dans la lumière du réticulum endoplasmique par l'intermédiaire de leur peptide signal. La molécule est assemblée dans le réticulum endoplasmique, puis elle est exportée vers le plasma.

La production du fibrinogène est régulée. Sa synthèse est augmentée à la suite d'un stress, au cours de la grossesse, lors d'une infection ou d'un syndrome inflammatoire, après injection d'endotoxine, de prostaglandine ou d'hormone de croissance...

#### 1.2.1.4.2 Structure <sup>(17)</sup>

Le fibrinogène est une glycoprotéine de 340kDa constituée de deux sous-unités (*Figure 13*). Chaque sous unité comporte 3 chaînes polypeptidiques : Aalpha, Bbêta et Gamma.



**Figure 13 : Structure du fibrinogène <sup>(16)</sup>**

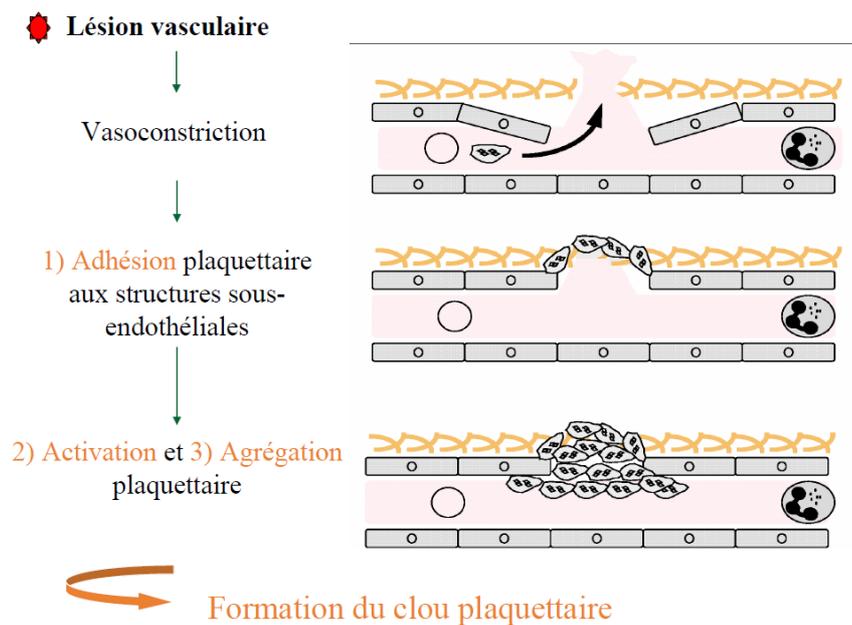
#### 1.2.1.4.3 Fonctions

Le fibrinogène remplit 2 fonctions dans l'hémostase :

- Il joue un rôle important dans l'étape de la coagulation. C'est le précurseur de la fibrine permettant la formation du thrombus rouge.
- Il participe à l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire des glycoprotéines GpIIb/IIIa, formant des ponts entre les plaquettes.

### 1.2.2 Les grandes étapes de l'hémostase primaire

Lorsqu'une brèche apparaît au sein de l'endothélium vasculaire, plusieurs étapes se mettent en place afin d'effectuer l'hémostase primaire pour aboutir à la formation du thrombus blanc. Ces étapes se déroulent selon l'ordre suivant : Temps vasculaire puis temps plaquettaire (adhésion, activation, agrégation) (*Figure 14*).



**Figure 14 : Principales étapes de l'hémostase primaire <sup>(6)</sup>**

### 1.2.2.1 Le temps vasculaire <sup>(3,4)</sup>

Lorsqu'une lésion vasculaire se constitue, la première réaction de l'organisme est une vasoconstriction de l'artère. Cette vasoconstriction permet de ralentir la circulation sanguine, de limiter l'hémorragie et de réduire le flux sanguin afin que les conditions hémodynamiques favorisent le bon déroulement du processus d'hémostase.

Cette vasoconstriction réflexe est induite par l'élasticité de la tunique sous-endothéliale des cellules musculaires lisses mais aussi par le système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires.

Cette vasoconstriction sera entretenue par un certain nombre de molécules vasoconstrictrices sécrétées par les cellules endothéliales et par les plaquettes activées (sérotonine, TXA2).

### 1.2.2.2 Le temps plaquettaire

#### 1.2.2.2.1 Adhésion des plaquettes au sous-endothélium <sup>(4,7)</sup>

La brèche vasculaire induit un contact entre le sous-endothélium thrombogène et les plaquettes. Les plaquettes, dès leur sortie du vaisseau, entrent en contact avec les structures du sous-endothélium et adhèrent avec celles-ci. Cette adhésion s'effectue par l'intermédiaire du vWF qui servira de « colle » entre le collagène du sous-

endothélium et le récepteur GpIb des plaquettes. Il existe un autre mode d'adhésion qualifié de minoritaire, il s'agit de la fixation des plaquettes directement aux fibres de collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire du récepteur GPIa plaquettaire.

#### 1.2.2.2.2 Activation des plaquettes.

L'adhésion des plaquettes entraînera une signalisation intra-plaquettaire et leur activation. L'activation plaquettaire est caractérisée par 2 phénomènes principaux : leur changement de forme et leur activation métabolique. Ces 2 changements sont des processus actifs nécessitant de l'énergie sous forme d'ATP et de calcium intracellulaire pour l'activation d'un système contractile et la synthèse de substances proagrégantes.

A l'état de repos, les plaquettes ont une forme discoïde tandis que lorsqu'elles s'activent, elles deviennent sphériques et s'étalent en émettant des pseudopodes sur la paroi vasculaire lésée, ce qui facilitera l'agrégation plaquettaire.

Puis, les granules intra-cytoplasmiques des plaquettes fusionneront avec le système canaliculaire ouvert ce qui entraînera la libération de leur contenu dans le plasma. Leur contenu est un mélange de substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (vWF, fibrinogène) et vasomodulatrices (sérotonine, NO, TXA<sub>2</sub>) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique.

L'augmentation du calcium intracellulaire entraînera l'activation de la phospholipase A<sub>2</sub> qui transformera les phospholipides de la membrane en acide arachidonique qui, par la suite, sera transformé en TXA<sub>2</sub>, substance proagrégante et vasoconstrictrice, par la thromboxane synthétase.

Au cours de la phase d'activation plaquettaire, un phénomène survient également au niveau de la membrane plaquettaire, c'est le phénomène dit de « flip-flop ». En effet, la structure interne de la membrane, composée de phospholipides chargés négativement, s'exteriorise et devient disponible pour la fixation de facteurs de la coagulation, amplifiant considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation. Il existera également au niveau de la membrane plaquettaire une activation du récepteur GP IIb-IIIa (par un changement de conformation) qui sera nécessaire ensuite pour l'agrégation plaquettaire.

### 1.2.2.2.3 L'agrégation plaquettaire.

L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs interplaquettaires par le biais de la fixation au récepteur membranaire, la GPIIb-IIIa (Figure 15). Il s'agit d'un phénomène actif requérant de l'énergie et une disponibilité en calcium. Il se forme finalement un amas plaquettaire important, l'agrégat plaquettaire hémostatique, qui arrête en partie l'hémorragie mais qui doit être consolidé par le réseau de fibrine résultant du processus de coagulation.

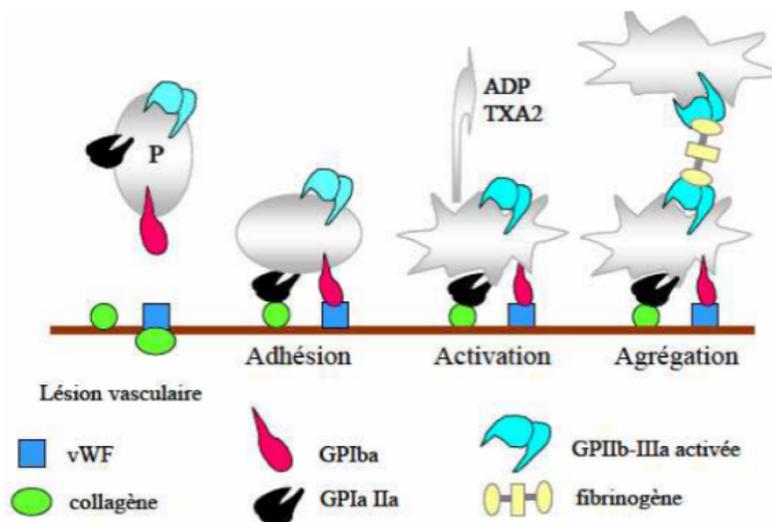


Figure 15 : Synthèse des principales étapes de l'hémostase primaire <sup>(6)</sup>

## 1.3 La coagulation <sup>(6, 2, 11,19)</sup>

Le thrombus blanc, formé au cours de l'hémostase primaire, est fragile. Il doit donc être consolidé. Pour cela, autour du clou plaquettaire, s'enroule un filet constitué de fibrine (figure 16). L'étape de la coagulation conduit à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, aboutissement d'une série de réactions enzymatiques qui s'enchaînent à la surface des plaquettes fixées sur la brèche vasculaire. Ce phénomène est localisé et régulé par un ensemble d'inhibiteurs physiologiques. Les dérèglements de ce système exposent à un risque de thrombose ou d'hémorragie.



**Figure 16 : Thrombus rouge consolidé par son réseau de fibrine** <sup>(6)</sup>

### **1.3.1 Structure et fonctions de protéines de la coagulation**

Les protéines de la coagulation sont constituées de 12 facteurs de la coagulation et du FT ainsi que d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Les facteurs et les inhibiteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques alors que le FT est membranaire et se présente dans la tunique externe du vaisseau. Lorsque cette tunique est rompue, le FT se trouve en contact avec le sang, c'est cette interaction qui déclenchera l'étape de coagulation.

#### **1.3.1.1 Les facteurs de la coagulation** <sup>(1, 2,18, 20-22)</sup>

Les 12 facteurs de la coagulation, numérotés selon une nomenclature internationale par des chiffres romains, sont répartis en différents groupes, selon leur structure et leur fonction :

##### **1.3.1.1.1 les zymogènes**

Les proenzymes ou zymogènes sont des précurseurs des enzymes. On distingue les zymogènes de sérine protéases des zymogènes de transglutaminase.

##### **Zymogènes de sérine protéases**

Ils regroupent les facteurs II, VII, IX, X qui sont de synthèse vitamine K dépendante et les facteurs XI, XII, prékallikréine (PK) et kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) ou « facteurs contact ». Une fois activées, ces enzymes protéolytiques induiront une coupure dans la chaîne peptidique de leur substrat, via un domaine catalytique caractéristique, composé de la triade aspartate-histidine-sérine (Asp-His-Ser).

### Zymogène d'une transglutaminase

Le facteur XIII est un zymogène d'une transglutaminase. L'activation de la thrombine va permettre de démasquer le site catalytique transglutaminase du facteur XIII qui a pour fonction de stabiliser le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les résidus lysines et glutamine des monomères de fibrine.

#### 1.3.1.1.2 Les cofacteurs

Les cofacteurs n'ont pas d'activité enzymatique. Ils ont pour rôle d'accélérer la réaction enzymatique entre l'enzyme et son substrat. Parmi les 12 facteurs de la coagulation, il n'y a que 2 cofacteurs : les facteurs V et VIII. Pour jouer leur rôle, ils doivent être activés par la thrombine qui scinde des liaisons peptidiques et démasque ainsi les domaines de liaisons à l'enzyme et au substrat de la réaction qui sera ensuite catalysé.

#### 1.3.1.1.3 Le fibrinogène

Il s'agit d'une protéine qui joue un rôle important dans l'hémostase primaire mais également dans la coagulation. Substrat de la thrombine (facteur IIa), cette dernière le transformera en monomère de fibrine puis en fibrine.

#### 1.3.1.2 Le facteur tissulaire

Le FT est la seule protéine de la coagulation à être membranaire. C'est une glycoprotéine de membrane synthétisée par les fibroblastes de la tunique externe (adventice) des vaisseaux. Ce facteur est séparé du sang par l'endothélium mais il est prêt à intervenir en cas de lésion du vaisseau. Il est inséré dans la bicouche lipidique de la membrane des cellules qui l'expriment. Initiateur de l'activation de la coagulation sanguine, c'est également un véritable récepteur membranaire : la fixation du facteur VII sur le facteur tissulaire et son activation déclenchent des signaux intracellulaires et des réponses qui participent au remodelage de la paroi vasculaire.

#### 1.3.1.3 Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Les principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation constituent un groupe composé de 4 protéines plasmatiques : antithrombine, protéine C, protéine S et Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Ces 4 protéines sont regroupées en 3

groupes de structures et fonctions différents : les serpins, les protéines C et S et le TFPI.

#### 1.3.1.3.1 Les serpins.

Les serpins sont des inhibiteurs de sérine-protéases. Elles possèdent dans leur région N-terminale un centre réactif qui leur permet de se comporter comme un substrat suicide pour l'enzyme cible avec laquelle ils forment des complexes irréversibles. La principale serpine qui contrôle la coagulation est l'antithrombine (AT).

#### 1.3.1.3.2 Les protéines C et S

Ces 2 protéines sont des protéines de synthèse vitamine-K-dépendante, donc comme les facteurs II, VII, IX et X, elles possèdent en position N-terminale des domaines riches en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Gla). La protéine C (PC) s'active au niveau de la surface de la cellule endothéliale. La thrombine liée à la thrombomoduline (TM) à la surface des cellules endothéliales devient alors capable de cliver la PC en sa forme active la PCa. Pour ce faire, la PC se lie à son récepteur spécifique de la membrane des cellules endothéliales, l'EPCR (Endothelial Protein C Receptor) pour former un complexe TM-Thrombine-EPCR-PC. Une fois activée la PCa se détache de la surface, se lie aux phospholipides de la membrane plaquettaire et vient inhiber les facteurs Va et VIIIa à la surface des plaquettes.

La protéine S (PS) est une glycoprotéine à simple chaîne complexée à 60% dans le plasma avec la C4BP. La PS est un cofacteur de la PC et présente un effet anticoagulant via 3 fonctions :

- Cofacteur de l'inactivation des facteurs Va et VIIIa
- Inhibiteur de l'activité de la prothrombinase par interaction avec les facteurs Va et Xa
- Inhibiteur de l'activation du facteur X par l'interaction avec le facteur VIII.

#### 1.3.1.3.3 Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

C'est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte 3 domaines présentant des homologies avec les inhibiteurs de type Kunitz, c'est-à-dire des inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leur enzymes cibles. Le TFPI

possède dans sa région N terminale des acides aminés chargés positivement ce qui lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire.

Sa fonction est d'inhiber le facteur Xa et le complexe TF-facteur VIIa. Il agit d'abord en se complexant au facteur Xa par son domaine Kunitz et l'inhibe, puis le complexe facteur Xa-TFPI se lie au complexe membranaire TF-facteur VIIa par interaction entre le Kunitz I et le facteur VIIa pour former un complexe quadrimoléculaire qui neutralise le facteur VIIa.

### **1.3.2 Synthèse des protéines de la coagulation**

#### **1.3.2.1 Le lieu de synthèse**

Le principal lieu de synthèse de toutes les protéines de la coagulation se trouve au niveau des hépatocytes, à l'exception du TFPI qui est synthétisé par l'endothélium vasculaire. Une fois ces facteurs synthétisés, ils sont sécrétés dans la circulation.

#### **1.3.2.2 Les facteurs de synthèse vitamine-K dépendante**

Parmi les protéines synthétisées par le foie, certaines d'entre elles, pour devenir fonctionnelles, doivent subir des modifications post-traductionnelles. Ces protéines sont dites de synthèse vitamine K-dépendante. Ces facteurs sont au nombre de 6 : Les facteurs II, VII, IX, X et les protéines C et S. La vitamine K sert de cofacteur à une  $\gamma$ -glutamyl-carboxylase qui permettra la transformation de 9 à 12 résidus acide glutamique (Glu) situés dans la région N-terminale des protéines vitamine K-dépendantes en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Gla). Ces résidus sont indispensables pour permettre, via le calcium, la liaison de ces facteurs aux phospholipides de la membrane des plaquettes. Cette concentration de protéines vitamine K dépendantes à la surface de ces phospholipides négatifs entraîne un rapprochement enzyme/substrat qui permettra d'augmenter l'affinité de l'enzyme pour son substrat.

### **1.3.3 Les différentes étapes de la coagulation** <sup>(2, 6, 18,19,)</sup>

#### **1.3.3.1 La voie extrinsèque et la voie intrinsèque.**

Avant d'aborder les différentes étapes du processus de coagulation il est nécessaire de faire la distinction entre 2 voies d'activation : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. La voie intrinsèque comporte tous les éléments nécessaires de la coagulation sans apport extérieur, d'où son nom alors que la voie extrinsèque nécessite pour être activée la présence d'éléments tissulaires appelés

thromboplastine tissulaire ou FT. La coagulation emprunte ces 2 voies qui sont déclenchées lorsqu'il y a lésion du vaisseau. Dans l'organisme il n'y pas de distinction de ces 2 voies. Cette conception duelliste de la coagulation a lieu uniquement dans le cadre de l'étude *in vitro* du processus de coagulation (figure 17).

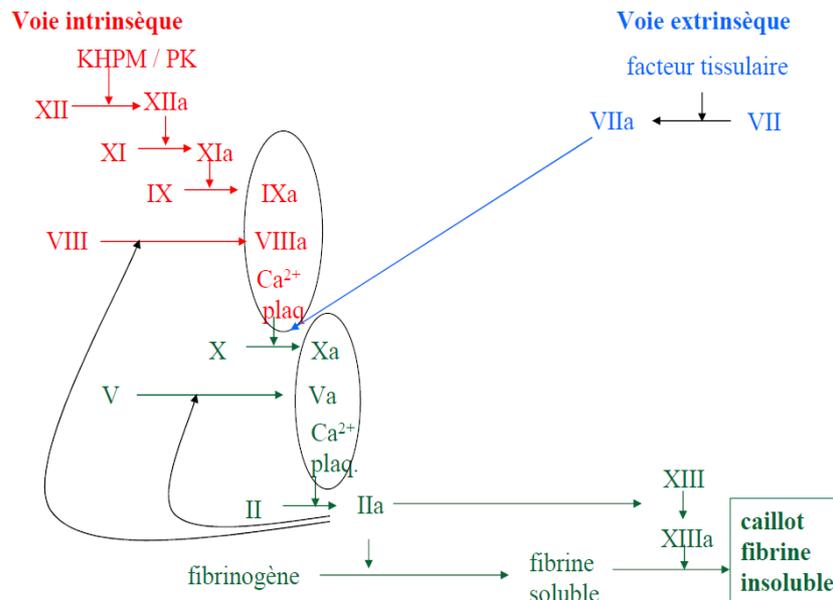


Figure 17 : Schéma général de la coagulation <sup>(6)</sup>

### 1.3.3.2 Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire.

Le démarrage du processus de coagulation via la voie extrinsèque n'a lieu qu'en présence du FT. Dans les conditions physiologiques, le FT n'est pas présent dans la circulation. Suite à une brèche dans la paroi du vaisseau, le FT se trouve exposé, il sera en contact avec le sang et il agira comme un récepteur membranaire très spécifique du facteur VII. Par sa liaison avec le facteur tissulaire, le facteur VII s'activera, formant un complexe FT-FVIIa. Il existe au préalable une petite quantité de FVIIa dans la circulation mais qui a très peu d'activité en absence du FT.

La rapidité d'initiation sera dépendante de la quantité de FT exposée. Si cette quantité est importante, le complexe FT-FVIIa activera directement le facteur X en facteur Xa. Si la quantité de FT est modeste, le complexe FT-FVIIa transformera le facteur IX en facteur IXa. L'accumulation du facteur IXa permettra de former le complexe Ténase. Les facteurs IX et X sont des facteurs de synthèse vitamine K-dépendante, ils possèdent des domaines Gla. Ils seront, en présence de calcium, fixés à la surface de la membrane des plaquettes composées de phospholipides

chargés négativement. La présence du cofacteur VIII avec du facteur IXa, du calcium et de la phosphatidylsérine forment le complexe ténase (Figure 18). Lorsque ce complexe est formé à la surface des plaquettes, le facteur IX pourra activer, par l'intermédiaire de ce complexe, le facteur X.

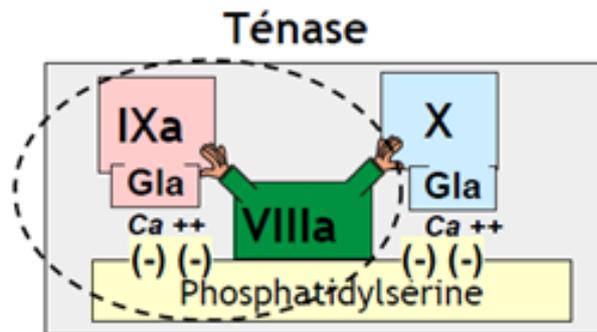


Figure 18 : Le complexe ténase <sup>(19)</sup>

### 1.3.3.3 La thrombinoformation

Quel que soit la voie impliquée (voie extrinsèque ou intrinsèque), le point de concours de ces 2 voies est la formation du facteur Xa. En effet c'est ce facteur qui par l'intermédiaire du complexe prothrombinase activera la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Comme pour le complexe ténase, le complexe prothrombinase sera composé de 2 facteurs vitamine K-dépendants : le facteur X et le facteur II (figure 19). Ces deux facteurs en présence du cofacteur V, de calcium et des phospholipides chargés négativement de la surface de la membrane des plaquettes permettra la transformation de la prothrombine en thrombine.

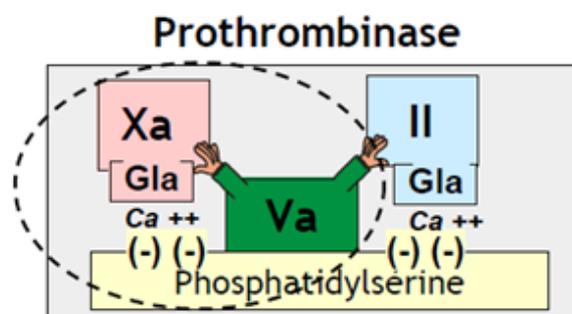


Figure 19 : Le complexe Prothrombinase <sup>(19)</sup>

#### 1.3.3.4 Activation du facteur XI et de la phase contact

Une deuxième manière d'activer le facteur IX (donc d'activer la coagulation) est la voie intrinsèque ou phase contact. C'est une voie d'activation dite mineure par rapport à la voie extrinsèque. Cette voie fait intervenir les protéines de la phase contact : le facteur XII et la prékallikréine qui sont des sérine-protéases et le KHPM qui joue le rôle de cofacteur. Les facteurs XI, la prékallikréine et le KHPM circulent dans le sang, fixés ensemble. Lorsqu'il y a rupture de la paroi vasculaire, le complexe KHPM – Facteur XI - prékallikréine se fixent au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur XII. La prékallikréine est alors transformée en kallikréine qui a son tour transforme le facteur XII en facteur XIIa qui lui-même active le facteur XI qui active ensuite le facteur IX (Figure 20).

