



HAL
open science

Maladie de Willebrand et grossesse : étude de cas au CHU d'Angers

Loren Martineau

► **To cite this version:**

Loren Martineau. Maladie de Willebrand et grossesse : étude de cas au CHU d'Angers. Gynécologie et obstétrique. 2010. dumas-00575632

HAL Id: dumas-00575632

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00575632>

Submitted on 10 Mar 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université d'Angers
UFR Sciences Médicales
Ecole de sages-femmes René Rouchy



Présenté et soutenu par : Loren MARTINEAU
Sous la direction de : Docteur Philippe BEURRIER

Mars 2010

REMERCIEMENTS :

Tout d'abord, je tiens à remercier mon maître de mémoire, Monsieur le docteur P. BEURRIER, Praticien Hospitalier au CRTH du CHU d'ANGERS, pour avoir rempli sa fonction avec sérieux et disponibilité.

Je remercie également M^{me} B. GOICHON, sage-femme cadre enseignante, pour son aide et ses précieux conseils.

Par ailleurs, je souhaite remercier ma famille pour son soutien et sa patience et tout particulièrement Jocelyn, pour son aide dactylographique.

Enfin, je remercie mes camarades de promotion pour leur esprit solidaire.

Sommaire :.....	3
Glossaire :.....	4
Introduction :	5
Partie 1 : La maladie de Von Willebrand :.....	6
1.1 Généralités :.....	7
1.1.1 Le facteur Willebrand : structure et synthèse :	7
1.1.2 Rappels sur l'hémostase et rôle du facteur Willebrand :	7
➤ L'hémostase primaire :.....	8
➤ L'hémostase secondaire :	8
1.2 Classification :.....	9
1.2.1 Le type 1 :	9
1.2.2 Le type 2 :	10
➤ Le sous-type 2A :	10
➤ Le sous-type 2B :	10
➤ Le sous-type 2M :	10
➤ Le sous-type 2N ou le variant « Normandie » :	10
1.2.3 Le type 3 :	11
1.3 Le diagnostic :	12
1.3.1 Clinique :	12
1.3.2 Biologique :	13
➤ Tests de dépistage de routine :	13
➤ Tests spécifiques :	15
➤ Tests spécialisés :	17
1.3.3 Diagnostic différentiel :	21
➤ L'hémophilie A :.....	21
➤ Les sujets normaux de groupe sanguin O :	21
➤ Le syndrome de Willebrand acquis :.....	21
➤ La pseudo maladie de Willebrand (pseudo-VWD) :.....	21
1.4 Le traitement :	22
1.4.1 La desmopressine ou dDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) :	22
1.4.2 Les concentrés plasmatiques de facteur Willebrand :.....	24
1.4.3 L'acide tranexamique (Exacyl [®]) :	25
Partie 2 : Maladie de Von Willebrand et grossesse :	26
2.1 Etude de cas :.....	27
2.1.1 Matériel et méthodes :	27
2.1.2 Résultats :.....	29
2.1.3 Discussion :.....	42
2.2 Recommandations pratiques :	61
2.3 Le rôle de la sage-femme :	62
Conclusion :.....	64
Bibliographie :	65
Table des illustrations :.....	70
Annexes :.....	71

GLOSSAIRE :

dDAVP :	1 deamino-8-D-arginine vasopressine
FVIII :	Facteur de coagulation VIII ou facteur anti-hémophilique A
FVIIIc :	Facteur VIII coagulant
PM :	Poids moléculaire
RIPA :	Ristocetin induced platelet aggregation (<i>agrégation plaquettaire induite par la ristocétine</i>)
SA :	Semaines d'aménorrhée
TCA :	Temps de céphaline activé
TO :	Temps d'occlusion
TS :	Temps de saignement
VWD :	Von Willebrand Disease (<i>maladie de Von Willebrand</i>)
VWF :	Von Willebrand Factor (<i>facteur Von Willebrand</i>)
VWF: Ag :	Von Willebrand Factor Antigène (<i>facteur Willebrand antigène</i>)
VWF : CB :	Von Willebrand factor : Collagen Binding assay (<i>capacité de liaison du VWF au collagène</i>)
VWF: FVIII B :	Von Willebrand factor : Factor VIII Binding assay (<i>Capacité de liaison du VWF au facteur VIII</i>)
VWF : RCo :	Von Willebrand Factor Ristocetin cofactor activity (<i>activité cofacteur de la ristocétine du VWF</i>)

La maladie de Von Willebrand (VWD) est la maladie hémorragique constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente avec une prévalence de 1 à 2% de la population générale. Elle a été décrite pour la première fois en 1926 par Erik Adolph Von Willebrand, médecin finlandais, dans une famille des îles Aland en Finlande dont plusieurs des membres présentaient une symptomatologie hémorragique sévère. Elle est liée à un déficit, soit quantitatif, soit qualitatif en facteur willebrand (VWF).

Maladie génétique transmise le plus souvent selon un mode autosomique dominant, elle se caractérise par son extrême hétérogénéité sur les plans clinique, phénotypique et génotypique. Ainsi, trois grands types de VWD existent et dont la caractérisation est essentielle afin de guider la thérapie.

Chez les femmes atteintes de la VWD, le symptôme le plus commun est représenté par les ménorragies, rapportées chez 50 à 75% d'entre elles [9]. Le diagnostic en est donc plus aisé. Une étude a indiqué que le diagnostic de VWD était porté chez 13% des femmes consultant pour ménorragies [10].

La grossesse mais surtout le péri-partum représente une période à risque hémorragique pour ces femmes. Cependant, il est observé dans certains cas une amélioration physiologique du déficit au cours de la grossesse permettant de corriger l'anomalie de l'hémostase et donc d'éviter les complications hémorragiques. Toutefois, cette évolution dépend étroitement du type de VWD et le risque hémorragique persiste parfois.

Nous avons donc voulu, en raison de la fréquence de cette pathologie chez la femme, étudier l'impact de la grossesse sur les différents types de VWD et inversement, l'impact des différents types de la maladie sur la grossesse, l'accouchement et le post-partum afin de définir une attitude pratique claire et consensuelle.

Dans un premier temps, il sera défini ce qu'est la VWD, ses manifestations cliniques, son diagnostic, sa prise en charge et son traitement. Dans un second temps, nous nous intéresserons à l'association grossesse et VWD.

Pour apporter des éléments de réponse à ces questions, nous détaillerons l'étude de cas que nous avons réalisé au CHU d'Angers. Nous confronterons ensuite nos résultats à ceux de la littérature. Enfin, nous tenterons d'établir une conduite à tenir adaptée afin d'encadrer au mieux le risque hémorragique de ces patientes et d'identifier le rôle de la sage-femme.

Partie 1 : LA MALADIE DE VON WILLEBRAND :

1.1 Généralités :

1.1.1 Le facteur Willebrand : structure et synthèse : [1, 2, 3, 4, 5, 6]

Le VWF est l'exemple type d'une protéine multimérique. Il est composé de multimères de poids moléculaires très variables et l'électrophorèse sur gel d'agarose permet de les séparer en une quinzaine à une vingtaine de bandes. L'électrophorèse sur gel d'agarose révèle qu'il est formé d'une série de 15 à 20 multimères de poids moléculaires variables. Cette organisation moléculaire est importante car elle fournit des sites de contact multiples avec différents ligands présents dans le sang circulant et dans la paroi vasculaire lésée. Il constitue la plus grande protéine présente dans la circulation sanguine. Le gène du VWF est situé sur le bras court du chromosome 12. Le VWF est synthétisé d'une part par les cellules endothéliales et d'autre part, par les mégacaryocytes, précurseurs des plaquettes.

1.1.2 Rappels sur l'hémostase et rôle du facteur Willebrand :

L'hémostase regroupe un ensemble de mécanismes dont le but est l'arrêt de saignements. On distingue classiquement trois étapes étroitement intriquées [11] :

- l'hémostase primaire ;
- l'hémostase secondaire ou coagulation ;
- la fibrinolyse.

Le VWF a deux grandes fonctions: il permet l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire lésée ainsi que leur agrégation et assure également le transport et la protection d'un autre facteur de la coagulation : le facteur VIII. Le VWF intervient donc à la fois directement dans l'hémostase primaire et indirectement dans l'hémostase secondaire [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

On ne développera pas ici la fibrinolyse, le VWF n'ayant aucune action sur cette étape.

➤ *L'hémostase primaire : [1, 2, 5, 7, 8, 11, 12, 13]*

L'hémostase primaire a pour but la formation du clou plaquettaire encore appelé thrombus blanc permettant de colmater la brèche vasculaire. Elle comprend un temps vasculaire et un temps plaquettaire.

Le temps vasculaire correspond à la vasoconstriction réflexe du vaisseau de façon à diminuer l'apport de sang vers la zone endommagée.

S'en suit alors le temps plaquettaire (*cf Annexe 1*) qui correspond à l'adhésion des plaquettes, leur activation et leur agrégation. Le VWF, en se fixant aux collagènes du sous endothélium mis à nu en cas de brèche vasculaire, subit un changement de conformation et expose ses sites de liaison à la glycoprotéine GPIb plaquettaire. Il se lie alors à cette glycoprotéine permettant l'adhésion initiale et réversible des plaquettes à la paroi vasculaire lésée. Cette interaction conduit à l'activation des plaquettes qui exposent à leur surface le complexe glycoprotéique IIb/IIIa. L'interaction entre le VWF et la GPIIb/IIIa permet l'adhésion irréversible des plaquettes au sous endothélium et leur agrégation entre elles, c'est-à-dire leur lien les unes aux autres, avec formation du thrombus.

Le VWF forme donc, grâce à ses sites de liaisons spécifiques, un pont moléculaire, d'une part entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée, d'autre part entre les plaquettes elles-mêmes.

➤ *L'hémostase secondaire : [11, 14, 15]*

L'hémostase secondaire, ou coagulation du plasma sanguin proprement dite, permet de consolider le clou plaquettaire, fragile et temporaire, par le biais d'une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de coagulation et aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant soluble en fibrine insoluble (*cf Annexe 2*).

Elle met en jeu deux voies, l'une endogène, l'autre exogène, aboutissant à une voie finale commune :

- la voie endogène fait intervenir de nombreux facteurs normalement présents dans la circulation notamment le facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII ;

- la voie exogène fait intervenir des facteurs non présents normalement dans la circulation mais qui sont libérés lors d'une lésion vasculaire : le facteur tissulaire et le facteur VII.

Ces deux voies mènent à l'activation du facteur X qui, associé à d'autres facteurs de coagulation, du calcium et des phospholipides plaquettaires, permet d'activer la prothrombine (II) en thrombine (IIa). Cette dernière permet alors de transformer le fibrinogène en fibrine insoluble qui consolide le clou plaquettaire et forme le caillot proprement dit.

Le VWF, en se liant au facteur VIII et en le protégeant, agit indirectement dans la coagulation [1, 2, 5, 7, 8]. Le facteur VIII sert, en effet, de cofacteur essentiel dans la génération du facteur X activé. Il joue donc un rôle central dans la coagulation. Mais, celui-ci est très instable dans la circulation sanguine et est exposé à de nombreuses réactions enzymatiques aboutissant à sa protéolyse. En l'absence de VWF ou lorsque ce dernier est qualitativement anormal, la demi-vie du facteur VIII est très courte, de l'ordre de deux heures. En se fixant au VWF, il est protégé d'une dégradation précoce et sa demi-vie atteint alors 12 à 20 heures.

1.2 Classification : [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]

On distingue trois grandes catégories de VWD, soit les types 1, 2 et 3. Le type 2 se subdivise quant à lui en plusieurs sous-types.

1.2.1 Le type 1 :

Le type 1 est le plus fréquent puisqu'il affecte 70 à 80 % des patients atteints. Dans cette forme, le VWF est présent dans la circulation et fonctionne normalement mais est en quantité réduite. Il s'agit d'un déficit quantitatif partiel.

La transmission est autosomique dominante c'est-à-dire qu'une seule des deux copies du gène est altérée. Bien que l'autre copie soit normale, le facteur n'est pas normalement produit. Un parent malade présente alors un risque de 50% de transmettre la maladie à son enfant.

1.2.2 Le type 2 :

Ce type est moins courant que le type 1 puisqu'il représente 20 à 25% de tous les cas. Dans cette forme, le VWF se trouve en quantité normale dans la circulation mais il ne fonctionne pas bien. Il s'agit d'un déficit qualitatif. Il existe quatre sous-types de la VWD de type 2 de fréquence variable. Un diagnostic précis du sous-type est important car le traitement différera.

➤ *Le sous-type 2A :*

Il correspond à une diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes liée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire et de poids moléculaire intermédiaire. Le VWF est dès lors moins efficace pour faire adhérer les plaquettes aux vaisseaux et les relier entre elles. Il représente le sous-type le plus courant et sa transmission est dominante.

➤ *Le sous-type 2B : [16]*

Il correspond à une augmentation anormale de l'affinité du VWF pour les plaquettes. On met en évidence une absence des multimères de haut poids moléculaire du VWF dans le plasma expliquée par le fait qu'ils se fixent spontanément aux plaquettes. Ces dernières s'agglutinent dans la circulation sanguine en l'absence de lésions vasculaires. L'organisme travaille ensuite à éliminer ces amas de plaquettes ce qui provoque une thrombopénie. La transmission est dominante. La distinction entre la VWD de type 2B et la pseudo-maladie de Willebrand peut être difficile.

➤ *Le sous-type 2M :*

Il est caractérisé par une diminution de l'affinité du VWF pour les plaquettes non liée à l'absence des multimères de haut poids moléculaire. La transmission est dominante.

➤ *Le sous-type 2N ou le variant « Normandie » :*

Il est caractérisé par une diminution de l'affinité du VWF pour le facteur VIII. Ce dernier n'est plus protégé et est rapidement détruit. Sa concentration est donc sévèrement abaissée. La distinction entre ce sous type et le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A) peut être difficile. La transmission est autosomique récessive. Les deux copies du gène doivent être anormales pour que la production du VWF soit altérée. Pour

qu'un enfant soit atteint, il faut qu'il soit né de l'union de deux parents porteurs d'une copie défectueuse du gène et que cet enfant ait hérité de ces deux copies ce qui revient à un risque de 25%.

1.2.3 Le type 3 :

Le type 3 est le plus rare (environ 5%) mais aussi le plus grave. Dans cette forme, le VWF est quasi totalement absent de la circulation. Il s'agit d'un déficit quantitatif total et la concentration du facteur VIII est par conséquent sévèrement abaissée. La transmission est autosomique récessive comme dans le sous-type 2N.

Tableau I : Classification, physiopathologie, mode de transmission et fréquence de la maladie de Willebrand

Types	Sous-types	Physiopathologie	Transmission	Fréquence
1		Déficit quantitatif partiel en VWF	Dominante	70-80%
2		Déficit qualitatif en VWF	Dominante	20-25%
	2A	↘ de l'affinité du VWF pour les plaquettes, associée à la perte des multimères de PM intermédiaire et de haut PM	Dominante	
	2B	↗ de l'affinité du VWF pour les plaquettes	Dominante	
	2M	↘ de l'affinité du VWF pour les plaquettes sans anomalie des multimères	Dominante	
	2N	↘ de l'affinité du VWF pour le facteur VIII	Récessive	
3		Déficit quantitatif total en VWF	Récessive	5%

VWF: facteur von Willebrand; PM: poids moléculaire ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution

Inspiré de : Marrache D, Boyer-Neumann C, Mercier F. Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement. Le praticien en anesthésie-réanimation 2004 [4]

1.3 Le diagnostic :

1.3.1 Clinique : [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]

Il existe une extrême hétérogénéité clinique de la VWD, même au sein d'une même famille, ce qui explique un âge de découverte très variable. Les manifestations dépendent du type de maladie. Certaines personnes atteintes d'une forme fruste seront asymptomatiques.

Classiquement, le diagnostic clinique de la VWD repose sur la présence de symptômes hémorragiques affectant la peau (ecchymoses) et les muqueuses (épistaxis, gingivorragies, saignements utérins...). Ces hémorragies peuvent être spontanées ou provoquées par un traumatisme mineur ou une chirurgie telle qu'une avulsion dentaire ou une amygdalectomie. A l'inverse de l'hémophilie, les hématomes musculaires (épanchements de sang à l'intérieur d'un muscle) et les hémarthroses (présence de sang à l'intérieur d'une articulation) sont rares et s'observent dès lors qu'il existe un déficit sévère en facteur VIII (type 3 et sous-type 2N).

Bien que la VWD touche les deux sexes, on observe une prévalence plus importante chez la femme car le diagnostic est plus aisé du fait du risque hémorragique lors des règles (règles abondantes et anormalement prolongées appelées ménorragies) et des accouchements.

L'évolution de la maladie dans le temps est variable avec des périodes calmes succédant à des périodes symptomatiques mais la tendance hémorragique s'atténue avec l'âge.

La confirmation du diagnostic clinique par l'exploration biologique est essentielle et permet de distinguer les anomalies qualitatives des anomalies quantitatives et d'identifier le sous-type éventuel de la VWD. Cette démarche est importante compte tenu du fait que le traitement est quelque peu différent en fonction du type et du sous-type de maladie.

Devant toute symptomatologie hémorragique, il est capital de réaliser un interrogatoire précis sur les antécédents hémorragiques personnels et familiaux de la personne.

1.3.2 Biologique : [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 17, 18]

Des dosages normaux ne permettent pas d'exclure complètement le diagnostic de VWD compte tenu du fait que la concentration du facteur dans le sang varie selon de multiples facteurs. En effet, le VWF étant une protéine de l'inflammation, son taux augmente dans certaines situations comme le stress, l'inflammation, la période post-opératoire mais aussi au cours d'un exercice, de la grossesse, de la prise d'un traitement hormonal. Il est plus faible chez les individus de groupe sanguin O. Le diagnostic peut alors être difficile et il est donc nécessaire de répéter plusieurs fois les tests avant de poser un diagnostic définitif.

➤ *Tests de dépistage de routine : [1, 2, 3, 4, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 18]*

Le temps de saignement (TS), le temps d'occlusion ainsi que le temps de céphaline activé (TCA) et la numération des plaquettes font partie du bilan initial de dépistage. Ces tests sont nécessaires mais insuffisants.