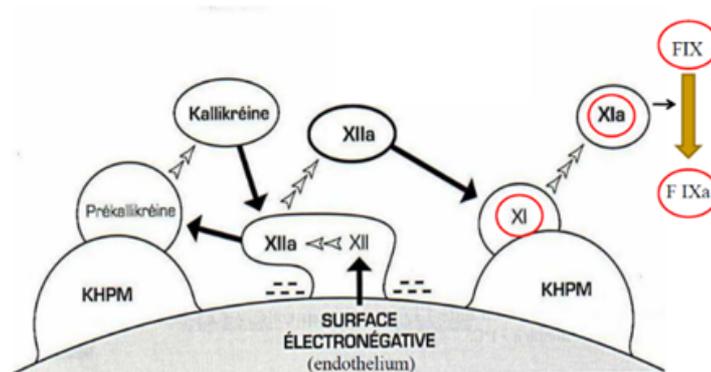


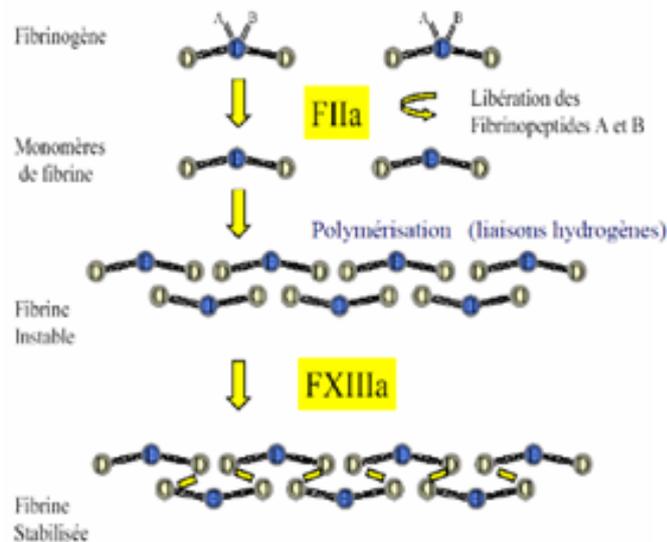
Figure 20 : La voie intrinsèque de la coagulation <sup>6</sup>

#### 1.3.3.5 La fibrinoformation

Lorsque la concentration en thrombine atteint un certain seuil, la thrombine transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette transformation s'effectue en 3 étapes :

- La protéolyse du fibrinogène par la thrombine,
- La polymérisation des monomères de fibrine,
- La stabilisation de la fibrine.

Ce polymère nouvellement formé est instable. Le facteur XIII est une transglutaminase. Il stabilisera cette fibrine en formant des liaisons covalentes  $\gamma$ -glutamine-lysine entre les chaînes  $\gamma$  de deux monomères de fibrine adjacents et entre les chaînes  $\alpha$  de plusieurs monomères (*figure 21*).



**Figure 21 : La fibrinogenèse** <sup>(6)</sup>

### 1.3.4 Régulation de la coagulation <sup>(2, 3, 6, 7, 18)</sup>

Pour éviter un excès de coagulation et une augmentation du risque de thrombose, le processus de coagulation possède un système de régulation négative. En effet, les facteurs de la coagulation sont présents en excès dans le sang. Étant donné le caractère auto-catalytique des réactions de coagulation, l'activation des facteurs se propagerait de proche en proche s'il n'existait pas de puissants mécanismes de régulation. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formées lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FXa) ne circulent pas dans le plasma car elles risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. On connaît 3 systèmes inhibiteurs de la coagulation ; AT, le système Protéine C-Protéine S, et le TFPI, décrits précédemment.

### 1.4 La fibrinolyse <sup>(3, 6, 24, 26)</sup>

La fibrinolyse est le processus physiologique qui survient après la formation du caillot. Une fois la brèche vasculaire refermée, la fibrinolyse va dissoudre la fibrine et par extension le caillot. C'est un système qui est en équilibre avec la coagulation.

Son rôle est de dissoudre une thrombose constituée et de prévenir une accumulation de fibrine. Ce processus requiert des activateurs (t-PA, urokinase) et des inhibiteurs (alpha 2 antiplasmine et PAI). Les substrats de la fibrinolyse sont les caillots de fibrine et les dépôts fibreux issus de la coagulation et l'enzyme qui permettra la dissolution de la fibrine est la plasmine qui est présente dans l'organisme sous forme d'un précurseur, le plasminogène.

## **2ème partie : La maladie de Willebrand, une pathologie constitutionnelle hémorragique**

### **2.1 Généralités**

#### **2.1.1 Principales étapes de la découverte de la maladie de Willebrand** <sup>(28-35)</sup>

La maladie de Willebrand (MW) a été décrite pour la première fois à Helsinki en 1926 par un médecin interniste du nom d'Erik Adolf von Willebrand (1870-1949). Il décrit en effet le cas d'une fillette âgée de 5 ans qui s'est présentée en 1924 à la clinique d'Helsinki, car elle souffrait depuis la naissance d'hémorragies muqueuses récurrentes et graves du type épistaxis, gingivorragies. Trois de ses sœurs étaient mortes plus tôt d'hémorragies sévères et d'autres membres de sa famille, hommes et femmes, souffraient d'hémorragies mineures, suggérant une maladie génétique à transmission autosomale dominante. L'examen clinique et biologique révélait chez la fillette la présence d'hématomes, d'une anémie et d'un allongement du temps de saignement associé à une numération plaquettaire normale. L'auteur en conclut qu'il s'agit d'une anomalie fonctionnelle des plaquettes et d'une lésion systémique vasculaire, qu'il distingua des autres maladies hémorragiques congénitales déjà individualisées comme, l'hémophilie et la thrombasthénie de Glanzmann et il publia cette maladie sous le nom de « pseudohémophilie héréditaire ». Puis, c'est dans les années 1950, avec les premières techniques de dosage du facteur anti-hémophilique A ou FVIII, que l'on a pu observer des cas de patients des 2 sexes souffrant d'un déficit en facteur VIII et d'un allongement du temps de saignement. Toujours dans les années 1950, Inga Marie Nilsson (1923-1999) identifie un déficit en facteur VIII dans une maladie hémorragique qui ne ressemble pas à l'hémophilie. Cette maladie se distingue de l'hémophilie à la fois par ses symptômes, son mode de transmission et ses anomalies biologiques. En effet, l'hémophilie s'exprime uniquement chez les individus masculins et les malades présentent un temps de saignement normal. Dans la maladie hémorragique décrite par Nilsson, le temps de saignement est anormal et la maladie touche à la fois les individus masculins et féminins. Cette pathologie prit le nom de celui qui l'avait décrite auparavant en 1926 : la maladie de Willebrand (MW).

Dans les années 1970, Théodore Zimmerman (1937-1988) met en évidence le déficit d'un nouveau facteur plasmatique par une technique immunochimique à l'aide d'un

antisérum contre une solution purifiée de FVIII. La protéine identifiée est appelée dans un premier temps antigène lié au facteur VIII (FVIII related antigen ou VIII R-Ag). Cette protéine est retrouvée chez les patients sains ainsi que chez les hémophiles mais elle est absente ou sa concentration plasmatique est diminuée chez les patients atteints de la MW. Cette protéine fut ensuite appelée le vWF. Puis, dans les années 1980, c'est l'utilisation de la ristocétine (antibiotique initialement utilisé pour traiter les infections à staphylocoques puis abandonné car il provoquait des thrombopénies et des agrégats plaquettaires) et la découverte de l'agglutination des plaquettes saines par la ristocétine que l'on a pu mettre au point des dosages de l'activité du vWF (activité cofacteur à la ristocétine). L'application de cette technique a permis de caractériser différents types de MW. Avec les nouvelles techniques électrophorétiques, la structure du vWF a pu être décrite avec beaucoup de précision ainsi que par la suite ses structure multimériques anormales.

Grace aux avancées de la biologie moléculaire et cellulaire, la connaissance des différents variants du vWF s'est approfondie. Plusieurs mutations localisées dans les domaines spécifiques du vWF ont été identifiées et c'est en 1994 que Sadler publia une première classification de la MW.

### **2.1.2 Epidémiologie** <sup>(32,33,36)</sup>

La MW est la plus fréquente des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, avec une prévalence classiquement estimée à 1%. La prévalence des formes symptomatiques serait de l'ordre de 125 cas par million d'habitants. Sa transmission est autosomique et généralement dominante.

On estime qu'une personne sur 8000 est atteinte d'une forme de la MW qui nécessitera au moins une fois dans sa vie le recours à un traitement spécifique, soit environ 7000 malades en France. Les hommes et les femmes sont également atteints.

### **2.1.3 Physiopathologie** <sup>(32,33,36)</sup>

La MW est liée à un déficit plasmatique, quantitatif ou qualitatif, en vWF. Cette protéine a 2 fonctions :

- un rôle d'adhésion plaquettaire avec la paroi vasculaire lésée. Lorsqu'elle est synthétisée de manière anormale ou en quantité faible, les plaquettes

n'adhèrent plus à la paroi du vaisseau et la brèche n'est pas correctement colmatée.

- le transport du FVIII de la coagulation et sa protection vis-à-vis d'une dégradation plasmatique prématurée. Lorsqu'il y a un déficit, quantitatif ou qualitatif en vWF, le facteur VIII peut ne plus être protégé dans la circulation et subir une dégradation prématurée, induisant une perturbation dans le processus de la coagulation, le FVIII étant une des protéines essentielles de la cascade de coagulation.

#### **2.1.4 Les différents types de la maladie de Willebrand** <sup>(32-36)</sup>

La MW comporte 3 types. Les types 1 et 3 correspondent à un déficit quantitatif en facteur Willebrand alors que le type 2 est ne concerne que l'aspect qualitatif du facteur Willebrand. Le type 2 se subdivise en plusieurs sous types.

##### **2.1.4.1 Le type 1**

La MW de type 1 est caractérisée par une production de vWF normal mais en quantité insuffisante ou ayant une durée de vie moindre, ce qui induit un déficit quantitatif partiel. Ce type 1 représente 75% de tous les cas de MW. La plupart des patients atteint de cette forme sont asymptomatiques ou présentent des hémorragies mineures du type épistaxis, gingivorragie, ecchymose. Ce type de la MW peut tout de même altérer la qualité de vie des patients surtout chez la femme car elle peut présenter des règles abondantes de type ménorragie. Le diagnostic de ce type 1 peut s'avérer difficile, car la plupart des cas sont asymptomatiques. Il est nécessaire qu'il soit diagnostiqué en cas de chirurgie ou de blessure grave, car dans ces circonstances d'importantes hémorragies peuvent survenir.

##### **2.1.4.2 Le type 2**

Le type 2 représente 20 à 25% des cas de MW. Il est caractérisé par un défaut qualitatif en vWF. La symptomatologie de ce type 2 est proche de celle du type 1 mais parfois il peut y avoir des manifestations hémorragiques plus graves telle que des hémorragies digestives. Il est important lors du diagnostic de savoir quel est le sous-type concerné car pour certains d'entre eux le traitement n'est pas le même.

Il existe 4 sous-types. Trois d'entre eux (2A, 2B, 2M) concernent la fonction d'adhésion des plaquettes du vWF. Le quatrième sous-type (2N) touche la fonction de transport du facteur VIII.

Les caractéristiques de ces 4 sous-types sont résumées dans le tableau I.

**Tableau I : Principales caractéristiques des 4 sous-types du type II de la MW**

Sous-types	2A	2B	2M	2N
Fréquence (% de l'ensemble des MW)	15 à 20	5	4	5
Mécanisme	Diminution de l'affinité du vWF pour la GPIb associée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire (HPM)	Augmentation de l'affinité du vWF pour la GPIb avec le plus souvent absence des multimères de HPM	Diminution de l'affinité du vWF pour la GPIb non liée à l'absence des multimères de HPM	Diminution de l'affinité du vWF pour le FVIII
Transmission	Dominante	Dominante	Dominante	Récessive

#### 2.1.4.3 Le type 3

Le type 3 de la MW est très rare. Il affecte 1 personne sur 500 000. C'est le type le plus grave de la MW. Le vWF n'est quasiment pas, voire pas tout, synthétisé. Le taux de vWF dans la circulation sanguine est inférieur à 1% de la normale. Le FVIII n'étant pas protégé de la dégradation enzymatique, il est également présent en quantité faible dans la circulation (<10% de la normale).

La symptomatologie correspond à celle de la MW mais également à celle de l'hémophilie A sévère (le patient ayant un déficit sévère en FVIII). Ces symptômes surviennent très tôt dans la vie du patient, dès que l'enfant se met à marcher. Il peut avoir des hématomes et des hémarthroses spontanés ou survenant après un traumatisme minime. D'autres saignements peuvent survenir comme des hémorragies intra-crâniennes ou cérébrales ou des hémorragies internes (thorax, abdomen). Ces hémorragies, si elles ne sont pas prises rapidement en charge, peuvent engager le pronostic vital.

### **2.1.5 Différence entre Maladie de Willebrand et Hémophilie** <sup>(34)</sup>

A la différence de la mW:

L'hémophilie concerne quasi uniquement le sexe masculin car son mode de transmission est récessif lié à l'X. Il peut y avoir des formes mineures chez les femmes conductrices mais ceci est extrêmement rare.

L'hémophilie est due à un déficit en facteur VIII dans 80% des cas (hémophilie A) ou à un déficit en facteur IX dans 20% des cas (hémophilie B). Le type 2N de la MW est très proche de l'hémophilie A. En effet, la forme 2N touche la capacité du vWF à transporter le facteur VIII dans la circulation sanguine. Ainsi, dans ce type, la formation du clou plaquettaire se fait normalement, mais le vWF n'accroche pas correctement le facteur VIII, ce qui entraîne une diminution du taux de ce dernier dans le sang circulant.

### **2.1.6 Génétique et transmission** <sup>(32)</sup>

La MW est causée par une anomalie affectant le gène du vWF sur le chromosome 12. Cette anomalie peut être présente sur le chromosome 12 qui provient de la mère, du père ou des 2 parents.

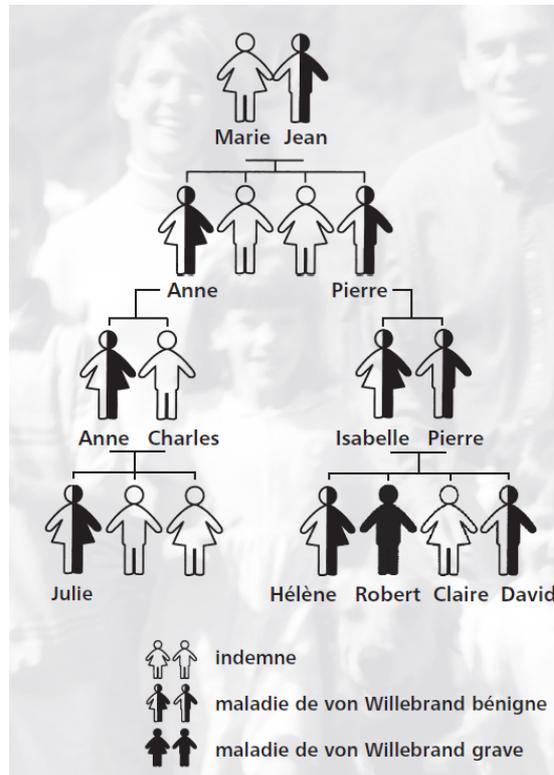
Elle peut survenir soit au moment de la conception, par transmission du gène défectueux par l'un des 2 parents ou les 2. Elle peut également survenir de manière acquise, c'est-à-dire que le gène va subir une nouvelle mutation ou une mutation spontanée. Dans ce cas, les parents ne sont pas porteurs du gène défectueux et les frères et sœurs ne seront pas forcément porteurs de cette mutation.

Dans la MW, garçons et filles risquent, dans une même proportion, d'être atteints. C'est une maladie qui est à transmission autosomale dominante sauf pour le type 2N et 3 qui sont à transmission autosomale récessive.

Dans le cas où un des 2 parents est atteint d'une forme bénigne de la MW, les enfants ont chacun une chance sur 2 d'être porteur du gène présentant la maladie (*ex : Anne ou Pierre figure 22*).

Dans le cas où les 2 parents sont chacun atteints d'une forme bénigne, les enfants ont une chance sur 4 d'en être indemnes (*ex : Claire*), une chance sur 2 d'hériter du gène défectueux de l'un ou de l'autre parent et d'exprimer une forme

bénigne de la mW (Ex : Hélène ou David). Une chance sur 4 d'hériter des 2 gènes défectueux et d'exprimer une forme grave de la mW (Ex : Robert).



**Figure 22 : Arbre généalogique qui illustre la transmission de la mW sur 4 générations.** <sup>(32)</sup>

Si c'est une mutation qui a eu lieu au moment de la conception, le bébé peut avoir des symptômes de la maladie alors qu'il n'y a pas d'antécédents de la maladie dans la famille. Il pourra par la suite transmettre à sa descendance le gène défectueux.

### 2.1.7 Symptômes <sup>(32,33)</sup>

Les symptômes de la MW sont très hétérogènes, ils sont variables dans le temps et dans une même famille. La tendance hémorragique s'atténue avec l'âge. Les symptômes les plus fréquents sont les hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, gingivorragie, saignement utérin, ecchymose), ainsi que des hémorragies provoquées (au cours d'exérèse dentaire, d'amygdalectomie, de traumatisme, après une coupure superficielle, ...).

Dans les formes mineures, le patient est asymptomatique en dehors de toute circonstance traumatique ou chirurgicale. Ces patients ne remarquent rien d'anormal, ils ne se rendent compte de ce problème hémorragique uniquement si un proche se fait diagnostiquer ou s'ils subissent une blessure grave ou une intervention chirurgicale majeure.

Ces symptômes peuvent survenir à n'importe quel âge. Dans la forme la plus grave (type 3), les hémorragies du nouveau-né peuvent survenir lors de la coupure du cordon ombilical ou lors de circoncision. Ils peuvent également survenir lorsque l'enfant apprend à marcher.

D'une personne à l'autre, que ce soit au sein d'une même famille ou non, les symptômes peuvent être différents, même si les 2 personnes présentent le même type de la maladie. Les symptômes du type 1 sont en général bénins mais la personne qui présente une MW de type 1 peut manifester des épisodes hémorragiques graves. Les symptômes du type 2 sont modérés. Enfin, ceux du type 3 sont plus graves. Ces patients peuvent présenter des hémorragies intra-articulaires (hémarthrose) ou intra-musculaires (hématome) voire des hémorragies internes ou intra-crâniennes. Il est très important de savoir reconnaître ce type de symptôme, car ces hémorragies peuvent engager le pronostic vital.

Chez la femme, la MW peut avoir de graves conséquences au cours du cycle menstruel. En effet, la patiente peut présenter des ménorragies, c'est-à-dire des saignements abondants pendant les menstruations. Une perte sanguine abondante peut engendrer une anémie ferriprive. Il est donc important de savoir reconnaître les signes d'une ménorragie (saignement de plus de sept jours, saignement qui imbibe une serviette hygiénique en moins de 2H, saignements menstruels qui nuisent à la qualité de vie, pertes sanguines à l'origine d'anémie).

### 2.1.8 Evolution <sup>(33)</sup>

La gravité de la maladie dépend de son type comme on vient de le voir. Certaines hémorragies graves peuvent être mortelles si elles ne sont pas traitées. Ce risque concerne surtout la MW de type 3 et certains types 2. L'évolution de la maladie dans le temps est variable, des périodes calmes succédant à des périodes symptomatiques. Les femmes connaissent une évolution cyclique avec une accentuation des symptômes pendant les règles.

## 2.2 Diagnostic

### 2.2.1 Généralités <sup>(32- 34, 36-38)</sup>

Le syndrome hémorragique de la MW est fonction de la sévérité du déficit en vWF et en facteur VIII. Dans les formes mineures, le diagnostic peut être tardif et longtemps méconnu. De nombreux facteurs peuvent moduler les taux de vWF au cours du temps et fausser le diagnostic de cette pathologie.

Parmi ces facteurs, on trouve :

▶ L'âge : le taux de vWF a tendance à augmenter avec l'âge. Chez l'enfant de moins de 6 mois, les taux peuvent être surestimés et les tests doivent être renouvelés après l'âge de 6 mois.

▶ Le groupe sanguin : Les personnes de rhésus O ont un taux de vWF plus bas que les autres (diminution de 25 à 35%). Ainsi, il y a risque accru de diagnostic de MW de type 1 par excès chez les patients de groupe O.

▶ La grossesse : les taux de vWF augmentent au cours de la grossesse (les taux sont multipliés par 2 à 3 en fin de grossesse)

▶ Les changements hormonaux du cycle menstruel : les taux les plus faibles sont atteints lors des règles et les plus élevés lors de la phase lutéale. En cas de doute chez la femme, il est conseillé de réaliser le prélèvement en début de cycle menstruel.

▶ Les contraceptifs oraux. La prise d'une pilule contraceptive oestroprogestative n'élève que modestement le taux de vWF.

▶ Les maladies infectieuses, inflammatoires ou malignes mais également les chirurgies et les transfusions récentes, le stress, l'exercice physique : toutes ces circonstances peuvent multiplier par 2 à 5 le taux de base du vWF.

## 2.2.2 Démarche diagnostique <sup>(32-34, 36-38)</sup>

La première étape de cette démarche s'appuie sur les données cliniques susceptibles d'évoquer une maladie hémorragique constitutionnelle. Le syndrome hémorragique est essentiellement constitué d'hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, gingivorragies, ménorragies). Ces manifestations hémorragiques peuvent être provoquées par un traumatisme ou un acte chirurgical. La recherche d'antécédents familiaux hémorragiques sera également effectuée afin d'établir un arbre généalogique détaillé. Cela peut s'avérer parfois compliqué car certaines formes de la MW peuvent passer inaperçues. Ces données sont le plus souvent obtenues au travers d'un interrogatoire. Si elles permettent d'affirmer que le malade présente probablement une maladie hémorragique constitutionnelle, des examens biologiques seront alors réalisés.

Ces examens biologiques se divisent en 2 groupes :

- Les tests d'hémostase de routine qui sont indispensables mais pas suffisamment spécifiques pour poser un diagnostic de MW:
  - ▶ Le temps de saignement (TS)
  - ▶ La numération plaquettaire (NP)
  - ▶ La mesure du temps d'occlusion (TO) sur l'automate Platelet Function Analyzer (PFA-100)
  - ▶ Le temps de céphaline avec activateur (TCA)
- Les tests spécifiques qui permettent d'affirmer le diagnostic :
  - ▶ Dosage du facteur VIII (FVIII :C)
  - ▶ Dosage du facteur Willebrand cofacteur de la ristocétine (VWF :RCo)
  - ▶ Dosage antigénique du facteur Willebrand (VWF :Ag)

## 2.2.3 Les tests diagnostiques

### 2.2.3.1 Le temps de saignement (TS) <sup>(39-43)</sup>

Le TS est un test global explorant l'hémostase primaire dans des conditions *in vivo*. Il permet ainsi d'explorer globalement les plaquettes, les parois vasculaires et certains facteurs plasmatiques impliqués dans l'hémostase primaire, notamment le vWF. Il consiste à mesurer le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après incision superficielle de la peau du patient au niveau de l'avant-bras. Cette incision est

effectuée à l'aide d'un dispositif nommé Surgicutt. C'est la méthode d'Ivy incision. Ce dispositif qui entraîne une profondeur et une longueur de l'incision identiques (1cm de long sur 1mm de profondeur) quel que soit le préleveur et le patient a permis de mieux standardiser ce test (*Figure 23*).



**Figure 23 : Photographie du système Surgicutt** <sup>(41)</sup>

Durant ce test, un brassard est placé sur le haut du bras et gonflé à 40 mmHg. L'incision est faite 5 cm sous le pli du coude et parallèle à celui-ci. Il faut au préalable nettoyer la région et vérifier l'absence de zone œdémateuse, de cicatrice, contusion ou veine superficielle. Une fois l'incision réalisée, le chronomètre est déclenché et le sang est absorbé toutes les 30 secondes à l'aide d'un papier buvard sans gêner la formation du clou plaquettaire. La valeur normale de ce test est de 2 à 8 minutes. Chez une personne atteinte de la MW, ce test est classiquement allongé mais il peut être normal dans les formes modérées. Ainsi, un TS normal ne permet pas d'exclure le diagnostic de la maladie. Ce test est actuellement abandonné. Il n'est plus remboursé par la sécurité sociale depuis Juillet 2013.

### **2.2.3.2 La numération plaquettaire** <sup>(44,45)</sup>

La NP se fait sur du sang total veineux prélevé au creux du coude. Le jeûne est inutile, l'augmentation post-prandiale des leucocytes et des plaquettes restant modérée par rapport aux fourchettes de normalité. Le sang prélevé est mis dans des tubes contenant un anticoagulant. L'anticoagulant peut être soit de l'EDTA (tube à bouchon violet) soit du citrate (tube à bouchon bleu). Le choix de l'anticoagulant doit être mentionné car le citrate induit une dilution. L'anticoagulant recommandé pour les prélèvements sanguins destinés aux numérations plaquettaires est l'EDTA. Or, ce dernier peut entraîner une agrégation des plaquettes responsables de fausses

thrombopénies. Toutes thrombopénies doivent donc être contrôlées sur frottis sanguin. En cas d'agrégats, il est alors habituel de contrôler la numération plaquettaire en changeant d'anticoagulant (citrate de sodium).

Une fois recueilli le tube doit être agité immédiatement par retournement successif de façon à bloquer la coagulation naturelle. L'échantillon est ensuite conservé au frais, ne peut être congelé et doit être transmis le jour même au laboratoire (dans les 6h).

La NP est automatisée. Elle est normale lorsque le taux de plaquette se situe entre 150 et 450 G/l. Un patient atteint de la MW a une NP normale. Il peut y avoir une thrombopénie chronique ou intermittente uniquement dans le type 2B de la MW

### 2.2.3.3 La mesure du temps d'occlusion (TO) sur l'automate Platelet Function Analyzer (PFA-100) <sup>(46,47)</sup>

Pour explorer globalement l'hémostase primaire, le test initial était le TS. Bien que facile à réaliser, sa reproductibilité est médiocre malgré l'utilisation de dispositifs standardisés pour réaliser l'incision et sa sensibilité aux troubles de l'hémostase primaire n'est pas optimale. C'est pourquoi on explore désormais l'hémostase primaire par un automate, le PFA-100 qui simule ce qui se produit *in vivo* (Figure 24). Le sang complet citraté, obtenu par ponction veineuse, est aspiré dans un capillaire par un système de vide qui produit une force de cisaillement semblable à celle rencontrée dans les petits capillaires. Le sang arrive à travers une ouverture de 150 µm dans une membrane enrobée de collagène C additionné soit d'ADP soit d'épinéphrine (EPI). Au contact de la membrane, les plaquettes adhèrent, s'activent, sécrètent le contenu de leurs granules et finalement s'agrègent. LE PFA-100 mesure le temps d'occlusion (TO) qui correspond au temps nécessaire à l'arrêt du flux à travers l'ouverture (Figure 25).

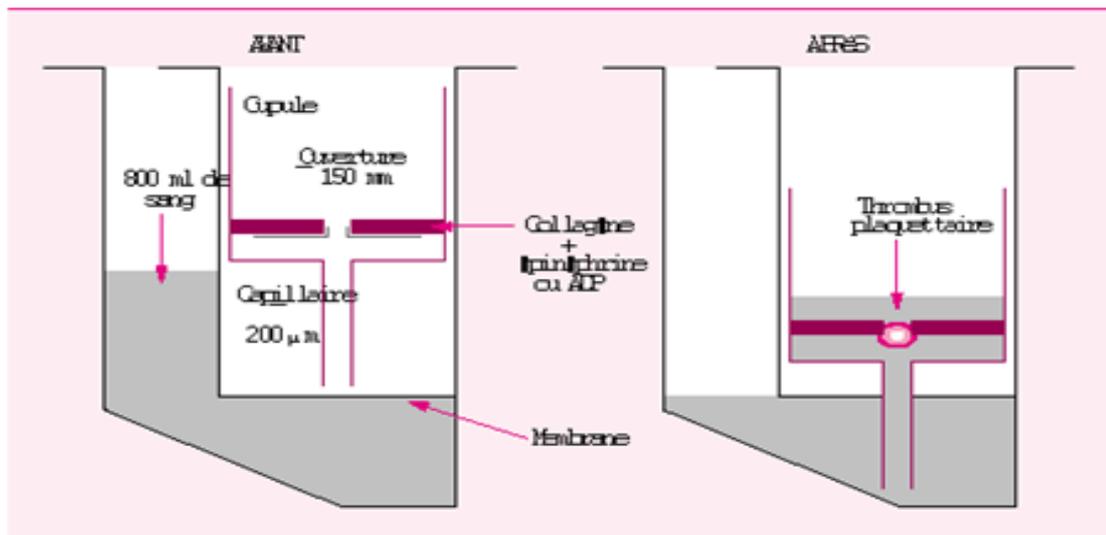


Figure 24 Principe du PFA 100 <sup>(47)</sup>

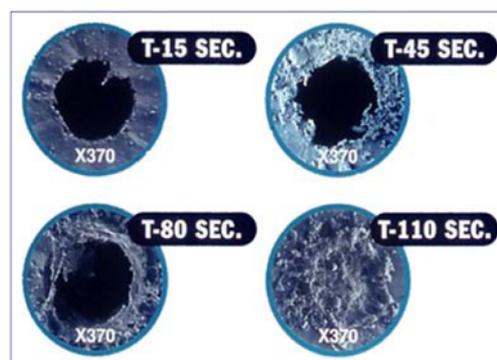


Figure 25 Résultat du PFA 100 <sup>(46)</sup>

Concernant la MW, le PFA-100 est très sensible pour la détection des anomalies du vWF à l'exception du type 2N. La sensibilité est de l'ordre de 90% pour tous les types confondus et de 100% pour les types 2A et 3. Tout comme le TS ce test n'est pas spécifique de la MW.

#### 2.2.3.4 L'allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA) <sup>(48-50)</sup>

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma décalcifié pauvre en plaquettes traité par du calcium, de la céphaline et un activateur de la phase contact de la coagulation (kaolin, silice, acide ellagique...). La céphaline se substitue dans ce test aux phospholipides procoagulants plaquettaires. Après ponction veineuse et

centrifugation à 4000 tours/minutes pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes, de la céphaline et l'activateur de la phase contact sont ajoutés au plasma (Figure 26). Après 3 minutes d'incubation à 37°C, une solution de CaCl<sub>2</sub> est ajoutée. Le chronomètre est alors déclenché et le temps de coagulation est mesuré. La même chose est effectuée avec un plasma témoin (non malade) et le ratio TCA malade/ témoin est calculé.

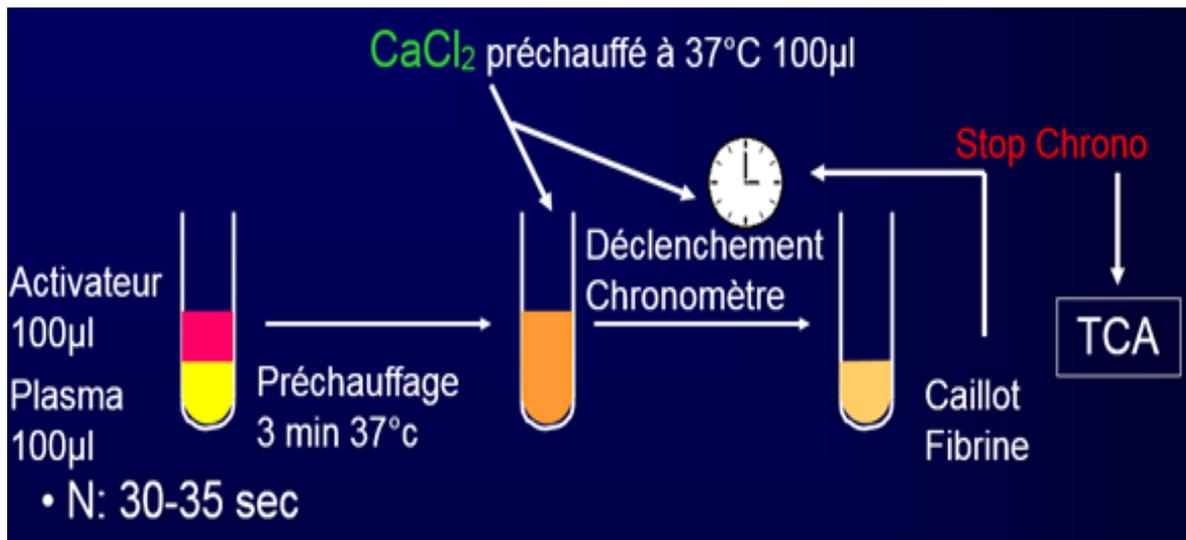


Figure 26 Principe du TCA <sup>(50)</sup>

La lecture de ce test peut être oculaire (technique manuelle) ou électromagnétique sur automate (arrêt de la rotation d'une bille aimantée placée au fond du tube). Les valeurs de référence du TCA chez l'adulte sont habituellement comprises entre 30 et 40 secondes (selon le réactif utilisé). Un allongement significatif du TCA est défini par un rapport TCA malade/ TCA témoin supérieur à 1,2. Le TCA est un test très sensible qui explore tous les facteurs de la coagulation, sauf le facteur VII. Dans le diagnostic de la MW, l'allongement du TCA est fonction de l'importance du déficit en FVIII. Son allongement est très inconstant dans les anomalies qualitatives et quantitatives modérées du vWF.

### 2.2.3.5 Dosage du Facteur VIII (FVIII:C) <sup>(52, 53)</sup>

Ce dosage est le plus souvent réalisé par une méthode chronométrique. Le principe de ce dosage consiste à mesurer, en présence de céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents et en excès à

l'exception du facteur VIII apporté uniquement par l'échantillon à tester. Le résultat est exprimé en pourcentage de la normale, à l'aide d'une droite d'étalonnage. Les valeurs de référence sont de 50 à 150% chez l'adulte et l'enfant.

Une personne présentant une MW a un taux de facteur VIII normal ou diminué, le déficit en facteur VIII étant la conséquence du déficit en vWF ou du défaut de liaison du vWF pour le facteur VIII.

#### 2.2.3.6 *Activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand (vWF:RCo)* <sup>(51, 53)</sup>

La mesure de vWF RCo est essentielle pour poser le diagnostic de la MW. Ce test fonctionnel de référence est particulièrement utile pour la détection des types 2A, 2B et 2M de la MW, lorsque le vWF :Ag est normal ou presque, tandis que le vWF :RCo est nettement diminué. Le vWF :RCo mesure la capacité du vWF à interagir avec les plaquettes normales en présence de ristocétine (1,0 mg/ml), antibiotique se liant à la fois au vWF et à la GpIb plaquettaire et induisant une agglutination des plaquettes vWF-dépendante. L'intervalle de référence doit être établi localement, mais il se situe généralement entre 50 et 150 UI/dl. Ce test présente certaines limites : il n'est pas physiologique, sa variabilité inter-essai et inter-laboratoire est élevée et des polymorphismes ont été décrits dans des domaines du vWF au niveau des sites de liaison de la ristocétine. De nouvelles méthodes fonctionnelles automatisées ont été développées ces dernières années se présentant comme des alternatives au vWF :RCo, le but étant de s'affranchir de l'utilisation de plaquettes et de ristocétine et d'améliorer les performances analytiques tout en assurant un dépistage et un diagnostic fiable de la MW. Parmi ces tests, on trouve :

- Le réactif HemosIL Act® (IL) à base de particules de latex recouvertes d'un anticorps monoclonal reconnaissant sur le vWF un épitope fonctionnel pour la liaison à la GPIb $\alpha$

- Le réactif Innovance vWF : Ac® (Siemens) à base de particules de polystyrène recouvertes d'une protéine recombinante rGPIB $\alpha$  avec 2 mutations permettant la liaison du vWF en absence de ristocétine. La mesure de l'agglutination est réalisée en turbidimétrie.

#### 2.2.3.7 *Dosage antigénique du facteur Willebrand (vWF :Ag)* <sup>(51)</sup>

Ce dosage immunologique consiste à mesurer la concentration plasmatique en vWF, indépendamment de sa fonctionnalité et de son degré de multimérisation. Des

méthodes immunologiques variées sont disponibles : immunoenzymatique (ELISA), immunoturbidimétrique.

#### **2.2.4 Comment caractériser le type de VWD ?** <sup>(36, 54)</sup>

La caractérisation du type de MW est orientée par le calcul des rapports vWF:RCo/vWF:Ag et FVIII:C/vWF:Ag.

-Le rapport vWF:RCo /vWF :Ag est  $> 0,7$  (comme chez les non malades) dans les déficits quantitatifs (type 1) et dans le cas de l'anomalie qualitative de type 2N. Il est diminué ( $< 0,7$ ) dans les anomalies qualitatives du type 2 (2A, 2B et 2M) et il est incalculable dans le type 3, car le vWF n'est pas détectable.

-Pour le rapport FVIII :C / vWF :Ag, il est supérieur à 1 ou voisin de 1 dans toutes les formes de la maladie sauf dans le type 2N ou il est inférieur à 0,7 voire à 0,5.

Il existe, pour affirmer le diagnostic, d'autres tests discriminatifs et spécialisés. Ces tests sont effectués uniquement dans des laboratoires spécialisés. Ces analyses sont les suivantes :

- Agrégation plaquettaire à différentes concentrations de ristocétine (RIPA pour ristocetin-induced platelet agregation) : Ce test consiste à mesurer l'agrégation des plaquettes du patient par le plasma en présence de différentes concentrations de Ristocétine. Dans le type 2A et 2M il n'y a pas d'agrégation quel que soit la concentration de Ristocétine. Dans le type 2B il existe une hyperagrégabilité pour de faible concentration de Ristocétine.
- Etude de la liaison directe du vWF au FVIII (vWF:FVIIIb) : qui confirme l'anomalie de liaison dans le type 2N.
- Etude de la liaison directe du vWF à la GPIb (mesure de l'affinité du vWF pour la GPIb) ou au collagène
- Étude de la distribution des multimères du vWF qui permet de distinguer le type 2A du type 2M
- Etude du gène du vWF réalisée dans des laboratoires spécialisés

### 2.2.5 Les résultats biologiques en fonction du type de MW

En définitive, il existe tout un panel d'analyse à effectuer pour permettre dans un premier temps de diagnostiquer une MW et dans un second temps de caractériser le type de cette maladie et de retrouver l'origine de l'anomalie (Figure 27, tableau II et III).

**Tableau II : Résultats biologique habituels en fonction du type de maladie de Willebrand** <sup>(36)</sup>

	1	2A	2B	2M	2N	3
VWF:RCo/VWF:Ag	> 0,7	< 0,7	< 0,7	< 0,7	> 0,7	/
VWF:CB/VWF:Ag	> 0,7	< 0,3	< 0,3	> 0,7	> 0,7	/
FVIII:C/VWF:Ag	> 0,7	> 0,7	> 0,7	> 0,7	< 0,5	/
RIPA 1,2 à 1,5 mg/ml 0,2 à 0,8 mg/ml	N ou ↓ absente	↓ absente	N présente	↓ absente	N absente	absente absente
Multimères	N	absence des HPM	absence des HPM (ou N)	N	N	absence de tous les multimères

Le type 2N se présente comme une hémophilie A atténuée ou modérée. Le diagnostic formel repose sur le VWF:FVIII B.

**Tableau III : Résultats biologique habituels en fonction du type de maladie de Willebrand** <sup>(36)</sup>

Types	1	2A	2B	2M	2N	3
TS	N ou ↗	N ou ↗	N ou ↗	N ou ↗	N	↗↗
TO (PFA-100®)	↗	↗	↗	↗	N	↗
Plaquettes	N	N	N ou ↓	N	N	N
FVIII:C	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	↓ ou ↓↓	↓↓
VWF:RCo	↓	↓↓	↓ ou ↓↓	↓ ou ↓↓	N	ND
VWF:Ag	↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N	ND
VWF:CB	↓	↓↓	↓ ou ↓↓	N ou ↓	N	ND
VWF:FVIII B	N	N	N	N	↓↓	ND

ND = non détectable

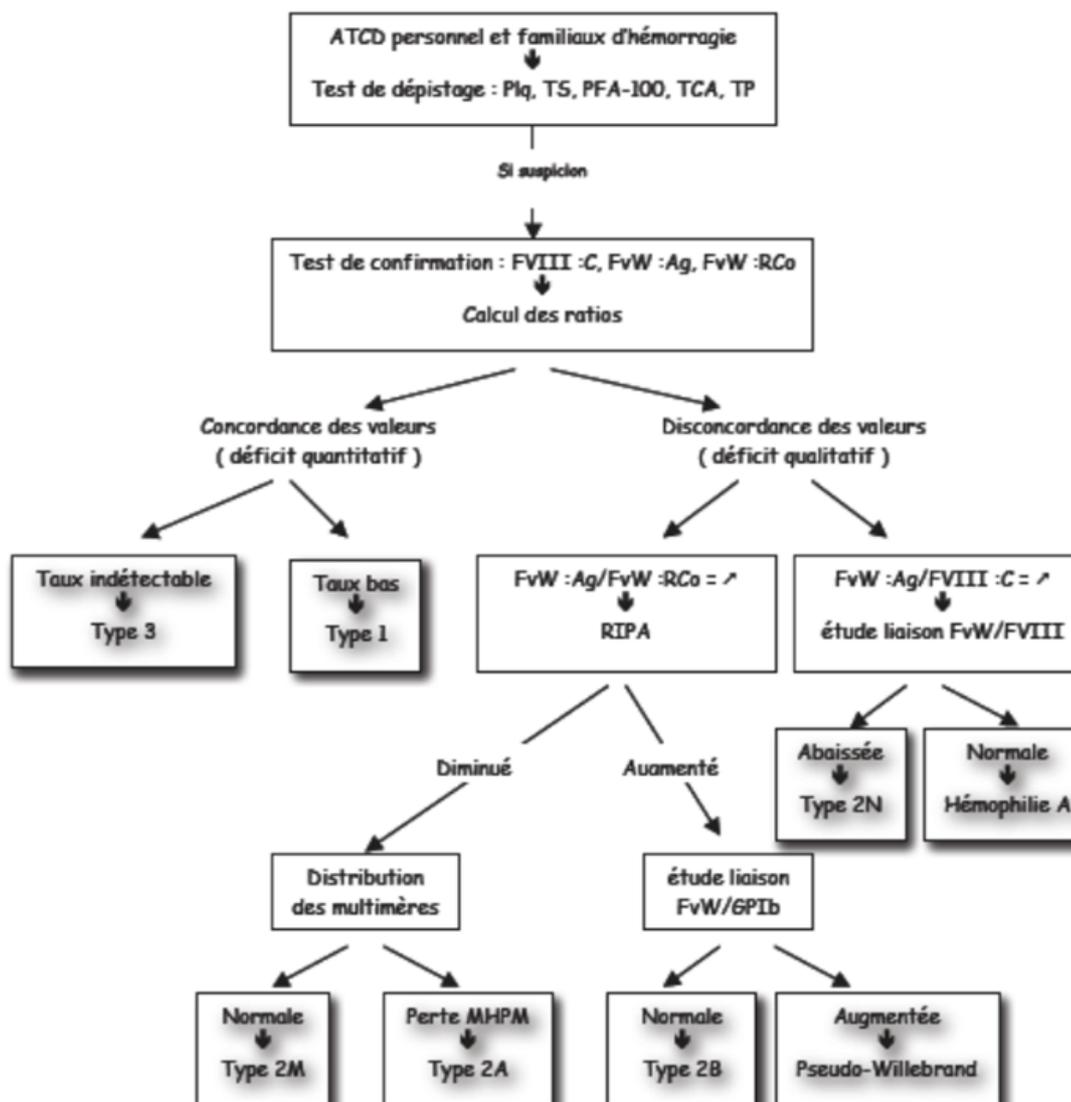


Figure 27 : Arbre décisionnel du diagnostic et du typage de la MW <sup>(53)</sup>

### 2.2.6 Diagnostic différentiel <sup>(54-56)</sup>

Il faut distinguer la MW des autres troubles de la coagulation. Le diagnostic différentiel de la MW se fait vis-à-vis d'autres pathologies hémorragiques:

**L'hémophilie A constitutionnelle** : La clinique de l'hémophilie A est très proche de celle du type 3 de la MW. Dans les 2 cas le facteur VIII est très bas mais dans l'hémophilie A le vWF est normal. En effet l'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire due à l'absence ou au déficit du facteur VIII de la coagulation. Cette absence ou ce déficit sont dus à une délétion ou une mutation sur le gène codant pour le facteur VIII porté par le chromosome X. Dans la MW c'est

l'absence du vWF qui induit le déficit en FVIII, d'où l'importance de quantifier le vWF:Ag et le vWF:RCo. Dans l'hémophilie A ces tests seront normaux alors que dans la MW, et surtout dans le type 3, ils seront très diminués. Par ailleurs l'étude de la capacité de liaison du vWF au FVIII permet de distinguer le type 2N de la MW (liaison très diminuée ou nulle) d'une hémophilie A (liaison normale).