Le temps de saignement : il s'agit d'un test global d'exploration de l'hémostase primaire. Il mesure le temps que mettent les plaquettes à colmater une plaie cutanée minime provoquée. Plusieurs techniques existent actuellement :

- la méthode d'Ivy consiste en une incision horizontale sur la face antérieure de l'avant bras sous une pression constante de 40 mmHg. Le sang est recueilli toutes les trente secondes à l'aide d'un papier filtre. La durée normale du temps de saignement par cette méthode est inférieure à 8 minutes ;
- la méthode d'Ivy 3 points consiste à remplacer l'incision horizontale par 3 points de piqûre effectués à l'aide d'une micro lance toujours sous une contre pression veineuse de 40 mmHg. Cette technique permet non seulement de mesurer le temps de saignement qui doit être compris entre 2 et 4 minutes mais aussi de mesurer la quantité de sang perdu pendant la durée du saignement qui ne doit pas excéder 100 µL ;
- la méthode de Duke, actuellement abandonnée car peu sensible, consiste à réaliser une incision au niveau du lobe de l'oreille.

Ce temps de saignement est toujours allongé dans les formes graves mais peut être normal de façon intermittente dans certaines formes frustes et de façon constante chez un

variant moléculaire particulier, le sous-type 2N. Un temps de saignement normal ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de VWD.

Le temps d'occlusion ou temps de saignement in vitro : il utilise un automate, le platelet function analyzer (PFA-100), qui permet une étude simplifiée, rapide et globale de l'hémostase primaire dans un système vasculaire virtuel. Il évalue la capacité fonctionnelle globale des plaquettes sur sang citraté en simulant les conditions rencontrées in vivo lors d'une brèche vasculaire. Le sang total citraté est déposé dans un réservoir puis aspiré à travers un micro capillaire. Il traverse alors l'orifice d'une membrane, mimant la brèche vasculaire, recouverte de collagène et d'un inducteur : soit l'épinéphrine (adrénaline) soit l'adénosine diphosphate (ADP). Les plaquettes adhèrent à la membrane grâce au collagène ce qui déclenche leur activation, aidée par la présence d'ADP ou d'épinéphrine, puis leur adhésion entre elles. Ceci aboutit à la formation d'un clou plaquettaire qui vient obstruer progressivement l'orifice et arrêter le flux. L'automate mesure ce temps nécessaire à l'arrêt de l'écoulement du sang. Ce test est extrêmement sensible pour le dépistage de la VWD, à l'exception du sous-type 2N où le défaut d'interaction du VWF est pour le facteur VIII et non pour les plaquettes. Sa sensibilité (>90%) est très nettement supérieure à celle du temps de saignement ce qui en fait un très bon test de dépistage.

La numération des plaquettes : elle est habituellement normale à l'exception des patients présentant un sous-type particulier de la VWD, le sous-type 2B où une thrombopénie peut survenir.

Le temps de céphaline activé (TCA) : ce test explore l'ensemble des facteurs de coagulation qui interviennent dans la voie endogène (intrinsèque) de la coagulation et notamment le facteur VIII (qui intervient dans l'amplification de la coagulation). Il mesure le temps de coagulation d'un plasma dépourvu de plaquettes et recalcifié en présence d'un substitut lipidique des plaquettes, la céphaline, et d'un activateur du système contact qui peut être le kaolin ou d'autres produits (acide ellagique, célite...). Le kaolin paraît cependant plus sensible pour dépister les déficits en facteur VIII. Les valeurs normales sont variables selon les réactifs utilisés, de 30 à 40 secondes. Il est allongé dans la VWD lorsqu'il existe un déficit en facteur VIII, un des rôles du VWF étant d'assurer son transport et sa protection dans le plasma. Le TCA est donc normal ou peu allongé chez les patients porteurs d'une anomalie quantitative modérée ou d'une anomalie qualitative ne

touchant pas la fonction de transport du facteur VIII. Il est cependant augmenté dans les formes graves (type 3) et dans le sous-type 2N où il y a une diminution d'affinité du VWF pour le facteur VIII.

Tableau II: Tests de dépistage de routine et différents types de vWD

Types/sous-types	TS	TO	TCA
1	N ou ↗	↗	N
2A	↗	↗	N
2B	N ou ↗	↗	N
2M	↗	↗	N
2N	N	N	↗
3	↗↗	↗	↗

TS : temps de saignement ; TO : temps d'occlusion automate PFA-100; TCA : temps de céphaline activé ; N : normal ; ↗: augmentation

Inspiré de : Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. Encycl Méd-Chir 2001 [1]

➤ *Tests spécifiques : [1, 2, 3, 4, 17, 18]*

Le dosage du facteur VIII coagulant (FVIIIc) : le VWF assurant le transport et la protection du facteur VIII dans le plasma, il n'est pas étonnant qu'il puisse exister un déficit en FVIII chez beaucoup de patients atteints de la VWD. Cependant, chez les patients porteurs d'une anomalie quantitative frustrée ou d'une anomalie qualitative, les taux de FVIII peuvent être normaux ou peu diminués. En revanche, les patients atteints d'un déficit quantitatif grave en VWF ont des taux de FVIII très abaissés. Généralement, les taux de FVIII restent un peu plus élevés que ceux du VWF sauf dans le type 2N, où il y a une anomalie d'interaction du VWF avec le FVIII. Dans ce cas, les taux de FVIII sont nettement plus abaissés que les taux de VWF.

Le dosage immunologique du facteur Von Willebrand (VWF : Ag) : ce test permet de mesurer, par des techniques immunologiques et l'utilisation d'anticorps spécifiques, la

quantité de VWF. Ce taux est diminué en cas de VWD mais la distribution des taux de VWF : Ag chez les sujets normaux est large, de 50 à 200%. De nombreux facteurs environnementaux ou génétiques peuvent, en effet, faire varier le taux de VWF : Ag : le taux est plus faible chez les sujets de groupe sanguin O alors qu'il augmente dans diverses situations (stress, âge, etc.), ce qui rend le diagnostic difficile.

L'activité cofacteur de la ristocétine du facteur Von Willebrand (VWF : RCo) : ce test détermine l'activité coagulante du VWF en mesurant sa capacité de liaison aux plaquettes (GP Ib/IX) en présence d'un antibiotique non utilisé en thérapeutique : la ristocétine. Cette activité est diminuée dans la très grande majorité des types de VWD et son dosage est donc le critère de choix pour le diagnostic. Dans les types 3, le VWF : RCo est indétectable. Elle est évaluée en utilisant des plaquettes d'un sujet normal fixées par du formaldéhyde et des dilutions en série d'un plasma normal ou du plasma du patient en présence d'une concentration fixe de ristocétine. Ce dernier se lie, in vitro, au VWF et induit, en modifiant sa conformation, sa liaison à la glycoprotéine plaquettaire GP1b ce qui entraîne l'activation des plaquettes puis leur agglutination, sous l'action de la GPIIb/IIIa, alors dépendante de la concentration en VWF présent dans le plasma. Le VWF : RCo est parallèle au déficit en VWF : Ag dans les anomalies quantitatives et généralement plus abaissé dans les anomalies qualitatives. La distribution des valeurs normales est identique à celle du VWF : Ag (50 à 200%).

Au total, il existe deux méthodes de dosage du VWF:

- immunologique qui le quantifie par son antigénicité ;
- fonctionnelle qui le quantifie par son activité cofacteur de la ristocétine.

L'étude des rapports VWF : RCo/ VWF : Ag et FVIII/ VWF : Ag : ce calcul est important puisqu'il permet d'orienter vers une anomalie qualitative ou une anomalie quantitative. Un rapport VWF : RCo/ VWF : Ag inférieur à 0,7 est en faveur d'une anomalie qualitative du VWF caractérisée par un défaut dans l'interaction du VWF avec les plaquettes. Ainsi, ce rapport est diminué dans les sous-types 2A, 2M et 2B alors qu'il est voisin de 1 dans les anomalies quantitatives du VWF (type 1 et 3), où il y a une diminution parallèle du VWF : RCo et du VWF : Ag, et dans le variant 2N. Un rapport FVIII : Ag / VWF : Ag inférieur à 0,7 est, quant à lui, en faveur du sous-type 2N, où il y a un défaut d'interaction du VWF avec le FVIII, ou d'une hémophilie A.

Tableau III : Tests spécifiques et différents types de vWD

Types/sous-types	1	2A	2B	2M	2N	3
FVIII : Ag	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↘	↘↘	↘↘↘
VWF : Ag	↘	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↘	N	↘↘↘ ou absence
VWF : RCo	↘	↘↘	↘↘	↘↘	N	↘↘↘ ou absence
FVIII : Ag/VWF : Ag	1	1	1	1	< 0,7	-
VWF :RCo/VWF : Ag	1	< 0,7	< 0,7	< 0,7	1	-

FVIII : facteur VIII ; VWF : facteur von Willebrand ; VWF : Ag : facteur Willebrand antigène ; VWF : RCo : activité cofacteur de la ristocétine du VWF ; N : normal ↘ : diminution

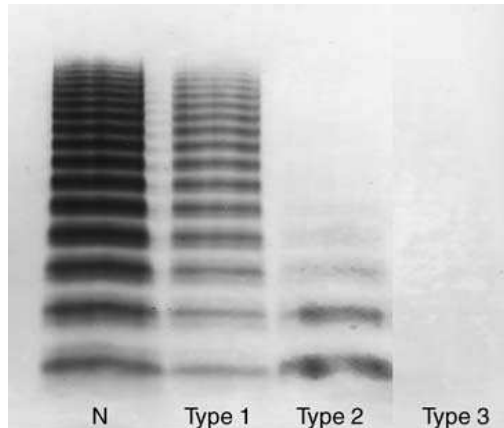
Inspiré de : Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. Encycl Méd-Chir 2001 [1]

➤ *Tests spécialisés : [1, 2, 3, 4, 17, 18]*

Le diagnostic de la VWD et notamment son type et son sous-type peut être complété par d'autres tests réservés à des laboratoires spécialisés.

L'étude de la distribution des multimères du facteur Von Willebrand : elle est réalisée par électrophorèse du plasma dans un gel d'agarose contenant un agent dissociant afin de séparer les multimères qui sont ensuite révélés par un anticorps spécifique marqué. A faible concentration d'agarose, chaque multimère migre sous forme d'une bande, la première correspondant au plus petit multimère, la dernière au plus grand. Dans le type 1, la distribution des multimères est normale (toutes les tailles sont représentées) mais ils sont présents en quantité réduite. La perte de certains multimères correspond à une anomalie qualitative (type 2). Dans le type 3, l'ensemble des multimères est indétectable.

Figure 1: Distribution des multimères du facteur Von Willebrand (VWF) dans le plasma



Ligne 1 : plasma normal (N)
Ligne 2 : plasma d'un patient avec une maladie de Von Willebrand type 1
Ligne 3 : plasma d'un patient avec une maladie de Von Willebrand type 2 (2A)
Ligne 4 : plasma d'un patient avec une maladie de Von Willebrand type 3

Source : maladie de Willebrand, Fressinaud.E, Meyer.D, Encycl Med-Chir 2008 [2]

L'étude de l'agrégation plaquettaire en présence de quantités variables de ristocétine (ristocétin induced platelet aggregation [RIPA]) : elle dépend à la fois de la concentration en VWF et de son affinité pour la GPIb. Il a été montré qu'à des doses de 1 à 1,5 mg/ml, la ristocétine pouvait induire l'agrégation plaquettaire d'un plasma riche en plaquettes d'un sujet normal. Chez les patients atteints d'un type 3, la réponse est nulle puisque le VWF est indétectable alors qu'elle peut être normale en cas de déficit quantitatif modéré. Chez les variants 2A et 2M, où il existe une diminution de l'affinité du VWF pour la GPIb, la réponse est nulle ou très diminuée. A l'inverse, chez certains variants présentant une augmentation anormale de l'affinité pour la glycoprotéine GPIb/IX, c'est à dire le variant 2B, une agrégation plaquettaire se produit à une faible concentration de ristocétine (0,2 à 0,6 mg/ml), dose qui ne peut induire l'agrégation d'un plasma riche en plaquettes d'un sujet normal. L'intérêt majeur de ce test est de différencier le sous-type 2B des autres sous-types de la maladie.

Tableau IV : Tests spécialisés et différents types de VWD

Types/ sous types	Multimères dans le plasma	RIPA	
		Faible dose	Forte dose
1	N	Nulle	N
2A	Absence des multimères de haut PM et de PM intermédiaire	Nulle	Nulle ou ↘
2B	Absence des multimères de haut PM	Présence	N
2M	N	Nulle	Nulle ou ↘
2N	N	Nulle	N
3	Absence de tous les multimères	Nulle	Nulle

RIPA : ristocetine induced platelet aggregation ; PM : poids moléculaire ; N : normale ↘ : diminution

Inspiré de : Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. Encycl Méd-Chir 2001 [1]

Le dosage du facteur Von Willebrand plaquettaire ainsi que l'étude de sa composition multimérique peuvent être réalisés. Le taux de VWF peut être normal dans les plaquettes alors qu'il existe un déficit dans le plasma. Ceci permet de définir dans le type 1 des sous-types qu'on ne développera pas ici.

L'étude de la liaison du facteur Von Willebrand aux plaquettes, au collagène et au facteur VIII :

- la liaison du VWF du patient aux plaquettes d'un sujet normal, en présence de ristocétine, permet de distinguer parmi les patients de type 2 ceux qui ont une interaction augmentée avec la GP1b/IX (sous-type 2B) de ceux qui ont une interaction diminuée (sous-type 2A ou 2M). Ce test est utilisé aussi pour distinguer la VWD de sous-type 2B de la pseudo maladie de Willebrand (pseudo-VWD) ;

- l'étude de la liaison du VWF au collagène (VWF : CB) est très dépendante de la multimérisation du VWF et notamment de la présence des multimères de haut PM. Une anomalie de liaison du VWF au collagène reflète un sous-type 2A ou 2B où il y a défaut de multimérisation alors que dans le sous-type 2M, où tous les multimères sont présents, la liaison est normale ;

- l'étude de la liaison du VWF au facteur VIII (VWF : FVIII) permet de distinguer le sous-type 2N, dans lequel la liaison est nulle ou très abaissée, d'une hémophilie A où la liaison est normale ou peu diminuée.

L'analyse de l'ADN par PCR, permettant de détecter les mutations du gène responsables de la maladie, peut être réalisée. De nombreuses mutations du VWF ont été identifiées et sont répertoriées dans une base de données.

Tableau V: Diagnostic biologique de la VWD: récapitulatif des tests

<ul style="list-style-type: none">• Tests de dépistage de routine<ol style="list-style-type: none">1. Temps de saignement2. Temps d'occlusion sur automate PFA-100®3. Numération des plaquettes4. Temps de céphaline avec activateur (TCA)
<ul style="list-style-type: none">• Tests spécifiques<ol style="list-style-type: none">1. Dosage du facteur VIII (FVIII : Ag)2. Dosage du VWF antigène (VWF:Ag)3. Dosage du VWF cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo)4. Evaluation des rapports FVIII/ VWF : Ag et VWF :RCo/ VWF :Ag
<ul style="list-style-type: none">• Tests spécialisés<ol style="list-style-type: none">1. Étude de la répartition des multimères du VWF2. Etude de l'agrégation plaquettaire induite par la ristocétine3. Etude de la liaison du VWF aux plaquettes induite par la ristocétine4. Dosage de la capacité du VWF à se lier au collagène (VWF : CB)5. Étude de la capacité du VWF à se lier au facteur VIII (VWF:FVIII)6. Analyse moléculaire du gène du VWF

Inspiré de : Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. Encycl Méd-Chir 2008 [2]

1.3.3 Diagnostic différentiel : [1, 2, 3, 16]

➤ *L'hémophilie A :*

Il s'agit d'une maladie hémorragique liée au déficit génétique en facteur VIII sans déficit en VWF. Sa distinction avec le variant 2N est difficile et il s'agit surtout de l'étude de la liaison du VWF au facteur VIII du patient qui permet d'en faire la différenciation. La transmission génétique peut également être intéressante car celle-ci est liée au sexe dans l'hémophilie A, autosomique dans la VWD de type 2N.

➤ *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 pour interpréter les résultats des tests biologiques de prendre en compte le groupe sanguin de la personne.

➤ *Le syndrome de Willebrand acquis :*

Il s'agit d'un syndrome hémorragique comportant les anomalies biologiques de la VWD constitutionnelle, mais venant compliquer une affection comme une dysglobulinémie monoclonale bénigne, une maladie auto-immune, un myélome etc., chez un sujet ne présentant aucun antécédent hémorragique personnel ou familial. Il est rare et survient, en général, après 50 ans. L'évolution du syndrome est liée à celle de l'affection associée. Trois arguments lui sont en faveur :

- l'absence d'antécédent personnel ou familial de VWD ;
- la découverte d'une affection associée ;
- la disparition du syndrome après traitement de l'affection.

➤ *La pseudo maladie de Willebrand (pseudo-VWD) :*

Il s'agit d'une thrombopathie, de transmission autosomique dominante, caractérisée par une augmentation de l'affinité de la GP1b/IX plaquettaire pour le VWF. Sa distinction avec la VWD de sous-type 2B est difficile et est réservée à des laboratoires hautement spécialisés. L'étude spécifique de la liaison du VWF du plasma du patient à des plaquettes normales permet de différencier ces patients de ceux atteints d'une VWD de sous-type 2B. La distinction est essentielle pour le traitement puisque la dDAVP et les concentrés en

facteurs Von Willebrand sont contre-indiqués dans la pseudo maladie de Willebrand car ils peuvent majorer la thrombopénie. Ces patients doivent être traités à l'aide de concentrés de plaquettes.

1.4 Le traitement : [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 19, 20]

Le but du traitement est de corriger les anomalies de l'hémostase primaire et de la coagulation.

Il existe actuellement deux possibilités thérapeutiques majeures : la desmopressine ou dDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) d'une part et les concentrés plasmatiques de facteur Willebrand, plus ou moins riches en facteur VIII, d'autre part.

Le choix dépend du type et de la gravité de la maladie, de la réponse à la dDAVP et enfin de la situation clinique c'est-à-dire de l'importance du saignement et du temps pendant lequel il sera nécessaire de corriger l'anomalie de l'hémostase.