**L'hémophilie A acquise** : Ce déficit est dû à des auto-anticorps inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII de la coagulation. C'est le plus fréquent des déficits auto-immuns et hémorragiques bien qu'il soit rare. Dans cette maladie on a un allongement du TCA avec un déficit en FVIII. La recherche d'un déficit en vWF est systématiquement réalisée. Cette recherche peut associer la réalisation d'un TO (PFA-100) et un dosage d'activité du vWF. Dans le cas d'une « hémophilie acquise », la concentration plasmatique de vWF est normale et il existe un déficit relatif en FVIII (FVIII/vWF <0,7).

**Le Pseudo-Willebrand** : C'est une maladie héréditaire hémorragique très rare. Elle se caractérise par des plaquettes anormales et une thrombopénie fluctuante de sévérité variable. L'anomalie touche un complexe de protéines situé sur les plaquettes, appelés glycoprotéine « GPIb-IX ». Cette glycoprotéine anormale fixera avec trop d'affinité le vWF, conduisant à sa destruction et à une thrombopénie. L'étude des fonctions plaquettaires de ces patients montre que les plaquettes sont hyperagrégables en présence de faibles concentrations de ristocétine.

**Le syndrome de Willebrand acquis** : Dans ce cas il n'y a pas d'antécédents personnels ou familiaux par rapport à un syndrome de Willebrand héréditaire. La présentation biologique est du type 1 ou plus souvent du type 2A avec un allongement du TS et du TO quasi constant associé à un allongement du TCA variable. Ce syndrome acquis est surtout observé dans des contextes cliniques particuliers (syndrome lymphe ou myéloprolifératifs, gammopathies monoclonales, néoplasies, maladie auto-immunes, etc).

**Les sujets normaux de groupe sanguin O** : Les sujets de groupe sanguin O ont des taux de vWF plus faibles que dans la population générale. Il est donc important de prendre en compte le groupe sanguin de la personne lorsque l'on diagnostique une MW.

### **2.2.7 Dépistages et diagnostic néonatal** <sup>(33,36)</sup>

Lorsque les antécédents de la mère sont connus et qu'il y a un risque que l'enfant présente une forme grave de la MW, il est possible de dépister cette maladie chez l'enfant à risque. Pour cela on peut déterminer les taux de facteurs VIII et Willebrand à la naissance ou chez le nourrisson avant que les premiers symptômes puissent apparaître. Ces tests ne peuvent pas permettre de faire le diagnostic lorsqu'il s'agit de formes modérées de la maladie. En effet les taux de vWF peuvent être surestimés. Il faut donc renouveler ces tests après l'âge de 6 mois à 1 an.

## **2.3 Traitements**

Dans la plupart des cas la symptomatologie de la MW est modérée. Il n'y a donc pas nécessairement besoin d'un traitement spécifique. Dans ce cas, il y aura besoin d'un traitement uniquement en cas de traumatisme important ou d'un acte chirurgical.

Il y a 2 catégories de traitements :

**Les traitements adjuvants** : destinés à être utilisés seuls ou en association avec les traitements spécifiques. Ces traitements sont des moyens simples pour réduire des saignements mineurs. Ces traitements sont d'actions diverses : hémostatique (alginates, colle biologique), mécanique (compression locale) voire même hormonale (contraceptifs).

**Les traitements spécifiques** : destinés à corriger les anomalies de l'hémostase primaire et/ou de la coagulation. Ils sont utilisés pour contrôler la maladie, lorsque celle-ci est très invalidante voire à risque pour le patient.

### **2.3.1 Les traitements adjuvants**

#### **2.3.1.1 Les traitements hémostatiques** <sup>(57-60, 36, 33, 32)</sup>

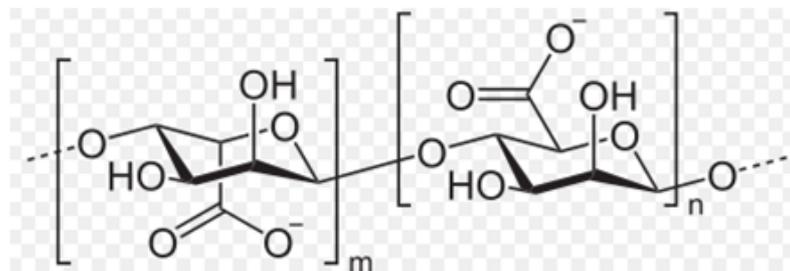
##### **2.3.1.1.1 La colle de fibrine :**

Durant le processus de coagulation, le caillot final est fait de fibrine. La colle de fibrine biologique est utilisée comme agent coagulant naturel. On peut l'appliquer directement au siège du saignement. Elle est particulièrement utilisée lors d'extractions dentaires et de chirurgies. Au cours d'une période de 2 à 4 semaines, à mesure que la cicatrisation se poursuit, la fibrine est absorbée. Ces produits d'origine humaine sont obtenus par fractionnement du plasma humain et ont le statut particulier de Médicament dérivé du sang (MDS). Cette colle biologique contient

principalement des protéines plasmatiques coagulables d'origine humaine (fibrinogène, facteur XIII, fibronectine et solution de thrombine humaine conservés séparément). Ces produits sont commercialisés sous forme liquide (d'où le nom de colle biologique) tels que Beriplast®, Evicel® et également sous forme d'éponge médicamenteuse (Tachosil®).

#### 2.3.1.1.2 Les alginates de calcium:

Ces dispositifs médicaux stériles et non résorbables sont composés d'alginate, polysaccharides naturels provenant d'algues brunes associés à des ions calcium. Les alginates sont constitués de 2 monomères : l'acide D-mannuronique (M) et l'acide L-guluronique (G) reliés entre eux par des liaisons  $\beta$ 1-4 glycosidiques (Figure 28). La proportion et la répartition des monomères (rapport M/G), différentes selon l'origine des algues, conditionnent la structure et déterminent les propriétés physicochimiques et biologiques des alginates.



**Figure 28 : Structure chimique des alginates**

Ces dispositifs accélèrent l'hémostase et favorisent la cicatrisation. Au contact du sang, le calcium favorise l'aggrégation des plaquettes et raccourcit le temps de coagulation : le saignement s'arrête rapidement. L'apport d'ions calcium dans la plaie stimule également les cellules clé de la cicatrisation. La compresse ou la mèche se gélifie et maintient un environnement humide pour permettre un retrait sans douleur du dispositif et éviter un nouveau saignement au retrait.

Ces dispositifs qui se présentent sous forme de compresses (Algostéril®) ou de méchage (Coalgan®) sont très utilisés lors d'épistaxis, coupures, écorchures, points de ponction, saignements buccaux ou extractions dentaires.

### 2.3.1.2 La compression locale <sup>(61)</sup>

La compression mécanique est un moyen simple pour arrêter une hémorragie mineure. Il suffit de comprimer directement le point de saignement avec les doigts ou la main. Cette compression est effectuée à l'aide d'un linge propre que l'on place entre la plaie et la main.

Pour que la compression soit encore plus efficace, il faut la maintenir pendant 10 minutes et ensuite effectuer un pansement compressif, composé d'une compresse posée sur la plaie et d'une bande qui maintient la compresse en place et qui exerce une pression suffisante pour éviter que le saignement reprenne.

Si la compression n'est pas efficace, c'est qu'il s'agit d'une plaie artérielle. Il faudra effectuer une compression à distance. Elles se font à des emplacements précis. Si c'est une hémorragie du coude et de l'avant-bras, il faudra presser la face interne du bras pour comprimer l'artère contre l'humérus. Si c'est au niveau de la cuisse, il faudra presser au milieu du pli de l'aîne contre le bassin. Enfin si c'est une hémorragie de la tête et du cou il faut presser juste en dessous de la plaie contre le plan osseux.

### 2.3.1.3 L'hormonothérapie <sup>(32, 33)</sup>

Les contraceptifs oraux font augmenter le taux de vWF dans le sang chez les femmes atteintes de la MW de type 1 uniquement. Dans le type 2 il s'agit d'une dysfonction du vWF et dans le type 3 il n'y a presque pas de production de vWF, ce qui rend cette méthode inefficace.

Cette méthode est pratiquée chez les femmes qui souffrent de ménorragie. Parfois cela suffit pour réduire les saignements et les ramener à la normale. Dans tous les cas les contraceptifs oraux peuvent être utiles car ils régularisent le cycle menstruel et réduisent les saignements.

Une autre option pour traiter les ménorragies chez la femme atteinte de MW est la mise en place d'un dispositif intra-utérin à libération de lévonorgestrel (Stérilet Mirena®). C'est un dispositif flexible, de petite taille que l'on insère dans l'utérus par voie vaginale. Il libère une petite quantité d'hormone et réduit les pertes sanguines pendant les règles. Sa pose est réservée aux gynécologues et il peut rester en place durant 5 ans.

#### 2.3.1.4 Les antifibrinolytiques <sup>(36, 33, 32, 57, 58)</sup>

Les antifibrinolytiques sont utilisés pour freiner l'activité fibrinolytique et éviter les hémorragies par lyse des caillots hémostatiques et de la fibrine. Il s'agit de médicaments qui aident à maintenir le caillot en place une fois qu'il est formé. Ils agissent en bloquant l'activité d'une enzyme appelée plasmine, chargée de dissoudre les caillots sanguins.

L'acide tranexamique se fixe réversiblement à un résidu lysine du plasminogène auquel il reste fixé même après transformation du plasminogène en plasmine. Cette dernière ayant fixé l'acide tranexamique est inactive et la fibrinolyse est inhibée.

Cette molécule est commercialisée sous le nom d'Exacyl® en comprimé et en injectable

Ce produit ne contribue pas à former le caillot. Cela signifie qu'on ne peut l'utiliser en cas d'hémorragie grave en plus d'un traitement spécifique. Il est utilisé en prévention et traitement des hémorragies chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an.

La posologie chez l'adulte est de 2 à 4 g par 24h à répartir en 2 ou 3 prises. Chez l'enfant la posologie est de l'ordre de 20 mg/kg/j.

Cette molécule est très utilisée pour les patients qui souffrent de la MW :

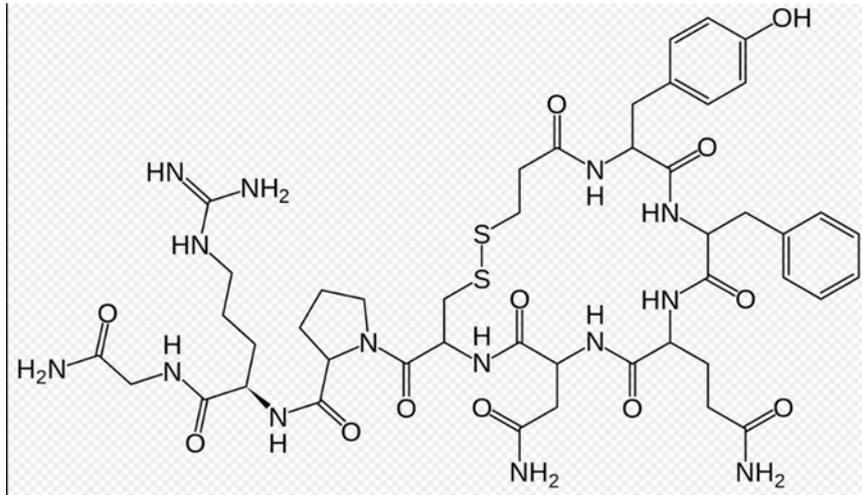
- Avant des traitements de dentisterie
- Lorsqu'une personne présente un saignement au niveau de la bouche, une épistaxis ou un saignement intestinal mineur
- Chez les femmes dont les règles sont abondantes et prolongées.

Ce médicament présente quelques effets indésirables mineurs (nausées, fatigue, étourdissements, diarrhée, douleurs abdominales).

### 2.3.2 Les traitements spécifiques

#### 2.3.2.1 La desmopressine (dDAVP) <sup>(36, 66,62)</sup>

La dDAVP est un analogue structural de synthèse de l'hormone antidiurétique naturelle, l'arginine-vasopressine. Dans la molécule de dDAVP, l'hémicystéine en position 1 est désaminée et la L-arginine est remplacée par la D-arginine (*Figure 29*). La dDAVP entraîne une augmentation rapide et transitoire dans le sang circulant des taux de vWF et de FVIII libérés à partir des compartiments cellulaires de stockage.



**Figure 29 : Structure chimique de la dDAVP**

Cette molécule peut être utilisée par voie orale, injectable et endonasale. Mais seules les formes injectables et endonasales sont indiquées dans le traitement de la MW. La dDAVP est commercialisée sous le nom de Minirin® 4µg/ml (solution injectable) et sous le nom d'Octim® (solution pour pulvérisation nasale).

- L'efficacité de cette molécule dépend de plusieurs critères :
  - Le type de maladie de Willebrand :

La dDAVP est privilégiée dans le type 1 de la MW (*Tableau IV*). Dans le type 2 de la MW, le vWF présente une anomalie de fonctionnalité. La dDAVP libérera donc du vWF en plus grand quantité mais qui agit de manière inefficace. Dans la maladie de type 2B, la dDAVP est contre-indiquée car elle pourrait aggraver l'adhésion plaquettaire et la thrombopénie.

**Tableau IV : récapitulatif de l'efficacité de la desmopressine en fonction du type et sous-type de maladie de Willebrand <sup>(36)</sup>**

<b><u>Type de Maladie de Willebrand</u></b>	<b><u>Efficacité du traitement par desmopressine</u></b>
Type 1	Habituellement efficace
Type 2A	Efficacité variable
Type 2M	Efficacité variable
Type 2B	Contre-indiqué
Type 2N	Efficacité brève
Type 3	Inefficace

-La sévérité du déficit :

Plus le déficit en vWF est important, moins la dDAVP est efficace. En effet s'il y a très peu de vWF dans l'organisme, il y aura très peu de vWF libéré par la dDAVP et donc son action sera inefficace. Dans le type 3 de la MW, les réserves de vWF sont très basses dans la paroi des vaisseaux sanguins, de sorte que la dDAVP est inefficace.

-La réponse individuelle :

C'est pourquoi il est nécessaire de vérifier la réponse du patient au médicament. Ces tests sont effectués en général au moment du diagnostic en dehors d'un épisode de saignement ou d'un acte chirurgical (*Tableau V*). Si un geste invasif est envisagé, le test doit être effectué au moins 8 jours avant, du fait de la tachyphylaxie liée à ce produit. En effet lorsque les administrations de dDAVP sont répétées, il existe dès la 2ème administration une réduction de la réponse de 30% et un épuisement de la réponse en quelques jours.

-La durée du traitement en raison du phénomène de tachyphylaxie :

En règle générale il ne faut pas injecter de dDAVP à intervalles rapprochés. Il faut laisser suffisamment de temps s'écouler (habituellement 24h) pour permettre à l'organisme de refaire des réserves de vWF.

**Tableau V : Evaluation de la réponse à la Desmopressine <sup>(36)</sup>**

<b><u>Voie</u></b>	<b><u>Intraveineuse</u></b> Minirin® IV (ampoules de 4 µg)	<b><u>Intranasale</u></b> Octim® (150 µg/ pulvérisation)
<b><u>Posologie</u></b>	0,3 µg/kg (sujet âgé ou jeune enfant : 0,2µg/kg)	Poids < 50 kg : 150 µg Poids ≥ 50 kg : 300 µg
<b><u>Mode d'administration</u></b>	Dans 50 à 100 ml de sérum physiologique perfusé en 30 min	Une pulvérisation dans une narine (150 µg) ou dans chaque narine (300 µg)
<b><u>Evaluation de la réponse</u></b> <sup>(1)</sup>	Numération des plaquettes, TO (PFA-100*), dosage FVIII :C, VWF :RCo, VWF :AG mesurés à T <sub>0</sub> , T <sub>1H</sub> , T <sub>2H</sub> et T <sub>4H</sub> <sup>(2)</sup>	
<b><u>Critères biologiques de bonne réponse évalués à T2H</u></b> <sup>(2)</sup>	Taux de base de FVIII :C et de VWF :RCo multipliés par au moins 3 Taux de VWF :RCo d'au moins 30% Normalisation du TO (PFA-100*)	

(1) Les temps sont mesurés à partir du début de la perfusion (T<sub>1H</sub> = 30 min après la fin de la perfusion)

(2) Recommandations du Scientific and Standardization Committee on VWF de l'International Society of Thrombosis and Haemostasis, juin 2004

► Les effets indésirables :

La dDAVP possède quelques effets indésirables légers :

-Rougeurs au visage, céphalées, nausées et crampes abdominales.

-Cette molécule est dérivée d'un antidiurétique, c'est pourquoi elle favorise la rétention d'eau par l'organisme, il est donc recommandé aux patients traités par dDAVP de boire juste ce qu'il faut pour étancher la soif. La restriction hydrique varie de 750 ml d'eau par jour pour les adultes ou enfants > 30kg et de 20ml/kg/j pour les enfants ≤ 30kg.

► Mise en garde :

Quelle que soit l'indication, en raison du risque de rétention hydrique, un bilan rigoureux des entrées et sorties hydriques doit être réalisé ainsi qu'une surveillance régulière du poids et de la natrémie.

La prudence est également recommandée chez les patients migraineux et ceux ayant des antécédents d'épilepsie en raison de l'effet antidiurétique de la dDAVP

► Contre-indication :

Le type 2B de la MW, du fait du risque de thrombopénie.

► Utilisation thérapeutique :

Minirin® IV :

Immédiatement après un geste chirurgical ou lors d'un accident hémorragique

L'injection peut être réitérée toutes les 12h, sous réserve d'une surveillance des taux de FVIII :C et de VWF :RCo effectuée à T2H

Octim®:

Ce produit peut être utilisé au domicile du patient et par le patient, mais le traitement doit être pris en charge et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la MW.

La posologie est d'une seule pulvérisation de 150µg pour un poids inférieur à 50kg. Si le poids est supérieur à 50kg, la posologie est d'une pulvérisation dans les 2 narines soit 300µg.

Ce produit est essentiellement utilisé au début du saignement ou 1h avant le geste chirurgical.

L'administration peut être réitérée toutes les 12h sans dépasser 48h, sauf à l'hôpital avec une surveillance biologique régulière comme pour le Minirin®.

### 2.3.2.2 Les concentrés de facteurs <sup>(36, 63,64)</sup>

Il existe 2 catégories de concentrés de facteurs, produits dérivés du sang :

L'un contenant uniquement du vWF humain. Il est commercialisé sous le nom de Wilfactin®.

L'autre contient du vWF humain et du facteur VIII humain. Il est commercialisé sous le nom Wilstart®.

Ce traitement est la seule alternative thérapeutique pour le type 3 de la MW. Il est aussi utilisé dans la plupart des formes de la MW de type 2 ainsi qu'en cas d'hémorragie grave ou de chirurgie majeure, dans tous les types de la MW.

#### 2.3.2.2.1 Le Wilfactin®

Il est présenté en flacon contenant 500UI, 1 000UI ou 2 000UI de vWF humain pour 5ml, 10ml ou 20ml de solution, après reconstitution soit une concentration finale de 100UI/ml. L'activité UI du vWF est déterminée par la méthode de dosage du cofacteur de la ristocétine par rapport à l'étalon international de vWF concentré (OMS). Une fois reconstitué, le produit ne doit pas être dilué et doit être utilisé immédiatement.

Pour assurer l'hémostase il faut un taux de facteur VIII > 0,4UI/ml (40%) et un taux de VWF :RCo > 0,6UI/ml (60%). Généralement l'administration d'une UI/kg de vWF augmente le taux plasmatique de vWF :RCo d'environ 2%. L'injection seule de vWF permet de remonter le taux de FVIII :C dans un délai de 6 à 12H. C'est pourquoi le Wilfactin® est utilisé lorsque l'élévation immédiate du taux de FVIII :C n'est pas nécessaire. Par exemple, en cas d'intervention chirurgicale programmée, ou si le taux de base de FVIII :C est suffisant pour assurer l'hémostase.

L'administration se fait en IV lente, 2ml/min sans dépasser les 4ml/min.

Le pic plasmatique du vWF :RCo est observé entre 30 et 60 min après l'injection. La demi-vie du vWF :RCo se situe entre 8 et 14H.

#### 2.3.2.2.2 Le Wilstart®

Il est présenté en 2 flacons, l'un contenant le vWF (100UI/ml) et l'autre contenant le facteur VIII (100UI/ml).

La reconstitution de ce produit se fait en 3 temps. Les 2 premiers temps sont la reconstitution du flacon 1 et du flacon 2. Ensuite, vient le troisième temps qui est le mélange des 2 flacons dans une seringue. Une fois reconstitué, le produit ne doit pas être dilué et doit être utilisé rapidement.

Une UI/kg de vWF et de facteur VIII augmente immédiatement le taux de vWF/RCo et de FVIII :C de 2%. L'administration se fait comme pour le Wilfactin en IV lente, 2ml/min sans dépasser 4ml/min.

#### ► Posologies :

Les posologies sont très dépendantes de la sévérité de la MW et de la situation clinique. Elles sont résumées dans le tableau VI.

**Tableau VI : Posologie des concentrés de facteurs Willebrand en fonction de la sévérité de la maladie**

Type de Maladie	Wilstart	Wilfactin
Type 3 : Hémorragie du SNC ou digestive ou utérine	80UI/kg à la première injection (80UI/kg de VWF et 40UI/kg de FVIII)	Si Wilstart® indisponible : 80UI/kg associé à un concentré de FVIII utilisé pour l'hémophilie A de 40UI/kg.
Type 3 : autres cas	40 à 60UI/kg	40 à 60UI/kg. Le traitement est poursuivi par Wilfactin® en diminuant les posologies et/ou en espaçant les injections
Type 2 sauf 2N	30 à 60UI/kg toutes les 12 à 24h selon la sévérité du déficit	30 à 60UI/kg toutes les 12 à 24h selon la sévérité du déficit
Type 2N	Si urgence, 30 à 40UI/kg	En relais de Wilsart® qui peuvent être espacées toutes les 48 à 72H.
Type 1	Si la desmopressine est contre-indiquée ou inefficace, 30 à 40UI/kg généralement une fois par 24h.	