La plupart des patients atteints de la VWD présentent une symptomatologie modérée et ne requièrent de traitement qu'à l'occasion d'un traumatisme important ou d'un acte chirurgical. Les saignements causés par un traumatisme mineur tel qu'une petite plaie cutanée ou encore une prise de sang cessent le plus souvent à l'aide de mesures simples telle que la compression locale. Ces patients doivent respecter également d'autres règles de prévention comme la contre indication à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui sont des antiagrégants plaquettaires.

1.4.1 La desmopressine ou dDAVP (1-déamino-8-D-arginine vasopressine) :

La desmopressine est un analogue synthétique d'une hormone produite par notre organisme : l'hormone anti-diurétique appelée arginine-vasopressine. Elle provoque la libération, par les cellules endothéliales, de VWF endogène augmentant ainsi son taux dans la circulation sanguine mais aussi celui du facteur VIII ce qui permet une correction transitoire (quelques heures) du déficit.

Ce médicament existe sous deux formes : une préparation pour injection intraveineuse commercialisée sous le nom de Minirin[®] et une préparation en spray nasal commercialisée

sous le nom d'Octim[®]. Cette dernière forme est surtout indiquée pour le traitement à domicile des saignements menstruels ou des traumatismes mineurs.

Tous les patients ne répondent pas à la desmopressine et l'efficacité dépend du type de la VWD. C'est pourquoi il est important de faire le diagnostic précis du type de VWD et de réaliser un test thérapeutique chez chaque patient pour étudier la réponse à la desmopressine. Des dosages en VWF et en FVIII sont réalisés généralement avant l'injection de desmopressine puis une heure, voire deux heures, quatre heures ou parfois huit heures après. Une correction des taux de VWF et de FVIII (supérieurs ou égaux à 50 %) constitue une réponse positive. Le patient est qualifié de « bon répondeur ». Le temps de saignement, réalisé autrefois une heure avant et une heure après l'injection, n'est plus indiqué. L'effet de la desmopressine est cependant transitoire (6 à 8 heures) et les doses doivent donc être répétées toutes les 12 à 24 heures mais des injections trop fréquentes peuvent conduire à une tachyphylaxie, c'est-à-dire une diminution de l'efficacité de la réponse.

Bien entendu, ce traitement est efficace seulement si le patient synthétise un taux suffisant de VWF qualitativement normal. Ainsi, du fait de son absence de risque de transmission virale (la desmopressine étant un produit synthétique) et de son faible coût relatif, elle représente le traitement de choix dans la VWD de type 1 puisque 90% des patients sont bons répondeurs. En revanche, elle ne peut être utilisée dans la VWD type 3 où il n'y a pratiquement aucune synthèse endogène en VWF. Son utilisation est controversée dans le sous-type 2B mais classiquement contre-indiquée car elle accroît le risque de thrombopénie, quant aux sous-types 2A, 2M et 2N, la réponse est variable.

Tableau VI: Efficacité de la desmopressine dans les différents types de VWD

Types/sous-types	Réponse à la desmopressine
1	Généralement efficace (90%)
2A	Efficacité variable
2B	Contre-indiquée
2M	Efficacité variable
2N	Efficacité variable
3	Inefficace

Inspiré de : Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. Encycl Méd-Chir 2008 [2]

Les effets secondaires sont rares. Ils sont liés à l'effet vasodilatateur engendré par la desmopressine qui se traduit par la survenue d'un flash facial, de céphalées, de nausées, de douleurs abdominales, d'une tachycardie modérée. De plus, en raison de l'action anti-diurétique de la desmopressine, il faut veiller à placer le patient en restriction hydrique et surveiller la natrémie.

1.4.2 Les concentrés plasmatiques de facteur Willebrand :

Traitements de substitution administrés par voie intra veineuse sous forme de concentrés de facteurs Willebrand plus ou moins riches en facteur VIII, ils représentent la seule possibilité thérapeutique pour les patients qui ne peuvent bénéficier de dDAVP. Ces concentrés sont obtenus par purification de plasma de donneurs sains. Ils sont traités par solvant détergent ce qui élimine le risque de transmission de virus à enveloppe lipidique (Virus de l'immunodéficience humaine [VIH], virus des hépatites B et C [VHB, VHC]) mais laisse persister un risque de transmission de virus nus (parvovirus, virus de l'hépatite A...). Il est donc recommandé de vacciner ces patients contre l'hépatite A, mais aussi contre l'hépatite B puisqu'ils sont exposés à recevoir des produits sanguins labiles.

Ces concentrés sont efficaces dans tous les types de VWD mais du fait du risque résiduel de transmission virale et de leur coût très élevé, ils doivent être réservés aux

patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement par la dDAVP en raison d'une inefficacité, de la situation clinique (hémorragie majeure, chirurgie importante...), d'une tachyphylaxie ou d'une contre indication.

Deux concentrés sont actuellement disponibles en France :

- le concentré de facteur VIII spécial Willebrand (Wilstart[®] anciennement appelé Innobranduo[®]) qui contient en moyenne moitié moins de FVIII que de VWF [19] ;
- le concentré de facteur Willebrand (Wilfactin[®] anciennement appelé facteur Willebrand LFB[®]) qui ne contient pratiquement pas de FVIII [20].

Si le patient présente un déficit en VWF combiné à un déficit en FVIII et qu'il doit être pris en charge en urgence, on utilisera le concentré en facteur VIII spécial Willebrand. En cas de chirurgie programmée où le traitement peut être débuté 12 à 24 heures avant, on utilisera le concentré de facteur Willebrand dépourvu de facteur VIII, le VWF transfusé permettant dans ce cas la stabilisation et la protection du FVIII endogène synthétisé par le patient.

1.4.3 L'acide tranexamique (Exacyl[®]) :

Il s'agit d'un anti-fibrinolytique, c'est-à-dire qu'il stabilise le caillot sanguin et retarde sa dégradation. Par voies orale ou intraveineuse, il est utilisé en cas d'hémorragie de la sphère ORL, d'hémorragies digestives ainsi que chez les patientes qui présentent des ménorragies.

Partie 2 : MALADIE DE VON WILLEBRAND ET GROSSESSE :

2.1 Etude de cas :

2.1.1 Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers sur les femmes atteintes de la VWD.

Dans un premier temps, nous avons répertorié dans un but descriptif toutes les femmes atteintes de cette pathologie et suivies par le D^r P. Beurrier et son équipe au Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) du CHU d'Angers.

Pour les femmes atteintes du type 1, la difficulté diagnostique entre une forme modérée de VWD et une population normale en fonction des groupes sanguins ABO nous a conduits à retenir les critères biologiques suivants :

- un PFA-100 allongé ;
- des taux de VWF (VWF : Ag et VWF : RCo) inférieurs à 40UI/dL pour les patientes de groupe sanguin O ;
- des taux de VWF (VWF : Ag et VWF : RCo) inférieurs à 50 UI/dL pour les patientes de groupe sanguin autre que O ;
- un rapport VWF : RCo / VWF : Ag supérieur à 0,7.

Ces critères biologiques sont ceux définis par E. Fressinaud et D. Meyer [2]. Nous avons décidé d'exclure également les grossesses dont l'issue est une fausse couche ou une interruption volontaire de grossesse. En revanche, les grossesses dont l'issue est une interruption médicale ont été incluses. Enfin, nous avons exclu les femmes pour lesquelles nous n'avons pas d'information sur le lieu et/ou la date d'accouchement pour ne retenir que les femmes ayant accouché entre Janvier 1994, année de l'arrivée de M^r Beurrier au CHU d'Angers, et Décembre 2009 et parmi celles-ci, celles ayant accouché au CHU d'Angers.

Dans un second temps, nous avons décidé, du fait de la grande hétérogénéité de cette pathologie, d'illustrer chaque type de la VWD par l'étude d'un cas choisi, parmi ces dernières patientes, selon la richesse des données hémostatiques.

Cette étude a reposé sur l'analyse des dossiers hématologiques, obstétricaux, anesthésiques et pédiatriques des patientes concernées. Les paramètres étudiés ont été répertoriés dans un tableau (*cf Annexe 3*) et évaluent :

- la répercussion de la pathologie sur la femme en dehors de la grossesse ;
- la répercussion de la pathologie sur la femme pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum mais aussi inversement, l'impact que peut avoir la grossesse, l'accouchement et le post-partum sur la maladie ;
- la prise en charge de l'enfant dont la mère est atteinte de la VWD.

Par cette étude, nous avons souhaité établir une conduite à tenir claire et adaptée dans la prise en charge d'une grossesse chez une femme atteinte de la VWD ainsi que d'identifier le rôle de la sage-femme face à cette pathologie.

2.1.2 Résultats :

Nous avons retrouvé 131 femmes suivies par le Dr Ph. Beurrier et son équipe au CRTH du CHU d'Angers dans le cadre d'une VWD et répondant à nos critères biologiques. Trois d'entre elles ont été exclues par manque d'information sur la présence ou non d'antécédents d'accouchements. Nous avons donc retenu 128 femmes. Soixante-quatre pour cent (n=82) d'entre elles ont accouché au minimum une fois ce qui représente un total de 203 accouchements. Parmi eux, 101 ont été exclus par manque d'information sur les années et lieux d'accouchements. Enfin, sur les 102 accouchements restants, 75 (73,5%) ont eu lieu entre Janvier 1994 et Décembre 2009 dont 38 au CHU d'Angers (50,7%) ce qui représente 0,07% des accouchements ayant eu lieu dans cet établissement durant la même période (n=57454).

Ces 38 accouchements concernent 25 femmes. Parmi elles, nous avons retrouvé :

- 17 types 1 (68%)
- 8 types 2 (32%)
 - 2 sous-types 2A (25%)
 - 1 sous-type 2B (12,5%)
 - 3 sous-types 2N (37,5%)
 - 2 non typés (25%)

Comme nous pouvons le constater, nous n'avons retrouvé aucun sous-type 2M et type 3 durant cette période d'étude. Après avoir recherché avant 1994, aucune patiente atteinte du sous-type 2M de la vWD et ayant accouché au CHU d'Angers n'a été identifiée. En revanche, une patiente atteinte d'un type 3 a été retrouvée. Nous avons choisi d'étudier ce cas, le type 3 étant le plus grave. Cependant, précisons que cette grossesse date de 1983 et que nous avons rencontré des difficultés comme notamment un manque de données dans le dossier obstétrical. De plus, il faudra prendre en compte l'évolution dans la prise en charge des femmes atteintes de la vWD depuis cette date.

Au total, notre étude a porté sur cinq patientes soit sept grossesses. Les résultats sont reportés dans les tableaux suivants.

➤ Avant la grossesse :

Tableau VII : Diagnostic de la maladie de Willebrand

	Diagnostic posé avant la grossesse	Age du diagnostic	Critères du diagnostic de départ
1	Oui	20 ans	Hémorragies cutanéomuqueuses
2A	Oui	29 ans	Bilan pré-opératoire perturbé
2B	Oui	20 ans	Tendance ecchymotique
2B	Oui	13 ans	Bilan pré-opératoire perturbé
3	Oui	1 ^{ère} année de vie	Tendance hémorragique

Tableau VIII : Paramètres avant la grossesse

	Groupe sanguin	ATCD familiaux	ATCD chirurgicaux	ATCD personnels	Biologie avant la grossesse	Test au Minirin®
1	A+	Non	Oui	Oui	FVIIIc : 77% VWF : Ag : 22% VWF : RCo : 17%	Positif
2A	O+	Non	Non	Oui	FVIIIc : 24% VWF : Ag : 17% VWF : RCo : 11%	Négatif
2B	O+	Oui	Oui	Oui	FVIIIc : 70% VWF : Ag : 65% VWF : RCo : 35%	Positif
2N	O+	Non	Oui	Oui	FVIIIc : 10% VWF : Ag : 83% VWF : RCo : 91%	Positif
3	O+	Oui	Oui	Oui	FVIIIc : 2% VWF : Ag : 2% VWF : RCo : <5%	NE

ATCD : antécédent ; NE : non effectué ; FVIII : facteur anti hémophilique A ; VWF : Ag : facteur Willebrand antigène ; VWF : RCo : activité cofacteur de la ristocétine du VWF

Toutes ces patientes sont suivies par le D^r Beurrier au CRTH d'Angers.

L'âge moyen du diagnostic est de 16,4 ans avec des extrêmes allant de la première année de vie à 29 ans. Le diagnostic porté au cours de la première année de vie concerne la patiente atteinte du type 3 chez laquelle on retrouvait notamment un hématome de la face interne de la cuisse à la naissance et une hémorragie ombilicale à 5 jours de vie.

Dans notre population, on note que la VWD était connue dans 100% des cas avant les grossesses étudiées. Nous observons cependant, chez la patiente atteinte du sous-type 2A, que la maladie a été découverte à l'occasion du bilan préopératoire de sa deuxième grossesse, montrant un temps de saignement allongé. Son accouchement s'est suivi d'une hémorragie de la délivrance importante nécessitant une transfusion sanguine. Cette patiente avait déjà eu une hémorragie de la délivrance à son premier accouchement qui n'avait pas nécessité de transfusion.

Parmi les autres patientes ayant un antécédent de transfusion, on note celle atteinte du type 3. Au total ce sont 2 patientes sur 5 qui présentent un antécédent transfusionnel soit 40%.

Notons la réalisation du test à la dDAVP chez la patiente atteinte du sous-type 2B, test classiquement contre-indiqué pour ce sous-type mais de plus en plus controversé. Celui-ci à montré une réponse satisfaisante.

Certaines patientes ne possèdent aucun antécédent familial, c'est le cas pour celle atteinte du type 1 par exemple. On note cependant, pour toutes ces femmes, l'existence d'antécédents personnels hémorragiques plus ou moins importants en fonction du type de VWD et notamment l'existence de ménorragies dans 60% des cas.

Tableau IX : Antécédents personnels hémorragiques

		Type 1	Type 2			Type 3
			2A	2B	2N	
Hémorragies cutanées		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Hémorragies des muqueuses	<i>Epistaxis</i>	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
	<i>Gingivorragies</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	<i>Ménorragies</i>	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Hémorragies post-traumatiques		Non	Non	Oui	Oui	Oui
Hémorragies au cours d'une chirurgie ou en post-opératoire		Non	Oui	Non	Oui	Oui

➤ La grossesse :

Tableau X : Paramètres pendant la grossesse (1)

		Gestité / parité	Age au début de la grossesse	Symptomatologie clinique pendant la grossesse	Gestes invasifs
1		G1P1	20 ans	Non	Non
2A	2004	G3P3	34 ans	Non	Non
	2006	G4P4	36 ans	Non	Non
2B	2009	G1P1	30 ans	Non	Non
	2003	G3P2	36 ans	Non	PLA
2N		G1P1	23 ans	Non	Non
3		G1P1	20 ans	Oui	Non

PLA : ponction de liquide amniotique

L'âge moyen des patientes au début de leur grossesse était de 28,43 ans avec des extrêmes allant de 20 à 36 ans. Dans 57% des cas il s'agissait d'une première grossesse.

Aucune patiente concernée par cette étude n'a eu de traumatismes abdominaux ou de version par manœuvre externe (VME) pendant la grossesse. On note cependant la réalisation d'une amniocentèse pour marqueurs sériques élevés chez la patiente porteuse du sous-type 2B pour sa deuxième grossesse. Ce geste invasif à été encadré par un protocole strict rédigé par l'hémostasien (*cf Annexe 4*) comprenant la réalisation d'un bilan d'hémostase complet et l'injection de Minirin® une heure avant le geste. Cette amniocentèse ne s'est suivi d'aucune complication hémorragique.

Seulement une patiente, celle atteinte du type 3, a présenté une symptomatologie clinique de la pathologie de l'hémostase pendant la grossesse. En effet, celle-ci a présenté

au cours du 3^{ème} trimestre de sa grossesse, des épisodes d'épistaxis, de gingivorragies, d'hématomes multiples sur le corps ainsi qu'un épisode de métrorragie. Aucun traitement n'a été instauré hormis une supplémentation en fer et en acide folique

Tableau XI : Paramètres pendant la grossesse (2)

		Anémie / traitement	Biologie pendant la grossesse	Protocole préétabli avant l'accouchement
1		Non Traitement préventif	FVIIIc : 115% VWF : Ag : 99% VWF : RCo : 73% } M8	Non
2A	2004	Oui Non précisé	FVIIIc : 83% VWF : Ag : 46% VWF : RCo : 27% } M8	Oui
	2006	Non Pas de traitement	FVIIIc : 82% VWF : Ag : 46% VWF : RCo : 30% } M9	Oui
2B	2003	Non Traitement préventif	FVIIIc : 108% VWF : Ag : 148% VWF : RCo : 83% } M8	Non
	2009	Non Traitement préventif	FVIIIc : 96% VWF : Ag : 149% VWF : RCo : 136% } M9	Oui
2N		Non pas de traitement	FVIIIc : 34% VWF : Ag : 170% VWF : RCo : NE } M8	Non
3		Non précisé traitement préventif	FVIIIc : 7% → M8 VWF : Ag : <10% → M9 VWF : RCo : NE	Oui

FVIIIc : facteur VIII coagulant ; VWF : Ag : facteur Willebrand antigène ; VWF : RCo : activité cofacteur de la ristocétine du VWF ; NE : non effectué ; M8 : 8^{ème} mois de grossesse ; M9 : 9^{ème} mois de grossesse

Nous nous sommes intéressés à la présence ou non d'une anémie chez ces femmes pendant leur grossesse compte tenu de la pathologie de l'hémostase. Nous avons retrouvé une anémie dans un seul cas pour lequel la présence d'un traitement n'était pas spécifiée. Notons que, pour la patiente atteinte du type 3, aucun résultat du taux d'hémoglobine durant sa grossesse n'a été retrouvé. Nous ne pouvons donc l'inclure pour ce critère. Dans les cinq autres grossesses, un traitement martial a été instauré dans trois cas malgré l'absence d'anémie.

Enfin, nous avons voulu connaître l'évolution des taux de FVIII, de VWF : Ag et de VWF : RCo au cours de la grossesse. Ces dosages ont été pratiqués dans les sept grossesses étudiées.

- Dans le type 1, ces dosages ont été effectués au 8^{ème} mois de grossesse. On note une augmentation significative des taux au-delà de 50%.

- Dans le sous-type 2A, des dosages ont été effectués dans le dernier trimestre de la grossesse courant du 7^{ème}, 8^{ème} et/ou 9^{ème} mois. Les résultats présentés dans le tableau XI sont ceux des dosages effectués au cours du 8^{ème} mois pour la première grossesse et du 9^{ème} mois pour la seconde. On observe dans les deux cas une augmentation des taux de FVIII au-delà de 50% mais des taux de VWF : Ag et VWF : RCo inférieurs à 50%.

- Dans le sous-type 2B, des dosages au premier trimestre ainsi qu'au 8^{ème} mois ont été réalisés pour la première grossesse. Les résultats présentés dans le tableau XI sont ceux du 8^{ème} mois. Ils soulignent une augmentation des taux au-delà de 50%. Pour la deuxième grossesse, aucun bilan n'a été réalisé au 8^{ème} mois de grossesse compte tenu de la normalisation de celui effectué avant l'amniocentèse réalisée au début du deuxième trimestre. Cependant, un bilan complet a été réalisé le jour de l'accouchement, les résultats sont présentés dans le tableau XI. Notons qu'aucune thrombopénie n'a été relevée pendant ces deux grossesses.

- Dans le sous-type 2N, un dosage au 8^{ème} mois a été réalisé montrant une augmentation significative du VWF : Ag mais non du FVIII qui reste inférieur à 50%.

- Dans le type 3, des dosages ont été réalisés au cours du 6^{ème} et 8^{ème} mois ainsi qu'à l'entrée de la patiente en salle de naissance. Les résultats présentés dans le tableau XI sont les seules données retrouvées dans les dossiers obstétricaux et hématologiques. Les résultats montrent des taux de FVIII et VWF : Ag inférieurs à 10%.

Un protocole de prise en charge préétabli avant l'accouchement (*cf Annexe 5*) a été retrouvé pour quatre grossesses. Dans trois cas, ce protocole demandait la mise en place d'un traitement préventif pendant le travail. Dans une situation seulement, la deuxième grossesse de la patiente atteinte du sous-type 2B, il était proposé un traitement exclusivement en cas de saignement important dans le post-partum ce qui n'a pas été le cas. Notons qu'il était conseillé chez cette femme de surveiller son taux de plaquettes. Remarquons que dans les trois cas où un traitement préventif avant l'accouchement a été entrepris, deux se sont compliqués d'une hémorragie primaire ou secondaire du post-partum. Nous observons, à l'inverse, un cas d'hémorragie du post-partum immédiat (lié à l'épisiotomie) chez la patiente atteinte du type sous-2N sans protocole prophylactique préétabli avant l'accouchement.

➤ L'accouchement :

Tableau XII : Paramètres de l'accouchement

	Terme	Mode d'entrée en travail	Traitement préventif	Analgésie	Moyens de surveillance invasifs
1	40 SA+1j	Spontané	Non	APD	Non
2A	2004 39 SA+6j	Déclenchement artificiel	Oui	Protocole KETRAC	Pose d'une tocométrie interne
	2006 40 SA	Déclenchement artificiel	Oui	Protocole KETRAC	Non
2B	2003 38 SA+5j	Spontané	Non	Protocole KETRAC	Non
	2009 38 SA+5j	Spontané	Non	Non	Non
2N	40 SA	Spontané	Non	Protocole KETRAC	Non
3	±37 SA	Spontané	Oui	AG	Non

SA : semaines d'aménorrhée ; APD : analgésie péridurale ; AG : anesthésie générale

Tableau XIII : Type d'accouchement

		Manœuvres obstétricales	Mode d'accouchement	Lésions périnéales
1		Non	Voie basse spontanée	Episiotomie
2A	2004	Non	Voie basse spontanée	Episiotomie
	2006	Non	Voie basse spontanée	Episiotomie
2B	2003	Révision sous valves	Voie basse spontanée	Déchirure vaginale
	2009	Non	Voie basse spontanée	Déchirure périnéale simple
2N		Non	Voie basse par spatules de Thierry	Episiotomie + déchirure périnéale simple
3		-	Césarienne	-

Dans notre population, le terme moyen au moment de l'accouchement est de 38, 9 SA +/- 4,25 jours avec des extrêmes allant de 37 SA à 40,1 SA.

Une seule femme à bénéficié d'un déclenchement artificiel du travail pour ses deux grossesses, celle atteinte du sous-type 2A de la VWD. Ces déclenchements ont été réalisés devant la pathologie de l'hémostase pour une meilleure prise en charge. En effet, un protocole prophylactique adressé par l'hémostasien mentionnait un traitement par Wilfactin[®] et Exacyl[®] dès le début du travail chez cette patiente et compte tenu du domicile éloigné de celle-ci, un déclenchement s'imposait. Aucun déclenchement artificiel du travail n'a été programmé pour la patiente atteinte du type 3.

Dans le sous-type 2A et le type 3, les patientes ont reçu un traitement préventif. Dans le premier cas, la substitution fut basée sur l'administration de Wilfactin[®] (50UI/kg soit 3000 UI dès le début du travail, à renouveler toutes les 12 heures pendant 24 heures) et

d'Exacyl® (une ampoule dès le début du travail à renouveler toutes les 8 heures pendant 24 heures). Pour le type 3, la patiente a reçu l'administration de plasma frais congelé (PFC), de concentrés érythrocytaires (CE) et de facteurs anti-hémophilique A (FAHA), les traitements étant différents à l'époque. Pour les autres, aucun traitement préventif pour l'accouchement n'a été administré.

Nous nous sommes intéressés aussi au type d'anesthésie proposé à ces patientes et si une anesthésie loco régionale était envisageable compte tenu de la pathologie de l'hémostase et du risque d'hématome compressif. Au total, une seule patiente a bénéficié d'une anesthésie loco régionale par péridurale, celle atteinte du type 1 de la VWD. Aucune complication n'est survenue malgré l'absence de traitement substitutif préventif.

Aux quatre autres patientes n'ayant pu bénéficier de ce mode d'analgésie compte tenu d'une contre indication ou d'un échec de pose malgré une absence de contre indication par l'hémostasien, il a été proposé une analgésie obstétricale pour trois d'entre elles par délivrance d'un morphinique (le sufentanyl) associé à un hypnotique (la kétamine). Aucun renseignement n'a été retrouvé sur la satisfaction de ces femmes par ce mode d'analgésie.

La patiente atteinte du type 3 a bénéficié, quant à elle, d'une anesthésie générale pour sa césarienne ainsi que la patiente atteinte du sous-type 2A en raison d'une délivrance dirigée incomplète nécessitant la réalisation d'une révision utérine.

Enfin, dans un seul cas, aucune analgésie n'a été réalisée du fait d'un travail rapide pour le deuxième accouchement de la patiente atteinte du sous-type 2B.

Notons la pose d'une tocométrie interne chez la patiente atteinte du sous-type 2A, en raison de l'utilisation de fortes doses d'ocytocines, sans complication hémorragique. Aucune pose d'électrodes ou réalisation de pH au scalp n'a été pratiquée.

Une seule césarienne a été pratiquée en cours de travail chez la patiente porteuse de la VWD de type 3 sous couvert d'un traitement préventif par transfusion de plasma frais congelé (PFC), de concentrés érythrocytaires (CE) et de facteurs anti-hémophilique A (FAHA). Cette césarienne n'a pas été réalisée de manière systématique devant la pathologie de l'hémostase mais en raison d'une association avec des indications obstétricales qui sont une stagnation de la dilatation avec mauvaise accommodation foeto-pelvienne ainsi qu'une petite taille maternelle.

Dans tous les autres cas, l'accouchement s'est fait par les voies naturelles spontanément dans le type 1, les sous-types 2A et 2B et à l'aide de spatules de Thierry dans le sous-type 2N pour dystocie de descente.

Notons que quatre épisiotomies (67% des accouchements) ont été réalisées et que trois accouchements (50% des accouchements) se sont compliqués de déchirures qui, dans une situation, vient s'ajouter à l'épisiotomie. Dans deux cas, il s'agissait de déchirures périnéales simples et dans un cas d'une déchirure vaginale nécessitant la pose de valves pour la suturer. Cet examen ne s'est suivi d'aucune complication hémorragique. Nous notons cependant une hémorragie du post-partum immédiat causée par un saignement excessif au niveau de l'épisiotomie chez la patiente atteinte de la VWD de sous-type 2N ayant accouché par spatules de Thierry.

➤ Le post-partum :

Tableau XIV : Paramètres du post-partum (1)

Mode de délivrance		Hémorragie du post-partum	Traitement préventif ou curatif
1	DDI avec révision utérine	Non	Non
2A	2004 DDI avec révision utérine	Non	Oui
	2006 DDI avec révision utérine	Oui	Oui
2B	2003 Délivrance dirigée complète	Non	Non
	2009 Délivrance dirigée complète	Non	Non
2N	Délivrance dirigée complète	Oui	Oui
3	Délivrance manuelle	Oui	Oui

DDI : délivrance dirigée incomplète

Tableau XV : Paramètres du post-partum (2)

		Bilan d'hémostase dans le post-partum	Mode d'allaitement	Contraception	Durée d'hospitalisation
1		NE	Artificiel	Locale	4 jours
2A	2004	FVIII : 77% VWF : Ag : 57% VWF : RCo : 44%	Maternel	Progestatif oral	4 jours
	2006	FVIII : 117% VWF : Ag : NE VWF : RCo : 51%	Maternel	Progestatif oral	4 jours
2B	2003	NE	Maternel	Locale	4 jours
	2009	NE	Maternel	Progestatif oral	4 jours
2N		FVIII : 31% VWF : Ag : 176% VWF : RCo : NE	Artificiel	Oestro-progestatif oral	4 jours
3		FVIII : 173% VWF : Ag : NR VWF : RCo : NR	Artificiel	Oestro-progestatif oral	>37 jours

NE : non effectué ; NR : non retrouvé ; FVIII : facteur anti-hémophilique; VWF : Ag : facteur willebrand antigène ; VWF : RCo : activité cofacteur de la ristocétine du VWF

Dans notre étude, toutes les patientes ayant accouché par les voies naturelles ont bénéficié d'une délivrance dirigée, moyen de prévention de l'hémorragie de la délivrance. Dans la moitié des cas, la délivrance a été complète. Pour les autres, une révision utérine a été réalisée pour rétention membranaire. Dans un de ces cas, on note l'association d'une hémorragie de la délivrance. Aucune donnée ne précise s'il s'agit d'une conséquence ou non de la révision utérine. En revanche, nulle n'a été réalisée de manière systématique devant la présence de la pathologie de l'hémostase.

Parmi ces six accouchements par les voies naturelles, deux se sont compliqués d'une hémorragie primaire du post-partum soit 33% :

- chez la patiente atteinte de la VWD de sous-type 2A, son deuxième accouchement s'est compliqué d'une hémorragie minime de 520 cc et ce, malgré un traitement préventif par Wilfactin[®] et Exacyl[®]. Cette patiente a été mise sous sulprostone (Nalador[®]) ;

- chez la patiente atteinte du sous-type 2N de la VWD, une hémorragie s'est produite malgré une délivrance dirigée complète. Néanmoins, cette hémorragie est due à un saignement excessif au niveau de l'épisiotomie (820cc de pertes sanguines). Aucun traitement préventif n'avait été administré à cette patiente. Un traitement curatif a donc été entrepris par administration d'Exacyl[®] et de Minirin[®] sur une durée de 30 minutes. Dans ces deux cas, aucune transfusion sanguine n'a été effectuée.

En dehors des hémorragies de la délivrance vraies survenant dans les 24 premières heures qui suivent l'accouchement, on note le cas très particulier de la réalisation d'une hystérectomie d'hémostase pour métrorragies persistantes aux traitements hémostatiques et à la réalisation d'un curetage chez la patiente porteuse du type 3 de la VWD, 37 jours après sa césarienne. La patiente ayant pourtant reçu un traitement prophylactique dans le péri-partum en étroite collaboration avec l'hémostasien.

Les patientes ayant reçu un traitement préventif avant l'accouchement se sont vues poursuivre ce traitement dans le post-partum. La patiente atteinte du sous-type 2A de la VWD a poursuivi son traitement par Wilfactin[®] 3000 UI toutes les 12 heures jusqu'à 24 heures et par Exacyl[®] une ampoule en intraveineux direct (IVD) toutes les 8 heures pendant 24 heures, puis per os par une ampoule buvable trois fois par jour pendant 8 à 10 jours. La patiente atteinte du type 3 a continué son traitement par plasma frais congelé (PFC), concentrés érythrocytaires (CE) et facteur anti-hémophilique A (FAHA).

Des bilans d'hémostases plus ou moins complets comprenant le dosage des taux de facteurs VIII et/ou de VWF (VWF : Ag et VWF : RCo) ont été réalisés aux alentours du deuxième jour du post-partum dans 57% des cas, soit à la suite de 4 accouchements. Dans 75% de ces cas, les femmes se trouvaient sous traitement. Les taux de facteurs retrouvés sont donc pour la plupart supérieurs à 50UI/dL. Dans le cas restant, il a été retrouvé un taux de FVIII diminué à 31% 48 heures après l'accouchement. Cette patiente ne se trouvait pas sous traitement et n'a présenté aucune hémorragie par la suite. Si c'était le cas, un protocole transmis par l'hémostasien au téléphone était notifié dans le dossier.

Nous avons voulu également comparer le taux d'hémoglobine avant et après l'accouchement chez les femmes ayant présenté une hémorragie primaire du post-partum. On retrouve une différence du taux d'hémoglobine de 1,9 g/dL (passage de 11,7 à 9,8 g/dL) pour la patiente atteinte du sous-type 2A. Pour celle atteinte du sous-type 2N, on note une forte diminution du taux d'hémoglobine de 3,2 g/dL soit un passage de 13,1 à 9,9 g/dL, estimant des pertes sanguines supérieures à celles évaluées.

Deux de ces cinq patientes ont choisi un allaitement maternel. Parmi les trois patientes n'allaitant pas, deux ont choisi une contraception par oestroprogestatifs.

La durée d'hospitalisation n'a pas dépassé 4 jours hormis la patiente atteinte du type 3 de la VWD pour laquelle une hospitalisation de plus de 37 jours a été nécessaire.

Le poids moyen des nouveau-nés à la naissance est de 3310 g avec un minimum de 2610g et un maximum de 3940g. Ils ont tous présenté une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Les pH artériels réalisés sont tous supérieurs à 7,20. On note qu'aucun pH artériel n'a été réalisé pour le nouveau-né dont la mère est atteinte du type 3 en raison de l'époque.

On relève un seul cas de signes cliniques hémorragiques chez le nouveau-né de la patiente atteinte du sous-type 2A pour lequel un diagnostic biologique a été réalisé. Il présentait à la naissance des ecchymoses péribuccales et au niveau du membre supérieur droit. Aucun résultat n'a été retrouvé.

Un diagnostic biologique systématique de la VWD chez le nouveau-né de la patiente atteinte du type 3 a été réalisé sur sang du cordon et à 48 heures de vie sans que celui-ci ne présente de signes cliniques hémorragiques. Les résultats ont montré une probable atteinte par la maladie. De nouveaux examens ont été réalisés vers l'âge d'un an confirmant le diagnostic de VWD chez cet enfant.

Un diagnostic de VWD a également été porté chez le premier enfant de la patiente atteinte du sous-type 2B. Nous n'avons aucun renseignement sur les circonstances du diagnostic. Cette donnée a été retrouvée dans le dossier obstétrical de sa grossesse suivante, celle de 2009.

Au total, le diagnostic de VWD a été porté chez deux enfants sur sept soit 28,6%.

2.1.3 Discussion :

De nombreuses études ont été publiées sur la VWD et la grossesse étant donné la fréquence de cette pathologie chez la femme [4, 21, 22]. Dans une étude de 2007, sur 58 grossesses étudiées chez des patientes atteintes de coagulopathies congénitales, la pathologie la plus fréquente retrouvée est de loin la VWD, puisque 14 grossesses sont concernées soit 24,1% [23].

Une des premières publications concernant cette pathologie chez la femme enceinte est celle de Chediak en 1986 [24]. Il rapporte huit grossesses chez six patientes, dont seulement deux dénuées de complications hémorragiques.

Ces femmes ont un risque hémorragique accru pendant leur grossesse, au moment de leur accouchement et dans le post-partum. Il est donc primordial de développer une prise en charge pluridisciplinaire de cette pathologie pendant la grossesse pour éviter ces risques hémorragiques.

➤ *Avant la grossesse :*

Bien que la transmission autosomique de la VWD prédise une fréquence égale parmi les deux sexes, la prévalence de la maladie est plus importante chez les femmes, qui sont confrontées au risque hémorragique lors des règles [1]. Les ménorragies sont très fréquentes chez les femmes atteintes de la VWD et sont présentes dans 50 à 75% selon les types. Elles se manifestent dès les premières règles [9]. Dans les types 1 et 2, elles peuvent représenter la manifestation initiale de l'affection [10, 25]. Dans notre étude, nous retrouvons des chiffres similaires puisqu'elles sont présentes dans 60% des cas.

Chez les femmes sans pathologie de la coagulation connue et présentant de vraies ménorragies, une anomalie de l'hémostase est trouvée chez 17% (26/150) d'entre elles, une fois les causes gynécologiques exclues [10]. L'anomalie de l'hémostase la plus fréquemment découverte chez ces femmes est une VWD avec une fréquence de 13%. En 2004, une revue de la littérature, regroupant 11 études évaluant la prévalence de la VWD chez les femmes avec des ménorragies, retrouve également une prévalence d'environ 13% [26]. Parmi ces études, notons celle de Dilley *et al.* [27] en 2001 qui utilise une population de contrôle pour sa comparaison. Ils retrouvent une prévalence de la VWD chez 6,6 %

(8/121) des femmes avec des ménorragies contre 0,8% (1/123) de la population contrôle. En conclusion, toutes les études montrent que la prévalence de la VWD augmente chez les femmes ayant des ménorragies [10, 25, 26, 27].

Il semble donc important devant une femme venant consulter pour des ménorragies et sans étiologie gynécologique retrouvée, de chercher une anamnèse familiale et personnelle d'hémorragies et de réaliser un bilan d'hémostase afin de rechercher une pathologie de l'hémostase et en particulier une VWD [10, 25, 26, 28]. Une fois le diagnostic de VWD posé, plusieurs options thérapeutiques ont fait la preuve de leur efficacité [25, 29, 30] :

- les anti-fibrinolytiques : l'acide tranexamique montre une réduction du flux menstruel de plus de 50% ;
- la contraception orale oestro-progestative ;
- les dispositifs intra-utérins à libération de lévonorgestrel (Mirena®) ;
- la dDAVP est utilisée si les traitements oraux sont inefficaces. Il peut être utilisé au domicile de la femme par voie intra-nasale ou en sous-cutané.