### 2.3.3 Bénéfice du traitement <sup>(36)</sup>

Chaque molécule utilisée dans la MW entraîne un bénéfice différent pour le patient. La dDAVP a le bénéfice de normaliser la coagulation pendant quelques heures. Mais l'inconvénient c'est qu'il faut attendre au moins 24h avant la prochaine injection pour permettre à l'organisme de reconstituer ses réserves en vWF.

Pour les médicaments dérivés du sang (Wilsart®, Wilfactin®), ils seront efficaces pour une hémorragie importante. Ils peuvent être injectés autant de fois que le risque hémorragique persiste sans intervalle d'attente.

L'acide tranéxamique (Exacyl®), ne favorise pas la formation de caillot sanguin. Si le caillot ne se forme pas il ne sera d'aucune efficacité quant à l'arrêt de l'hémorragie. Il ne remplace donc ni la dDAVP ni les médicaments dérivés du sang mais il peut être une aide supplémentaire pour consolider le caillot.

#### **2.3.4 Les conséquences du traitement pour la vie quotidienne** <sup>(32)</sup>

Les traitements de la MW sont plus contraignants dans les cas sévères. En effet, la contrainte liée au traitement est due à la fréquence d'administration. Plus la maladie est sévère, plus la prise de traitement sera fréquente. Cependant la plupart des malades ne nécessitent pas d'être traités en dehors de périodes à risque hémorragique (interventions chirurgicales par exemple) et ces médicaments n'affectent en rien l'activité de la vie quotidienne.

#### **2.3.5 L'aspect psychologique de la maladie** <sup>(32)</sup>

Vivre avec la MW touche plusieurs aspects de la vie d'une personne. Il est cependant tout à fait possible de mener une vie active et productive normale. Il est important que le patient soit pris en charge par une équipe spécialisée qui lui apprenne à vivre avec sa maladie.

## **3ème partie : Rôle du pharmacien à l'officine**

Tous les patients atteints de MW sont suivis dans un service hospitalier spécialisé en maladie de Willebrand dénommé « Centre de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques » ou « CTH ». Il en existe 40 en France métropolitaine. L'équipe pluridisciplinaire de ces centres assure la prise en charge et le suivi global du patient présentant une MW et coordonnent les soins de proximité. Il s'agit de l'interlocuteur privilégié des familles au quotidien et en cas de nécessité ou d'urgence. Un interlocuteur soignant y est joignable 24 heures sur 24. Le CTH organise également pour les patients et leurs parents s'il s'agit d'enfants, des stages dits d'éducation thérapeutique sur la maladie, le traitement, les activités physiques et sportives, les conduites à tenir face aux urgences et aux « petits bobos » quotidiens, etc.

Le pharmacien a également un rôle d'éducateur de santé. Il va pouvoir aider le patient à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa maladie.

Dans cette partie, nous allons voir l'ensemble des situations problématiques de la vie courante que peut rencontrer un malade atteint d'une MW et les divers explications et conseils que le pharmacien peut donner à l'officine pour résoudre ou anticiper ces situations.

### **3.1 Situations concernant la femme et l'enfant**

#### **3.1.1 Les menstruations et le suivi gynécologique** (36, 57-59,66,67)

Chez la femme atteinte de MW, les saignements menstruels peuvent être abondants et prolongés. C'est ce que l'on appelle la ménorragie. Il se peut que la patiente souffre de saignement impromptu au cours du cycle menstruel, c'est ce que l'on appelle la métrorragie. Ces saignements abondants et prolongés peuvent entraîner des anémies ferriprives (anémie par carence en fer). Dans les troubles sévères de la coagulation, les ménorragies peuvent être très abondantes, et sont susceptibles d'amener à des hospitalisations et à des transfusions sanguines afin de traiter les anémies aiguës ou chroniques qui en découlent. Ces saignements sont également à l'origine d'une perturbation de la qualité de vie de la femme avec une forte incidence sur l'absentéisme scolaire et professionnel.

Ces saignements anormaux peuvent alerter quant à l'existence d'un trouble de la coagulation chez la femme. Mais il n'est pas toujours facile pour une femme de déterminer si ses saignements sont anormalement abondants comparativement à ceux d'autres femmes. En effet, se comparer aux autres femmes de sa famille peut être trompeur car elles sont peut-être affectées par la MW, faisant passer ces symptômes pour une caractéristique de famille. Ces femmes diront : « les femmes de notre famille saignent toutes beaucoup durant leurs règles ».

C'est pourquoi il est important de bien connaître les signes caractéristiques d'un trouble menstruel qui devraient alerter une femme :

- Un saignement qui dure plus de 7 jours
- Un saignement qui imbibe une serviette hygiénique très absorbante en moins de 2h
- Des saignements imprévisibles
- Des saignements menstruels qui nuisent à la qualité de vie
- Des pertes sanguines entraînant une anémie.

La prise en charge des filles et des femmes est nécessaire, puisque les règles et en particulier la ménarche représentent un risque hémorragique majeur. Si la maladie est connue, le suivi doit être mis en place dès le démarrage pubertaire. Les premières règles peuvent révéler l'existence d'une maladie hémorragique sous-jacente. Une bonne prise en charge doit être réalisée par une équipe médicale, notamment celle du CTH de la région du malade, avec notamment un gynécologue, un hématologue spécialiste des troubles de la coagulation et un médecin de famille ou un pédiatre.

La prise en charge permettant d'éviter les transfusions et les perfusions de facteurs plaquettaires consiste en l'administration d'un traitement hormonal qui doit être réévalué et adapté car l'évolution de la maladie et son impact gynécologique sont variables au cours de la vie de la femme.

### 3.1.1.1 Le suivi gynécologique des filles prépubère atteintes de pathologies de l'hémostase

Lorsque l'on a connaissance du trouble de la coagulation chez une patiente prépubère, il est important de préparer la patiente et ses parents à un suivi gynécologique spécifique avant la puberté. Cette discussion démarrera vers l'âge de

10 ans, lorsque la jeune fille présente une poussée mammaire. Ces signes peuvent apparaître entre 8 et 10 ans dans le cadre d'une puberté avancée. L'objectif de cette préparation est d'anticiper la survenue d'une hémorragie grave. Cette annonce va permettre d'expliquer le risque hémorragique lié aux règles, d'anticiper ce risque en encadrant l'apparition des premières règles et de connaître la conduite à tenir en cas de règles hémorragiques.

Le suivi de l'évolution pubertaire consiste après quelques mois de développement des seins à faire une échographie pelvienne tous les 6 mois à partir du stade S3 du développement mammaire selon Tanner (*Tableau VII*). Cette échographie pourra mesurer la hauteur utérine (L. utérus > 45mm) et l'épaisseur de l'endomètre (E.endomètre > 4mm) pour prévoir l'apparition des règles.

**Tableau VII : Développement mammaire selon Tanner** <sup>(60)</sup>

S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4	Développement maximal du sein ( apparition d'un sillon sous-mammaire) Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5	Aspect adulte Disparition de la saillie de l'aréole

Lors des premières règles, le gynécologue prescrit en général de l'acide tranexamique (Exacyl® 500, Spotof®). La posologie est de 4 à 8 cp / 24h ou 2 à 3 ampoules / 24h pendant 5 à 7 jours. Il faudra vérifier l'efficacité du traitement sur 24 à 48h.

Les critères d'efficacité du traitement sont :

- Nombre de changes par jour ≤ à 6
- Absence de caillots
- Taux d'hémoglobine > 11g/dl

Si le traitement est suffisant, ce traitement est à prendre à chaque règle, et si les cycles sont irréguliers il faudra associer un progestatif du 14ème au 25ème jour du cycle.

Les progestatifs utilisés sont :

- L'acétate de chlormadinone : Lutéran® 10mg
- L'acétate de normégestrol : Lutényl® 5mg
- La promégestone : Surgestone® 500mg

Si le traitement est insuffisant, il faudra prescrire une pilule oestro-progestative à 30µg à raison de 2 à 3 pilules par jour réparties dans la journée jusqu'à arrêt du saignement (2 à 3 jours) et poursuivre avec une pilule par jour jusqu'à la fin de la plaquette. Une autre plaquette est à recommander après 7 jours d'arrêt.

Pour rappel, les contraceptifs oraux font augmenter le taux de vWF dans le sang chez la femme atteinte de la MW de type 1. L'utilisation de la pilule suffit parfois pour réduire les saignements et les ramener à la normale. Par contre, la pilule ne peut pas améliorer la fonctionnalité du vWF dans le type 2 de la MW parce qu'il s'agit d'une dysfonction plutôt que d'une pénurie de facteur. Il en est de même pour le type 3 car le taux de vWF est déjà très faible voire nulle en absence de traitement. Cependant chez ces femmes les contraceptifs oraux peuvent réguler le cycle menstruel et par conséquent réduisent les saignements.

Si au cours des règles, il y a présence de dysménorrhée, il est impératif de rappeler à la patiente :

- la contre-indication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Advil®, Ponstyl®...) qui sont susceptibles de fluidifier le sang et donc d'amplifier l'hémorragie.
- De préférer le paracétamol, même s'il est souvent peu efficace.
- D'appliquer une bouillote d'eau chaude au niveau du bassin pour soulager les douleurs locales
- De masser le bas du ventre avec 1 goutte d'huile essentielle de Basilic associée à une crème corporelle pour limiter la douleur.
- On peut également associer plusieurs souches d'homéopathie, telles que Ignatia 9ch, Colocynthis 9ch, Actaea racemosa 9ch et caulophyllum 5ch.
- De traiter tous troubles digestifs (constipation, diarrhée...) car ils peuvent favoriser les douleurs gynécologiques.

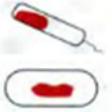
- Pendant les règles d'utiliser pour l'hygiène intime des savons sans parfum à pH neutre (6-7) qui respecte la flore vaginale.

### 3.1.1.2 Suspicion d'une pathologie de l'hémostase

Il faut savoir qu'un tiers des patientes avec troubles sévères de l'hémostase sont diagnostiquées après la ménarche.

Il existe un score qui permet d'évaluer de façon semi-quantitative l'abondance des saignements. C'est le score de Higham (*Tableau VIII*).

**Tableau VIII : Score de Higham, évaluation objective par la patiente de l'importance de l'abondance des règles <sup>(57)</sup>**

SANS TRAITEMENT	Jour de règles							
	1 <sup>er</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>
 1 point/linge								
 5 point/linge								
 20 point/linge								
Caillots (mettre une croix)								
Débordement								

Lorsque le score est supérieur à 100, le saignement est supérieur à 80ml, ce qui correspond à une ménorragie. Si ce score est supérieur à 150ml, cela nécessite une prise en charge médicale avec recherche d'une pathologie de l'hémostase.

Ajouté à cela il existe une série d'arguments en faveur d'une maladie constitutionnelle de l'hémostase, en voici quelques exemples :

- Présence d'antécédents familiaux de maladie hémorragique
- Saignement abondant après extraction dentaire
- Saignement abondant après chirurgie
- Anémie après les premières règles

Le clinicien fera alors des examens biologiques à la recherche d'une pathologie de l'hémostase.

### 3.1.1.3 Suivi au cours de la vie de la femme.

Au début le suivi se fait tous les 6 mois, puis après quelques mois, si l'abondance des saignements est acceptable, le gynécologue peut prendre la décision de changer la pilule par un progestatif du 16ème au 25ème jour du cycle ou de choisir une autre alternative (stérilet, implant, anneau vaginal...) voire même d'utiliser uniquement l'acide tranexamique.

En cas de règle trop abondantes ou si la contraception est non souhaitée le traitement contiendra de la dDAVP ou un traitement substitutif. Après un échec de 3 mois, chez les femmes qui n'ont plus de désir de grossesse, une ablation endométriale ou une hystérectomie peut être proposée (Tableau IX).

**Tableau IX : Résumée des traitements en fonction de l'âge de la femme atteint par la MW <sup>(57)</sup>**

<b>Puberté</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desmopressine intranasale :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si poids &lt; 50kg, 1 bouffée <b>dans une narine</b>, 2 fois/jour pendant 2 à 3 jours.</li> <li>- Si poids &gt; 50kg, 1 bouffée <b>dans les deux narines</b>, 2 fois/jour pendant 2 à 3 jours</li> </ul> </li> <li>• <b>Acide tranexamique :</b> 1 g per os toutes les 6-8h. pendant les 5 premiers jours des règles</li> <li>• <b>Pilule combinée estroprogestative</b></li> </ul>
<b>Femmes en période d'activité génitale</b>	<p style="text-align: center;"><b>Si contraception souhaitée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel</li> <li><b>ou</b></li> <li>- Pilule combinée estroprogestative ou macroprogestatifs</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Si contraception non souhaitée ou règles trop abondantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acide tranexamique</b> 1g per os toutes les 6 à 8 heures les 5 premiers jours des règles</li> <li>• <b>Desmopressine intranasale :</b> une bouffée <b>dans les deux narines</b>, les 2 à 3 premiers jours des règles, associée ou non à l'acide tranexamique</li> </ul>
<b>Femmes ne souhaitant plus d'enfants</b>	<p style="text-align: center;"><b>A court terme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acide tranexamique</b> 1g per os toutes les 6 à 8 heures les 5 premiers jours des règles</li> <li>• <b>Desmopressine intranasale :</b> une bouffée <b>dans les deux narines</b> les 2 à 3 premiers jours des règles associé ou non à l'acide tranexamique</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>A long terme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dispositif Intra utérin au lévonorgestrel</b></li> <li>• <b>Ablation endométriale</b></li> <li>• <b>Hystérectomie</b></li> </ul>

### 3.1.1.4 Recommandations à donner à la patiente.

La patiente ne doit jamais considérer son traitement comme acquis et d'une efficacité constante. Elle doit toujours veiller à ce que :

- Le cycle ne soit pas trop long car il y a risque de kystes ovariens fonctionnels hémorragiques avec risque d'hémopéritoine, d'où l'importance de rappeler à l'officine les signes caractéristiques des troubles menstruels.
- En cas de dysménorrhée de ne jamais prendre d'AINS car il y a un risque hémorragique supplémentaire.
- D'apprendre à doubler la dose de pilule pendant 24 à 48h si saignement en cours de plaquette.
- De privilégier les liquides et les aliments à forte teneur en fer ou de se supplémenter en fer durant ses règles.

### **3.1.2 Grossesse et accouchement (37, 61,62)**

Parmi les patientes enceintes et atteintes de coagulopathies congénitales, la pathologie la plus fréquente retrouvée est la MW. Dans une étude de 2007, sur 58 grossesses de patientes atteintes de coagulopathies congénitales, 14 concernent la MW soit 24,1%. La grossesse est hautement à risque de complications hémorragiques chez la femme atteinte de la MW. Ce risque est attendu au moment de l'accouchement et durant le post-partum. Comme pour la patiente prépubère il est donc primordial d'encadrer cette période et de mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire pour permettre d'éviter les complications liées à la grossesse chez une femme atteinte de la MW.

#### **3.1.2.1 Le projet de grossesse**

Lorsque le couple projette d'avoir un enfant, la prise en charge est axée sur le couple et non uniquement sur la mère. En effet, le conjoint doit consulter afin d'évaluer le risque qu'il soit porteur d'une maladie hémorragique. Il doit effectuer un spermogramme avant l'arrêt de la contraception.

La prise en charge est pluridisciplinaire se composant d'un hématologue, d'un gynécologue et d'une équipe obstétricale. Cette équipe pluridisciplinaire s'assure que le couple est correctement mis en garde sur les risques maternels et fœtaux de la grossesse envisagée.

Durant la grossesse, la prise en charge et le suivi se font dans un centre spécialisé et l'accouchement doit se faire dans une maternité de niveau 3.

### 3.1.2.2 La grossesse

Au cours de la grossesse, des modifications physiologiques de l'hémostase s'effectuent. L'intérêt de cette modification est d'éviter l'hémorragie de la délivrance qui reste une des premières causes de mortalité maternelle. Durant la grossesse, nous allons observer une augmentation par 2 à 3 des taux circulants de vWF et il y aura également augmentation des taux circulants de FVIII et du fibrinogène et ceci de la 10<sup>ème</sup> semaine de gestation jusqu'au terme.

Cette augmentation du taux de vWF protégera la mère atteinte du type 1 de la MW du risque de saignement durant la grossesse et surtout au moment de l'accouchement. Après la naissance le taux de facteur chutera brutalement, ce qui entraînera un risque accru d'hémorragie. Il faudra donc administrer un traitement pour prévenir une hémorragie.

Concernant les types 2 et 3, il est possible que la mère puisse avoir un enfant. Cependant il s'avère que ce soit plus difficile. En effet dans le type 2, le vWF est moins efficace. Son taux va augmenter mais son action reste déficiente. Dans le type 3, la production reste quasi inexistante.

### 3.1.2.3 Le traitement prophylactique

Un traitement préventif peut être administré pour éviter les hémorragies lors de la délivrance (*Figure 30*). Ce traitement n'est pas systématique. Si les taux de vWF :Ag, de vWF :RCo et de FVIII en fin de grossesse sont supérieurs à 50UI/dl, il n'y aura pas de traitement. En revanche s'ils sont inférieurs à 50UI/dl, on envisagera un traitement préventif.

Le traitement prophylactique consiste en une administration de dDAVP sauf pour le type 2B car ce traitement est contre-indiqué en raison du risque de thrombopénie. Pour le type 3 la dDAVP est inefficace. Pour ces cas on administrera des concentrés de vWF qui seront débutés 12h avant le déclenchement artificiel du travail pour une durée de 3-4 jours en cas d'accouchement par voie basse, voire plus longtemps (7-9 jours) si c'est une césarienne.

### 3.1.2.4 L'analgésie péridurale.

Le risque hémorragique lié à la péridurale n'est pas le même selon le type de MW. Dans le type 1, si il y a une normalisation des taux de vWF :Ag, vWF :RCo et du FVIII, la péridurale n'est pas contre-indiquée et la décision revient à l'anesthésiste

après concertation multidisciplinaire. S'il persiste un déficit en vWF ou en FVIII, la péridurale est contre-indiquée et il y aura recours à l'injection de dDAVP après clampage du cordon ombilical.

Dans tous les cas il faudra dans le post-partum une surveillance accrue du taux de FVIII et du vWF car les taux reviennent à l'état basal 2 semaines après l'accouchement, sauf en cas d'allaitement. Un traitement hormonal ou le recours à la dDAVP sera discuté.

Dans le type 2 et 3, la péridurale est contre-indiquée. Il faudra recourir à des concentrés de vWF.

#### 3.1.2.5 Le mode d'accouchement

Il doit être le moins traumatique possible, c'est pourquoi il se fait par voie basse. La césarienne est recommandée uniquement si l'enfant est atteint d'une forme grave de la maladie pour le protéger d'éventuels traumatismes.

#### 3.1.2.6 L'allaitement

Après l'accouchement, l'allaitement est fortement conseillé car il permet le maintien d'un taux élevé de facteur VIII et de vWF, ce qui induit une diminution du risque hémorragique possible au retour de couche.

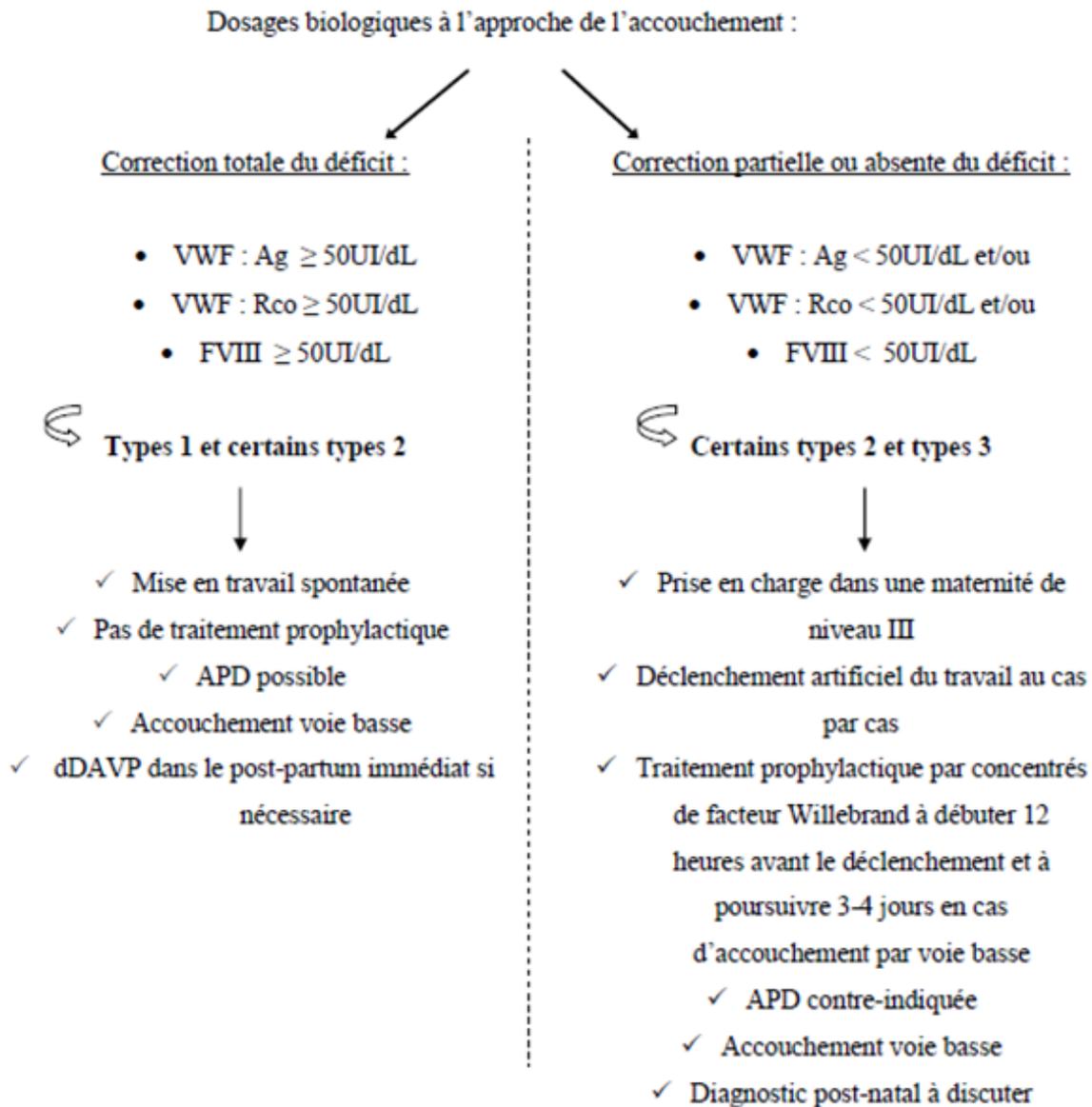
#### 3.1.2.7 La contraception dans le post-partum

Cette contraception fait appel aux oestro-progestatifs pour permettre une augmentation du taux de vWF. Mais ces oestro-progestatifs ne sont utilisés que lorsque l'allaitement n'est pas employé. En effet, ils sont contre-indiqués en cas d'allaitement car ils passent dans le lait maternel.

#### 3.1.2.8 Le diagnostic post-natal.

Le diagnostic postnatal se fait uniquement lorsque le nouveau-né est à risque de MW de type 3. On effectue ce diagnostic par la réalisation d'une ponction de sang au cordon.

Dans les autres cas le diagnostic est plus compliqué, car il y a une augmentation du taux de vWF causé par le stress de l'accouchement, ce qui peut entraîner des résultats normaux et masquer une MW. Les tests seront donc effectués plus tard vers l'âge de 6 mois à 1 an. En attendant toute procédure invasive non indispensable doit être retardée.



**Figure 30 : Synthèse sur les recommandations pratiques de l'accouchement d'une patiente atteinte de VWD en fonction des taux de facteur Willberand et de Facteur VIII <sup>(61)</sup>**

### 3.1.3 La ménopause <sup>(1,32)</sup>

La ménopause est la fin de la fonction menstruelle survenant vers 50 ans. Juste avant cette étape, il y a la périménopause qui dure de 3 à 10 ans et qui est une étape où les hormones sont en transition. Les menstruations sont abondantes et irrégulières et plus fréquentes chez toutes les femmes à l'approche de la ménopause.

Il faudra donc durant cette période ne pas négliger des visites régulières chez le gynécologue afin de suivre correctement cette période et d'éviter tout risque d'hémorragie importante.

## 3.2 Situations concernant les hémorragies, accidents et actes invasifs

La principale caractéristique de la MW est le saignement des muqueuses. Ces saignements comme les épistaxis, les saignements de la bouche, des voies digestives ou génito-urinaires et vaginales sont les manifestations les plus fréquentes. S'il n'y a pas de traitement ils peuvent devenir critiques et menacer le pronostic vital.

Les hémorragies majeures consécutives à des traumatismes non traités ou des saignements post-chirurgicaux peuvent aussi mettre en danger la vie du patient.

### 3.2.1 Les saignements de nez <sup>(32,36,64,65,69)</sup>

Les saignements de nez ou épistaxis sont fréquent chez les patients atteints de la MW et surtout chez les enfants. Il faudra leur enseigner à ne pas paniquer lorsqu'ils auront ce symptôme et leur donner les quelques conseils suivant :

- Pour enrayer les épistaxis il y a des mesures simples à effectuer :
  - Faire asseoir la personne bien droite
  - Lui dire de respirer calmement par la bouche et de demeurer calme et assis car l'activité physique et l'anxiété augmentent la tension artérielle, ce qui aggrave le saignement.
  - Ne pas relever la tête pendant la durée du saignement afin d'éviter d'avaler ou d'inhaler le sang.
  - Cracher le sang présent dans la bouche, car avaler du sang provoque des nausées.

- Faire moucher délicatement et nettoyer la narine au sérum physiologique
  - Lui demander de pincer fermement la partie la plus large de ses narines pendant 10 à 15 minutes. En faisant cela, la personne va exercer une pression sur le cartilage s'éparant les 2 narines (septum), partie qui est la plus susceptible d'être à l'origine de saignements.
  - On pourra également proposer au patient de mettre une serviette froide sur la nuque et mettre un glaçon sur l'arête du nez, ce qui est très utile pour enrayer l'épistaxis chez certaines personnes
  - Cette manœuvre pourra être répétée. Si après 2 tentatives il y a toujours épistaxis il faudra recourir à des traitements.
  - Les traitements utilisés sont les mèches stériles hémostatiques (Coalgan®) ou encore l'administration de dDAVP chez les bons répondeurs ou le traitement substitutif chez les non répondeurs. Pour les malades de type 3 ou 2 sévère, il faudra avoir recours d'emblée à un traitement par du vWF
- Après un épisode d'épistaxis il faudra conseiller au patient :
    - D'éviter la consommation de boissons chaudes et stimulantes au niveau cardiovasculaire durant les 24 heures qui suivent l'épistaxis car elles vont entraîner une dilatation des vaisseaux par la chaleur et une augmentation de la pression à l'intérieur des vaisseaux par leur effet stimulant ce qui peut entraîner un nouvel épisode d'épistaxis.
    - D'éviter les exercices intenses durant la journée qui suit l'épistaxis.
    - D'éviter de moucher pendant les 4 heures qui suivent l'arrêt du saignement et par la suite de moucher délicatement et d'éviter d'éternuer la bouche fermée pour les 10 jours suivants.
    - De l'encourager à aller voir son médecin traitant pour contrôler la numération globulaire
- On peut prévenir l'apparition ou réduire la fréquence des saignements de nez en tenant compte des conseils suivant :
    - IL faut maintenir un degré d'humidité dans la maison afin d'éviter que la muqueuse nasale soit trop sèche et qu'elle se fendille, surtout l'hiver lorsque le chauffage fonctionne et qu'il assèche l'air de la maison. Le

patient pourra se procurer un humidificateur d'air ou utiliser un récipient d'eau, non couvert.

- Toujours pour éviter un dessèchement de la muqueuse, le patient pourra utiliser de la vaseline en l'appliquant dans les narines chaque jour.
- En cas d'épistaxis récidivantes, une prévention peut être effectuée par l'application d'une pommade hémostatique (pommade HEC \*) le matin et le soir.
- Ne pas rester trop longtemps exposé au soleil
- Limiter les efforts violents
- La cautérisation de la tache vasculaire est à proscrire car la brûlure causée par la cautérisation induira la formation d'une croûte qui une fois tombée pourra réenclencher un saignement.

### **3.2.2 Les coupures, éraflures et ecchymoses** <sup>(65,69)</sup>

Il est bien évident que l'on ne peut empêcher les petits accidents de la vie de tous les jours tels que les chocs, coupures et éraflures. Il est inutile de paniquer car cela ne pose pas beaucoup plus de problème que pour les personnes sans maladies hémorragiques. Les conseils que l'on peut donner en cas de coupure, éraflure ou ecchymose sont de:

- Mettre des gants de protection
- Laisser le membre concerné au repos et d'éviter de le mobiliser
- Nettoyer la plaie avec un antiseptique cutané
- Poser une compresse stérile
- Presser fermement la blessure jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
- Si la blessure saigne toujours après 20 à 30 minutes, il faudra avoir recours aux traitements.
- Si les entailles sont profondes nécessitant des points de suture, la plaie devra être couverte en appliquant les gestes que nous venons de citer et le patient devra ensuite se rendre à son centre de traitement pour y être soigné.

### 3.2.3 Les saignements de la bouche <sup>(36,65,69)</sup>

Les saignements peuvent également survenir dans la bouche. Ils sont plus difficiles à traiter. Néanmoins les conseils à donner sont de :

- Mettre des gants de protection
- Rincer la bouche
- Exercer une pression ferme durant 20 minutes sur le point de saignement à l'aide d'un tissu propre imbibé d'eau froide
- On peut également conseiller de sucer un glaçon ou une glace voire même utilisé un sac de thé humide et frais.
- Au-delà de 20 à 30 minutes, si les saignements persistent il faudra avoir recours à un traitement par de l'acide tranéxamique en bain de bouche jusqu'à 3 fois par jour.
- Il faudra que le patient prenne une alimentation semi-liquide pendant 3 à 4 jours.
- Si l'hémorragie persiste plus de 24 heures, le patient devra aller voir un stomatologue pour envisager un traitement par dDAVP ou traitement substitutif.

#### Il faut savoir qu'un saignement de bouche devient une urgence si :

- Le saignement se situe au niveau de la langue, des joues ou du plancher de la bouche
- S'il y a une enflure ou ecchymose à la langue, gorge ou cou.
- S'il y a une difficulté à respirer ou avaler.

Pour accélérer la cicatrisation on conseille :

- De choisir des aliments mous, non collants, non épicés, frais ou à température ambiante.
- De se brosser les dents délicatement voire même d'utiliser un coton-tige
- D'éviter d'utiliser des pailles ou de se rincer la bouche vigoureusement car cela peut déloger le caillot.

#### Pour prévenir et éviter ces saignements, on conseille au patient :

- D'avoir une très bonne hygiène bucco-dentaire, avec un brossage 3 fois par jour avec une brosse souple. Prendre soin de ses dents et de ses gencives réduit le risque de carie dentaire et de gingivite. C'est la meilleure

façon d'éviter les saignements de la bouche et les problèmes dentaires graves.

- D'aller faire une visite de contrôle périodiquement chez le dentiste (tous les 6 mois)
- Si un détartrage est nécessaire, le dentiste devra le faire sous acide tranexamique éventuellement associé à de la dDAVP ou à un traitement substitutif selon la gravité du déficit.

### **3.2.4 Les extractions dentaires** <sup>(68, 65, 69)</sup>

Les extractions dentaires sont fortement à risque de saignement. C'est pourquoi le chirurgien-dentiste doit effectuer cette extraction en suivant un protocole pour éviter les hémorragies à risques. Le protocole peut varier selon le patient :

- Dans les MW les plus sévères, l'anesthésie locorégionale tronculaire est contre-indiquée.,
- Chez le patient bon répondeur à la dDAVP, une seule injection de dDAVP,
- Chez le patient non répondeur à la dDAVP, le dentiste injectera du vWF à une posologie de 40 à 60UI/kg immédiatement avant l'extraction,
- Pour les patients de type 3 et type 2 sévère, il devra refaire une injection de vWF à la même posologie 12 à 24h plus tard. ,
- Si l'extraction s'avère difficile, le traitement substitutif doit être poursuivi une fois par jour pendant 3 jours.

#### Quelques conseils peuvent être donnés :

- Pour s'assurer que les interventions dentaires soient effectuées de façon sécuritaire il faut que le patient prévienne son dentiste qu'il présente une MW. Il doit lui présenter le feuillet de renseignements à l'intention du dentiste pour qu'il dispense les soins les mieux adaptés. Ce feuillet est préparé par le CTH du patient.
- Il faut prévoir l'intervention à l'avance car il se peut que le patient bénéficie d'un pré et post-traitement par concentré de vWF ou dDAVP.
- Après l'extraction, le dentiste utilisera un tampon de gaze pour maîtriser le saignement pendant que le caillot se forme. Il ne faudra pas le sucer, le mâcher mais il faudra mordre en appliquant une pression douce, ferme et constante pendant une heure.

- Si le saignement persiste plus d'une heure, il faudra ajouter un nouveau tampon.

Les saignements peuvent continuer de suinter jusqu'à 24 heures. Pour réduire les saignements il faut suivre quelques conseils :

- Se reposer en maintenant la tête surélevée car le repos ralentit la circulation sanguine.
- Eviter d'utiliser des pailles, des aliments aux rebords acérés et de se rincer la bouche vigoureusement.
- Consommer des aliments frais, peu épicés, ce qui protégera le caillot.
- Eviter tout AINS.
- Eviter l'alcool et le tabac pendant les 2 premières semaines après la chirurgie car ils nuisent à la circulation sanguine et peuvent entraîner des infections qui retarderont la cicatrisation.
- Eviter tout exercice intense.

Si au-delà de 4h le saignement n'est pas maîtrisé par pression avec le tampon gaze, il faudra contacter le dentiste et le centre spécialisé dans le traitement de la MW du malade.

### **3.2.5 Les hémorragies d'urgences** <sup>(36, 69)</sup>

#### **3.2.5.1 Les traumatismes crâniens ou hémorragies du système nerveux central**

Une hémorragie intracrânienne (HIC) est toujours possible lors de blessures ou de coups à la tête. Le risque d'HIC augmente en fonction de la gravité de la MW. Si l'on en sait pas reconnaître et traiter à temps une HIC, le patient risque de décéder ou de conserver de graves séquelles neurologiques. C'est pour cela que le patient et son entourage doivent connaître les signes d'une éventuelle HIC :

- Présence de maux de tête persistants ou inhabituels
- Vomissements
- Irritabilité
- Diminution ou perte de conscience
- Faiblesse musculaire
- Difficulté de la parole
- Convulsions
- Incontinence urinaire ou de selles

- Inégalité pupillaire ne réagissant pas à la lumière
- Tout comportement anormal avec ou sans contexte de traumatisme crânien.

Tout traumatisme crânien chez un malade atteint de la MW est une urgence car elle peut être la cause d'une hémorragie du SNC. Il faut donc rapidement aller aux urgences pour subir un scanner et recevoir un traitement substitutif.

- Si il y a une lésion au scanner, le neuro-chirurgien fera en sorte de maintenir un taux de vWF :RCo et de FWIII supérieur à 80% pendant au moins un semaine puis supérieur à 50% pour la 2ème à la 4ème semaine par l'intermédiaire d'un traitement substitutif. Des scanners périodiques seront effectués pour surveiller les hématomes intracérébraux. Dans le type 3 de la MW, le médecin n'hésitera pas à augmenter les doses s'il y a une inefficacité clinique.
- S'il n'y a pas de lésion au scanner, un traitement prophylactique sera donné pendant 6 à 8 jours. Pour les patients présentant une MW de type 2 sévère et de type 3 un deuxième scanner à 48 heures sera discuté. Le patient peut retourner à domicile mais on recommandera à la famille de surveiller tout signe ou symptôme de détérioration neurologique chez le patient et de revenir aux urgences dans ce cas.

### 3.2.5.2 Les saignements gastro-intestinaux ou génito-urinaires

La cause d'une douleur abdominale aiguë chez un patient atteint de la MW peut être diverse (hémorragie spontanée ou secondaire à un traumatisme au niveau de l'appareil digestif ou du muscle iliopsoas, saignement rétropéritonéal, présence d'hémorroïdes, migration d'un calcul rénal, ...).

Lorsque le patient se plaint de douleurs à l'abdomen ou au côté et qu'il présente un méléna ou une hématurie il doit consulter rapidement pour avoir rapidement des examens et recevoir si besoin un traitement substitutif. Il faudra ensuite faire des radiographies, scintigraphies ou autres endoscopies pour diagnostiquer la cause.

Ces saignements peuvent surgir après des réflexes habituellement anodins comme ceux de la toux, des vomissements, après avoir soulevé des objets lourds ou encore

en s'étirant l'aîne. Ces saignements peuvent survenir le plus souvent chez les personnes atteintes de la MW de type 3 et s'observe rarement pour les autres types. Lorsque le patient rentre chez lui après une hémorragie gastro-intestinale il faut lui recommander :

- D'augmenter ses apports hydriques
- De se reposer
- De ne pas soulever d'objets lourds
- De signaler tout symptôme tel que fièvre, douleur, hématurie accrue, méléna, hématurie
- De faire un suivi auprès de son médecin hématologue du CTH.

Le patient peut également observer la présence de sang dans son urine (hématurie) ce qui peut l'effrayer. Il faut rappeler au patient que généralement ces saignements sont sans gravité. Il faut recommander au patient :

- De se reposer au lit
- De boire beaucoup (500ml/h pendant 24h)
- En cas d'épisode douloureux il faudra en revanche réduire les apports hydriques.
- D'utiliser des antispasmodiques (Spasfon®)
- En cas d'hématurie abondante ou entraînant une déglobulisation, il faudra recourir au traitement substitutif
- La dDAVP n'est pas indiquée dans ce symptôme car elle possède un effet antidiurétique, son utilisation pouvant entraîner des coliques néphrétiques.
- Les antifibrinolytiques sont également contre-indiqués

### 3.2.5.3 Les saignements dans les tissus mous, hémarthroses et hématomes

Ces types de saignements sont difficiles à voir. Le plus souvent ils se situent au niveau de l'épaule, le coude, le poignet, le genou, la cheville et la hanche. La figure 31 montre les localisations les plus fréquentes de ces saignements et leurs symptômes respectifs.

### **Œdème du cou : URGENCE**

- Risque d'obstruction des voies respiratoires

Traitement : Agent recommandé\* selon les directives de l'hématologue

### **Saignements dans les tissus mous et ecchymoses**

- Absence d'atteinte fonctionnelle
- Sensibilité, sans douleur intense

Traitement : Aucun traitement, sauf « RICE »\*\*

### **Saignement du muscle iliopsoas**

- Flexion de la hanche
- Douleur ou incapacité d'allonger la jambe du côté affecté

Traitement : Agent recommandé\* selon les directives de l'hématologue

### **Début d'un saignement artériel**

- Picotement – Douleur
- Réduction de l'amplitude de mouvement

### **Saignement artériel avancé**

- Chaleur – Douleur
- Œdème

Traitement : Agent recommandé\* selon les directives de l'hématologue. Repos et immobilisation pour confort.

### **Saignement du muscle deltoïde ou des muscles de l'avant-bras**

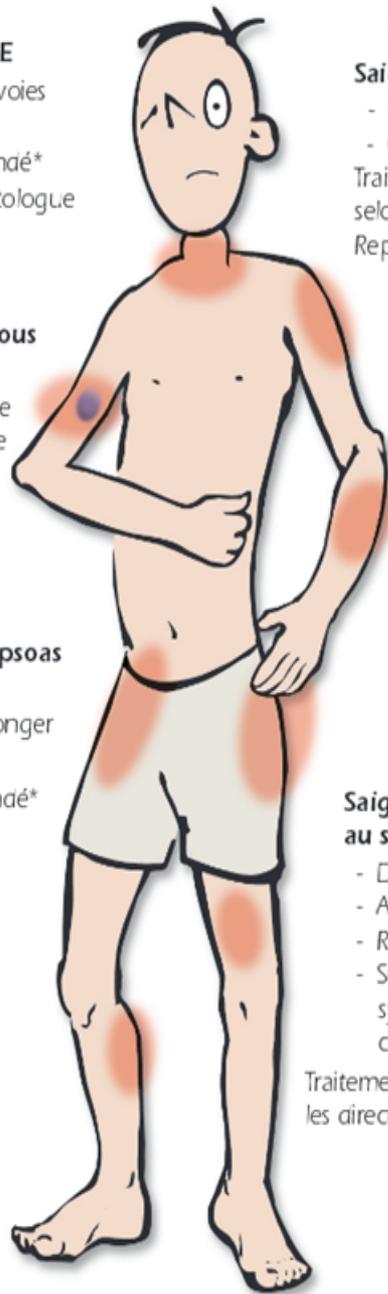
- Œdème croissant et ecchymoses
- Surveiller l'apparition des signes d'un syndrome du compartiment

Traitement : Agent recommandé\* selon les directives de l'hématologue, RICE\*\*

### **Saignement à la cuisse, au mollet ou au siège**

- Douleur
- Avec ou sans œdème
- Réduction de l'amplitude de mouvement
- Surveiller l'apparition des signes et symptômes d'un syndrome du compartiment

Traitement : Agent recommandé\* selon les directives de l'hématologue



**Figure 31 : Les différentes localisations des hématomes et leurs symptômes** <sup>(69)</sup>

En attendant le traitement il faut que le patient pratique la méthode RICE :

- R pour Repos : Il faut que le patient s'allonge.
- I pour Immobilisation et glace : Il faut éviter de bouger la partie du corps concernée et appliquer de la glace pendant 20 minutes.
- C pour compression : en enveloppant le membre dans une bande élastique
- E pour élévation : il faut élever le membre concerné.

On pourra également conseiller :

- Le port de béquilles pour les articulations portantes
- Une écharpe ou attelle pour fournir un soutien, par exemple, une chevillière Aicast® si cela situe au niveau de la cheville.

Les saignements des tissus mous ne requièrent généralement pas de traitement. Tout hématome ou ecchymoses superficiels sont traités par l'approche RICE. En revanche si l'hémorragie continue de grossir et commence à nuire aux mouvements il faudra consulter un médecin.

Les patients atteints de MW de type 3 peuvent présenter des saignements musculaires spontanés ou consécutifs à un choc. S'il y a présence de chaleur, douleur et d'œdème au niveau de la zone qui a subi le choc, il faudra recourir à un traitement. Un hématome peut avoir des conséquences graves s'il n'est pas rapidement traité. Des pertes sanguines s'effectuent au sein des groupes musculaires et peuvent comprimer les nerfs et les vaisseaux sanguins, ce qui peut induire des séquelles sur le plan fonctionnel.

Les hémarthroses sont le plus souvent contractés chez les patients atteints de MW de type 3. Les articulations les plus touchées sont les coudes, genoux et chevilles. Quand un saignement se produit à répétition, le tissu synovial s'épaissit et se forme ainsi des vaisseaux sanguins encore plus fragiles. Un cercle vicieux s'installe et entraîne une arthropathie avec destruction du cartilage et érosion de l'os.

Il faut apprendre aux patients à reconnaître ces symptômes :

- Sensation de bouillonnement et picotement sans que le moindre signe clinique particulier ne soit perceptible.
- Les signes les plus tardifs sont la sensation d'une plénitude à l'intérieur de l'articulation et des douleurs modérées à sévères.

Le traitement de l'hémarthrose et de l'hématome se réalise par l'injection de Wilstart® à 40 à 60UI/kg si elle est prise en charge suffisamment tôt. Autrement il faudra faire une injection de Wilfactin® le lendemain et le surlendemain.

Le patient devra subir une immobilisation par une attelle pendant 24 à 48heures.

Généralement la ponction articulaire est contre-indiquée à moins qu'elle ne soit recommandée par le centre de traitement CTH qui suit le patient

### **3.2.6 Chirurgie** <sup>(36,)</sup>

Pour préparer un acte de chirurgie chez un patient malade d'une coagulopathie, il est nécessaire d'avoir une bonne coopération entre l'équipe chirurgicale et l'équipe du CTH.

La stratégie thérapeutique dépend :

- Du type de MW
- Des taux de base de vWF :RCo et du FVIII :C
- De la réponse à la dDAVP
- D'éventuelles contre-indications à la dDAVP
- De la localisation et du type de chirurgie.