Le traitement chirurgical doit être réservé qu'en cas d'échec des autres traitements. Une étude portant sur 99 patientes atteintes du type 1 de la VWD rapporte la réalisation d'une hystérectomie afin de contrôler des saignements excessifs dans 13% des cas (13/99) [31].

Les femmes atteintes de la VWD ont une prévalence de 17% d'être transfusées contre 3% dans la population générale [31]. James et Jamison, dans leur étude en 2007 [32], retrouvent un risque multiplié par cinq d'être transfusées pour ces femmes atteintes de la VWD. Dans notre étude, 2 patientes présentent un antécédent de transfusion, la patiente atteinte du type 3 et celle atteinte du sous-type 2A. On note donc un antécédent transfusionnel dans 40% des cas (2/5). Il faut bien sûr prendre en compte l'échantillon réduit de notre population mais cela est en accord avec les données de la littérature sur le risque plus élevé pour ces femmes d'être transfusées par rapport à la population générale.

➤ *La grossesse :*

- Les modifications physiologiques de l'hémostase au cours de la grossesse : rappel [22, 33] :

Il existe au cours de la grossesse des modifications de l'hémostase importantes. En effet, l'hémostase de la femme enceinte s'adapte pour faire face et mieux prévenir la première cause de mortalité maternelle : l'hémorragie de la délivrance.

On observe une diminution modérée du nombre de plaquettes au troisième trimestre de la grossesse. Cette discrète diminution peut être due soit à une hémodilution soit à une consommation excessive par activation plaquettaire accrue. Cette destruction plaquettaire est compensée par une production importante comme en témoigne l'augmentation du volume plaquettaire moyen (plaquettes jeunes). Le turn-over plaquettaire est augmenté pendant la grossesse. Parfois, une thrombopénie peut apparaître indépendamment de toute pathologie et sans conséquence particulière. On parle de thrombopénie gestationnelle.

La plupart des facteurs de coagulation augmentent pendant la grossesse, en particulier le fibrinogène, le facteur VIII et le VWF. L'augmentation la plus forte et la plus constante au cours de la grossesse est celle du VWF. En effet, les taux de VWF sont multipliés par trois. Cette augmentation commence dès la 10^{ème} ou 11^{ème} semaine de gestation et se poursuit jusqu'au terme. Ce phénomène peut être attribué au développement des vaisseaux utéro-placentaires qui sont un lieu de synthèse de la molécule de von Willebrand. Comme la présence de FVIII est liée en partie au VWF, son taux augmente également. Ces élévations s'observent également chez les patientes atteintes de la VWD.

A l'inverse, on note une diminution de l'activité fibrinolytique en raison de l'augmentation du PAI 1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) d'origine endothéliale, et de l'apparition de PAI 2, d'origine placentaire. Ces changements entraînent une diminution de l'activation du plasminogène par le t-PA (tissue plasminogen activator) d'où une diminution de l'activité fibrinolytique pendant la grossesse.

Au total, ces modifications vont dans le sens d'un état d'hypercoagulabilité associé à un état d'hypo-fibrinolyse. Elles protègent la femme d'une hémorragie de la délivrance mais la prédispose, en revanche, aux complications thromboemboliques.

- L'évolution de la VWD pendant la grossesse :

Dans notre observation, nous avons étudié l'évolution durant la grossesse de trois paramètres :

- FVIIIc
- VWF : Ag
- VWF : RCo

Toutes les études sont en faveur d'une augmentation significative et progressive de ces taux pendant la grossesse chez les femmes atteintes du type 1 de la VWD. Chediak *et al* [24] ont étudié huit grossesses chez six patientes, dont trois types 1, et ont montré que les taux de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo augmentaient. Une autre équipe a trouvé des résultats similaires chez 31 parturientes (dont 27 atteintes d'un type 1) au cours de 84 grossesses [34]. Enfin, une autre étude portant sur 16 grossesses chez 13 patientes, toutes atteintes du type 1, montre une augmentation et une correction des taux dans 100% des cas [35].

Dans notre série, une correction totale du déficit est observée chez la patiente atteinte de la VWD type 1 ce qui rejoint la revue de la littérature.

Cependant, lorsque le déficit est qualitatif (type 2), les taux de VWF s'élèvent mais la molécule reste dysfonctionnelle [1, 2, 4]. Toutefois, pour les sous-types 2A, 2B et 2M où la transmission est autosomique dominante, la patiente présente du VWF muté et du VWF qualitativement normal. Si l'augmentation de ce dernier est suffisante, cela peut permettre de corriger le déficit. De plus, on peut parfois observer une correction de l'anomalie de l'hémostase dans le sous-type 2N. En effet, l'augmentation de la synthèse en FVIII peut compenser son défaut de liaison avec le VWF observé dans le sous-type 2N [4]. Castaman *et al* [36] ont étudié la grossesse chez deux femmes atteintes de la mutation la plus fréquente associée au sous-type 2N, la mutation R854Q, l'une homozygote et l'autre hétérozygote pour cette mutation. Dans les deux cas, il a été noté une augmentation et une correction du niveau de facteur VIII pendant la grossesse.

Dans notre étude, nous ne notons pas d'augmentation suffisante du facteur VIII qui reste inférieur à 50%.

Dans le sous-type 2B, on peut observer une apparition ou une aggravation de la thrombopénie pendant la grossesse [4, 37]. C'est ce qui est observé dans l'étude de Rick *et al.* [38], où une femme atteinte d'un sous-type 2B devient thrombocytopénique pendant ses deux grossesses. Dans une autre étude, David *et al.* [39] expose la prise en charge d'une patiente avec un sous-type 2B de la VWD et qui présente également une thrombopénie sévère pendant le péri-partum.

Dans notre cas, la patiente atteinte du sous-type 2B ne présente aucune thrombopénie durant ses deux grossesses malgré une augmentation significative des taux de VWF.

Pour les patientes porteuses d'un type 3, les taux de FVIII et de VWF (VWF : Ag et VWF : RCo) n'augmentent pas pendant la grossesse et restent indétectables [1, 2, 4]. C'est le cas dans l'étude de Cherkaoui *et al.* [21] où aucune augmentation de ces taux chez une patiente de 32 ans atteinte du type 3 n'est retrouvée. De ce fait, ces femmes présentent plus de risques d'hémorragies anténatales et du post-partum.

Dans notre cas, les taux de facteurs VIII et VWF : Ag restent en effet inférieurs à 10%.

Les patientes atteintes de la VWD doivent donc être suivies pendant leur grossesse afin d'apprécier le risque hémorragique à l'accouchement. La plupart des auteurs recommandent une évaluation des taux de VWF (VWF : Ag et VWF : RCo) et de FVIII (ainsi qu'une numération des plaquettes en cas de VWD sous-type 2B) en début de grossesse, puis tous les trimestres, avant toute procédure anténatale et à la 34-36^{ème} SA. Les taux à la 34-36^{ème} SA reflétant ceux du terme [2, 40]. Ce bilan permettra d'établir une conduite à tenir pour l'accouchement décidée par une équipe pluridisciplinaire (obstétriciens, hémostasiens, anesthésistes) en fonction du type de VWD et des taux de facteurs [2, 21]. Pour les femmes atteintes de formes sévères, ce suivi est recommandé dans une maternité de niveau III où cette équipe pluridisciplinaire est présente facilement et rapidement [2, 28].

Dans notre étude, ces dosages ont été effectués au minimum une fois pendant la grossesse, la majeure partie du temps au cours du 8^{ème} mois. Aucun dosage n'a été effectué au premier et, parfois, au deuxième trimestre de la grossesse sauf dans le cas où une amniocentèse a été réalisée. Pour la patiente atteinte du type 3, la grossesse ayant été diagnostiquée et suivie tardivement, il est facile de comprendre que ces dosages n'ont pu être effectués en début de grossesse.

Chez ces femmes, il est important aussi de surveiller le taux d'hémoglobine à la recherche d'une anémie. Dans notre étude, une anémie est retrouvée au cours d'une grossesse sur six. Notons qu'un traitement préventif par supplémentation en fer a été instauré pour 3 des 5 grossesses restantes probablement en raison du risque hémorragique que ces femmes encourent.

Dans l'étude de James et Jamison [32] comparant une population témoin et une population de femmes enceintes atteintes d'une VWD, il est retrouvé un nombre d'anémie plus important chez ces dernières. Cette augmentation de l'incidence peut être expliquée par leur tendance hémorragique qui les prédispose à une anémie préexistante. En effet, dans l'étude de Kouides *et al.* [31], 64% des 81 femmes en âge de procréer et porteuses de la vWD de type 1 ont rapporté une histoire passée ou présente d'anémie contre 34% des 150 femmes témoins ($p < 0,0001$).

Une surveillance biologique attentive des taux de facteurs s'imposent également dans le post-partum du fait de leur chute rapide dans la semaine qui suit l'accouchement [4]. Cela permet de mettre en place un traitement adapté si nécessaire ou d'adapter le schéma thérapeutique déjà en place.

Nous ne pouvons confirmer cette donnée grâce à notre étude. En effet, la majorité des dosages biologiques effectués dans le post-partum ont été réalisés en présence d'un traitement. De plus, chez la patiente atteinte du sous-type 2N, le dosage de facteur VIII au cours du 8^{ème} mois de grossesse montrait déjà un taux inférieur à 50UI/dL ce qui expliquerait celui retrouvé dans le post-partum.

- Les gestes invasifs :

Toute procédure anténatale invasive (cerclage, amniocentèse, cordocentèse, ponction de trophoblaste) doit être précédée d'une évaluation des taux de VWF (VWF : Ag et VWF : RCo) et de FVIII et réalisée sous couverture prophylactique en raison du risque hémorragique présent au premier trimestre. En effet, l'augmentation des taux de facteurs VIII et VWF n'est significative qu'à partir du second trimestre [1, 2, 4, 21]. Dans l'étude de Depret-Mosser *et al.* [41], étudiant 15 grossesses concernant 12 patientes, deux d'entre elles ont bénéficié d'une amniocentèse et deux d'un cerclage sous traitement préventif systématique. Aucune complication n'a été rapportée.

Dans notre étude, c'est ce qui a été réalisé pour l'amniocentèse pratiquée chez la patiente atteinte du sous-type 2B en raison d'un taux élevés de marqueurs sériques à la recherche de la Trisomie 21. Aucune complication hémorragique n'a été observée.

- Métrorragies et fausses couches précoces :

Dans leur étude, James et Jamison [32] rapportent une incidence dix fois plus importante d'épisodes hémorragiques anténataux chez les femmes atteintes de la VWD. Bien qu'une hémorragie anténatale soit un facteur de risque d'accouchement prématuré et de mort fœtale in-utero, ils ne notent pas d'augmentation de ces évènements chez les femmes atteintes de la VWD par rapport à la population générale.

Kadir *et al.* [34] observent un évènement hémorragique au premier trimestre de la grossesse dans 33% (8/84) des grossesses chez les femmes atteintes de la VWD avec un total de fausses couches spontanées de 21%. Bien qu'il apparaisse une augmentation de l'incidence des hémorragies au premier trimestre de la grossesse, ils ne notent pas d'augmentation du taux de fausses couches précoces. Kadir *et al.* émettent l'hypothèse que ces femmes atteintes de la pathologie viennent consulter plus facilement que les patientes indemnes, même en cas de saignements minimes.

Certains proposent un traitement prophylactique durant le premier trimestre de la grossesse pour prévenir le risque d'avortement précoce. C'est ce qui a été réalisé dans l'étude de cas de Caliezi *et al.* [42] durant les deux grossesses d'une patiente atteinte d'un type 3. Malgré ce traitement préventif, des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez cette femme en début de grossesse. L'efficacité de cette prophylaxie n'est pas prouvée et

ne paraît pas nécessaire même en cas de VWD de type 3 d'autant plus qu'il n'y a pas d'évidence dans la littérature que les métrorragies soient associées à un risque plus élevé de fausses couches précoces. Il est rapporté que la fréquence de fausses couches identifiées chez des femmes atteintes de VWD de type 3 est de 5% contre 30% chez celles atteintes de type 1 ou 2 [21].

En revanche, il est clair que ces femmes ont plus de risque de faire une hémorragie après une fausse couche précoce ou une interruption volontaire de grossesse [22, 40].

Dans notre étude, seule la patiente atteinte du type 3 a présenté des métrorragies pendant le dernier trimestre de sa grossesse. Cette dernière ayant été diagnostiquée tardivement, nous n'avons aucun renseignement concernant le premier trimestre.

- Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic anténatal de la VWD est possible mais comporte un risque hémorragique non négligeable. Il est réalisable par étude du gène sur prélèvement des villosités choriales à 12 SA ou par ponction de sang fœtal à 20 SA. Ce dépistage est proposé pour les couples susceptibles d'avoir un enfant atteint de la VWD de type 3 ou dans certains types 2 d'expression clinique très sévère [2, 21, 40, 41, 43].

Aucun dépistage anténatal n'a été réalisé dans notre étude.

➤ *Le péri-partum :*

- Le déclenchement de l'accouchement :

Très peu d'auteurs abordent ce sujet. Toutefois, la programmation de l'accouchement afin d'optimiser la prise en charge de ces femmes et d'encadrer au mieux leur accouchement est parfois recommandée [4, 21, 43]. En 1996, Depret-Mosser et al. [41] préconisent une programmation de l'accouchement par déclenchement si les conditions cervicales le permettent. Dans leur étude, 7 patientes sur 15 ont bénéficié d'un déclenchement du travail soit 47%.

Cependant, si aucun traitement prophylactique n'est nécessaire, il semble raisonnable de préférer un travail spontané. C'est le cas dans les types 1 et certains types 2 où l'on observe une correction des taux de facteurs. Par contre, si la correction du déficit est partielle (certains types 2) ou absente (type 3) nécessitant alors un traitement prophylactique substitutif, la programmation de l'accouchement paraît indispensable afin d'encadrer au mieux l'accouchement et le risque hémorragique [21, 43].

Dans notre étude, le déclenchement artificiel du travail a été réalisé pour deux accouchements chez la même patiente (sous-type 2A) car l'administration d'un traitement prophylactique était nécessaire. Les autres femmes (type 1, sous-types 2B et 2N) sont arrivées spontanément en travail y compris la patiente atteinte du type 3. Rappelons cependant que la grossesse de cette dernière date de 1983 et que le déclenchement artificiel du travail ne concernait que très peu d'accouchement.

- Le traitement préventif :

Beaucoup d'auteurs préconisent une abstention thérapeutique si les taux de VWF : Ag, VWF : RCo et FVIII en fin de grossesse sont supérieurs à 50 UI/dL. C'est le cas dans les types 1 et certains types 2. En revanche, si les taux restent inférieurs à 50 UI/dL, un traitement substitutif est nécessaire. C'est le cas dans certains types 2 et les types 3 où l'augmentation des facteurs est insuffisante ou absente [2, 22, 34, 37, 40].

Dans leur étude Kadir *et al.* [34] montrent que la majorité des hémorragies primaires du post-partum sont survenues chez des femmes dont les taux de facteurs sont restés inférieurs à 50 UI/dL. Aucune de ces femmes n'avaient reçu de traitement substitutif. En revanche, ils observent aucune complication hémorragique chez 10 femmes sur 54 ayant reçu un traitement prophylactique si ce n'est une ecchymose au niveau du périnée.

Une étude plus ancienne datant de 1986 [44] rapporte l'absence d'évènement hémorragique chez 5 patientes atteintes d'une VWD (trois types 1, un sous-type 2A et un sous-type 2B) et ce, malgré une absence de traitement préventif. Pour ces auteurs, l'élément le plus prédictif d'un accouchement hémorragique est un niveau de FVIII bas. Chez ces femmes, une augmentation suffisante des taux de facteurs VIII a été observée. Ils concluent donc qu'un traitement prophylactique peut être évité sans risque de saignements à condition qu'un niveau normal de FVIII soit atteint le jour de l'accouchement.

Enfin, deux autres études retiennent le schéma décisionnel suivant basé sur le taux de VWF : RCo au huitième mois et les antécédents hémorragiques de la patiente [21, 41] :

- VWF : RCo <20% : un traitement prophylactique est préconisé ;
- VWF : RCo >50% : pas de traitement prophylactique ;
- 20% < VWF : RCo <50% : la conduite à tenir est fonction des antécédents hémorragiques :
 - absence d'antécédent : pas de traitement ;
 - avec antécédents ou antécédents inconnus : un traitement prophylactique est préconisé.
- Si le FVIII est inférieur à 50% et qu'une césarienne est envisagée, un traitement prophylactique est préconisé.

Le but du traitement prophylactique est d'obtenir des taux de facteurs supérieurs à 50 UI/dL [34, 40].

La desmopressine (dDAVP) peut être utilisée chez les femmes atteintes du type 1 et certains types 2 (2A, 2N, 2M). Cependant, elle est contre-indiquée chez les patientes atteintes du sous-type 2B en raison du risque de thrombopénie associé. Les femmes présentant une VWD de type 3 ne répondent pas à la desmopressine et recevront un traitement par concentrés de facteurs Willebrand. Il est donc important de connaître le statut répondeur ou non de chaque patiente à la desmopressine avant la grossesse.

L'utilisation de la desmopressine pendant la grossesse a longtemps été controversée à cause du risque potentiel d'insuffisance placentaire et de fausses couches spontanées/accouchements prématurés provoqués respectivement par une vasoconstriction artérielle et par un effet ocytotique de la vasopressine. De nombreuses études réservent son utilisation dans le post-partum immédiat après clampage du cordon [2, 40, 45]. Dans l'étude de Chi et al [45], 14,5 % des gynécologues obstétriciens ont répondu contre-indiquer l'utilisation de dDAVP pendant la grossesse. Actuellement il est établi que l'utilisation de son analogue de synthèse (Minirin®) est possible pendant la grossesse car il provoque un effet vasoconstricteur et ocytotique minimal. Cependant, il persiste un risque d'hyponatrémie maternelle et/ou fœtale. Une restriction hydrique maternelle est donc nécessaire en cas d'utilisation de ce produit [40, 45, 46]. Son utilisation pendant la grossesse chez les femmes présentant un diabète insipide est rassurante et ne montre pas d'effets secondaires graves. Peu d'études existent sur son utilisation pendant la grossesse chez les femmes atteintes de la VWD ainsi que pendant l'allaitement [40, 45].