Chaque fois que possible le traitement favorisé sera la dDAVP. C'est pour cela qu'il vaut vérifier que le patient a bien réalisé l'épreuve thérapeutique à la dDAVP pour savoir s'il est bon répondeur ou non à la dDAVP. On utilisera ce traitement jusqu'à l'apparition de la tachyphylaxie et si nécessaire on relayera par du vWF.

Les taux de FVIII et de vWF :RCo doivent être voisin de 100% pour couvrir une chirurgie majeure et maintenus supérieur à 50% pendant la période post-opératoire.

### 3.2.7 Les urgences (69, 36)

Il faut conseiller au patient atteint de la MW de toujours conserver sur lui sa carte de soins et d'urgence (*Figure 32 et annexe*). Cette carte permet d'informer l'équipe soignante que le patient est atteint d'une coagulopathie et qu'il y a un risque hémorragique chez ce patient. Elle permet donc un gain de temps précieux pour prendre en charge le patient le plus rapidement possible.

Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
Ministère de la Santé  
et des Solidarités  
Direction Générale de la Santé

## Carte de soins et d'urgence

*Emergency Healthcare Card*

### Maladie de Willebrand

*(von Willebrand disease)*

(Cochez la case correspondante)

type 1     type 2 : précisez.....  
 type 3     type non déterminé

**La maladie de Willebrand est une maladie hémorragique héréditaire rare liée à un déficit en facteur Willebrand.**

 **Risque d'hémorragie :  
Instituer un traitement spécifique curatif en cas  
d'hémorragie et préventif en cas d'intervention  
chirurgicale ou d'acte invasif.**

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.  
**Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.**  
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.  
Il est recommandé de conserver cette carte sur vous avec la carte de groupe sanguin : elle est très utile voire indispensable en cas d'urgence.

**SPÉCIMEN**

**Figure 32 : Première page de la carte de soins et d'urgence de la MW**

Cette carte comporte :

- Des recommandations en cas d'urgence
- Les coordonnées du médecin hématologue du CTH qui s'occupe du patient.
- Les renseignements du patient (nom, prénom, adresse) et la personne de son entourage à contacter en cas d'urgence.
- Les informations médicales personnelles, ce qui est très important lorsque le patient est amené aux urgences car l'équipe soignante peut savoir le type de maladie, s'il est répondeur ou non à la dDAVP, le traitement à utiliser en cas d'hémorragie.

De nombreuses situations d'urgence peuvent survenir chez le patient atteint de la MW : morsures d'animaux, brûlures, chutes, fractures, accidents de la route, plaies par balle, traumatismes oculaires, plaies perforantes etc..

En règle générale, pour toute blessure grave il est nécessaire de donner une forte dose de Wilstart® avant toute épreuve diagnostique. Pour les blessures moins graves d'autres options thérapeutiques peuvent suffire (traitement local, dDAVP, ou encore antifibrinolytiques).

### 3.3 Mesures hygiéno-diététiques, médicaments et voyage

#### 3.3.1 Les mesures hygiéno-diététiques <sup>(70,71)</sup>

Le conseil que l'on peut donner à un patient souffrant de la MW n'est pas différent de celui que l'on peut donner à toute personne, c'est-à-dire qu'il faut garder la forme. Pour se faire il faut une alimentation équilibrée et un programme d'exercice régulier. Ceci évitera d'être malade et permet de diminuer stress, anxiété, dépression de même que la fréquence et la gravité de certains types de saignements.

- Pour avoir une alimentation équilibrée, quelques règles sont à respecter :

#### 1 : Surveiller son poids et pratiquer une activité physique régulière

Il faut conserver un IMC (indice de masse corporelle) entre 18,5 et 25. Au-delà de 25 il y a risque de contracter une maladie cardiovasculaire et/ou du diabète.

## 2 : Consommer de bonnes graisses.

Il faut éviter les graisses trans et limiter les graisses saturées au profit des bonnes graisses monoinsaturées et polyinsaturées. Pour cela il faut éviter de manger des pâtisseries, fritures, huiles hydrogénées, margarines qui sont riches en graisses trans. IL faudra limiter les graisses saturées (viande rouge, graisse animal, produit laitiers...).

Les bonnes graisses se retrouvent :

- Dans les poissons gras (sardine, anchois, maquereaux, thon, saumon). Préférer les petits poissons (sardine, anchois) plutôt que les gros (thon, saumon) qui sont riches en métaux lourds.
- Les huiles végétales comme l'huile d'olive, de cacahuète et d'avocat, les fruits à coque (noix, amande,) et les céréales complètes (blé, avoine,)

## 3 : Manger plus de céréales complètes

Ces céréales contiennent des glucides. L'organisme a besoin de glucides pour fonctionner. Ces céréales sont riches en glucides à index glycémique faible. Il faut privilégier les aliments à index glycémique faible ce qui contribue à éviter les maladies cardiovasculaires, le diabète et la prise de poids.

Les aliments à haut index glycémique à éviter sont : pains, sandwiches, pizzas, hamburgers, pâtisseries, aliments sucrés ou préparés...

## 4 : Choisir de bonnes sources de protéines

Il vaut mieux manger des protéines qui viennent de poisson, ou des végétaux (fruits à coques) plutôt que celles provenant de viandes rouges ou de produits laitiers car ils sont riches en graisses saturées.

## 5 : Manger des fruits et légumes en quantité

Les fruits et légumes sont riches en fibres, vitamines, antioxydants et micronutriments. Il est préférable de manger le fruit plutôt que de prendre uniquement le jus. En effet les fibres permettent une diffusion en glucides plus lente. Le jus ne contenant pas de fibres, l'organisme va recevoir un pic de sucre et sera rapidement brûlé voire stocké.

## 6 : Les boissons

L'organisme a besoin d'environ 2,5 litres par jour d'eau pour permettre de combler les pertes via les selles, les urines, la transpiration, les gaz expirés. Un litre est apporté par l'alimentation. Il faudra donc boire au moins 1,5 litre d'eau par jour.

- Pratiquer une activité physique quotidienne :

Pour garder la forme il est nécessaire de faire de l'activité physique. Une moyenne de 30 minutes par jour est correcte.

Pour le malade atteint de MW il y a des sports à éviter. Ces sports entraînent un risque de chute, de coupure, de fracture accru. Il faudra donc éviter tous les sports à impact comme le football, les sports de combat (lutte, boxe, kick boxing), la planche à roulettes, etc, ... (*Figure 33*).

SPORT	LOISIR	CLUB	COMPÉTITION	PROTECTIONS RECOMMANDÉES
ARTS MARTIAUX SANS NOTION DE CONTACT (KATAS, CAPOEIRA,TAI-CHI,...)	🟢	🟢	🟡	PROTECTIONS OBLIGATOIRES DÉPENDANT DU SPORT PRATIQUÉ
ARTS MARTIAUX ET SPORTS AVEC NOTION DE CONTACT (KARATE,BOXE,LUTTE,...)	🔴	🔴	🔴	PROTECTIONS OBLIGATOIRES DÉPENDANT DU SPORT PRATIQUÉ
ATHLÉTISME : COURSE À PIED D'ENDURANCE, JOGGING	🟢	🟢	🟡	CHAUSSURES DE JOGGING RÉGULIÈREMENT RENOUVÉLÉES, PAS DE SEMELLES PLATES
ATHLÉTISME : LANCER DU POID, JAVELOT,MARTEAU,...	🟡	🟡	🟡	CHAUSSURES OUTDOOR
ATHLÉTISME : SAUTS ET SPRINT	🟡	🟡	🟡	CHAUSSURES DE COURSE
AVIRON, KAYAK, CANOE	🟢	🟢	🟡	GILET DE SAUVETAGE
BADMINTON	🟢	🟡	🟡	CHAUSSURES INDOOR
BASE-BALL	🟢	🟡	🔴	CASQUE POUR LE FRAPPEUR
BASKET-BALL	🟢	🟡	🟡	CHAUSSURES DE BASKET REMONTANT AU-DESSUS DES MALLÉOLES
BEACH VOLLEY	🟢	🟢	🟡	
BMX	🟡	🔴	🔴	CASQUE, PROTÈGE-COUDE, PROTÈGE-POIGNET, PROTÈGE-GENOUX
BOWLING	🟢	🟢	🟢	
COURSE D'ORIENTATION	🟢	🟢	🟡	CHAUSSURES DE JOGGING RÉGULIÈREMENT RENOUVÉLÉES
ÉQUITATION	🟢	🟡	🟡	CASQUE
ESCALADE EN MONTAGNE	🟡	🟡	🔴	BONNES CHAUSSURES DE RANDONNÉE, CASQUE
ESCALADE EN SALLE	🟢	🟢	🟡	CHAUSSURES D'ESCALADE
ESCRIME	🟡	🟡	🟡	CASQUE, GANTS
FITNESS, MUSCULATION	🟢	🟢	🔴	ENCADREMENT PAR UN ENTRAINEUR CONFIRMÉ
FOOTBALL	🟢	🟡	🔴	JAMBIÈRES
GOLF	🟢	🟢	🟡	CHAUSSURES DE GOLF
HALTÉROPHILIE	🔴	🔴	🔴	
HANDBALL	🟡	🟡	🔴	CHAUSSURES INDOOR
HOCKEY SUR GAZON	🟡	🟡	🔴	JAMBIÈRES
JUDO	🔴	🟡	🔴	NE PRATIQUER QU'EN CLUB
KARTING	🟡	🔴	🔴	CASQUE, CHAUSSURES MONTANTES
MARCHE, RANDONNÉE	🟢	🟢	🟡	BONNES CHAUSSURES DE RANDONNÉE
MOTOCROSS	🔴	🔴	🔴	CASQUE, BOTTES, PROTECTIONS
NATATION	🟢	🟢	🟡	

18119 ENÉMPHRIE & LE SPORT

SPORT	LOISIR	CLUB	COMPÉTITION	PROTECTIONS RECOMMANDÉES
PARACHUTISME, PARAPENTE, ULM	🟡	🟡	🔴	CASQUE
PATIN À ROULETTE, ROLLER BLADE, PATIN À GLACE, SKATE BOARD	🟡	🔴	🔴	CASQUE, PROTÈGE-COUDE, PROTÈGE-POIGNET, PROTÈGE-GENOUX
PLANCHE À VOILE	🟢	🟡	🔴	GILET DE SAUVETAGE, CASQUE
PLONGÉE SOUS-MARINE	🔴	🟢	🔴	NE JAMAIS PRATIQUER SEUL
PLONGEON	🟡	🔴	🔴	
RUGBY, FOOTBALL AMÉRICAIN	🔴	🔴	🔴	
SKI ALPIN	🟡	🟡	🔴	CASQUE, SKI ET BATONS DE BONNE LONGUEUR
SKI DE FOND	🟢	🟡	🟡	SKI ET BATONS DE BONNE LONGUEUR
SKI NAUTIQUE	🟡	🔴	🔴	GILET DE SAUVETAGE
SNOWBOARD	🟡	🟡	🔴	CASQUE, PROTÈGE-COUDE, PROTÈGE-POIGNET, PROTÈGE-GENOUX
SQUASH	🟡	🟡	🟡	CHAUSSURES INDOOR
SURF, BODYBOARD	🟡	🔴	🔴	NE JAMAIS PRATIQUER SEUL
TENNIS	🟢	🟡	🟡	CHAUSSURES DE TENNIS
TENNIS DE TABLE	🟢	🟢	🟡	CHAUSSURES INDOOR
TIR À L'ARC	🟢	🟢	🟢	PROTECTION DE L'AVANT-BRAS
TRAMPOLINE	🔴	🟡	🔴	NE PRATIQUER QU'EN CLUB
ULTIMATE (FREESBEE)	🟢	🟡	🔴	
VÉLO SUR ROUTE	🟢	🟡	🔴	CASQUE, ROULER SUR CHEMIN ADAPTÉ OU PISTE CYCLABLE
VOILE	🟢	🟡	🔴	GILET DE SAUVETAGE, CASQUE, NE JAMAIS PRATIQUER SEUL
VOLLEY-BALL	🟢	🟡	🟡	GENOUILLÈRES, CHAUSSURES INDOOR
VTT/MOUNTAIN BIKE	🟢	🟡	🔴	CASQUE, PROTÈGE-COUDE
WATERPOLO	🟡	🟡	🔴	BONNET AVEC PROTÈGE-OREILLES



- 🟢 **Activités ne présentant, en général, que très peu de risques de saignement.** Activité conseillée à tout hémophile, même en l'absence de traitement.
- 🟢 **Risque de saignement faible pour un hémophile mineur ou modéré ou pour un hémophile sévère sous traitement prophylactique.**
- 🟡 **Activités présentant un risque de saignement modéré à important en l'absence de traitement ou en cas de traitement articulaire déjà présent.** En discussion avec l'équipe soignante, cette activité peut cependant être pratiquée par un hémophile mineur ou modéré ou un hémophile sévère sous prophylaxie pour autant que l'état des articulations soit contrôlé.
- 🔴 **Activités physiques présentant un risque élevé de saignement.** Fortement déconseillées pour tout hémophile, et ce, malgré un traitement par facteur.

Figure 33 : Liste de quelques activités sportives, leurs risques et les protections recommandées (70)

Certains sports à risque peuvent être adaptés en supprimant les glissades et plongeurs par exemple.

IL est important que le sportif fasse des échauffements avant la séance et des étirements après la séance surtout chez les patients atteints d'une coagulopathie.

Ces gestes permettent d'éviter les accidents notamment au niveau des tendons et permettent au corps de récupérer et d'éviter les éventuelles blessures lors de la séance suivante. Ces gestes doivent se faire calmement et en douceur. Il ne s'agit pas de se faire mal.

Le risque zéro n'existe pas et la pratique d'un sport peut induire des hémorragies articulaire ou musculaire. Il faut donc rappeler les signes qui doivent inciter à se traiter ou à consulter :

- Gonflement progressif de l'articulation, boiterie, articulation chaude et membre en flexion
- Picotement, lourdeur de l'articulation, gêne progressive, sensation de rigidité dans le muscle, douleur aiguë dans le muscle ou l'articulation.

Lorsque ceci se produit il faut :

- Arrêter immédiatement l'activité sportive
- Mettre l'articulation au repos et limiter les activités pendant quelques jours.
- Ne pas dépasser 3 à 4 jours de repos car l'articulation pourrait se raidir et provoquer des déficits de mobilité à long terme.
- Appliquer du froid sur l'articulation et le muscle pendant 15 minutes toutes les 3 heures pendant 2 à 3 jours pour soulager les douleurs et gonflement.
- Ne pas appliquer le froid à même la peau pour éviter une éventuellement brûlure de la peau.
- Surélever le membre pour éviter qu'il ne continue à gonfler
- Comprimer doucement l'articulation avec une bande élastique
- Administrer un antalgique (paracétamol).

### **3.3.2 Les médicaments, iatrogénie et gestes contre-indiqués** <sup>(72,73, 32,36)</sup>

La prise de médicament n'est pas anodine, chaque médicament comporte des effets bénéfiques mais aussi des effets indésirables qui peuvent être encore plus fréquents et graves pour les patients atteints de coagulopathie.

- Il faut conseiller à ces patients de ne pas prendre de médicament sans demander à son médecin ou à son pharmacien.
- Certains médicaments en vente libre nuisent au processus de coagulation. Il ne faut donc pas prendre d'acide acétylsalicylique (Aspirine®), ni d'AINS comme l'ibuprofène (Advil®, Nurofen®).

- Il existe une liste de médicaments qui induisent des saignements et les personnes atteintes de troubles de la coagulation doivent s'abstenir de prendre ces médicaments. Cette liste comprend :
  - des AINS (acéclofénac, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, méloxicam, nabumétone, naproxène, piroxicam,)
  - des anticoagulants: (acénocoumarol, clopidogrel, ticlopidine, Warfarine, aspirine)
  - des antidépresseurs: (citalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline). Ils inhibent la fonction plaquettaire, ce qui peut stimuler la tendance hémorragique.
  - des vitamines et polyvitamines contenant de la vitamine E car elle a un effet antiagrégant plaquettaire)
  - en cas de nécessité de recourir à un soluté de remplissage, ne pas recourir à l'hydroxyéthylamidon.
  
- Il ne faut pas oublier la phytothérapie. Certaines plantes en effet peuvent entraîner un risque hémorragique et ces plantes sont à éviter chez le patient atteint de la MW.
  - Ginkgo biloba, ail en grande quantités, écorce de saule, gingembre, ginseng, chrysanthème matricaire, chou palmiste nain.
  
- Concernant les vaccins, toutes les vaccinations recommandées peuvent être effectuées mais il est nécessaire de respecter les consignes suivantes:
  - Injections sous-cutanées
  - Face externe du deltoïde
  - Compression manuelle de la zone à injecter pendant 10min
  - Pansement compressif pendant au moins 24h
  
- Les médicaments en injection IM sont à éviter ou sont contre indiqués car ils provoquent des saignements douloureux. La plupart des médicaments peuvent être administrés par la bouche ou injectés dans une veine plutôt que le muscle.

- Il faut éviter également toute ponction, en dehors d'une ponction veineuse sans dDAVP ou traitement substitutif, les gestes invasif sans dDAVP ou traitement substitutif ainsi que les plâtres circulaires dans les MW de type 3.

### 3.3.3 Les voyages <sup>(32, 36,)</sup>

Lors de départ en voyage il y a quelques précautions à prendre. Ces patients peuvent voyager partout mais quelques conseils simples rendront les voyages plus agréables :

- Se renseigner auprès du CTH pour avoir un nom, adresse et numéro de téléphone des CTH du lieu de voyage
- Se munir de sa carte de soin d'urgence qui pourra être utile au moment de traverser certaines frontières lorsque les douaniers trouveront la présence de médicaments, aiguilles et seringues dans les bagages.
- Cette carte pourra être utile en cas d'urgence. Elle est traduite en anglais ce qui facilite lorsque le voyage est à l'étranger.
- Vérifier d'avoir la quantité de produit et le nécessaire d'injection pour toute la durée du voyage.
- Se renseigner auprès du CTH sur le lieu où l'on peut se procurer les traitements
- Lorsque le patient prend l'avion, bus ou train il doit garder ses médicaments avec lui.
- Penser à la glacière pour garder les produits à la bonne température
- Vérifier si la couverture d'assurance s'applique dans la province ou le pays de vacances, sinon il faut prendre une assurance voyage spéciale.
- Penser à prendre une trousse à pharmacie qui comprend :
- Traitement local des épistaxis (Coalgan, pommade HEC)
- Antifibrinolytiques pour les hémorragies muqueuses (Exacyl® en ampoules buvables et comprimés)
- Traitement local des ecchymoses : Arnican®
- Antalgiques : Paracétamol associé ou non à la codéine
- Matériel pour soins de petites blessures : antiseptique, tulle gras, Stéri-strip, compresses
- Matériel pour glacer un hématome ou une articulation : poche type Cryogel

- Médicament avec prescription initiale hospitalière (Octim® chez les bons répondeurs à la dDAVP, Wilstart® et Wilfactin® et nécessaire pour les injections).

### 3.4 Conseils et informations divers <sup>(32)</sup>

#### 3.4.1 L'emploi

Les personnes atteintes de cette maladie peuvent travailler partout. Les rares personnes qui ont une MW de type 3 donc à haut risque de saignement doivent éviter les emplois très exigeants sur le plan physique, ce qui risquerait de leur occasionner des problèmes articulaires à longue échéance.

#### 3.4.2 Les assurances

Certaines assurances refusent parfois d'assurer le malade. D'autres assurances le font mais avec des primes très élevées. Le conseil à donner est de se renseigner afin de trouver la meilleure assurance.

#### 3.4.3 L'enfant et l'école

Les enfants atteints de la MW n'ont aucune contre-indication pour aller à l'école et à la garderie. L'accueil à l'école des enfants atteints de forme sévère de la MW doit être organisé dans le cadre d'un « projet d'accueil individualisé » (PAI). Ce dernier est établi par le médecin scolaire, en concertation avec le médecin traitant ou celui du CTH.

Un saignement grave dans un muscle ou une articulation peut entraîner une éviction scolaire durant une brève période. En revanche si le traitement est administré rapidement, l'absence ne doit pas durer plus d'un jour ou deux.

Il est important que les parents préviennent le personnel de l'école, pour qu'à l'école l'enfant soit pris en charge rapidement.

Les enfants atteints de la MW doivent suivre le cours d'éducation physique. Il est important que les enfants sachent ce qu'ils peuvent faire ou ne pas faire pour éviter toute hémorragie.

Il n'y a aucune raison d'informer les camarades de classe sur sa maladie car c'est un enfant comme les autres.

## **Conclusion**

La maladie de Willebrand est une maladie rare qui nécessite pour chaque patient une concertation pluri-professionnelle. A chaque étape de la vie du patient, celui-ci devra consulter un ou plusieurs professionnels.

Il est important de voir le patient dans sa globalité. Certes celui-ci doit avoir un traitement pour soigner sa maladie mais il lui faudra également un suivi psychologique car la MW peut avoir un impact conséquent sur la psychologie des malades.

Depuis la loi HPST du 21 juillet 2009, la prise en charge du patient a subi une véritable métamorphose. Cette loi a permis au pharmacien de devenir un acteur majeur dans l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien est un professionnel de santé de première ligne. Lorsque le patient a besoin de conseils il peut aller voir son pharmacien qui doit lui prodiguer des conseils et l'orienter facilement et rapidement car il est très accessible.

C'est pourquoi le pharmacien se doit d'avoir une grande connaissance scientifique et ne doit jamais être à cours de conseils. La première chose que le pharmacien délivre ce ne sont pas des médicaments mais ce sont bien des conseils.