Les concentrés de facteurs Willebrand sont utilisés quand la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée. Ils sont débutés dès le début du travail ou 12 heures avant le déclenchement artificiel du travail pour une durée d'au moins 3-4 jours en cas de voie basse et pour une durée plus longue en cas de césarienne : jusqu'à 7-9 jours pour certains [21, 41], 4-5 jours pour d'autres [2, 22, 34]. Le but est d'obtenir des taux de facteurs supérieurs à 50UI/dL. Dans tous les cas, une surveillance biologique régulière s'impose afin d'adapter le schéma thérapeutique si nécessaire [41, 43].

Dès lors qu'il est nécessaire de mettre en place un traitement prophylactique pour l'accouchement, quelque soit le type de VWD, un protocole a été proposé par Depret-Mosser *et al.* [41] et repris par Charkaoui *et al.* [21]. Il repose sur l'apport de 50 UI/kg de facteur Willebrand, en début de travail (Wilfactin[®]) puis 30 UI/kg toutes les 12 heures. Pour la première injection, la co-administration de facteur VIII est recommandée si l'accouchement n'est pas programmé. En effet, comme nous l'avons vu dans les généralités, l'injection de facteur Willebrand seul induit une remontée progressive du taux de facteur VIII coagulant (FVIIIc) qui atteint son maximum dans un délai variable de 12 à 24 heures [20].

Les anti-fibrinolytiques (Exacyl[®]) peuvent également être utilisés en traitement curatif ou préventif dans la VWD sans que des effets secondaires maternels et/ou fœtaux soient rapportés [40].

Dans notre série, deux patientes ont bénéficié d'un traitement prophylactique. La patiente atteinte du sous-type 2A a reçu pour ces deux accouchements une substitution associant Wilfactin[®] et Exacyl[®]. Rappelons que cette femme a été déclenchée dans les deux cas. Cette association a été poursuivie pendant seulement 24 heures puis un relais per os par Exacyl[®] exclusivement a été poursuivi pendant 7 jours. La patiente atteinte du type 3 a reçu du plasma frais congelé (PFC), des concentrés érythrocytaires (CE) et du facteur anti-hémophilique A (FAHA).

En conclusion, nous pouvons retenir qu'une conduite à tenir concernant ces patientes se décide au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire.

- L'analgésie péridurale :

La prise en charge anesthésique des patientes atteintes de la VWD est très controversée. Il n'existe pas de recommandations claires sur l'utilisation d'une analgésie péridurale (APD) chez ces femmes. Classiquement, en présence d'une pathologie hémorragique, l'APD est contre-indiquée en raison du risque d'hématome péridural [29, 34, 40, 47]. Cependant, durant la grossesse, l'augmentation physiologique de la plupart des facteurs de coagulation permet parfois de corriger les anomalies de l'hémostase.

Plusieurs études rapportent la réalisation d'une analgésie péridurale sans aucune complication. En 1990, Milaskiewick *et al.* [48] rapportent le cas d'une patiente atteinte du type 1 de la VWD pour laquelle une césarienne a été réalisée à 36 SA sous analgésie péridurale sans aucune complication et ce malgré un VWF : RCo de 10%.

Plus récemment, une étude a montré la réalisation d'une analgésie péridurale sans complication chez 15 patientes sur 36 (42%) soit 17 accouchements sur 64 (27%), dont 4 par césarienne et 13 par les voies naturelles. Quatre-vingt treize pour cent de ces femmes étaient atteintes du type 1 de la VWD. Chez ces femmes, la moyenne des taux de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo étaient respectivement de 65%, 46% et 50% et aucune n'a reçu de traitement prophylactique avant la réalisation de l'APD. Nous notons qu'aucune analgésie péridurale n'a été réalisée dans les 47 accouchements restant malgré une absence de différence significative dans les taux respectifs de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo (69,5%, 50% et 44,5%). Les raisons pour lesquelles ces femmes n'ont pas reçu d'analgésie péridurale incluaient un refus de la part de la patiente et/ou de la part de l'anesthésiste [47].

En 2007, Marrache *et al.* [35] ont réalisé une étude incluant 13 patientes soit 16 grossesses, toutes atteintes du type 1 de la VWD. Neuf analgésies péridurales ont été réalisées chez six patientes sans aucune complication avec pour toutes ces femmes une correction totale des taux de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo. Trois patientes n'ont pas bénéficié d'analgésie péridurale en dépit d'un bilan biologique d'hémostase normal parce l'anesthésiste était réticent à pratiquer ce geste. Les quatre autres patientes avaient un PFA-100 ou un TS allongé considérés par les anesthésistes comme une contre-indication relative à l'analgésie péridurale malgré une absence dans la littérature de données appuyant cette supposition.

Dans notre étude, la patiente atteinte du type 1 de la VWD a bénéficié d'une analgésie péridurale sans aucune complication.

Ainsi, pour les patientes ayant une VWD de type 1, l'APD semble réalisable sans majoration du risque, à condition que les anomalies de l'hémostase soient corrigées avec des taux de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo supérieurs à 50 UI/dl [2].

En ce qui concerne les types 2, même si l'on peut observer une augmentation de la synthèse de VWF pendant la grossesse, l'anomalie qualitative persiste et expose à des risques hémorragiques. L'APD est classiquement contre-indiquée dans ces cas [2]. On retrouve cependant quelques cas dans la littérature pour lesquels on rapporte l'utilisation d'une APD avec ou sans traitement prophylactique.

C'est le cas dans l'étude de Kadir *et al.* [34] incluant 84 grossesses chez 31 patientes dont deux atteintes d'un type 2. Parmi ces dernières, une a reçu une analgésie péridurale et aucune complication n'a été relevée. Cette patiente présentait des taux de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo supérieurs à 50 UI/dl. Pour couvrir la procédure, elle a reçu un traitement prophylactique.

Une autre étude, celle de Jones *et al.* en 1999 [49], rapporte le cas d'une patiente atteinte du sous-type 2A, déclenchée à 35 SA pour pré-éclampsie sévère. Cette patiente présentait le jour du déclenchement des taux de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo de 115%, 122% et inférieur à 25% respectivement. La patiente a reçu un traitement prophylactique par Humate P à la dose de 30 UI/kg (facteur VIII contenant du VWF utilisé aux USA). Une heure après l'injection, le taux de VWF : RCo était de 112% et cette femme a bénéficié d'un rachi-péridurale combinée sans aucune complication.

Varughese *et al.* [47] réalise une analgésie péridurale chez une patiente atteinte d'un sous-type 2A sans traitement prophylactique. Cette patiente présentait des taux respectifs de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo avoisinant 50UI/dL (50%, 46% et 43%). Ils n'ont relevé aucune complication.

Dans notre étude, aucune des trois patientes atteintes d'un type 2 de la VWD n'a bénéficié d'une analgésie péridurale malgré une absence de contre-indication par l'hémostasien pour celle atteinte du sous-type 2B. Les raisons pour lesquelles il n'a pas été réalisé d'analgésie péridurale chez cette femme sont un échec de pose lors du premier accouchement et un travail rapide lors de sa deuxième grossesse. Il lui a alors été proposé

un traitement analgésique par l'association d'un morphinique et d'un hypnotique tout comme aux patientes atteintes des sous-types 2A et 2N.

On retrouve partiellement cette méthode dans l'étude de Marrache *et al.* [35] où il a été proposé aux patientes ne pouvant bénéficier d'une analgésie péridurale, de contrôler leur douleur grâce à une PCA (patient-controlled analgesia) de morphine (sufentanil).

Une autre étude datant de 2003 rapporte le cas d'une femme atteinte de la VWD chez qui il a également été proposé une PCA de morphine mais avec du rémifentanil. La patiente s'est montrée très satisfaite de son analgésie. Pour ces auteurs, le rémifentanil en PCA est sans risque et plus efficace que les autres opiacés pour la douleur du travail [50].

Dans notre étude, la satisfaction des femmes n'a pas été renseignée.

Dans le cas des types 3, les anomalies de l'hémostase persistent constamment du fait de l'absence de synthèse en VWF et l'analgésie péridurale est formellement contre-indiquée [2, 4]. Aucune étude n'a montré sa réalisation. Or, comme nous l'avons vu plus haut, les patientes atteintes du type 3 requièrent un traitement substitutif de principe. Ce dernier ne permettrait-il pas la réalisation d'une analgésie péridurale par correction des taux de FVIII et VWF ? Dans l'étude de Jones *et al.* [49] citée plus haut, c'est ce qui a été réalisé chez une patiente atteinte du sous-type 2A qui a pu bénéficier d'une rachi-péridurale. Aucune complication n'a été relevée.

Dans notre étude, la patiente atteinte du type 3 a eu une anesthésie générale pour une césarienne.

En raison de la chute rapide des facteurs de coagulation dans le post-partum, notons que le cathéter de péridurale doit être retiré rapidement après l'accouchement afin de réduire les risques hémorragiques [40].

- Le mode d'accouchement :

L'accouchement peut se faire par voie basse, il n'a pas été montré d'augmentation de la morbidité néonatale en cas d'accouchement par cette voie [21]. Cependant, il est recommandé dans toutes les séries de pratiquer des accouchements les moins traumatiques possibles [2, 4, 21, 28, 34, 37, 40]. La pose d'électrode de scalp, la réalisation d'un pH au scalp, de ventouse, de forceps partie haute, partie moyenne, avec rotation du mobile fœtal

doivent être évités à cause du risque de complications hémorragiques chez la mère et/ou chez le fœtus potentiellement porteur de la maladie (hémorragies intracrâniennes, céphalhématome, bosse séro sanguine etc.). En revanche, la réalisation d'un forceps sera considérée comme moins traumatique qu'une césarienne lorsque le mobile fœtal est engagé partie basse.

Pour beaucoup, la réalisation d'une césarienne doit être réservée pour une indication obstétricale [21, 37]. Cependant, certains auteurs la recommandent de façon systématique si l'enfant est atteint d'une forme grave de la maladie pour le protéger contre les éventuels traumatismes liés à un accouchement par les voies naturelles et éviter les complications hémorragiques [21, 34, 41]. Or, d'après Roqué *et al.* [37] le fait d'exposer une femme, avec une pathologie de l'hémostase, à une chirurgie abdominale n'a montré aucune évidence en terme de bénéfices fœtaux. De plus, la césarienne représente un risque hémorragique important et augmente la morbidité maternelle [51].

On note, dans l'étude de Kadir *et al.* [34] réalisée chez 31 patientes atteintes de la VWD, la réalisation de techniques invasives de monitoring (électrode de scalp et pH au scalp) pendant le travail chez 11 patientes, d'extractions instrumentales par forceps chez 6 patientes et de césariennes chez 5 patientes sans complication hémorragique maternelle et/ou néonatale et ce, malgré la présence de la VWD chez certains de ces enfants. Aucune césarienne n'a été réalisée de façon systématique devant la pathologie de l'hémostase y compris pour les deux patientes atteintes d'un type 3.

Dans notre étude, une seule césarienne a été réalisée chez la patiente atteinte de la VWD de type 3 sur indication obstétricale. Parmi les six accouchements par les voies naturelles, nous notons une seule extraction instrumentale sans complication hémorragique maternelle et/ou néonatale.

En conclusion, nous pouvons dire que ce sont les critères obstétricaux qui influencent le mode d'accouchement et ce dernier est indépendant de la VWD.

➤ *Le post-partum :*

- L'hémorragie du post-partum :

Toutes les études rapportent un risque accru d'hémorragies de la délivrance et du post-partum du fait d'une chute rapide des taux de FVIII et VWF après l'accouchement [2, 4, 40]. Le risque d'hémorragie primaire du post-partum, survenant dans les 24 premières heures, est de 22% chez les femmes atteintes de la VWD contre 5% dans la population générale et celui des hémorragies secondaires du post-partum est de 20-28% versus 0,7% [40].

Kadir *et al.* [34] retrouvent, dans leur étude, une incidence d'hémorragies primaires du post-partum de 18,5%. Dans tous les cas, il était observé des taux de facteurs maternels inférieurs à 50UI/dL et aucune de ces femmes n'avaient reçu de traitement prophylactique. Ils retrouvent également une incidence d'hémorragies secondaires du post-partum de 20%.

Dans une autre étude de 2000 [31] comparant une population de femmes atteintes du type 1 de la maladie avec une population de femmes non atteintes, il est montré que 31% des femmes atteintes ont présenté une hémorragie du post-partum contre 10% dans la population générale.

Ces risques d'hémorragies sont plus importants en cas de types 2 et 3 et dans les cas où les niveaux de FVIII et de VWF sont inférieurs à 50UI/dL [40]. Une étude retrouve 100% d'hémorragies du post-partum, qu'elle soit primaire ou secondaire, chez quatre patientes atteintes d'un type 3 [52]. Ces risques peuvent être prévenus par la réalisation d'accouchements peu traumatiques et par l'administration d'un traitement prophylactique si nécessaire [34].

Dans notre étude, nous avons constaté 42,8 % d'hémorragies (3/7). Deux hémorragies primaires et une hémorragie secondaire du post-partum malgré dans deux cas sur trois la présence d'un traitement prophylactique. Pour la patiente n'ayant pas reçu de prophylaxie, le taux de FVIII s'est avéré être inférieur à 50%, élément prédictif d'un accouchement hémorragique selon Conti *et al.* [44]. Le nombre de nos cas est cependant restreint pour une bonne interprétation statistique. Il apparaît tout de même clairement que les patientes ayant présenté des complications hémorragiques sont des femmes atteintes des sous-types 2A et 2N et du type 3, ce qui confirme le caractère souvent plus grave de ces types.

Notons qu'une hémorragie du post-partum peut être la première manifestation de la VWD [40]. Chez la patiente atteinte du sous-type 2A, le diagnostic de VWD, porté à la suite d'un bilan préopératoire perturbé lors de sa deuxième grossesse, aurait pu l'être suite à une hémorragie de la délivrance lors de son premier accouchement.

- Les hématomes périnéaux :

Les femmes atteintes de la VWD sont plus à risque de développer des hématomes périnéaux au niveau de l'épisiotomie [32, 40]. Dans leur étude, Kadir *et al.* [34] rapportent les cas de trois hématomes périnéaux dans 49 accouchements par voie basse dont deux associés à une extraction instrumentale par forceps. Son indication doit donc restée limitée, même si on note, dans de nombreuses études, sa pratique sans complication ultérieure [34, 41]. Toute épisiotomie ou déchirure périnéale devra bien entendu être suturée dans les plus brefs délais en raison du risque hémorragique.

Dans notre étude, sur les six accouchements par voie basse, quatre épisiotomies ont été réalisées dont deux chez des primipares. Nous avons relevé une complication hémorragique immédiate entraînant une perte sanguine de 820cc stoppée par la suture d'où l'importance de l'effectuer rapidement après la naissance. Aucune ne s'est compliquée d'un hématome.

- Le mode d'allaitement :

L'allaitement maternel est fortement conseillé car il permet le maintien de taux élevés de facteur VIII et VWF et diminue ainsi le risque hémorragique possible au retour de couches [1, 22].

Dans notre étude, quatre nouveau-nés sur sept ont été allaités. Il est important d'informer les femmes atteintes de cette maladie du bénéfice de l'allaitement et de les encourager.

- La contraception :

La contraception dans le post-partum fait appel dans la mesure du possible aux oestro-progestatifs. En effet, ils ont le pouvoir d'augmenter les taux de VWF [2, 21, 22, 41]. Cependant, ils ne peuvent être utilisés qu'en cas d'allaitement artificiel car il est bien connu que les œstrogènes passent dans le lait maternel.

Dans notre série, deux patientes ont bénéficié d'une contraception par oestro-progestatifs. Notons qu'une patiente, celle atteinte du type 1, n'a pas utilisé de contraceptif oestro-progestatif malgré une absence d'allaitement maternel et d'éventuelle autre contre-indication. Il semble donc que le choix de la contraception pour cette femme ait été indépendant de la notion de la VWD. Nous pouvons émettre l'hypothèse que cela ne lui ait pas été expliqué ou que cette patiente a refusé.

- Le diagnostic postnatal :

A la naissance, une ponction de sang au cordon peut être réalisée pour le diagnostic postnatal immédiat chez un nouveau-né à risque de VWD de type 3. Dans les autres cas, le diagnostic est plus difficile. En effet, les taux de facteurs chez les nouveaux nés sont augmentés, en raison du stress engendré par l'accouchement, et des résultats normaux peuvent masquer une VWD. Ils ne seront représentatifs de ceux de l'adulte qu'à seulement six mois. Les tests diagnostiques seront alors réalisés plus tard durant la première année de vie, ou avant toute procédure invasive, ou bien sûr en cas de syndrome hémorragique [2, 21, 34, 40]. Dans l'étude de Depret-Mosser [41], sur quatorze bilans complets de l'hémostase réalisés à un an, huit enfants sont atteints soit 57,1%.

De plus, tant que le statut de l'enfant vis-à-vis de la VWD n'est pas connu, les injections intramusculaires doivent être évitées : la vitamine K doit être prescrite per os [2, 4, 28, 34]. Kadir *et al.* [34] rapportent le cas d'un enfant ayant fait une hémorragie après une injection intramusculaire. Une VWD a été diagnostiquée par la suite chez cet enfant. Enfin, toute procédure invasive non indispensable doit être retardée comme notamment la circoncision [2, 4, 28, 34].

Dans notre étude, un diagnostic sur sang de cordon a été réalisé chez le nouveau né de la mère atteinte du type 3 révélant une VWD chez cet enfant. Celui-ci n'a présenté aucune

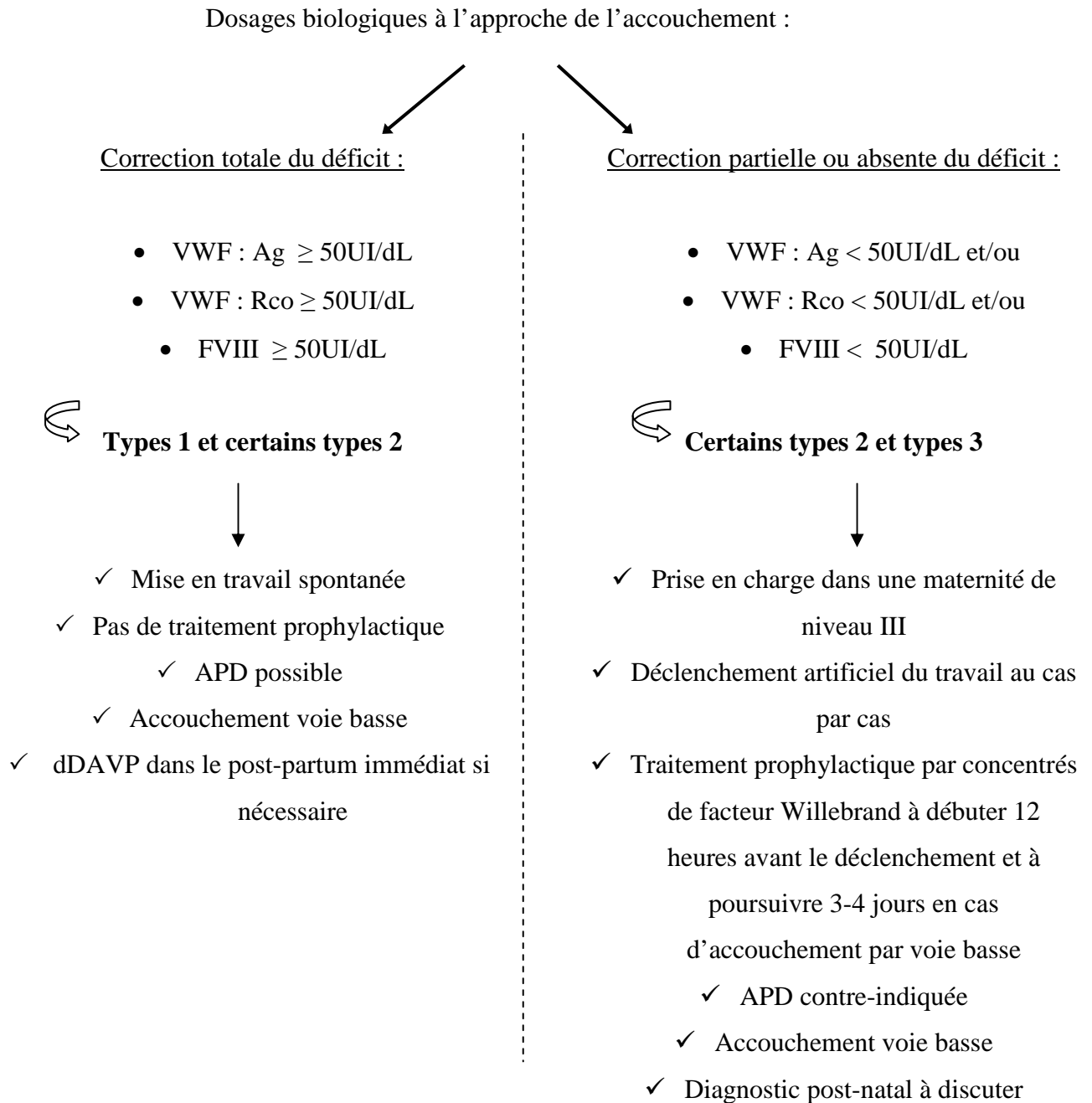
complication hémorragique néonatale contrairement à sa mère qui à présenté, rappelons-le, un hématome de la face interne de la cuisse à la naissance et une hémorragie ombilicale à cinq jours de vie. Dans la littérature, nous retrouvons le cas similaire d'hémorragie ombilicale dans l'étude de Kadir *et al.* [34]. Chediak *et al.* [24], quant à eux, rapportent un cas d'hématome du cuir chevelu chez un nouveau-né atteint d'un type 3.

Un diagnostic plus tardif de VWD à été porté chez le premier enfant de la patiente atteinte du sous-type 2B.

Aucun résultat n'a été retrouvé concernant la recherche de VWD effectuée chez le nouveau-né symptomatique à la naissance. Il s'agit de l'enfant dont la mère est atteinte du sous-type 2A. L'accouchement s'est réalisé par les voies naturelles sans aide instrumentale.

Au total, cela représente donc deux enfants sur sept chez qui le diagnostic de VWD à été porté. Toutefois, il faut prendre en compte, parmi les cinq enfants restants, les hypothèses suivantes : les résultats des tests effectués chez l'enfant présentant une symptomatologie clinique à la naissance, et non retrouvés, ont montré une atteinte de la pathologie ; les tests diagnostiques n'ont pas été effectués.

2.2 Recommandations pratiques :



Rappelons que la césarienne reste d'indication obstétricale. Si un traitement prophylactique est entrepris, il sera poursuivi plus ou moins longtemps selon les types. Dans les formes sévères, il peut être prolongé jusqu'à 8 jours.

Arbre décisionnel inspiré de : Rabiller C. Maladie de Willebrand et grossesse. Mémoire sage femme. Université de Nantes. 1998 [53].

2.3 Le rôle de la sage-femme :

Le rôle de la sage-femme au cours de la grossesse et du post-partum chez les femmes atteintes d'une VWD est loin d'être négligeable. La sage-femme a essentiellement un rôle d'information et de prévention dans la prise en charge de ces femmes et se mêle à l'étroite collaboration qui doit exister entre obstétricien, anesthésiste et hémostasien.

- Durant la grossesse :

La sage-femme doit connaître les principales caractéristiques de la VWD et demander durant l'interrogatoire le type de VWD dont la femme est atteinte.

Elle se doit d'informer la patiente des conséquences de la VWD sur la grossesse et de l'importance d'une surveillance pluridisciplinaire. Elle doit être capable de répondre aux interrogations de la femme. Cette dernière doit être préparée à un éventuel déclenchement artificiel du travail, à une éventuelle contre-indication à l'analgésie péridurale. Il sera alors abordé l'importance de la consultation d'anesthésie où des explications lui seront fournies quant à la possibilité de recourir à une analgésie obstétricale. Enfin, on discutera du rôle de la préparation à l'accouchement.

Il sera recherché pendant la grossesse tout signe hémorragique éventuel : métrorragies, saignement cutanéomuqueux etc... Une anémie sera également recherchée et un traitement martial sera prescrit au cas par cas.

La sage-femme avertira l'hémostasien de la grossesse de sa patiente. Il évaluera la nécessité d'une consultation avec lui pendant la grossesse. La sage-femme veillera à ce que des bilans d'hémostases comprenant les taux de FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo soit réalisés régulièrement durant la grossesse, devant toute procédure invasive et à l'approche de l'accouchement.

Elle recherchera une éventuelle indication à un diagnostic anté-natal.

- Durant le péri-partum :

La sage-femme s'occupera de prévenir l'obstétricien, l'anesthésiste et l'hémostasien lors de l'arrivée de la femme en salle de travail et lors de son accouchement.

Lors de l'accueil de la patiente, elle prendra connaissance de l'évolution de la pathologie au cours de la grossesse et notamment des dosages biologiques de FVIII,

VWF : Ag et VWF : RCo. Elle recherchera les modalités d'accouchement préalablement établies ainsi que la présence d'un éventuel protocole prophylactique rédigé par l'hémostasien.

Au cours du travail, elle accompagnera la femme dans la prise en charge de la douleur d'autant plus si une analgésie péridurale est contre-indiquée. Une alternative à l'analgésie péridurale sera alors proposée.

En prévention d'une hémorragie de la délivrance, des gestes simples seront réalisés comme la vérification de la carte de groupe sanguin de la patiente, la réalisation d'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) ainsi que la pratique d'une délivrance dirigée

Au moment de la délivrance, la sage-femme sera particulièrement vigilante aux risques hémorragiques. Si une épisiotomie a été réalisé ou si une déchirure s'est produite, elle réalisera une suture précoce.

En ce qui concerne le nouveau-né, un examen clinique soigneux sera réalisé à la recherche de signes cliniques hémorragiques (bosse séro-sanguine, céphalématome, ...). La sage-femme vérifiera si un diagnostic postnatal au cordon est indiqué. Enfin, elle s'assurera qu'aucune injection intramusculaire ne soit réalisée chez l'enfant.

- Durant le post-partum :

Dans le post-partum, la sage-femme sera attentive aux risques d'hémorragies primaires ou secondaires ainsi qu'aux risques d'hématomes périnéaux. Un bilan d'hémostase sera éventuellement réalisé à 48 heures de l'accouchement comprenant le FVIII, VWF : Ag et VWF : RCo.

L'allaitement maternel sera encouragé, dans le cas contraire, une contraception oestro-progestative sera débutée au 21^{ème} jour après l'accouchement.

La sage-femme informera la patiente du risque hémorragique au retour de couches.

Une consultation post-natale avec l'obstétricien et l'hémostasien sera envisagée au cas par cas.

CONCLUSION :

La VWD est la maladie hémorragique constitutionnelle la plus fréquente. Très hétérogène, son diagnostic peut parfois être difficile et demander des tests très spécialisés. La caractérisation du type et du sous type de la maladie est indispensable afin de guider le traitement des patientes mais aussi afin d'adapter notre prise en charge pendant la grossesse.

En effet, l'évolution de la pathologie pendant la grossesse et le post-partum varie selon le type de VWD. Les femmes présentant un type 1 voient leur taux de facteurs se normaliser pendant la grossesse. Pour les types 2, l'évolution est variable tandis que pour les types 3, aucune évolution n'est observée.

Cette extrême hétérogénéité ainsi que sa fréquence en imposent une parfaite connaissance, ce qui demande une collaboration étroite entre obstétriciens, anesthésistes, hémostatiques et pédiatres afin d'encadrer au mieux le risque hémorragique qu'elle engendre. Le rôle de la sage-femme, souvent première interlocutrice de la femme, est primordial et s'inscrit dans cette équipe multidisciplinaire.

La meilleure prise en charge pendant la grossesse et le post-partum reste d'anticiper les complications hémorragiques en surveillant les taux de facteurs de coagulation et en mettant en place un traitement prophylactique préalablement établi si ces taux restent inférieurs à 50 UI/dL. Un protocole de conduite à tenir en cas de complications devra également figurer dans le dossier de la patiente afin d'être accessible à tout moment et par tous le personnel soignant prenant en charge cette femme.

De nombreux auteurs ont publié sur les conséquences gynécologiques et obstétricales d'une VWD connue. D'autres ont étudié la prévalence de la VWD chez des femmes présentant des ménorragies. En revanche, aucune étude n'a été retrouvée sur la prévalence de la VWD chez les femmes présentant une hémorragie de la délivrance (les causes tonique, traumatique ou tissulaire étant exclues). C'est ce qui avait été débuté au CHU d'Angers. Il serait intéressant de reprendre ce travail, d'autant qu'une hémorragie de la délivrance peut, rappelons-le, représenter la première manifestation de la pathologie.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. *Encycl Méd-Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-021-A-50, 2001, 13p.
- [2] Fressinaud E, Meyer D. Maladie de Willebrand. *Encycl Méd-Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-A-50, 2008.
- [3] Fressinaud E. Maladie de Willebrand. In : *Hématologie clinique et biologique*. Vélizy-Villacoublay : Arnette ; 1998. 419-24.
- [4] Marrache D, Boyer-Neumann C, Mercier F. Maladie de Willebrand, grossesse et accouchement. *Le praticien en anesthésie-réanimation* 2004 ; 8-4 :287-91.
- [5] Encyclopédie Orphanet Grand Public. La maladie de Willebrand [consulté le 08-12-2009]. Disponible à partir de : URL : <http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Willebrand-FRfrPub3497.pdf>.
- [6] Vulgaris-médical. Willebrand (maladie de) [consulté le 08-12-2009]. Disponible à partir de : URL : <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/willebrand-maladie-de-4888.html>.
- [7] Société Française d'Hématologie. La maladie de Willebrand [consulté le 09-12-2009]. Disponible à partir de : URL : <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/MaladiedeWillebrand.pdf>.
- [8] Société Canadienne de l'Hémophilie. La maladie de von Willebrand [consulté le 08-12-2009]. Disponible à partir de : URL : <http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/la-maladie-de-von-willebrand/>.
- [9] Horellou MH, Conard J, Samana M. Allongement du temps de saignement. *Encycl Méd-Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 1-1170, 2001, 3p
- [10] Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351: 485-9.
- [11] De Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *Encycl Méd-Chir* (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 22-009-D-20, 2003.

- [12] Belluci S. Physiologie de l'hémostase primaire. *Encycl Méd-Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-05, 2002, 9p.
- [13] Drouet L. L'hémostase primaire et les tests qui l'explorent In : *hématologie*. Paris : Ellipses ; 1994 : 181-98.
- [14] Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. *Encycl Méd-Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-20, 2001, 7p.
- [15] Guillin MC. La coagulation et les tests qui l'explorent. In : *hématologie*. Paris : Ellipses ; 1994 : 199-213
- [16] Geurmazi S, Conard J, Samana MM, Dellagi K. maladie de Willebrand de type 2B et pseudomaladie de Willebrand de type 2B : à propos de trois observations. *Pathologie Biologie* 2006 ; 54 : 159-65.
- [17] Siguret V, Ribba AS, Meyer D. Diagnostic biologique de la maladie de Willebrand. *Ann de Biologie Clinique* [on line] 1997 ; 55-6 : 601-6 [consulté le 15-04-2009] Disponible à partir de : URL : <http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/print/e-docs/00/00/C6/9A/article.phtml>.
- [18] Elalamy I, Lucrubier C, Samana MM. Anomalies de l'hémostase et tests biologiques. *Encycl Méd-Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Angéiologie, 19-0610, 2000, 8p.
- [19] Commission de la transparence-Haute Autorité de Santé. Wilstart, poudres et solvants pour solution injectable [consulté le 13/01/2010]. Disponible à partir de : URL : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031519.pdf>
- [20] Commission de la transparence-Haute Autorité de Santé. Wilfactin 100UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable [consulté le 13/01/2010]. Disponible à partir de : URL : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031501.pdf>.
- [21] Cherkaoui S, Laaloui A, Faiz S, Benchemsi N. Maladie de von Willebrand et grossesse: à propos d'un cas. *Transfusion Clinique et Biologique* 2007 ; 14 : 474-80.
- [22] Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *Encycl Méd-Chir* (Elsevier SAS, Paris) Hématologie, 13-040-A-10, 2005.

- [23] Albert M. Coagulopathies congénitales et grossesse: à propos de 29 cas et revue de la littérature. Thèse : Gynécologie-obstétrique : Université d'Angers 2007 ; 1070.
- [24] Chediak JR, Alban GM, Maxey B. Von Willebrand's disease and pregnancy: management during delivery and outcome of offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 618-24.
- [25] Righini M, Gerber S, Hohlfeld P, de Moerloose P. Ménorragies, hyperménorrhées et anomalies de l'hémostase. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 28: 413-18.
- [26] Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004; 111: 734-40.
- [27] Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, et al. Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 630-6.
- [28] Demers C, Derzko C, David M, Douglas J. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 75-87.
- [29] Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, Brown SA, Cumming AM, Dolan GC et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10: 218-31.
- [30] Peter A, Kouides MD. Obstetric and gynaecological aspects of von Willebrand disease. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2001; 14-2: 381-99.
- [31] Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type 1 von Willebrand disease: results of patient survey. *Haemophilia* 2000; 6: 643-8.
- [32] James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1165-9.
- [33] Fournié A, Laffite A, Parant O, Ko-Kivok-Yun P. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. *Encycl. Méd-Chir* (Elsevier, Paris) Gynécologie/Obstétrique, 5-008-A-10, 1999, 8p.

- [34] Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 314-21.
- [35] Marrache D, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Roger-Christoph S, Benhamou D. Epidural analgesia for parturients with type 1 von Willebrand disease. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16: 231-5.
- [36] Castaman G, Bertocello K, Bernardi M, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in patients with homozygous or heterozygous R854Q type 2N von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 391-2.
- [37] Roqué H, Funai E, Lockwood CJ. Von Willebrand disease and pregnancy. *J of Maternal-Fetal Med* 2000; 9:257-66.
- [38] Rick ME, Williams SB, Sacher RA, McKeown LP. Thrombocytopenia associated with pregnancy in a patient with type IIB von willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 786-89.
- [39] David L, Hepner MD, Lawrence C, Tsen MD. Severe thrombocytopenia, type 2B von Willebrand disease and pregnancy. *Anesthesiology* 2004; 101: 1465-7.
- [40] Strong J. Von Willebrand disease and pregnancy. *Current Obstetrics and Gynaecology* 2006; 16:1-5.
- [41] Depret-Mosser S, Marey A, Parquet-Gernez A, Theeten G, Goudemand J, Codaccioni X, et al. Maladie de Willebrand et grossesse : à propos de 15 cas. *J Gynecol Biol Reprod* 1996 ; 25 : 405-10.
- [42] Caliezi C, Tsakiris DA, Behringer H, Kühne T, Marbet GA. Two consecutive pregnancies and deliveries in a patient with von Willebrand's disease type 3. *Haemophilia* 1998; 4: 845-9.
- [43] Pommier C, Perrin C, Dorne R, De Roissard JP, Arnould P. hémopéritoine et grossesse chez une patiente atteinte de la maladie de von Willebrand de type 3. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002 ; 21 : 436-9.
- [44] Conti M, Mari D, Conti E, Muggiasca ML, Mannucci PM. Pregnancy in women with different types of von Willebrand disease. *Obstet Gynecol* 1986; 68-2: 282-5.

- [45] Chi C, Shiltagh N, Kingman CE, Economides DL, Lee CA, Kadir RA. Identification and management of women with inherited bleeding disorders: a survey of obstetricians and gynaecologists in the United Kingdom. *Haemophilia* 2006; 12: 405-12.
- [46] Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; 7: 117-26.
- [47] Varughese J, Cohen AJ. Experience with epidural anaesthesia in pregnant women with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2007; 13: 730-3.
- [48] Milaskiewicz RM, Holdcroft A, Letsky E. Epidural anaesthesia and von Willebrand's disease. *Anaesthesia* 1990; 45: 462-4.
- [49] Jones BP, Bell EA, Maroof M. Epidural labor analgesia in a parturient with von Willebrand disease type IIA and severe preeclampsia. *Anesthesiology* 1999; 90: 1219-20.
- [50] Novoa L, Navarro Egea M, Vieito Amor M, Hernandez Iniesta J, Arxer A, Villalonga A. Obstetric analgesia and anesthesia with remifentanyl in a patient with von Willebrand disease. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50(5): 242-4.
- [51] Van Ham M, Van Dongen P, Mulder J. Maternal consequences of caesarean section. A retrospective study of intra-operative and postoperative maternal complications of caesarean section during a 10-year period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 1-6.
- [52] Le Foll G. Maladie de Willebrand : conduite à tenir au cours de la grossesse et dans le peri partum. A propos de quatre-vingt neuf cas dans huit centres hospitaliers de l'Ouest. Thèse : Med : Université de Caen 2009 ; 3008
- [53] Rabiller C. Maladie de Willebrand et grossesse. Mémoire sage femme. Université de Nantes 1998.