L'objectif de cette thèse étant de fournir tout un panel de conseils concernant la MW et de manière plus large les coagulopathies constitutionnelles. Mais ce panel n'est pas exhaustif car la recherche scientifique est toujours en marche et ne cesse de progresser. Il y a encore bien des choses que l'on ne connaît pas aujourd'hui mais que, à force de travail par la recherche scientifique, nous saurons demain. « ne pas savoir est généralement une étape sur la voie de la connaissance... » (Jostein Gaarder)



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
Ministère de la Santé  
et des Solidarités  
Direction Générale de la Santé

## Carte de soins et d'urgence

*Emergency Healthcare Card*

### Maladie de Willebrand

*(von Willebrand disease)*

(Cochez la case correspondante)

type 1       type 2 : précisez .....

type 3       type non déterminé

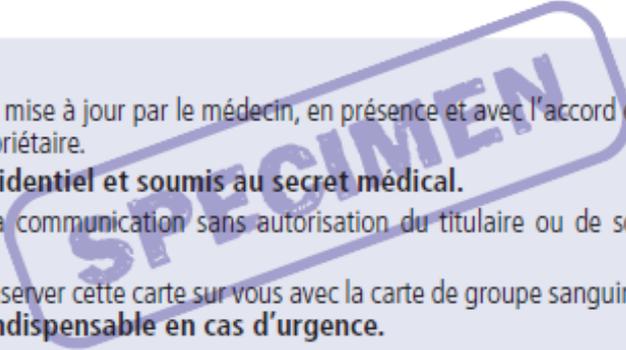


**La maladie de Willebrand est une maladie hémorragique héréditaire rare liée à un déficit en facteur Willebrand.**



**Risque d'hémorragie :**  
**Instituer un traitement spécifique curatif en cas d'hémorragie et préventif en cas d'intervention chirurgicale ou d'acte invasif.**

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.  
**Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.**  
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.  
Il est recommandé de conserver cette carte sur vous avec la carte de groupe sanguin : elle est très utile **voire indispensable en cas d'urgence.**



## Recommandations en cas d'urgence



- Le risque de survenue d'hémorragie grave, en particulier, d'hémorragies cérébrales ou des muqueuses (génitale et digestive), dépend du type et de la sévérité de la maladie de Willebrand, ce risque est plus important pour le type 3 et certains variants du type 2.
- Toutefois, quelque soit le type de la maladie de Willebrand, un risque hémorragique existe en cas de traumatisme important ou au cours d'une intervention chirurgicale ou d'un geste invasif.

Il est donc recommandé de :

1. Avant tout geste ou prescription, se renseigner sur le type de maladie de Willebrand et sur la réponse éventuelle à la DDAVP (carte page 4).
2. En cas de traumatisme important, d'intervention chirurgicale ou de geste invasif, corriger les anomalies de l'hémostasie selon les indications portées sur cette carte :
  - soit par injection de concentré de facteur Willebrand (associé ou non à du facteur VIII pour la première injection) (carte page 4).
  - soit par DDAVP si bon répondeur (carte page 4).

3. Contre-indiquer les injections intramusculaires ; éviter les actes invasifs (ponctions...) à moins d'un traitement préventif adapté.
4. Éviter les médicaments susceptibles de déprimer l'hémostasie (AINS, aspirine, anti-vitamines K...).
5. En cas de chirurgie orthopédique, en particulier, le traitement prophylactique par les héparines de bas poids moléculaire sera à discuter au cas par cas avec l'hématologiste assurant la prise en charge habituelle.

**Pour tout problème de prise en charge, contacter le médecin suivant ou l'astreinte au** *(For all management problems, contact the physician or number provided below):*

**SYSCIVIMEN**

n° de téléphone : .....

heures ouvrables (Working hours) : .....

Nuits et Jours fériés (Night and holidays) : .....

## Recommendations in case of medical emergency



- The risk of severe haemorrhage, in particular cerebral or mucosal haemorrhages (genital or digestive), depends on the type and severity of the von Willebrand disease: the risk is much higher for the type 3 form and for certain variants of type 2.
- All forms of von Willebrand disease are associated with a risk of haemorrhage in case of significant trauma, or during surgery or an invasive procedure.

Recommendations:

1. Obtain information concerning the type of von Willebrand disease and on the predicted response to DDAVP (see page 4 of this card) before any procedure or prescription.
2. In case of significant trauma, surgery or an invasive procedure, correct the anomalies of hemostasis according to the instructions provided in this card:
  - Either by injection of von Willebrand factor concentrates (in association or not with factor VIII for the 1<sup>st</sup> injection, see page 4 of this card)
  - or by DDAVP if the cardholder's response is good (see page 4 of this card)

3. Intramuscular injections are contraindicated and invasive procedures should be avoided (puncture, etc.), at least in the absence of an adapted preventative treatment
4. Avoid medication that may impair haemostasis (NSAIDs, aspirin, anti-vitamin K agents etc.)
5. Orthopaedic surgery, in particular prophylactic treatment with low molecular weight heparins, should be discussed on a case-by-case basis with the haematologist usually in charge of the cardholder's care.

## Titulaire de la carte

(Cardholder)

Photo d'identité

Nom .....

Nom marital .....

Prénoms .....

Né(e) le .....

Adresse .....

Téléphone .....

Signature du titulaire ou  
de son représentant légal

Date: .....

**U** En cas d'urgence contacter le(s) personne(s)  
de l'entourage (People to contact in case)

1. Nom .....

Prénom .....

Adresse .....

2. Nom .....

Prénom .....

Adresse .....

3. Nom .....

Prénom .....

Adresse .....

**SPECIMEN**

## Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

1- La maladie (cochez les cases correspondantes) (Disease):

> Date du diagnostic (Date of diagnosis): ... / ... / ...

> Type de la maladie de Willebrand

Type 1 (déficit quantitatif partiel) :  forme sévère  forme modérée

Type 2 (déficit qualitatif) :  type 2A  type 2B  type 2M  type 2N\*

Type 3\*\* (déficit quantitatif total)

Type non déterminé

> Caractérisation biologique<sup>(1)</sup>

• FVIII:C (FVIII coagulant) : ..... % (normale : 50 – 150%)

• WWF:Ag (Antigène Willebrand) : ..... % (normale : 50 – 150%)

• WWF:RCo (Activité fonctionnelle) : ..... % (normale : 50 – 150%)

• TS (Ivy incision) : ..... min (normale < 10 min)

• PFA (ADP) (TS in vitro) : ..... secondes (normale : .....)

• PFA (Epi) (TS in vitro) : ..... secondes (normale : .....)

• Plaquettes : ..... giga/l (normale : 150-400)

\*Pour le type 2N : Test de liaison du WWF au FVIII (WFV-FXVIII)

\*\*Pour le type 3 : recherche d'un inhibiteur anti-WWF : technique : .....

..... (date : ... / ... / ...)

Résultat :

• Autres résultats (facultatifs) :

> Résultats de l'épéure thérapeutique à la desmopressine (DDAVP), réalisée

(cochez les cases correspondantes)

MINIRIN IV ;  OCTIM spray; préciser les doses utilisées

Avant :		2 heures après	
FVIII:C : .....	%	FVIII:C : .....	%
WWF:Ag : .....	%	WWF:Ag : .....	%
WWF:RCo : .....	%	WWF:RCo : .....	%
TS Ivy incision: .....	min	TS Ivy incision : .....	min
PFA-100 ADP : .....	sec	PFA-100 ADP : .....	sec
PFA-100 Epi : .....	sec	PFA-100 Epi : .....	sec
Plaquettes : .....	giga/l	Plaquettes : .....	giga/l

(1) Nomenclature internationale : facteur Willebrand : WWF, facteur Willebrand antigène : WWF:Ag ; facteur Willebrand cofacteur de la ristocetine : WWF:RCO

## Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

- > **Conclusion de l'épreuve thérapeutique à la desmopressine** (cochez une case)
- réponse complète : augmentation du FVIII:C et du VWF:RCo à des taux >50%
  - réponse partielle : augmentation du FVIII:C et du VWF:RCo d'au moins 3 fois mais à des taux <50%
  - réponse insuffisante : augmentation du FVIII:C et du VWF:RCo de moins de 3 fois et taux <50%

### 2- Traitement à utiliser :

- DDAVP** (rayez les traitements inefficaces ou contre-indiqués) :
  - OCTIM spray (en ambulatoire, à domicile, saignements mineurs) :
    - Dose préconisée :
  - MINIRIN par voie IV (toutes les autres situations) :
    - Dose préconisée :

### Concentrés de Facteur Willebrand :

- Indications (cochez la case selon le cas)
  - Pour tout type de chirurgie (mineure et majeure) et tout type d'hémorragie
  - En cas de chirurgie majeure ou d'hémorragie majeure
  - A discuter uniquement en cas d'inefficacité clinique ou de tachyphylaxie à la DDAVP

### • Produit(s) utilisé(s) :

- Nom du produit : .....
- Dose préconisée par UI/Kg de poids corporel : .....
- Ajout de facteur VIII à la première injection  oui ;  non  
si oui précisez la dose par UI/Kg corporel : .....

**SPECIMEN**

### Pour tout problème de prise en charge, contacter le médecin suivant :

Nom : .....

Adresse : .....

N° de téléphone : .....

Cachet : .....

### 3- Mentions particulières utiles en cas d'urgence (autres pathologies, allergies...)

Nom, fonctions, date et signature du médecin remplissant la carte :  
(Name, affiliation, date and signature of the physician filling in this card)

.....

## En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



### > 1. Médecin du centre spécialisé de traitement de la maladie

Nom : .....

Nom du service : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### > 2. Service d'urgence de proximité

Nom du service : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### > 3. Médecin du centre hospitalier associé dans le suivi :

Nom du médecin : .....

Nom du service : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### > 4. Médecin traitant :

Nom : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### > 5. Coordonnées de la pharmacie hospitalière :

Nom du service : .....

Nom du pharmacien hospitalier : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

**SPECIMEN**

### > 6. Coordonnées du site transfusionnel :

Nom du médecin : .....

Nom du service : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....



**Pour toute information concernant la maladie, consulter :**

*(For further information on this disease)*

- > le site « Orphanet » : **www.orpha.net**
  - rubrique « maladie de Willebrand »
  - rubrique « urgences et maladies rares »
- > Autres sites d'information pour les professionnels de santé :
  - La Cometh (Coordination pour l'Etude et le Traitement des Maladies Hémorragiques constitutionnelles) : **www.cometh.net**
  - Le groupe d'Etude sur l'hémostase et la thrombose : **www.geht.org**
  - L'Association Française des Hémophiles : **www.afh.asso.fr**

Décembre 2006 – Design : [www.aggelos.fr](http://www.aggelos.fr)



*Liberté - Égalité - Fraternité*

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Santé  
et des Solidarités

Direction Générale de la Santé  
[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)



**Association française  
des hémophiles**

Reconnue d'utilité publique par décret du 15 mai 1968

**Association Française des Hémophiles**  
6, rue Alexandre Cabanel – 75739 Paris Cedex 15  
tél. : 01 45 67 77 67 – fax : 01 45 67 85 44  
e.mail : [info@afh.asso.fr](mailto:info@afh.asso.fr)

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.  
*(If this card is lost, please return it to the cardholder).*

**Il est recommandé de conserver cette carte sur soi, elle est très utile voire indispensable en cas d'urgence.**

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités en concertation avec des professionnels de santé du « centre de référence de la maladie de Willebrand », du « centre de référence de l'hémophilie et des autres maladies hémorragiques constitutionnelles » et l'Association Française des Hémophiles.

## Références bibliographiques

- (1) Dictionnaire illustré des termes de médecin, Dictionnaire Garnier Delamare, 29<sup>ème</sup> édition.
- (2) Physiologie de l'hémostase, Cours de faculté de Médecine Montpellier Nîmes, J.F Schved, Janvier 2007
- (3) Hémostase 2005-2006, cours de Philippe de Moerloose et Françoise Boehlen, Service d'Angiologie et Hémostase, Hôpitaux Universitaire et Faculté de Médecine de Genève, 2005-2006
- (4) Physiologie de L'hémostase, Docteur Claude Dassaud – 38110 – La tour du pin, soirée FORGENI du 12 avril 2011
- (5) Physiologie de l'hémostase, cours de M. Terrand, faculté de pharmacie de Strasbourg
- (6) Physiologie de l'hémostase, cours du professeur A, faculté de Pharmacie de Lille, 2011
- (7) Physiologie de l'hémostase, cours de la faculté de médecine de Ranguel, Dr JP Cambus, 2002
- (8) Histologie humaine, Stevens et Lowe, ed De Boeck Université, Seconde édition, 1997
- (9) Physiologie et exploration de l'Hémostase, UFR de Médecine Paris 7 - Denis Diderot, Annie Bezeaud et Marie-Claude Guillin, 2010.
- (10) Artères et veines, cours de faculté de Médecine de Montpellier/Nîmes, 2012
- (11) Manuel Anatomie physiologie biologie, Nicole Menche, ed Maloine, 3ème édition, 2007
- (12) Manuel Anatomie et physiologie humaines, Elaine N et Marieb, Ed De Boeck Université, 4ème édition, 1999
- (13) Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine de Armelle Bettembourg : Intérêt de l'étude de la liaison du facteur Willebrand au collagène (VWF :CB) : étude chez 49 patients
- (14) John Libbey Eurotext, facteur Willebrand, volume 4, numéro 5, Septembre-Octobre 2013
- (15) La maladie de Willebrand de la physiopathologie au diagnostic, PE Morange, Laboratoire Hématologie, CHU Timone, Inserm U1062 Marseille
- (16) Le facteur Willebrand, laboratoire Cerba, internet : <http://www.lab-cerba.com/pdf/0229F.pdf>
- (17) Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase, Gérard Marguerie, Directeur de l'Unité Inserm 217 et du laboratoire d'hématologie, Centre d'études nucléaires de Grenoble, 1986
- (18) Hémostase : Physiologie, Juillet 2009, Annie Bezeaud et Marie-Claude Guillin
- (19) Physiologie de la coagulation, Benjamin Richard, inserm U698, 28-02-2013
- (20) Site internet Encyclopédie médicale médix, <http://www.medix.free.fr/sim/coagulation-physiologie.php>
- (21) Cours sur la Coagulation, Module d'Hémobiologie, Dr Otmani.H,
- (22) Site hémato Web, [www.hematoweb.org](http://www.hematoweb.org)
- (23) Site internet, Association pour le développement de l'hématologie et de la Transfusion, l'Hémostase, 2007 [http://promo2004.2007.free.fr/APP/7\\_HEMOSTASE.htm](http://promo2004.2007.free.fr/APP/7_HEMOSTASE.htm)
- (24) La fibrinolyse : physiologie, méthodes d'exploration, Faculté de Médecin, CHU Angers, 2006
- (25) Site internet, Nouveaux produits de sécrétion du tissu adipeux et fibrinolyse, John Libbey, Février 2004
- (26) Hémostase : Physiologie, cours Annie Bezeaud et Marie-Claude Guillin, 2009
- (27) Site internet de la société française d'hématologie (SFH) : [http://sfh.hematologie.net/fr/pages/rub\\_infopro\\_recom10.html](http://sfh.hematologie.net/fr/pages/rub_infopro_recom10.html)
- (28) Histoire de l'hémophilie et de ses traitements, Pr Meyer Michel Samama et Pr JF Schved, 2005
- (29) Site internet de l'AHVH, association de l'Hémophilie : <http://www.ahvh.be/fr/informations/maladie-de-von-willebrand>
- (30) Erik von Willebrand, Commemorative article, Haemophilia, 2013
- (31) La maladie de Willebrand, nouvelles recommandations pour le traitement curative et préventif, A. Fennan, 2009
- (32) Tout sur la maladie de Willebrand, Société canadienne de l'hémophilie, troisième édition,
- (33) La maladie de Willebrand, encyclopédie Orphanet Grand public, novembre 2006
- (34) Site internet, Hémophilie-Maladie de Willebrand, urgences-online, <http://www.urgences-serveur.fr/hemophilie-maladie-de-willebrand,1637.html>
- (35) Site internet, Pathophysiologie de Maladie de Von Willebrand, <http://www.news-medical.net/health/Von-Willebrand-Disease-Pathophysiology-%28French%29.aspx>
- (36) La maladie de Willebrand et son traitement, GREHCO, Flammarion, 2004
- (37) Maladie de Willebrand, le diagnostic biologique et ses difficultés, Pr Ag Guermazi Sami, 2007
- (38) La maladie de Willebrand, Docteur Gilles Pernod, Janvier 2005

- (39) Allongement du temps de saignement, Fiche de cours
- (40) Guide des examens biologiques, 6eme édition, N. Kubab, I.Hakawati, S. Alajati-Kubab, 2014
- (41) Fiche Surgicutt, EliTechGroup France
- (42) Mode opératoire Temps de saignement, Mméthode d'Ivy, laboratoidze de biologique, CH-NIORT, version N°04
- (43) Rapport HAS, Biologie des anomalies de l'hémostase, Tome I, Temps de saignement, juillet 2011
- (44) Numération automatique des plaquettes sur citrate de sodium : le résultat est-il exact ? volume 69, numéro 4, Juillet-Août 2011, John Libbey
- (45) Maintenance appareils d'hématologie, Direction des laboratoires, Réseau National de Laboratoires du Sénégal, Le compteur d'hématologie, chapitre 7
- (46) Investigation de l'hémostase primaire in vitro par le Platelet Function Analyser (PFA-100), Caduceus Express, volume 6, Numéro 6, juin 2004
- (47) Exploration des fonctions plaquettaire par le PFA 100 TM : performances et limites, John Libbey, Volume 12, Numéro 2, Février 2000
- (48) Le guide des examens biologiques, Le quotidien du pharmacien, janvier 2008
- (49) Site internet, Le temps de cephaline activée, <http://laboratoire.jimdo.com/h%C3%A9matologie/tck/>
- (50) Cours d'Hémostase, IUT de Dijon, Flamand Bruno,
- (51) Le diagnostic de l'hémophilie et des autres troubles de la coagulation : Manuel de laboratoire, La fédération Mondiale de l'hémophilie
- (52) Biomnis, biologie médicale spécialisée, Le facteur VIII, Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, 2012
- (53) Nouveau réactif pour la mesure de l'activité fonctionnelle du facteur Willebrand, Claudine Caron et Emmanuelle Jeanpierre, Centre de Biologie Pathologie, CHR Lille,
- (54) Site internet : La maladie de Willebrand, pharmaétude.com
- (55) Autoanticorps dirigés contre le facteur VIII, sfh hématologie, Marc Trossaert, et Benoît Guillet
- (56) Maladie de pseudo-Willebrand, CRPP, Centre de Référence des pathologies Plaquettaires, livret destiné au patient
- (57) La prise en charge gynécologique des femmes atteintes d'une maladie de l'hémostase, Pathologie Gynécologiques Rares, Association française des hémophiles, Aout 2015
- (58) Les troubles de la coagulation chez la femme, Octapharma Canada, 2012
- (59) Les symptômes de la maladie de von Willebrand et les traitements recommandés chez les femmes qui présentent des complications gynécologiques, Société canadienne de l'hémophilie
- (60) Site internet : SFendocrino.org, Item 38 : Puberté normale et pathologique, <http://www.sfendocrino.org/article/384/item-38-ndash-puberte-normale-et-pathologique>
- (61) Maladie de Willebrand et grossesse : étude de cas au CHU d'Angers, mémoire Loren Martineau, 10 Mars 2011
- (62) La conception, la grossesse et l'accouchement, Société canadienne de l'hémophilie,
- (63) Epistaxis (saignement de nez), information à l'intention des patients, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Centre affilié à l'Université de Montréal, 2006
- (64) Site internet : Saignement de nez : Epistaxis, Pharmacie Giphar, <http://www.pharmaciengiphar.com/maladies/maladies-sang-et-immunitaires/hemophilie/saignement-nez-epistaxis>
- (65) Site internet : Mon hémophilie, Premiers soins, quels gestes pour quels saignement ? : <http://www.monhemophilie.be/fr/premiers-soins/>
- (66) Site internet, pharmacie Giphar, Les dysménorrhées ou règles douloureuses : <http://www.pharmaciengiphar.com/maman/sante-au-quotidien/suivi-gynecologique/dysmenorrhées-ou-regles-douloureuses>
- (67) Site internet : Homéophyto, Règles douloureuses, quel médicament homéopathique choisir ? : <http://www.homeophyto.com/regles-douloureuses>
- (68) Soins dentaires pour les personnes atteintes de troubles de la coagulation, ce qu'il faut savoir, association canadienne des infirmières et infirmiers en hémophilie, 2012
- (69) Soins d'urgence pour les personnes atteintes de la maladie de von Willebrand, Manuel à l'intention des professionnels de la santé, Société canadienne de l'hémophilie,
- (70) L'hémophilie et le sport oui !, Pfizer, AHVH association de l'hémophilie,
- (71) Secrets de naturopathes, le livre de référence pour reprendre sa santé en main naturellement, Stéphane Tetart, éditions Leduc, 2016
- (72) Médicaments pouvant provoquer des saignements, FMH, mai 2012
- (73) Vivre avec un trouble de la coagulation, FMH, mai 2012

**Nom** : Libert

**Prénom** : Grégory

**Titre de la thèse** : Maladie de Willebrand : Rôle du pharmacien à l'officine

**Mots-clés** : Maladie de Willebrand, conseils, éducation à l'officine, maladie hémorragique constitutionnelle, hémostase primaire, thérapeutique

---

**Résumé :**

La maladie de Willebrand est une maladie hémorragique constitutionnelle qui affecte 1% de la population mondiale. Cette pathologie peut présenter différents degrés de sévérité. Cela peut aller de la simple ecchymose n'alertant en rien le patient sur le fait qu'il présente une maladie hémorragique, à l'hémorragie massive qui peut être invalidante voire mortelle pour le patient. Cette pathologie complexe nécessite des concertations pluri-professionnelles lorsque le patient fait face à des situations de la vie de tous les jours (chirurgie dentaire, grossesse, accouchement, ménopause, blessures graves...)

Depuis la loi du 21 juillet 2009, le pharmacien d'officine a pris une place importante dans le parcours de soin du patient. Il est un professionnel de santé de première ligne. C'est lui qui est rapidement de premier recours pour le patient. Le pharmacien doit donc savoir conseiller et orienter de manière efficace les patients présentant une maladie de Willebrand. C'est pourquoi il doit disposer d'un large panel de conseils et de connaissances scientifiques nécessaires pour mener une éducation thérapeutique efficace. Aujourd'hui le pharmacien d'officine est un acteur de santé majeur qui doit non seulement délivrer des médicaments mais également prodiguer des conseils adaptés. Dans le contexte d'un patient atteint d'une maladie hémorragique constitutionnelle, et en particulier, la maladie de Willebrand, il est nécessaire d'aborder au comptoir ou dans l'espace de confidentialité, les conseils adaptés en fonction des besoins et du désir du patient. Ce travail, après un rappel sur les processus de l'hémostase, la maladie de Willebrand et ses traitements répertorie les situations particulières et les conseils à prodiguer aux patients présentant cette pathologie.

---

**Membres du jury :**

**Président** : Mme Dupont Annabelle, Professeur des Universités – Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille 2

**Assesseur(s)** : Mr Tagzirt Madjid, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille 2

**Membre(s) extérieur(s)** : Mme Deram Isabelle, Docteur en Pharmacie, Pharmacie du Centre, Flers-en-escrebieux.