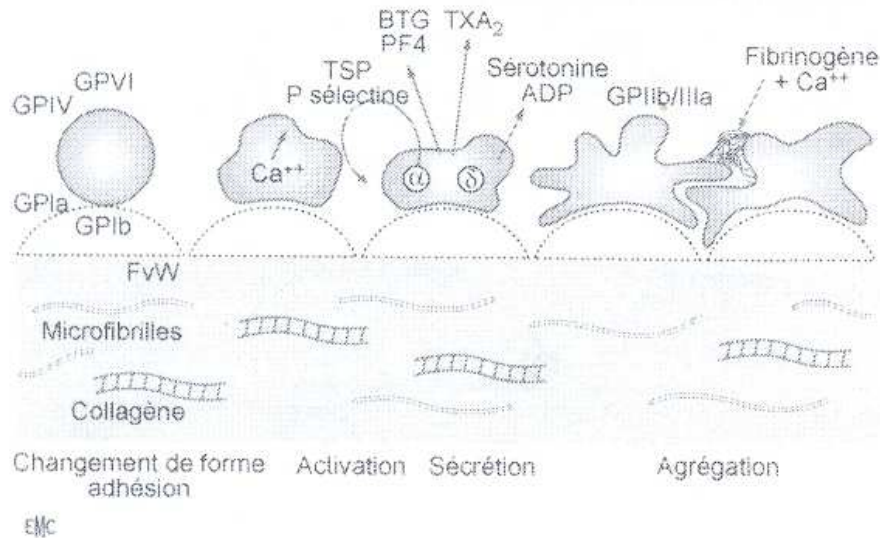
- Tableaux :

Tableau I : Classification, physiopathologie, mode de transmission et fréquence de la maladie de Willebrand.....	11
Tableau II: Tests de dépistage de routine et différents types de vWD.....	15
Tableau III : Tests spécifiques et différents types de vWD.....	17
Tableau IV : Tests spécialisés et différents types de VWD	19
Tableau V: Diagnostic biologique de la VWD: récapitulatif des tests.....	20
Tableau VI: Efficacité de la desmopressine dans les différents types de VWD.....	24
Tableau VII : Diagnostic de la maladie de Willebrand	30
Tableau VIII : Paramètres avant la grossesse.....	30
Tableau IX : Antécédents personnels hémorragiques	31
Tableau X : Paramètres pendant la grossesse (1)	32
Tableau XI : Paramètres pendant la grossesse (2).....	33
Tableau XII : Paramètres de l'accouchement	35
Tableau XIII : Type d'accouchement	36
Tableau XIV : Paramètres du post-partum (1)	38
Tableau XV : Paramètres du post-partum (2).....	39

- Figure :

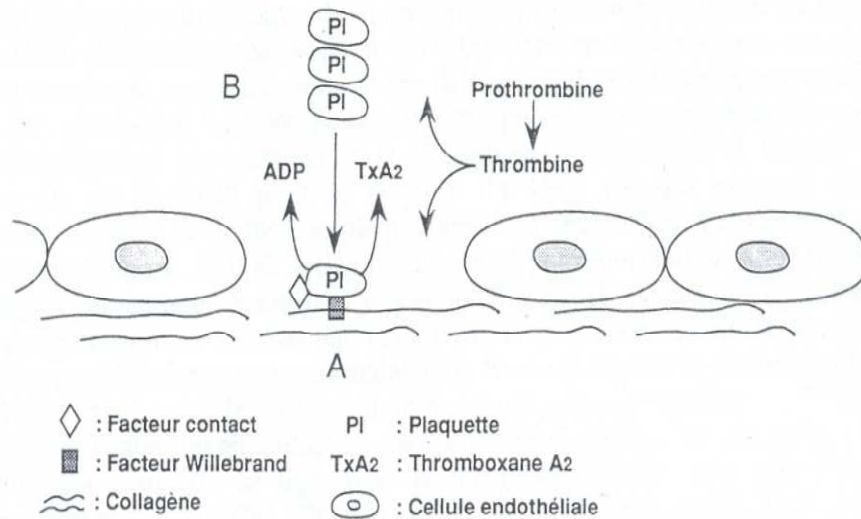
Figure 1: Distribution des multimères du facteur Von Willebrand (VWF) dans le plasma 18

Annexe 1: Schémas de l'hémostase primaire



4 Schéma synoptique de l'hémostase primaire. GP : glycoprotéine ; VWF : facteur von Willebrand ; TSP : thrombospondine ; β TG : β tathromboglobuline ; PF4 : facteur 4 plaquettaire ; TXA_2 : thromboxane A_2 ; ADP : acide adénosine diphosphate.

Source : Belluci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Encycl Méd-Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-05, 2002, 9p.

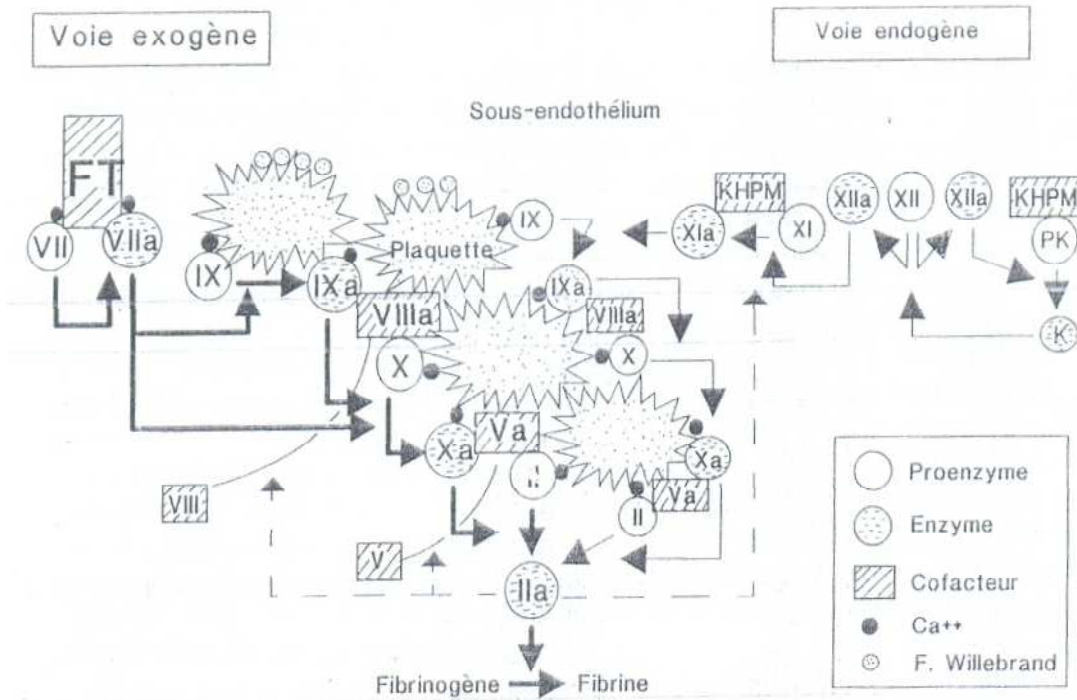


En cas de lésion endothéliale, les plaquettes entrent en contact avec le tissu conjonctif sous-endothélial exposé. Il y a adhérence, activation et recrutement des plaquettes circulantes.

Figure 1 – Interaction plaquettes - paroi vasculaire

Source : Drouet L. L'hémostase primaire et les tests qui l'explorent In : hématologie. Paris : Ellipses ; 1994 : 181-98.

Annexe 2: Schéma de l'hémostase secondaire



Un enchaînement de réactions enzymatiques transforme des proenzymes en enzymes en présence de cofacteurs protéiques. La vitesse est optimale lorsque les facteurs de coagulation sont fixés sur les phospholipides acides de la membrane plaquettaire par l'intermédiaire d'ions calcium. L'événement initial est l'exposition de facteur tissulaire (FT) qui déclenche la voie exogène. Plus accessoirement, la coagulation peut être initiée par le contact du facteur XII, du facteur XI, de la prékallikrène (PK) et du kinogène de haut poids moléculaire (KHPM) avec le sous-endothélium, déclenchant la voie endogène. L'aboutissement est la formation de thrombine (IIa) qui transforme le fibrinogène en fibrine. La thrombine amplifie sa propre formation en activant les plaquettes et les cofacteurs protéiques (V et VIII) indispensables à la cohésion des complexes d'activation. Elle active aussi le facteur XI, court-circuitant la phase contact de la coagulation et amplifiant la voie endogène de la coagulation. Le processus est ainsi consolidé.

Figure 1 – Représentation schématique de la coagulation plasmatique

Source : Guillin MC. La coagulation et les tests qui l'explorent. In : hématologie. Paris : Ellipses ; 1994 : 199-213

Annexe 3 : Paramètres étudiés

<p>La VWD avant la grossesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Age du diagnostic • Critères du diagnostic de départ <ul style="list-style-type: none"> • ATCD familiaux • ATCD personnels hémorragiques <ul style="list-style-type: none"> • ATCD chirurgicaux • ATCD transfusionnel • Premier bilan réalisé • Groupe sanguin/Rhésus <ul style="list-style-type: none"> • Type de VWD • Test au Minirin®
<p>La grossesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gestité/parité • Age au début de la grossesse • Symptomatologie clinique pendant la grossesse • Gestes invasifs réalisés pendant la grossesse <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic anténatal <ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Traitement curatif ou préventif de l'anémie • Bilan biologique pendant la grossesse • Protocole de prise en charge préétabli
<p>Le péri-partum et le post-partum</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terme • Mode d'entrée en travail • Traitement préventif de la VWD administré pendant le travail <ul style="list-style-type: none"> • Analgésie péridurale • Moyens de surveillance invasifs <ul style="list-style-type: none"> • Manœuvres obstétricales • Mode d'accouchement <ul style="list-style-type: none"> • Lésions périnéales • Mode de délivrance • Hémorragie primaire et/ou secondaire du post-partum • Traitement préventif ou curatif de la VWD dans le post-partum <ul style="list-style-type: none"> • Transfusion • Complications périnéales <ul style="list-style-type: none"> • Mode d'allaitement • Contraception • Bilan d'hémostase dans le post-partum (Delta Hb avant/ après) <ul style="list-style-type: none"> • Durée d'hospitalisation
<p>Les données néonatales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apgar • PH • Poids • Signes cliniques hémorragiques <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic post natal

Annexe 4 : Protocole prophylactique en vue d'une amniocentèse

Protocole prophylactique pour maladie de Willebrand type 2B : Amniocentèse

Me X

Poids : 58 Kg
FvWRCo 35 %, fvWAg 65 %, PFA >300/292, TS (Ii) 12', ratio RCo/Ag 0,54
TCA 1,10, ratio TCK 1,14, VIIIc 52%
test à la dDAVP 15/03/05 :

	T0	T 60'	T H6
TCK	33/29=1,14	27/29=0,93	31/29=1,07
TCA	36/35=1,03	29/35=0,83	35/35=1
VIIIc	52 %	172 %	66 %
RCo	39 %	163 %	65 %
Ag	67 %	140 %	120 %
PFA	>300/292	94/76	

Médecins intervenants : Dr. GILLARD – Dr. SENTILHES

Service : COG

Date programmée : mercredi 13/05/09

Protocole :

1 heure avant le geste, bilan d'hémostase (TP, TCA, fvWAg, fvWRCo, VIIIc, fib, NFS plaq) et injection de 0,3 à 0,4 µg/Kg de **Minirin® injectable** soit 20 µg (5 amp) en perfusion de 30' dans 50 cc de sérum physiologique ;

ne pas utiliser de dérivés salicylés ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

ne pas faire d'intra musculaire

si problème contacter le Dr Beurrier (02.41.35.54.53, par le 02.41.35.34.35 aux heures non ouvrables)

Destinataires :

Dr GILLARD – Dr SENTILHES : COG

Fax : 55789

Dr Ph BEURRIER 7/05/09



Annexe 5 : Protocole prophylactique en vue de l'accouchement chez la patiente atteinte du sous-type 2A de la maladie de Von Willebrand

**Protocole prophylactique maladie de von Willebrand sévère :
accouchement**

Me Y

TS (Ivy incision) : >18' ; fvWRCo 12% ; fvWAg 19%, PFA >300/>300
rTCA 0,94 à 1,25 ; VIIIc 24%
réponse DDAVP minime en 2002
pas d'élévation du facteur Willebrand pendant la grossesse

Poids habituel: 64 Kg

Médecins intervenants : Pr FOURNIE / Equipe d'anesthésiste COG

Service : COG CHU

Date programmée : terme prévu le 7/09/04

Protocole :

hospitalisation précoce au début du travail

Pas de modification accouchement par rapport à d'habitude excepté contre indication à l'anesthésie péridurale

prévenir Dr BEURRIER à son arrivée

Dès le début du travail, injection de Wilfactin® 46,8 UI/Kg soit 3000 UI en IVD lente 10 minutes, puis Exacyl® 1 amp IVD ;

1 heure après, bilan d'hémostase (NFS plaq, TCA, VIIIc, fvWRCo ou Ag dosages urgents, et si possible PFA : 3 tubes citratés à acheminer par coursier dans 60')

Poursuite Exacyl® 1 amp IVD/8h, Wilfactin® 60 UI/Kg soit 3000 UI à H12 avec juste avant, bilan d'hémostase (TCA, VIIIc, fvWRCo)

Prévenir Dr BEURRIER heure de la naissance et délivrance pour adapter injection en fonction

Poursuite Exacyl® 1 amp IVD/8h puis per os 1 amp buvable 3f/j jusqu'à J10 et Wilfactin® 3000 UI /12h jusqu'à H24

NFS plaq à H48 accouchement avec bilan hémostase (TCA, VIIIc, fvWRCo)

Pour l'enfant surveillance simple (bilan biologique TCA, VIIIc, fvWRCo qu'en cas de nécessité de bilan pour autre raison ou si problème)

ne pas utiliser de dérivés salicylés ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

ne pas faire d'injections intra musculaires

Destinataires :

Pr FOURNIE : gynécologue

anesthésistes COG CHU

Dr TERNISIEN : Laboratoire d'Hémostase

Me DANIEL : Pharmacie Centrale

Dr Ph BEURRIER 21/07/04



ABSTRACT :

Objective: Von Willebrand disease is the most common inherited bleeding disorder. It is defined by quantitative or qualitative abnormalities of Von Willebrand factor and is classified into three different types. Women with Von Willebrand's disease are at an increased risk of bleeding complications during pregnancy, peripartum and postpartum period. The aim of this work was to determine the impact of the pregnancy in women with Von Willebrand disease and conversely, to assess the obstetric outcome in these women. Moreover, this study was performed to define the role of the midwives in the management of these women

Population and methods: A retrospective study was performed to the CHU of Angers from January 2004 to December 2009. Twenty five women were included. Among them, we decided to study five (seven pregnancies). Results were confronted with those of the literature.

Results: Our study showed that the management of the pregnancy varies according to the type of Von Willebrand disease. There is a physiological increase in Von Willebrand factor levels during pregnancy but this increase depends on the variant of Von Willebrand disease. Indeed, we observe a sufficient increase rates in types 1, variable in types 2 and absent in types 3. The use of epidural anaesthesia in women with Von Willebrand disease depends closely on these rates. In our study, only one epidural anaesthesia was performed in a parturient with type 1 Von Willebrand disease. Moreover, we showed an increased risk of hemorrhagic complications in the peripartum period. In our study, we reported 42, 8% of primary or secondary postpartum haemorrhage.

Discussion and conclusions: The review of the literature confirms our results and insists on the need for close collaboration between obstetricians, anaesthesiologists and hematologists. The midwife is involved in this close collaboration. The rates of factors must be controlled regularly during the pregnancy and a written protocol of management must be enclosed in the patient's notes by indicating if a prophylactic treatment is useful.

Keywords: Von Willebrand disease, Von Willebrand factor, pregnancy.

RESUME :

Objectifs : La maladie de Willebrand est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles chez la femme. Elle se définit par un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur Willebrand et se compose de trois grands types. La grossesse, l'accouchement et le post-partum représente des périodes à risque hémorragique. Le but de notre travail a été de déterminer l'impact de la grossesse sur cette pathologie et inversement, les risques que cette dernière engendre pendant une telle période. De plus, nous avons voulu définir le rôle de la sage-femme dans la prise en charge de ces femmes.

Patientes et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective au CHU d'Angers de Janvier 2004 à Décembre 2009. Vingt cinq femmes ont été incluses. Parmi elles, nous avons décidé d'en étudier cinq soit sept grossesses. Nous avons ensuite confronté nos résultats à ceux de la littérature.

Résultats : Notre étude a montré que la prise en charge de la grossesse varie en fonction du type de maladie de Willebrand dont la femme est atteinte. Il y a une augmentation physiologique des taux de facteurs Willebrand pendant la grossesse mais cette augmentation dépend du type de maladie de Willebrand. En effet, on observe une augmentation suffisante dans les types 1, variable dans les types 2 et absente dans les types 3. La prise en charge anesthésique de ces femmes dépend également étroitement de ces taux. Dans notre étude, une seule analgésie péridurale a été réalisée chez la patiente atteinte du type 1. De plus, nous avons montré un risque accru de complications hémorragiques dans le péri-partum. En effet, nous avons observé 42,8% d'hémorragies primaires ou secondaires du post-partum.

Discussion et conclusions : La revue de la littérature confirme nos résultats et insiste sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire de ces femmes à adapter au cas par cas. La sage femme se mêle à cette étroite collaboration. Les taux de facteurs doivent être contrôlés régulièrement au cours de la grossesse et un protocole écrit de gestion doit apparaître dans le dossier en indiquant si un traitement prophylactique est utile.

Mots-clés : Maladie de Von Willebrand, facteur Von Willebrand, grossesse.